

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 144
2005, č. 1, s.1-72
CLC EAL 144 (1)
1-72 (2005)

INDEXED IN:
EMBASE/Excerpta Medica
MEDLINE/Index Medicus
BIOLOGICAL ABSTRACTS
CHEMICAL ABSTRACTS
Excerptováno v Bibliographia
medica čechoslovaca

ROČNÍK 144 / 2005, č. 1

VEDOUcí REDAKTOR

*Doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2*

REDAKČNÍ RADA

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

*Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
ÚVN, 169 02 Praha 6*

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

*Prof. MUDr. Evžen Čech, DrSc.
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN
Apolinářská 18, 128 08 Praha 2*

*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 11200, 169 02 Praha 6*

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

*Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství LF MU
Joštova 10, 662 43 Brno*

*Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
Pospíšilova 13, 500 05 Hradec Králové*

*MUDr. Pavel Jerie
Leymenstrasse 49
ČH 4153 Reinach, BL 1
Švýcarsko*

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

*Doc. MUDr. Josef Kopecký, DrSc.
Zdravotně sociální fakulta Ostravské univerzity
Syllabova 19, 703 00 Ostrava - Zábřeh*

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

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

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

*Prof. Alexandr Schinger, M.D.
Mayo Clinic, Hypertension W-9
Rochester, Minnesota 55905, USA*

*Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
500 05 Hradec Králové*

*Prof. MUDr. Martin Vízek, CSc.
Ústav patologické fyziologie 2. LF UK
Plzeňská 130/221, 150 00 Praha 5*

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

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

KONZULTANTI

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

*Prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.
I. chirurgická 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*

OBSAH

Úvodník	3	Kazuistika	
Aktuální téma		<i>Husová L., Múčková K., Kroupa R., Dastych M. jr., Šenkyřík M.:</i>	
<i>Jerie P.:</i> VIOXX odepán – a co dál? COX-2 inhibitory		Akutní nekroza jícnu	48
a kardiovaskulární onemocnění	4	Speciální sdělení	
Přehledové články		<i>Nešpor K.:</i> Pohybová cvičení a jóga v prevenci a léčbě závislosti ..	53
<i>Hubáček J. A., Weichetová M.:</i> Genetická determinace osteoporózy ..	5	Dějiny lékařství	
<i>Komentář Palička V.</i>	9	<i>Puchmayer V.:</i> Pohled do historie angiologie ve střední Evropě	56
<i>Pospíšilová Š., Mayer J.:</i> DNA čipy - moderní metodika analýzy		<i>Fischel M.:</i> Albert Schweitzer a dnešek	61
diferenciální genové exprese a její význam pro diagnostiku		Diskuzní příspěvky	
a léčbu nádorových onemocnění	11	<i>Hájek M.:</i> Několik poznámek o příspěvcích lékařů	
<i>Komentář Brdička R.</i>	18	do odborného tisku	64
<i>Smrčka M., Fadrus P., Neuman E., Gál R.:</i> Použití mírné hypotermie		<i>Seifert B.:</i> Příspěvek k diskuzi o praktickém lékařství	
v neurochirurgii	19	na lékařských fakultách	65
<i>Komentář Zvěřina E.</i>	23	Sjezdy	66, 67
<i>Kuneš P.:</i> C-reaktivní protein v patogenezi aterosklerózy: přednosti		Zprávy	24, 68
a úskalí „Mohučské hypotézy“	25	Osobní zprávy	69
<i>Moravcová J., Brdička R.:</i> Deset let molekulárního monitorování		Knihy	63
chronické myeloidní leukémie metodou kvantitativní RT-PCR ..	32	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	70
Původní práce		Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty	
<i>Kettner J., Pirk J., Netuka I., Březina A., Říha H., Malý J., Mašin J.:</i>		<i>Hlaváčková L., Bartůněk P.:</i> Několik slov úvodem k novému seriálu ..	72
Použití mechanické srdeční podpory – první zkušenosti v České		<i>Řihová M.:</i> Mistr Albík z Uničova	72
republice	38		
<i>Komentář Linhart A.</i>	42		
<i>Jehlička P., Mayer O. jr.:</i> Pilotní studie nové možnosti neinvazivního			
hodnocení dysfunkce endotelu pomocí analýzy charakteru			
postokluzního průtoku a. brachialis	43		
<i>Komentář Bultas J.</i>	46		

CONTENTS

(No. 1, 21th Januar 2005) Journal of Czech Physicians

Editorial	3	Case Reports	
Topic		<i>Husová L., Múčková K., Kroupa R., Dastych M. jr., Šenkyřík M.:</i>	
<i>Jerie P.:</i> VIOXX Depreciated – and What Next? COX-2 Inhibitors		Acute Oesophageal Necrosis	48
and Cardiovascular Diseases	4	Special Articles	
Review Articles		<i>Nešpor K.:</i> Physical Exercise and Yoga in Prevention and Treatment	
<i>Hubáček J. A., Weichetová M.:</i> Genetic Determinants		of Addictive Diseases	53
of Osteoporosis	5	History of Medicine	
<i>Commentary Palička V.</i>	9	<i>Puchmayer V.:</i> A Glance into History of Angiology	
<i>Pospíšilová Š., Mayer J.:</i> DNA Microarrays – A Modern Method for		in Central Europe	56
Differential Gene Expression Analysis and its Significance		<i>Fischel M.:</i> Albert Schweitzer Nowadays	61
for Cancer Diagnostics and Therapy	11	Discussion	
<i>Commentary Brdička R.</i>	18	<i>Hájek M.:</i> Some Remarks to Contributions of Medical Doctors in	
<i>Smrčka M., Fadrus P., Neuman E., Gál R.:</i> The Use of Moderate		Professional Journals	64
Hypothermia in Neurosurgery	19	<i>Seifert B.:</i> Contribution to the Discussion on the General Medicine	
<i>Commentary Zvěřina E.</i>	23	Program at Medical Faculties	65
<i>Kuneš P.:</i> C-reactive Protein in the Pathogenesis of Atherosclerosis:		Congresses	66, 67
Advantage and Pitfalls of the „Mainz Hypothesis“	25	News	24, 68
<i>Moravcová J., Brdička R.:</i> Ten Years of Molecular Monitoring of Chronic		Personal News	69
Myeloid Leukemia by Quantitative RT-PCR	32	Books	63
Original Articles		Instruction to Authors	70
<i>Kettner J., Pirk J., Netuka I., Březina A., Říha H., Malý J., Mašin J.:</i>		The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty	
Mechanical Cardiac Support – The First Use in Czech Republic		<i>Hlaváčková L., Bartůněk P.:</i> Introduction to the New Serial	72
<i>Commentary Linhart A.</i>	42	<i>Řihová M.:</i> Mistr Albík z Uničova	72
<i>Jehlička P., Mayer O. jr.:</i> Pilot Study of the Noninvasive Assessment			
of Endothelial Dysfunction by Post-occlusion Dopplerometry			
Velocity Curves Analysis in Arteria Brachialis	43		
<i>Commentary Bultas J.</i>	46		

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2005

ČASOPIS LÉKARŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5.

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, ve Slovenské republice Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, Vajnorská 137, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3, tel.: 00421/244 458 821, 244 442 773, fax: 00421/244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých i zahraničních předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,

Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,

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

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.

Rukopis byl předán do výroby dne 8. 11. 2004. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich 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 jedině inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelských oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis Praha spol. s r.o.,

Nikoly Vapcarova 3271, 143 00 Praha 4, tel.: 284 818 342–3, fax: 284 820 956, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Vážení čtenáři, milé kolegyně a kolegové,

v tomto čase a na tomto místě bývá ustáleným zvykem bilancovat uplynulý rok v kontextu redakčních aktivit. Je to období hodnocení, sebekritiky, reflexí všeho druhu, ale současně i čas nových předsevzetí a plánů směřujících k optimalizaci redakční práce s jediným cílem – čestně obstát v konkurenci nepřehledného množství českých lékařských periodik, nezpronevřit se zavazující tradici, nepodlehnout tlaku kategorického imperativu tržních mechanismů a naše čtenáře seznamovat nejen s aktuálními informacemi napříč hlavními lékařskými obory, ale v míře nemenší zprostředkovat výsledky domácích vědeckých aktivit, především v oblasti klinického výzkumu.

Naši čtenáři i autoři vědí, že kvalitu publikovaných příspěvků již druhým rokem garantuje zdvojené recenzní řízení, opírající se o stanoviska předních odborníků, kteří přijali naši nabídku k trvalé spolupráci.

Považuji za čest, že můžeme prezentovat často pozoruhodné výsledky domácího výzkumu zvláště z oborů, které v poslední době dosahují mimořádných úspěchů. Mám na mysli především oblast molekulární biologie ve všech segmentech včetně klinických výstupů a rovněž oblast hematonekologie. Na druhé straně musím připustit určitou asymetrii v prezentaci některých oborů. Jsou skutečnosti, které je obtížné čelit u vědomí toho, že některé z nich vydávají celou řadu úzce specializovaných periodik, a to ve většině případů velmi dobré úrovně.

Vzhledem k „věčnému“ problému financování sektoru veřejného zdravotnictví jsme v minulém ročníku otevřeli na stránkách časopisu diskuzi na téma „Zdraví a peníze“. Její značný ohlas nás přivedl k myšlence navázat na tradici seminářů ČLČ, kterou jsme zahájili v roce 2003 odpolednem věnovaným jinému aktuálnímu problému, totiž „Současnosti a budoucnosti českých lékařských časopisů“, které rovněž navazovalo na seriál příspěvků dříve publikovaných na našich stránkách. V úterý 16. listopadu 2004 se uskutečnil v Lékařském domě seminář, kde vystoupila řada předních lékařů, ekonomů a politiků. Výsledky tohoto setkání budou uveřejněny v průběhu tohoto ročníku na stránkách Časopisu lékařů českých. Další diskuze byla zaměřena na některé problémy spojené s výchovou a postavením praktických lékařů, která přesahuje do tohoto ročníku, a nelze proto vyloučit, že bude dalším diskuzním tématem pro Lékařský dům v roce 2005.

V průběhu roku 2004 jsme čtenáře seznámili formou zvláštní barevné přílohy s některými mimořádně zajímavými exponáty Zdravotnického muzea, z nichž poslední byl zveřejněn v prosincovém čísle. Od tohoto čísla budeme po dobu 24 měsíců přinášet v každém čísle stručné odborné curriculum a portréty významných lékařů a badatelů, kteří prošli v průběhu profesního života pražskou lékařskou fakultou. Výběr těchto významných osobností vzešel z návrhů členů redakční rady a byl korigován, resp. doplněn historiky lékařství z Ústavu dějin lékařství a jazyků I. LF UK v Praze.

Považuji za nutné vyjádřit se i k ekonomické situaci časopisu. Byť se stav do jisté míry v posledním roce zlepšil, deficit finančních prostředků trvá. Z tohoto důvodu se redakční rada rozhodla zplatnit publikaci článků s dedikací grantového a jinak finančně dotovaného výzkumu. Podrobnosti jsou uvedeny na zvláštním místě v tomto čísle a současně byly v tomto duchu aktualizovány „Pokyny pro autory“. Vzhledem k vysokému podílu takto označovaných publikačních výstupů grantových a jiných studií lze předpokládat vylepšení platební situace časopisu, aniž to bude limitem pro ostatní autory.

Závěrem bych rád jménem svým, jménem celého redakčního týmu a členů redakční rady poděkoval našim čtenářům, autorům a všem spolupracovníkům za přízeň i zájem a popřál vše dobré v nastávajícím novém roce 2005.



AKTUÁLNÍ TÉMA

VIOXX odepsán – a co dál? COX-2 inhibitory a kardiovaskulární onemocnění

Jerie P.

Ve čtvrtek 30. září 2004 ohlásil americký farmaceutický koncern MERCK Co, že stahuje z trhu VIOXX (rofecoxib), inhibitor cyklooxygenázy-2 (COX-2), schválený rozhodnutím FDA z 21. května 1999 k symptomatické léčbě chronických kloubních zánětů. Jako analgetikum byl indikován též ke krátkodobému použití při zubních a ortopedických operacích u dospělých pacientů. Jeho hlavní výhodou měla být větší bezpečnost a lepší snášenlivost ve srovnání s ibuprofenem, diclofenacem a naproxenem, zejména pokud jde o gastrointestinální obtíže včetně krvácení. Kompletní rozbor výsledků studie na 8076 pacientech byl však uveřejněn teprve v roce 2001 (1, 2): Zde už bylo vysloveno podezření, že podávání VIOXXu je spojeno se zvýšeným rizikem koronárních i mozkových cévních příhod a byla doporučena studie zaměřená výhradně k objasnění této otázky. Tato studie však provedena nebyla. MERCK naopak – počínaje 22. květnem 2001 – začal vydávat tisková prohlášení potvrzující kardiovaskulární bezpečnost VIOXXu, velmi agresivně inzeroval a publikoval články firemních odborníků a jejich poradců, zdůrazňující bezpečnost léku u kardiaků; pořádal též cíleně „doškolovací“ semináře.

Na sklonku léta 2004 byla vyhodnocena data studie APPROVE (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX), která měla prokázat preventivní/ochranný účinek VIOXXu na karcinom tlustého střeva (3). Byl nalezen signifikantně zvýšený výskyt (faktor 3,9) závažných trombotických příhod koronárních a mozkových po uplynutí jednoho roku při dávce 25 mg VIOXXu denně ve srovnání s placebem. Též ve studiích s dalšími novými COX-2 inhibitory (valdecoxib a lumiracoxib i parecoxib) byl nalezen vyšší výskyt cévních komplikací (3). Půjde tedy nyní o pečlivé vyhodnocení výsledků těchto studií – včetně dávkování a lékových kombinací – aby se objasnilo, zda u COX-2 inhibitorů („coxibs“) nejde o účinek, vyjádřený u všech látek této třídy, tedy o class effect. A celá farmakologická hypotéza, založená na předpokládaném rozdílu mezi COX-1 a COX-2 inhibitory, pokud jde o jejich účinek na prostaglandiny, musí být revidována, stejně jako otázka větší bezpečnosti coxibů oproti ostatním NSAID, především ibuprofenu, diclofenacu a naproxenu. Pokud jde o původní předpoklad jejich kardiovaskulární bezpečnosti – chybějící či menší účinek na retenci natria a vody – ukázalo se u VIOXXu již na počátku, že neplatí (2, 3). A retenční účinek pyrazolonových derivátů, často vedoucí ke kritickým stavům u pacientů se srdečním selháním a zaviňující snížený efekt antihypertenziv, je dávno znám (4); byl ovšem přehlížen a cíleně zamlčován. Další otázka, která musí být systematicky vyřešena, je **interakce s aspirinem** (4, 5). Pacientů, kteří užívají aspirin a analgetika z řady NSAID, je zřejmě daleko více, než se odhaduje, protože obojí lze koupit bez receptu (5).

Pád VIOXXu je hodnocen jako selhání výrobce i registračních úřadů, konkrétně FDA, k němuž po zkušenostech se statinem Lipobay (Bayer) a antihypertenzivem mibefradilem (Posicor Roche) nemusilo a nemělo dojít. Poukazuje se především na to, že nežádoucí účinky byly známy, nebyly však adekvátně deklarovány. Také v průběhu posledních let nebyla hlášením komplikací věnována náležitá pozornost. Způsob, jakým byl VIOXX stažen z trhu,

způsobil první šok: V pátek, 1. října ráno odmítly lékárny VIOXX prodat a nabídl za vrácené tablety náhradní lék (na účet fy Merck). Když pak bylo vysloveno podezření, že nejde jen o účinek rofecoxibu, nýbrž o efekt společný všem COX-2 inhibitorům (6), dochází k šíření další šokové vlny: Vzniká nedůvěra i k Celebrexu a hlavně k nově vyvíjeným látkám Arcoxia (Merck) a Bextra (Pfizer) i Prexige (Novartis). Posledně jmenovaný COX-2 inhibitor, lumiracoxib, byl předmětem diskuze na Evropském gastroenterologickém týdnu v Praze (5). Prof. M. Doherty jej označil za možného nástupce antirevmatických látek této řady za předpokladu, že se budou podávat menší dávky než ve studii TARGET, kde při vyšším dávkování došlo ke zvýšení hodnot jaterních testů. Doherty se též domnívá, že zvýšená GI-toxicita Prestige v této studii byla zaviněna současným podáváním s aspirinem a dodává, že „75 % pacientů léčených NSAID aspirin nebere“. Tento údaj je ovšem nedoložený a obávám se, že mylný.

Důvěra v COX-2 inhibitory byla nesporně otřesena, důvěra v registrační autority též a navíc byly zpochybněny výsledky klinických studií; v důsledku toho stoupá nedůvěra k těm, kteří tyto studie plánovali, prováděli a vyhodnocovali (6). Poté, co byla zjištěna frekvence komplikací ve studii APPROVe, bylo jednoduché vypočítat jejich výskyt za dobu preskripce VIOXXu od roku 1999 dodnes. Odhaduje se na 640 000 celosvětově a téměř 28 000 v Německu. První individuální i skupinové žaloby byly již podány. A finanční ztráta je nesmírná.

Důležitá rozhodující otázka, zda jde o efekt všech COX-2 inhibitorů, tedy o class-effect, a v čem spočívá, zůstává otevřena. Je naprosto nutné, aby o výskytu a příčině vedlejších účinků a komplikací byla získána dokonalá evidence. Nezapomeňme, že chybění takové evidence neznamená evidenci chybění efektu, o který jde.

LITERATURA

1. **Bombardier, C., Lame, L., Reicin, A. et al.** for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, s. 1520-1528.
2. **Mukherjee, D., Nissen, S. T., Topol, E. J.:** Risk of cardiovascular events associated with COX-2 inhibitors. *JAMA*, 2001, 286, s. 954-959.
3. **Fitzgerald, G. A.:** Coxibs and Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 1709-1710.
4. **Jerie, P.:** Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*, 2003, 361, s. 1559.
5. **Anonymous:** Prestige TARGET data on show at GT meeting. *SCRIP*, 2004, No 2992, s. 18.
6. **Topol, E. J.:** Reiling the Public Health – Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 1707-1709.

MUDr. Pavel Jerie
4153 Reinach/Bl, Leymenstrasse 49
Švýcarsko
fax: 0041 617 110 443

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Genetická determinace osteoporózy

Hubáček J. A., ¹Weichetová M.
Institut klinické a experimentální medicíny, Praha
¹III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Osteoporóza je chronické progresivní onemocnění, při kterém kostní resorpce převažuje nad kostní tvorbou, což vede ke snížení kostní hmoty, k poruše kostní mikroarchitektury a následně ke snížení pevnosti kostí a vyššímu riziku zlomenin. Postihuje především ženy po menopauze, ale ohroženi jsou i starší muži. Ačkoli je osteoporóza ovlivněna řadou vnějších faktorů (hlavně dietou a fyzickou aktivitou), analýzy výsledků studií s různým designem (populační, rodinné, i asociační studie) ukázaly, že riziko vzniku osteoporózy a osteoporotických fraktur je významně podmíněno i geneticky. Vztah mezi genetikou a osteoporózou však dosud není detailně objasněn. Z dosud publikovaných výsledků je ale jasné, že i když existují vzácné mutace některých genů způsobující osteoporózu, osteoporóza je především otázkou polygenní, tzn., že je ovlivněna běžnými variantami (polymorfizmy) několika různých genů. Mezi geny sledované ve spojitosti s osteoporózou patří například geny pro receptor vitamínu D, estrogen receptor α , kolagen typu I $\alpha 1$, transformační růstový faktor β -1 a celá řada dalších. Tato práce shrnuje přehlednou formou současné znalosti o genetické determinaci osteoporózy.

Klíčová slova: dědičnost, polymorfismus, mutace, osteoporóza.

SUMMARY

Hubáček J. A., Weichetová M.: Genetic Determinants of Osteoporosis

Osteoporosis is a chronic progressive disease, characterized by higher bone resorption than bone mass accumulation. This leads to reduction of the bone mass, to microarchitectural deterioration of the bone tissue and to the increased risk of bone fracture. Osteoporosis affects predominately postmenopausal females, but it is also diagnosed at elderly males. Although osteoporosis is influenced by various environmental factors (mainly by dietary habits and physical activity), analysis of results obtained from studies with different designs (population-, family-, association- studies) confirmed, that risk of osteoporosis development and risk of osteoporotic fractures are significantly influenced by genetic predispositions. The genetic determination of osteoporosis is not yet completely understood. However, it is clear, that although there are mutations in some genes causing rare form of osteoporosis, osteoporosis is a polygenic disease - it is influenced by common variants (polymorphisms) of several different genes. For example genes for vitamin D receptor, estrogen receptor α , collagen type I $\alpha 1$, transforming growth factor β -1 and some others are indicated to play a role in genetic determination of osteoporosis. In this review we summarize our recent knowledge about the genetic determination of osteoporosis.

Key words: inheritance, polymorphisms, mutation, osteoporosis.

Hu.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 5-9.

Počet nemocných s osteoporózou se v České republice odhaduje na 600 000 (1). Incidence této choroby se zvyšuje s věkem a po 80. roce věku je její výskyt vyrovnaný u obou pohlaví. U žen se choroba rozvíjí mnohem dříve vzhledem ke změnám kostního metabolismu v důsledku poklesu tvorby pohlavních hormonů po menopauze (1).

Ačkoli je zřejmé, že na vznik osteoporózy a osteoporotických zlomenin mají vliv některé vnější faktory (např. fyzická aktivita, pohybová koordinace, kouření, věk a dietní zvyklosti) (2, 3), z celé řady studií je jasné, že genetické předpoklady hrají v determinaci osteoporózy majoritní podíl (4).

Tato práce shrnuje dosud sledované genetické varianty, které se mohou uplatnit při vzniku osteoporózy.

jeví se až zlomeninou po nepřiměřeně malém traumatu. Většinou se jedná o zlomeninu distálního předloktí (Collesovu zlomeninu), krčku femoru nebo zlomeninu (kompresi) obratle. Nově vzniklá komprese obratle se obvykle projeví jako silná akutní bolest v zádech, ale může se také manifestovat pouze jako náhlé zhoršení již přítomných chronických bolestí zad a nemusí tak být klinicky rozpoznána. Fraktury obratlů, které se mohou opakovat, přispívají k chronickým bolestem zad, zvýraznění hrudní kyfózy a snižování výšky pacienta. Osteoporotické zlomeniny výrazně zhoršují kvalitu života pacientů. Zlomenina krčku femoru má navíc vysoké náklady na léčbu a může mít i letální následky (1).

KLINICKÝ OBRAZ OSTEOPORÓZY

Osteoporóza je chronické progresivní onemocnění, při kterém kostní resorpce převažuje nad kostní tvorbou, což vede ke snížení kostní hmoty a poruše kostní mikroarchitektury a následně ke snížení pevnosti kostí a vyššímu riziku zlomenin (5). Jedná se o onemocnění, které dlouhá léta probíhá asymptoticky a pro-

DIAGNOSTIKA

V současné době se k vyhledávání rizikových pacientů používá stanovení hustoty kostního minerálu (bone mineral density – BMD) pomocí rentgenové či ultrazvukové denzitometrie a měření rychlosti úbytku kostní hmoty stanovením kostních markerů, (např. osteokalcin, kostní alkalická fosfatáza, osteoklastická kyselá fosfatáza, C- nebo N-telopeptid kolagenu typu I, prokolagen I N-termi-

nální peptid a některé další). Tato vyšetření však nejsou zcela dostatečná. Proto se v poslední době vynakládá velké úsilí při vyhledávání vhodných genetických markerů (6, 7), které by umožnily včasné rozpoznání jedinců s vysokým rizikem osteoporózy a pomohly tak k účinné prevenci tohoto onemocnění.

Monogenní formy osteoporózy

Monogenní formy osteoporózy (způsobené jedinou mutací v jediném genu), ačkoli klinicky zajímavé, se vyskytují v populaci velice zřídka (ve frekvencích obvykle menších než 1:1000) a nemají proto v epidemiologii osteoporózy velký význam. Jedná se například o mutace v genech pro kolagen I alfa 1 a kolagen I alfa 2, které mohou způsobit osteogenesis imperfecta (8), onemocnění projevující se četnými zlomeninami a řadou dalších příznaků s různým stupněm závažnosti (hluchota, modré skléry, poškození zubů, skolióza, skeletální deformity až těžké neonatální malformace). Jiným příkladem může být osteoporosis pseudoglioma syndrom, který je způsoben mutací genu pro LDL receptor related protein 5 (9).

Polygenní osteoporóza

Při studiu dědičnosti polygenních chorob, tedy i osteoporózy, se užívají dva rozdílné přístupy. První přístup sleduje genom (kompletní genetickou informaci) jako celek. Na základě rodinných studií a studií na dvojčatech se hledá souvislost mezi rozložením nespecifických polymorfních markerů v genomu a onemocněním. Cílem těchto studií je nalézt úseky na chromozómech (a později podrobnou analýzou geny v těchto úsecích ležící), které jsou za osteoporózu (determinaci BMD nebo jiné aspekty kvality kosti) zodpovědné. Výhodou tohoto přístupu je, že může odhalit i takové geny, které nezapadají do současných modelů o patofyziologii onemocnění. Je to však přístup časově i finančně velmi náročný. Nicméně bylo tak nalezeno několik úseků, u nichž se předpokládá vztah k osteoporóze. Jedná se o úseky na chromozómech 1 (1p36 a 1q21–23), 2 (2p23–24 a 2p21), 3 (3q34), 4 (4q32–34), 5 (5q33–35), 6 (6p11–12) a 11 (11q12–13) (10, 11). Jediným genem, který však byl dosud identifikován v těchto intervalech a prokazatelně souvisí s osteoporózou, je gen pro LDL-receptor related protein 5 (viz odstavec monogenní formy osteoporózy). Ve vztahu k polygenní osteoporóze však tento gen dosud sledován nebyl.

Druhý, častěji užívaný přístup vychází z podrobné analýzy jednoho určitého „kandidátního“ genu, u kterého se na základě současných znalostí patofyziologie předpokládá přičinná souvislost s onemocněním. Prakticky ve všech těchto kandidátních genech se vyskytují polymorfizmy – běžné varianty (dle definice s frekvencí výskytu alespoň 1 %) reprezentované především záměnami jednotlivých nukleotidů (SNP – single nucleotide polymorphisms). Polymorfizmy však neznamenají nutně podmíněnost nějakého onemocnění. Jsou jen výrazem individuální genetické rozmanitosti a mohou ve svých důsledcích predisponovat k výskytu některých onemocnění.

Některé záměny mohou mít za následek ovlivnění koncentrace daného proteinu či ovlivnit aminokyselinové složení, které je důležité pro funkci proteinu. Obdobně mohou funkci proteinů ovlivnit i delece či inserce jednoho či několika nukleotidů, případně určité opakující se sekvence (repetitivní polymorfizmy).

Prokázat předpokládané vztahy mezi genetickou variantou a onemocněním je cílem asociačních studií, které hledají souvislost mezi přítomností určité varianty genu a vznikem onemocnění. Jednotlivé alely mohou být buď rizikovým, nebo protektivním faktorem. V případě osteoporózy byly takto zkoumány především geny pro kostní proteiny (kolagen I α 1, kolagen I α 2, osteocalcin) a dále geny pro hormony, receptory a růstové faktory ovlivňující kostní metabolismus (receptor pro vitamin D, kalcitonin, receptor pro estrogeny, transformační růstový faktor β -1 a další).

Princip asociačních studií spočívá ve srovnání dvou skupin jedinců, např. osteoporotických a zdravých. Některé studie sledují změny BMD či hodnot kostního metabolismu jako odpověď na hormonální substituční terapii nebo jinou léčbu v závislosti na různých genetických polymorfizmech. Řada studií analyzuje výskyt fraktur u jedinců s různou genetickou charakteristikou. Výskyt fraktur je však rovněž ovlivněn i řadou vnějších, negenetických faktorů, jako je například věk, váha, svalová ochablost či snížené zrakové schopnosti, charakteristika pádu, při kterém ke zlomenině došlo, ale třeba i množství vrstev oblečení, které mohou před případnou zlomeninou ochránit (12).

V ideálním případě mají sledované skupiny řádově stovky až tisíce subjektů a liší se pouze přítomností či nepřítomností onemocnění. V praxi se ale zřídka dosáhne ideálních podmínek, navíc populace může být heterogenní, což může vést k chybným výsledkům. Proto jsou výsledky asociačních studií někdy nejednoznačné nebo dokonce i protichůdné v různých populacích. Stanovit definitivní závěry z těchto studií není jednoduché, i když jistým přínosem mohou být meta analýzy, které shrnou a vyhodnotí výsledky nezávislých studií různých populací. Situaci komplikují i značné etnické rozdíly, alely běžné u bělošské populace mohou být raritní (nebo i nepřítomné) u asijských či afrických populací.

Z dosud publikovaných výsledků je jasné, že osteoporóza je onemocněním polygenním, tzn., že je ovlivněno běžnými variantami několika různých, na sobě nezávislých genů.

Současné znalosti týkající se kandidátních genů zodpovědných za osteoporózu nejsou dostatečné k plnému objasnění podstaty onemocnění, nicméně byla detekována řada polymorfizmů v různých genech, které byly dány do spojitosti s osteoporózou, nebo byl popsán jejich vztah ke kostní denzitě, eventuálně k náchylnosti ke zlomeninám.

Vitamin D receptor

Gen kódující receptor pro vitamin D (VDR) je prvním z genů, které byly v souvislosti s genetickou determinací osteoporózy a BMD sledovány.

V genu jsou známy čtyři polymorfizmy, detekovatelné restrikčními enzymy ApaI, BsmI, FokI a TaqI, z nichž tři (ApaI, BsmI, a TaqI) byly sledovány v již ve více než pěti desítkách studií (7), ale získané výsledky jsou značně různorodé. Proto Cooper et al. (13) použili výsledky získané v 16 nezávislých studiích pro meta analýzu vztahů tří VDR polymorfizmů, ale nezjistili jednoznačný vztah ani k hodnotám BMD ani k riziku fraktur.

Velkou roli zde hraje rozdílný design jednotlivých studií a rasové rozdíly. Uitterlinden et al. (14) navíc uvádějí například signifikantní interakci mezi efektem VDR polymorfizmu a polymorfizmu genu pro kolagen α -1.

α -vlákno kolagenu typu I

Nadějným genetickým markerem, který může hrát významnou úlohu v kostním metabolismu a kvalitě kosti, je polymorfizmus v regulační oblasti genu pro α -vlákno kolagenu typu I (Sp1 polymorfizmus). Kolagen I tvoří přibližně 90 % všech kostních proteinů a změna v regulační oblasti jeho genu by mohla ovlivnit vlastnosti a kvalitu kostní tkáně. Podle některých studií souvisí tento polymorfizmus s kostní denzitou i rizikem fraktur (15–17). Přesný mechanismus souvislosti mezi Sp1 polymorfizmem, množstvím kostní hmoty a fragilitou kosti není dosud zcela jasný. Mann et al. (18) ukazují, že roli může hrát nepoměr mezi množstvím α -1 a α -2 kolagenních vláken, čímž dojde k narušení stability kolagenního vlákna.

Transformační růstový faktor β -1 (TGF β -1)

Bylo prokázáno (19), že *in vivo* je TGF β -1 schopen urychlit diferenciaci mezenchymálních kmenových buněk na buňky kostní. TGF β -1 tedy ovlivňuje kostní vývoj a lze se domnívat, že ovlivní i eventuální vznik osteoporózy.

V genu pro TGF β -1 bylo prokázáno téměř deset polymorfizmů. U dvou z nich, regulujících koncentraci cytokinu – Leucin10Prolin a Arginin25Prolin byla popsána souvislost s kostní densitou. Výsledky jsou však protichůdné v různých etnických skupinách (20, 21) a eventuální vztah těchto polymorfizmů k osteoporóze bude muset být ověřen v dalších studiích.

Kalcitonin receptor

Kalcitonin, který se používá pro léčbu osteoporózy, inhibuje kostní resorpci prostřednictvím vazby na kalcitonin-receptory osteoklastů. Z výsledků několika studií shrnutých v práci Pondela (22) je jasné, že přítomnost Prolinu v pozici 447 místo Leucinu je spojena s nižší hodnotou BMD, i když ne vždy s výskytem osteoporózy či s vyšším rizikem fraktur.

Estrogen-receptor α

Estrogen-receptor α je receptor rozpoznávající steroidní hormon estrogen, který hraje velice důležitou roli v růstu, vývoji a zrání kostních buněk.

V genu pro tento receptor byly nalezeny dva polymorfizmy (detekovatelné enzymy PvuII a XbaI). Vztah těchto polymorfizmů k osteoporóze byl sledován na několika bělošských a asijských populacích (23–25).

Publikované výsledky jsou však rozporuplné a bude třeba dalších studií ke skutečnému ověření efektu těchto polymorfizmů. Například u 3leté kohorty pre- a menopauzálních žen byla nalezena asociace nižší BMD s přítomností PvuII restričního místa a tato varianta neovlivnila efekt hormonální substituční léčby (26). Oproti tomu, u 5leté kohorty postmenopauzálních žen (27) neovlivnil PvuII polymorfizmus vlastní BMD, ale byl spojen se změnami BMD.

Tumor nekrotizující faktor α

Tumor nekrotizující faktor α (TNF α) stimuluje růst osteoklastů. Ze tří sledovaných polymorfizmů (T-1031C, C-863A a A-857T) v regulující části genu pro TNF α byla přítomnost C-1031C genotypu spojena s vyšší hladinou kostní denzity v porovnání s nositeli alely T-1031 u postmenopauzálních japonských žen (28). Ostatní varianty BMD nijak neovlivnily.

Androgenní receptor

Vzhledem k nízké BMD doprovázející hypogonadizmus, je i androgenní receptor (AR) kandidátním genem pro vznik osteoporózy.

Byl popsán vztah mezi počtem opakování CAG tripletu v genu pro AR a BMD a rizikem osteoporózy – jedinci s počtem opakování menším než 20 měli vyšší BMD a snížené riziko osteoporózy (29) i výskytu osteoporotických fraktur (30).

Osteokalcin

Osteokalcin (nezbytný pro mineralizaci kostní tkáně) je produkován zralými osteoblasty a je měřen jako marker jejich aktivity.

Na 97 zdravých mladých ženách se ukázalo, že H alela HindIII polymorfizmu koreluje se sníženou BMD v humeru (31). Stejná alela zvyšuje riziko výskytu osteopenie u japonských postmenopauzálních žen téměř pětkrát (32).

Osteoprotegerin

Osteoprotegerin (OPG) je důležitým regulátorem remodelace kostní tkáně. Význam OPG v kostním metabolismu byl potvrzen vytvořením OPG knock-out myši, které trpí osteoporózou.

V lidském genu pro OPG bylo popsáno celkem 12 polymorfizmů. V jedné z publikovaných studií se méně četné alely A163G a T245G variant vyskytly častěji u pacientů s vertebrálními frakturami (33).

V další studii pak dvě varianty (G209A a T245G) významně ovlivnily BMD u osteoporotických žen po menopauze (34).

Výsledky získané na bělošských populacích nebyly potvrzeny v japonské studii – detekovaných variant v OPG genu bylo pouze 6 a u žádné z nich se neprokázal významný vztah k osteoporóze (35).

Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) je pleotropní cytokin, ovlivňující diferenciaci a funkci osteoklastů a oproti zdravým kontrolám je exprese IL-6 v kostech osteoporotických pacientů signifikantně zvýšená.

Bylo popsáno, že kostní denzita v oblasti bederní páteře (36) a zápěstí (37) je ovlivněna (AT)n a (AC)n repetitivními polymorfizmy v genu pro IL-6.

Další, G-174C polymorfizmus v promotoru genu pro IL-6 ovlivňuje transkripci genu a následně i stupeň kostní resorpce (38).

Interleukin-1, interleukin-1 receptor asociovaná kináza a interleukin-1 receptor autoantigen

Interleukin-1 (IL-1) pozitivně ovlivňuje kostní resorpci především tím, že inhibuje apoptózu osteoklastů. Přímou v genu pro IL-1 dosud žádný polymorfizmus popsán nebyl.

Polymorfizmy však byly nalezeny v genu pro kinázu (Fenylalanin196Serin a Serin532Leucin) asociovanou se zmíněným receptorem, která je základním „spouštěčem“ signální kaskády IL-1 a je tedy spolu s IL-1 nezbytná pro dostatečnou kostní resorpci a v genu pro autoantigen IL-1 receptoru (repetitivní polymorfizmus), který je přirozeným inhibítoem IL-1, a tak negativně ovlivňuje kostní resorpci.

Byl popsán vztah těchto variant ke kostní denzitě (39, 40), nicméně tato souvislost bude muset být ještě ověřena dalšími studiemi.

Paratyroidní hormon

Byl popsán vztah mezi polymorfizmem detekovatelným pomocí restričního enzymu BstB1 a BMD u 383 japonských postmenopauzálních žen (41). U zdravých premenopauzálních žen byl popsán vliv stejného polymorfizmu na rozměry kosti, ale už ne na jejich denzitu (42).

Ostatní geny

Polymorfizmy řady dalších genů byly sledovány ve vztahu ke kostní denzitě či ke zvýšenému riziku fraktur, i když ne vždy je jasné, jakým způsobem mohou ovlivnit kostní denzitu či kostní vývoj. Je možné, že se jedná o náhodné pozitivní výsledky, které nebudou potvrzeny v dalších rozsáhlejších studiích.

Nelze ale vyloučit, že ač sledované polymorfizmy samy o sobě nehrají žádnou roli v genetické determinaci osteoporózy či v modifikaci kostního metabolismu, jejich alely jsou ve vazebné nerovnováze s alelami jiných funkčních genů, ležících v blízkosti genu analyzovaného a hrajících roli v determinaci osteoporózy.

Vazebná nerovnováha, je stav, kdy jsou určité alely jednoho genu přednostně spojeny s určitými alelami jiného (jiných) genu (ů). Asociace je v některých případech 100 % a poměrně často více než 90 %. Pro určení genetické charakteristiky je třeba stanovit vždy jen jednu z několika asociovaných variant.

Mezi geny, u nichž byla popsána souvislost s kostní denzitou nebo rizikem zlomenin (ačkoli není jasná jejich úloha v kostním metabolismu), patří například gen pro apolipoproteinE (43), který hraje roli především v modulaci lipidového metabolismu, nebo gen kódující metylentetrahydrofolát reduktázu (varianta C677T ovlivňuje koncentraci enzymu v plazmě) (44).

Výčet genů sledovaných ve spojitosti s osteoporózou tímto rozhodně není kompletní. Existují desítky dalších publikací, popisující vztahy mezi BMD, výskytem osteoporózy či rizikem fraktur a variantami různých genů. Ve většině případů se však jedná o jednotlivé publikace a popsané vztahy musí být potvrzeny v dalších studiích.

ZÁVĚR

Z výsledků dosavadních studií je jasné, že osteoporóza je multifaktoriální onemocnění. Na jejím vzniku se podílí faktory genetické i faktory zevního prostředí. Vznik osteoporózy je výsledkem interakce relativně velkého množství různých genů a zevních vlivů. Geny ovlivňující BMD a kostní kvalitu mohou být na sobě nezávislé, ale mohou se také vzájemně ovlivňovat.

Množství publikovaných prací, týkajících se genetické determinace osteoporózy ukazuje, že nalezení pro osteoporózu rizikové či naopak protektivní kombinace genetických markerů nebude jednoduché, např. i proto, že některé relativně běžné varianty, popsané jako důležité pro rozvoj osteoporózy v jedné populaci, se vůbec nevyskytují v populacích dalších, což platí především pro rozdíly mezi japonskou a bělošskými populacemi. Nicméně, prozatím získané výsledky jsou slibné a ukazují, že určitě nepůjde o neřešitelný problém.

Studium genetických variant u osteoporózních žen může odhalit důležité aspekty vzniku a vývoje tohoto onemocnění a rozšířit naše neúplné znalosti o genetické predispozici k osteoporóze. Včasné odhalení osob, které jsou geneticky predisponovány k osteoporóze, může v budoucnu za pomoci vhodné prevence výrazně snížit výskyt či komplikace tohoto onemocnění, což povede ke zlepšení společenského uplatnění osob postižených osteoporózou a ke snížení finanční náročnosti léčby.

Zkratky

AR	– androgenní receptor
BMD	– hustota kostního minerálu (bone mass density)
Il-1	– interleukin 1
Il-6	– interleukin 6
LDL	– lipoproteiny nízké hustoty (low density lipoproteins)
OPG	– osteoprotegerin
SNP	– jednonukleotidový polymorfismus (single nucleotide polymorphism)
TGFβ-1	– transformační růstový faktor β-1
TNFα	– tumor nekrotizující faktor α
VDR	– receptor pro vitamin D

LITERATURA

1. Štěpán, J.: Syndrom osteoporózy. Praha, Avicenum, 1990.
2. Kanis, J. A.: Risk factors in osteoporosis. *Maturitas*, 1998, 30, s. 229-333.
3. van der Klift, M., de Laet, C. E., McCloskey, E. V. et al.: Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: The Rotterdam Study. *J. Bone Miner. Res.*, 2004, 19, s. 1172-1180.
4. Ralston, S. H.: Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J. Clin. Endocrinology*, 2002, 87, s. 2460-2466.
5. NIH Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*, 2001, 285, s. 785-795.
6. Audi, L., Garcia-Ramirez, M., Carrascosa, A.: Genetic determination of bone mass. *Horm. Res.*, 1999, 51, s. 105-123.
7. Liu, Y. Z., Liu, Y. J., Rucker, R. R., Deng, H. W.: Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update. *J. Endocrinol.*, 2003, 177, s. 147-196.
8. Byers, P. H., Steiner, R. D.: Osteogenesis imperfecta. *Annu. Rev. Med.*, 1992, 43, s. 269-282.
9. Gong, Y., Slee, R. B., Fukai, N. et al.: LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*, 2001, 107, s. 513-523.
10. Devoto, M., Shimoya, K., Caminis, J. et al.: First-stage autosomal genome screen in extended pedigrees suggests genes predisposing to low bone mineral density on chromosomes 1p, 2p, and 4q. *Eur. J. Hum. Genet.*, 1998, 6, s. 151-157.
11. Nui, T., Chen, C., Cordell, H. et al.: A genome-wide scan for loci linked to forearm bone mineral density. *Hum. Genet.*, 1999, 104, s. 226 až 233.
12. Cummings, S. R., Nevitt, M. C., Browner, W. S. et al.: Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *New Engl. J. Med.*, 1995, 332, s. 767-773.
13. Cooper, G. S., Umbach, D. M.: Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta analysis. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, s. 1814-1849.
14. Uitterlinden, A. G., Weel, A. E. A. M., Murger, H. et al.: Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type I alpha 1 gene in susceptibility for fracture. *J. Bone Miner. Res.*, 2001, 16, s. 379 až 385.
15. Grant, S. F. A., Reid, D. M., Blake, G. et al.: Reduced bone density and osteoporosis is associated with a polymorphic Sp1 site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nature Genetics*, 1996, 14, s. 203-205.
16. Uitterlinden, A. G., Burger, H., Hunag, Q. et al.: Relation of alleles of the collagen type I alpha 1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *New Engl. J. Med.*, 1998, 388, s. 1006-1021.
17. Weichetová, M., Štěpán, J. J., Michalská, D. et al.: COL1A1 polymorphism contributes to bone mineral density to assess prevalent wrist fractures. *Bone*, 2000, 26, s. 287-290.
18. Mann, V., Hobson, E. E., Li, B. et al.: A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J. Clin. Invest.*, 2001, 107, s. 899-907.
19. Cassiede, P., Dennis, J. E., Ma, F. et al.: Osteochondrogenic potential of marrow mesenchymal progenitor cells exposed to TGFβ-1 or PDGF-BB as assayed *in vivo* and *in vitro*. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, s. 1264-1276.
20. Yamada, Y., Miyauchi, A., Goto, J. et al.: Association of a polymorphism of the transforming growth factor-β1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J. Bone Miner. Res.*, 1998, 13, s. 1569-1576.
21. Hinke, V., Seck, T., Clanget, C. et al.: Association of transforming growth factor-β1 (TGFβ1) T19C gene polymorphism with bone mineral density (BMD), changes in BMD, and serum concentrations of TGFβ1 in a population-based sample of postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.*, 2001, 69, s. 315-320.
22. Pondel, M.: Calcitonin and calcitonin receptors: bone and beyond. *Int. J. Exp. Pathol.*, 2000, 81, s. 405-422.
23. Kobayashi, S., Inoue, S., Hosoi, T. et al.: Association of bone density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, s. 306-311.
24. Han, K. O., Moon, I. G., Kang, Y. S. et al.: Nonassociation of estrogen receptor genotypes with bone mineral density and estrogen responsiveness to hormone replacement therapy in Korean postmenopausal women. *J. Clin. Endo. Metab.*, 1997, 82, s. 991-995.
25. Ongphiphadhanakul, B., Chanprasertyothin, S., Payattikul, P. et al.: Association of a G2014A transition in exon 8 of the estrogen receptor-alpha gene with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int.*, 2001, 12, s. 1015-1019.
26. Willing, M., Sowers, M., Aron, D. et al.: Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *J. Bone Miner. Res.*, 1998, 13, s. 695-705.
27. Salmen, T., Heikkinen, A. M., Mahonen, A. et al.: Early postmenopausal bone loss is associated with PvuII estrogen receptor gene polymorphism in Finnish women: effect of hormone replacement therapy. *J. Bone Miner. Res.*, 2000, 15, s. 315-321.
28. Ota, N., Nakajima, T., Ezura, Y. et al.: Association of a single nucleotide variant in the human tumor necrosis factor alpha promoter region with increased bone mineral density. *Ann. Hum. Biol.*, 2002, 29, s. 550-558.
29. Chen, H. Y., Chen, W. C., Wu, M. C. et al.: Androgen receptor (AR) gene microsatellite polymorphism in postmenopausal women: correla-

- tion to bone density and susceptibility to osteoporosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2003, 107, s. 52-56.
30. **Langdahl, B. L., Stenkjaer, L., Carstens, M. et al.:** A CAG Repeat polymorphism in the androgen receptor gene is associated with reduced bone mass and increased risk of osteoporotic fractures. *Calcif. Tissue Int.*, 2003, 73, s. 237-243.
 31. **Gustavsson, A., Nordstrom, P., Lorentzon, R. et al.:** Osteocalcin gene polymorphism is related to bone density in healthy adolescent females. *Osteoporosis Int.*, 2000, 11, s. 847-851.
 32. **Dohi, Y., Iki, M., Ohgushi, H. et al.:** A novel polymorphism in the promoter region for the human osteocalcin gene: the possibility of a correlation with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J. Bone Miner. Res.*, 1998, 13, s. 1633-1639.
 33. **Langdahl, B. L., Cartens, M., Stenkjaer, L., Eriksen, E. F.:** Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J. Bone Miner. Res.*, 2002, 17, s. 1245-1255.
 34. **Arko, B., Prezejl, J., Kolem, R. et al.:** Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, s. 4080-4084.
 35. **Ohmori, H., Makita, Y., Funamidzu, M. et al.:** Linkage and association analyse of the osteoprotegerin gene locus with human osteoporosis. *J. Hum. Genet.*, 2002, 47, s. 400-406.
 36. **Murray, R. E., McGuigan, F., Grant, S. F. A. et al.:** Polymorphisms of the interleukin-6 gene are associated with bone mineral density. *Bone*, 1997, 21, s. 89-92.
 37. **Tsukamoto, K., Yoshida, H., Watanabe, S. et al.:** Association of radial bone mineral density with CA repeat polymorphism at the interleukin 6 locus in postmenopausal Japanese women. *J. Hum. Genet.*, 1999, 44, s. 148-151.
 38. **Ferrari, S. L., Ahn-Luong, L., Garnero, P. et al.:** Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, s. 255-259.
 39. **Fontova, R., Gutierrez, C., Vendrell, J. et al.:** Bone mineral mass is associated with interleukin 1 receptor autoantigen and TNF-alpha gene polymorphisms in postmenopausal Mediterranean women. *J. Endocrinol. Invest.*, 2002, 25, s. 648-690.
 40. **Ishida, R., Emi, M., Eyura, Y. et al.:** Association of a haplotype (Phe196/Ser532) in the interleukin-1-receptor-associated kinase (IRAK1) gene with low radial bone mineral density in two independent populations. *J. Bone Miner. Res.*, 2003, 18, s. 419-423.
 41. **Hosoi, T., Miyao, M., Inoue, S. et al.:** Association study of parathyroid hormone gene polymorphism and bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *Calcif. Tiss. Int.*, 1999, 64, s. 205 až 208.
 42. **Gong, G., Johnson, M. L., Barker-Lux, M. J., Heaney, R. P.:** Association of bone dimensions with a parathyroid hormone gene polymorphism in women. *Osteop. International* 1999, 9, s. 307-312.
 43. **Cauley, J. A., Zmuda, J. M., Jaffe, K. et al.:** Apolipoprotein E polymorphism: a new genetic marker of hip fracture risk – The Study of Osteoporotic Fractures. *J. Bone Mineral. Res.*, 1999, 14, s. 1175-1181.
 44. **Jorgensen, H. L., Madsen, J. S., Madsen, B. et al.:** Association of a common allelic polymorphism (C677T) in the methylene tetrahydrofolat reduktase gene with a reduced risk of osteoporotic fractures. A case control study in Danish postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.*, 2002, 71, s. 386-392.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. 7380-3.

ing. Jaroslav A. Hubáček, CSc.
 IKEM CEM – Laboratoř molekulární genetiky
 140 21 Praha 4, Vídeňská 1958/9
 fax: 261 362 236
 e-mail: jahb@medicon.cz

KOMENTÁŘ

K článku „Genetická determinace osteoporózy“ autorů Hubáčka J. A. a Weichetové M.

Před více než 30 lety byla publikována první studie o vysoké genetické vazbě kostní minerální hustoty u dvojčat (1). Trvalo dvacet let, než byla v *Nature* publikována práce Morrisona, která poprvé popsala konkrétní genovou variaci spojenou s kostní minerální densitou. Článek spustil naději, že se v brzku podaří najít několik specifických „kostních genů“, které vyjasní genetický podklad rizika fraktur, především osteoporotických (2). Následovalo obrovské množství prací na téma genetických podkladů receptorů pro vitamin D a mnoha dalších, ale situace, místo aby se zjednodušila, se výrazně zkomplikovala. Obecně platí, že různé mutace v tomto genu mohou vyvolat řadu následných abnormalit a skupiny chorob jsou často vyvolány mutací jedné složky v téže cestě. Je překvapivé, že v kostní biologii je mnoho genetických změn v molekulách, u kterých biochemické a patofyziologické studie nepředpokládaly přímou vazbu k metabolismu kosti (3).

Velké populační asociační studie byly postupně nahrazeny sledováním molekulárních mechanismů, které jsou vyvolány genetickými změnami s jednoduchou Mendeliánskou dědičností a které vyvolávají poměrně vzácné choroby. Tento přístup pochopitelně jen potvrdil, že genové podmíněných vlivů, které ovlivňují kostní densitu, geometrii kosti, strukturální proteiny kostní matrice a další komponenty, podílející se na kostní fragilitě, jsou přinejmenším desítky (ne-li stovky) a s přihlédnutím k fenotypovým vlivům je zřejmé, že genetický podklad osteoporózy a zvýšené kostní fragility zůstane ještě dlouho nejasný. Stojí však za to zmínit několik novějších potenciálně významných a zajímavých objevů.

Necháme-li stranou otázku vývojové biologie a genetické regulace diferenciaci, vývoje a růstu jednotlivých kostí v těle, je třeba se zastavit u buněčné diferenciaci a její regulace. Pluripotentní mezenchymální kmenové buňky většinou diferencují v chondrocyty a následný chrupavčitý templát je v tzv. enchondrální osifikaci přeměněn v kost s osteoblasty a osteoklasty. V některých lokalitách diferencují mezenchymální buňky přímo v osteoblasty – tzv. intramembranózní osifikace. Mnoho genů kóduje růstové a transkripční faktory, které tyto děje regulují, většinou jsou zde však naše znalosti ještě nedostatečné. Je známo, že *Runx2/Cbfa1* a *Osterix* kontrolují diferenciaci osteoblastů, zatímco *LRP5* (low-density lipoprotein receptor-related protein 5), který se vyskytuje skoro ve všech tkáních, kontroluje proliferaci osteoblastů. Mnoho dalších pozitivních i negativních regulátorů je prozatím nejistých. Poněkud více víme o genové kontrole diferenciaci a proliferaci osteoklastů. Především s pomocí experimentálních genových delecí byla identifikována řada transkripčních faktorů v proliferaci osteoklastů (*PU1*, *c-Fos*, *NFκB*, *NF-αTc* a *Mitf*). Genové a regulační vazby systému OPG-RANK-RANKL jsou obecně známy (4).

Zvířecí modely nabídlý vědcům možnosti daleko lépe definovat a ovlivnit fenotyp, než je možné v klinických studiích. Především studie na inbredních myších liniích umožnily sledování QTL (quantitative trait loci) genetických vlivů. Za všechny je třeba jmenovat alespoň gen *Alox15* a jeho prokázaný vliv na hustotu kostního minerálu v proximálním femuru a biomechanické vlastnosti kosti. Úzká vazba tohoto genu k metabolismu arachidonové a linolenové kyseliny a ovlivnění peroxizómů vede k hypotéze, že vysoká aktivita *Alox15* vede k preferenční diferenciaci mesenchymálních kmenových buněk k adipocytární linii místo linie osteoblastické (5). To otevřelo rozsáhlý výzkum o hypothalamické regulaci kostní hmoty. Leptin, hormon tukové tkáně, je výrazným mediátorem kostní formace a resorpce, přičemž jeho signálně-transdukční receptory jsou především v hypothalamických neuronech. Svým vlivem na produkci steroidních hormonů tak zajímavě propojuje metabolismus kostní a tukové tkáně a genetické a hormonální regulace.

Metabolické studie kostí se dlouho soustřeďovaly na metabolismus vápníku a jeho přímé ovlivnění. V poslední době se lavinovitě množí informace o vlivu i jiných faktorů.

Fosfatonin, cirkulující fosfaturický hormon, výrazně ovlivňuje renální exkreci fosfátů. Ukázalo se, že fosfatonin je identický s FGF-23 (fibroblast growth factor-23) a že může být příčinou těžkých syndromů se ztrátami fosfátů. Klinické důkazy byly poprvé identifikovány u tumory vyvolané osteomalácií. Fosfatonin byl ovšem prokázán i tzv. *Hyp* myšičího kmene, myšičího modelu hypofosfatémie, vázané na chromozóm X – autozomálně dominantní hypofosfatémické křivice, která je navíc provázána nepřiměřeně nízkou sérovou hladinou 1,25-dihydroxyvitaminu D₃ (6). Interakce mezi metabolismem fosfátů a metabolismem vitaminu D, nepochybně ovlivňujícího vznik osteoporózy, jsou fascinující.

Alelický polymorfismus genu kódujícího metylenetetrahydrofolát reduktázu (MTHFR) je spojen se sníženou kostní denzitou postmenopauzálních žen (TT genotyp). Tento genotyp je asociován s mírně vyšší plazmatickou koncentrací homocysteinu, která by mohla ovlivňovat maturaci kolagenu. Genotyp TT je spojen s více než dvojnásobným relativním rizikem fraktur (7). Tak jako výše zmíněný vliv leptinu a jeho vazeb patří i tyto ukázky do stále složitější orchestrace geneticky podmíněných dějů, zasahujících do metabolismu mnoha tkání a orgánů včetně kosti.

Blíží se doba, kdy bude potřeba posoudit, jak můžeme polymorfizmy v kandidátních genech, které jsme našli v asociačních studiích, aplikovat a využít v klinické praxi. Nejdůležitější bude vyhodnotit pozitivní i negativní prediktivní hodnotu genetických markerů pro riziko a vývoj osteoporózy v definované populaci. Jednou z nepochybně zajímavých cest je pohled „za“ kostní minerální denzitu, která je dosud považována za hlavní predikční faktor rizika fraktur, a hledat definici a podklady pro posouzení kvality kostní tkáně. Nadějně studie hledají vazby mezi funkčními variantami genu *COL1A1*, výslednou kvalitou kolagenu a rizikem fraktur (8) nebo markery kostní resorpce a funkčními alelami promotoru interleukinu-6 (9).

Zdá se, že přes všechny pokroky a vědecké přístupy si budeme muset ještě zachovat pokoru před stavem znalostí a zjištěním, že naše představy zjednodušené kauzality jsou nedostatečné a nepřesné. Prozatím výsledky genetických studií nejsou dostatečné k tomu, abychom mohli deterministicky a kauzálně určit biologické důsledky. Je před námi ještě dlouhá, ale zajímavá a stimulující cesta.

LITERATURA

1. **Smith, D. M., Nance, W. E., Kang, K. W. et al.:** Genetic factors in determining bone mass. *J. Clin. Invest.*, 1973, 52, s. 2800-2808.
2. **Morrison, N. A., Qi, J. C., Tokita, A. et al.:** Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 1994, 367, s. 284-287.
3. **Zelzer, E., Olsen, B. R.:** The genetic basis for skeletal diseases. *Nature*, 2003, 423, s. 343-348.
4. **Karsenty, G.:** The complexities of skeletal biology. *Nature*, 2003, 423, s. 316-318.
5. **Blank, R. D.:** A Thematic Overview of Some Recent Advances in Skeletal Genetics. *BoneKey-Osteovision*, 2004, 1, s. 4-12.
6. **Strewler, G. J.:** Phos, Phex and FGF: Mysteries of Phosphate Homeostasis Revealed – or Still Hidden. *BoneKey-Osteovision*, 2004, 1, s. 6-14.
7. **Abrahamsen, B., Madsen, J. S., Tofteng, C. L. et al.:** A Common Methylentetrahydrofolate Reductase (C677T) Polymorphism Is associated With Low Bone Mineral Density and Increased Fracture Incidence After Menopause: Longitudinal Data From the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J. Bone Miner. Res.*, 2003, 18, s. 723-729.
8. **Mann, V., Hobson, E. E., Li, B. et al.:** A *COL1A1* Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J. Clin. Invest.*, 2001, 107, s. 899-907.
9. **Ferrari, S. L., Ahn-Luong, L., Garnero, P. et al.:** Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, s. 255-259.

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.
Osteocentrum FN
500 05 Hradec Králové, Sokolská 581
e-mail: palicka@lfhk.cuni.cz

CENA J. E. PURKYNĚ

Mezi poctami, které uděluje předsednictvo České lékařské společnosti J. E. Purkyně svým členům, zaujímá nejvyšší místo Cena J. E. Purkyně. Je nejvyšším uznáním za mimořádné zásluhy o rozvoj oboru a za celoživotní vědeckou tvorbu. Předává se každým rokem tradičně na zámku v Libochovicích. Návrhy zašlete na sekretariát ČLS JEP (Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 212, e-mail: czma@cls.cz) do 31. 3. 2005.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

DNA čipy – moderní metodika analýzy diferenciální genové exprese a její význam pro diagnostiku a léčbu nádorových onemocnění

Pospíšilová Š., Mayer J.

Centrum molekulární biologie a genové terapie – Interní hematologická klinika FN, Brno

SOUHRN

Moderní přístupy k onkologické diagnostice a léčbě jsou dnes již neodmyslitelně spjaty s využíváním nejnovějších poznatků biomedicínských věd. Jedním z hlavních trendů molekulární medicíny je rozvoj metodik umožňujících paralelní sledování exprese velkého počtu genů nebo proteinů – tzv. funkční genomika a proteomika. Tyto techniky umožňují identifikovat diferenciální genovou expresi, tj. nalézt rozdíly mezi expresí genů u dvou či více vzorků buněk nebo tkání různých typů (např. normálních a nádorových buněk) nebo kultivovaných za různých podmínek. Tak přispívají k objasnění mechanismů maligního zvratu, mohou sloužit jako východisko pro rozvoj cílené protinádorové genové terapie, sledování odpovědi pacienta na léčbu a predikci dalšího vývoje onemocnění. Genomické metody se v posledních letech rychle rozvíjely – od diferenciální a subtraktivní hybridizace a diferenciálního displaye až po sériovou analýzu genové exprese a DNA čipy (microarrays). Uplatňují se také tkáňové a proteinové čipy a další proteomické přístupy. V současné době jsou stále více využívány DNA čipy umožňující detekci exprese celého lidského genomu, které nabízejí značné možnosti pro onkologický výzkum i klinickou praxi. U mnoha typů nádorů byly pomocí čipů nalezeny nové markery nádorového růstu a progresu onemocnění, z nichž některé jsou již úspěšně využívány v klinické praxi pro optimalizaci léčby omezující zátěž pacienta (např. u nádorů prsu).

Klíčová slova: DNA čip, microarray, genová exprese, DNA, RNA, hybridizace, protinádorová terapie, prognostický marker.

SUMMARY

Pospíšilová Š., Mayer J.: DNA Microarrays – A Modern Method for Differential Gene Expression Analysis and its Significance for Cancer Diagnostics and Therapy

Contemporary approaches to diagnostics and therapy in oncology are nowadays tightly coupled to novel findings of biomedical science. One of the main trends in molecular medicine is the development of methodologies enabling parallel monitoring of expression of large quantities of genes or proteins - so called functional genomics and proteomics. These techniques allow determination of differential gene expression, i.e. evaluation of differences in gene expression between two or more cell or tissue samples of different types (e.g. normal or cancer cells) or coming from different culture conditions. These approaches help in elucidating causes of malignant transformation and can serve as a base for development of targeted anticancer gene therapy, monitoring of patient response to treatment and prediction of further disease development. Genomic approaches have undergone rapid development in the last few years - from differential and subtractive hybridisation through differential display all the way to serial analysis of gene expression and DNA microarrays. Besides that, tissue and protein arrays and other proteomic approaches have been also used. Currently DNA microarrays covering expression of the whole human genome, having significant potential in oncological research and clinical praxis, have been used more and more frequently. Many new tumor growth and progression markers were found using such approaches. Some of these markers have been already successfully used in clinical practice (e.g. in breast cancer) for therapy optimisation and minimisation of patient discomfort.

Key words: DNA chip, microarray, gene expression, DNA, RNA, hybridization, antitumor therapy, prognostic marker.

Po.

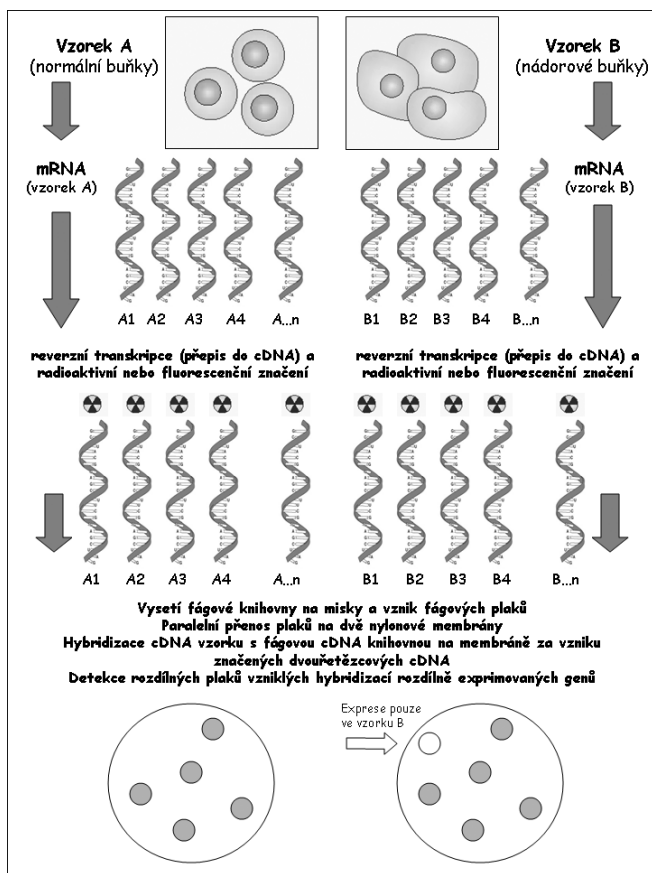
Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 11–17.

METODY FUNKČNÍ GENOMIKY

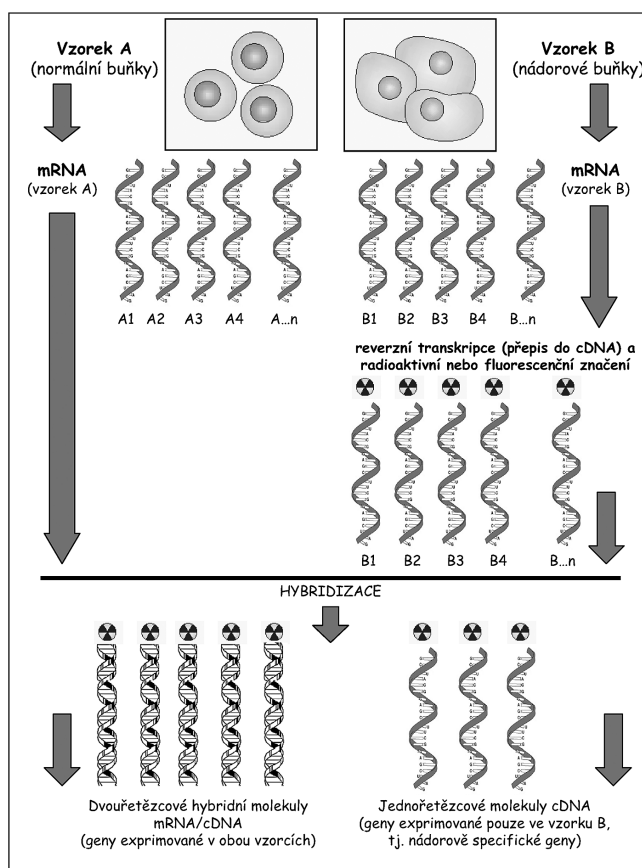
Stanovení sekvence DNA všech kódujících oblastí lidského genomu publikované v roce 2001 (1, 2) přineslo do genetiky a biomedicíny velký zlom. Na jedné straně rozšířilo možnosti mutačních a delečních analýz a umožnilo srovnávání genomů různých biologických druhů i variability mezi jedinci, avšak na druhé straně se stále naléhavěji začala objevovat nutnost detekovat kromě vlastní DNA sekvence také genovou expresi, a to jak na úrovni RNA (post-transkripční), tak i na úrovni proteinů (post-translační). To vedlo k urychlení rozvoje funkční genomiky a proteomiky, které mají za cíl stanovit míru exprese sledovaného genu. Tyto metodiky tedy určí, zda informace kódovaná v DNA je správně přepsána do molekul RNA, v případě struktur-

ních genů do mRNA (messenger RNA) a odtud správně přeložena do proteinů. Funkční analýzy jsou ve většině případů využívány ke sledování tzv. diferenciální genové exprese, tj. ke srovnání rozdílů mezi dvěma či více vzorky buněk nebo tkání různých typů nebo kultivovaných za různých podmínek. Typickým příkladem, který zároveň představuje jednu z hlavních oblastí uplatnění metod diferenciální genomiky a proteomiky, jsou onkologické studie, ve kterých jsou tyto metody využívány ke srovnávání normální a nádorové tkáně atd.

Za účelem co nejpřesnějšího srovnání exprese co největšího počtu genů byly postupně vyvíjeny čím dál více sofistikované technologie, které zpravidla využívají schopnosti řetězců nukleových kyselin (DNA a RNA) se vzájemně spojovat za vzniku dvouřetězců s využitím principu komplementárního párování bází, tedy vzá-



Obr. 1. Diferenciální hybridizace



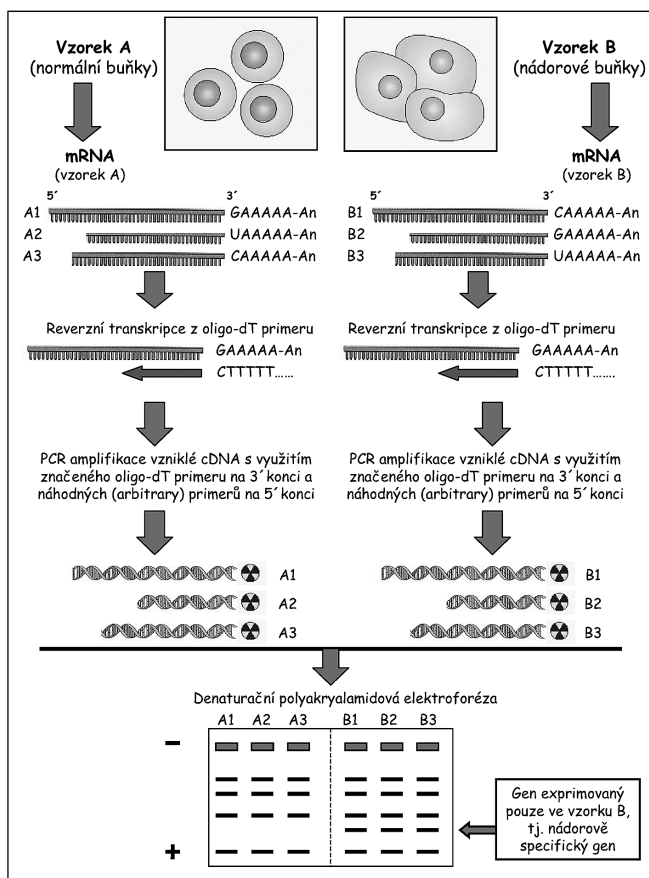
Obr. 2. Subtraktivní (odečítací) hybridizace

jemně hybridizovat. Již počátkem 80. let minulého století byla zavedena metodika diferenciální hybridizace (obr. 1) srovnávající zastoupení mRNA a jejím přepisem vzniklé cDNA (tj. komplementární DNA) jednotlivých genů ve sledovaných vzorcích (3). cDNA vzniklá reverzní transkripcí mRNA studovaného vzorku hybridizovala s fágovou knihovnou obsahující cDNA sekvence lidských genů, nevýhodou této metody však bylo nestejné zastoupení jednotlivých cDNA klonů ve fágové knihovně. Tím byla způsobena pouze omezená možnost kvantifikace genové exprese a malá senzitivita detekce slabě exprimovaných genů. Tyto problémy částečně odstranila tzv. subtraktivní („odečítací“) hybridizace (obr. 2), při které jsou nejprve tvorbou cDNA/mRNA duplexů eliminovány geny výrazně exprimované v obou srovnávaných vzorcích a zbývající, rozdílně exprimované geny, jsou pak dále analyzovány a identifikovány (4). Tímto přístupem byl objeven například známý inhibitor cyklin-dependentních kináz waf1/p21, který realizuje p53-indukované zastavení buněčného cyklu (5).

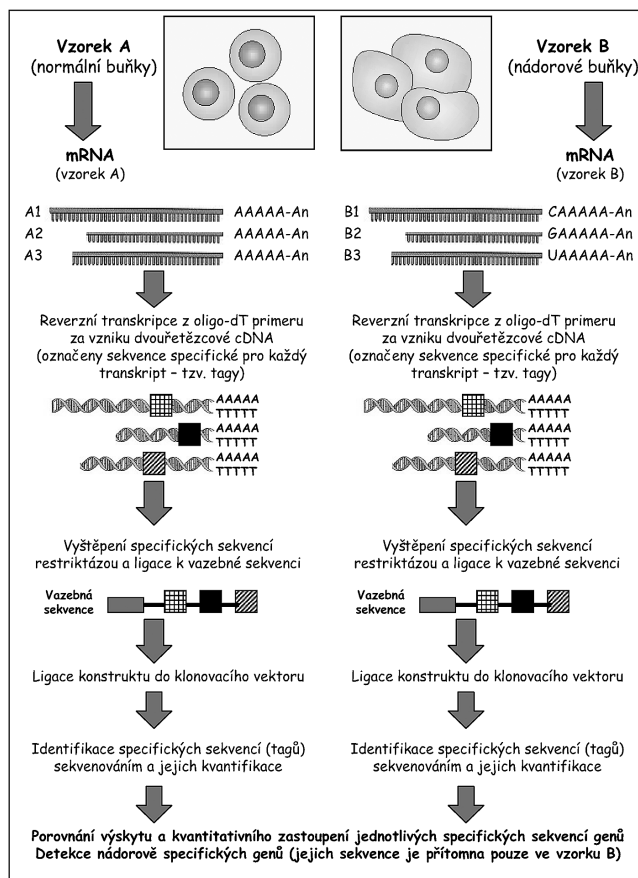
Dalším genomickým přístupem, který přinesl mnoho nových poznatků, byl tzv. „differential display“ (obr. 3) využívající principů dvou základních molekulárně-biologických technologií – PCR a gelové sekvenace (6). Kombinací oligo-dT primerů vážících se na polyA konce (charakteristické pro všechny mRNA molekuly) společně s náhodnými („arbitrary“) primery vzniká při reverzní PCR reakci sada různě dlouhých fragmentů cDNA, které při elektroforéze v polyakrylamidovém gelu vytvoří specifický žebříček. Srovnáním spekter fragmentů vzniklých z různých populací mRNA (např. ze zdravých a nádorových buněk) lze s využitím sekvenování identifikovat změny v genové expresi. Jde o velice užitečný princip nevyžadující předchozí znalost sekvencí hledaných genů a byla jím identifikována například řada významných regulátorů buněčného růstu včetně cílových genů onkogenů RAS a REL nebo antionkogenů p53 (7).

Možnost identifikovat nové geny bez znalosti jejich sekvence umožnila také další metodika nazvaná SAGE („Serial Analysis of Gene Expression“) (obr. 4), která využívá krátké sekvence o délce 10–14 nukleotidů (tzv. tagy – značky), které definují jednotlivé transkripty (8). Míra genové exprese je určována na základě frekvence výskytu těchto sekvenčních značek (ESTs – expressed sequence tags) lokalizovaných poblíž polyA-konců mRNA transkriptů, které jsou po té ligovány, klonovány do vektoru a je kvantifikován počet výskytů jednotlivých sekvenčních značek, a tím i míra zastoupení jednotlivých mRNA molekul. Také tato metoda přinesla řadu významných objevů a přispěla k objevení funkce mnoha významných genů. Z regulátorů buněčného cyklu jsou to například PUMA, PIG3 nebo Killer/DR5 zprostředkovávající apoptózu nebo růstový inhibitor 14-3-3σ (9).

Nejúčinnější a v současnosti již také nejrozšířenější metodou studia genové exprese, která se v posledních letech velice rychle rozvíjí, a to jak v oblasti základního výzkumu, tak i v oblasti biomedicínských aplikací, jsou DNA čipy neboli microarrays (obr. 5). DNA čipy umožňují současně monitorovat expresi několika tisíc genů, případně celý lidský genom na úrovni RNA (tedy transkriptomu). Princip této metodiky byl poprvé publikován v roce 1995, kdy byla provedena expresní analýza 45 genů rostliny Arabidopsis (10), avšak skutečný rozvoj této technologie a jejich biomedicínských aplikací nastal až po roce 2000. V posledních letech exponenciálně narůstá nejen počet vědeckých prací, které tuto technologii využívají, ale také se zvyšují možnosti jejího uplatnění v klinické praxi. V současné době již byly u některých onemocnění charakterizovány „šablony“ („patterns“) genové exprese tak, že lze z výsledků čipové analýzy predikovat další vývoj onemocnění a reakci na léčbu, což umožní rozhodnout o individuální terapii pacienta. Tato technologie je tedy jedním ze základních kroků k tzv. „personalizované medicíně“.



Obr. 3. Diferenciální display



Obr. 4. Sériová analýza genové exprese (SAGE)

Technika čipů, obdobně jako většina předcházejících, využívá principu hybridizace řetězců nukleových kyselin, a to ve dvou provedeních v závislosti na typu sondy nanesené na sklíčko – čipu. cDNA microarrays využívají vybraný dvouřetězcový úsek cDNA každého genu o délce několika set nukleotidů, který je nasynthetizován pomocí polymerázové řetězové reakce nebo izolován z cDNA knihovny a nanesen na sklíčko. Druhou, v současnosti stále častěji využívanou technologií, jsou oligonukleotidové čipy, u nichž je pro každý gen navržen vhodný oligonukleotid o délce 25–70 párů bází, který nemůže hybridizovat s jinými geny (nemá s nimi komplementární sekvence) a je tedy specifický pouze pro jeden gen. Sady takto navržených oligonukleotidů jsou aplikovány na sklíčko, případně jsou přímo na sklíčko syntetizovány (viz dále).

ČIPY NEBOLI MICROARRAYS

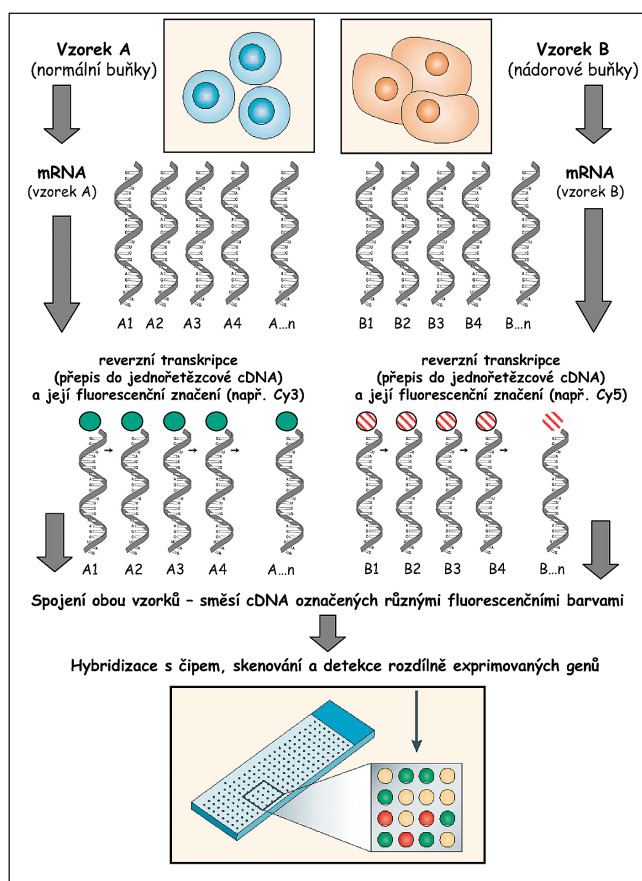
Vlastní čip je nejčastěji tvořen mikroskopickým sklíčkem o rozměrech 7,5x2,5 cm, jehož povrch je speciálně upraven pomocí hydrofobních polymerů (např. poly-lysin, amino-silan). Další alternativou materiálu čipu je plast nebo membrána (zpravidla používaná pro tzv. macroarrays s většími rozměry a menší hustotou nanesených spotů – většinou o průměru větším než 0,3 mm). Na takto speciálně upravený nosič jsou pak „připevněny“ sondy (již zmíněné cDNA nebo oligonukleotidy) reprezentující vybrané geny, případně celý genom. Tyto sondy jsou pečlivě vybírány z databází sekvencí lidského genomu pomocí složitých softwarů tak, aby každý gen byl charakterizovaný jedinečnou sekvencí (oligonukleotidy o délce 40–70 bp, případně sadou několika kratších oligonukleotidů). K přichycení těchto DNA sond je využíváno několika alternativních technologií. cDNA i oligonukleotidové čipy lze vytvářet tzv. spot-

váním pomocí přístroje nazývaného spotter nebo microarrayer. Sondy DNA jsou nasávány do speciálních velmi tenkých a ostrých jehel (4 až 128 vzorků současně) a nasátý vzorek o objemu přibližně 1 nanolitr je přenesen a „natištěn“ na povrch čipu. Oligonukleotidové čipy mohou být kromě spotování vytvářeny také syntézou oligonukleotidů přímo na povrchu čipu – tzv. syntézou *in situ* nebo *in silico*. Tento typ čipů je reprezentován především „GeneChipy“ firmy Affymetrix vytvářených fotolitografickou technologií a Oligo-čipy firmy Agilent vzniklými technologií „ink-jet printing“ s využitím fosforamidátové chemie.

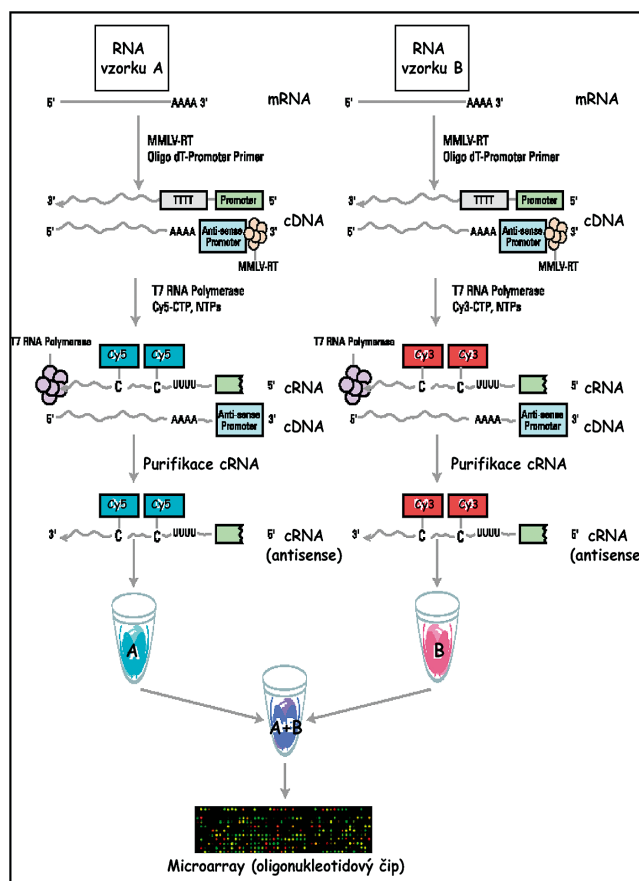
PŘÍPRAVA VZORKŮ PRO ANALÝZU GENOVÉ EXPRESE

Výchozím materiálem pro studie genové exprese je zpravidla mRNA vyzolovaná ze studované tkáně. Zatímco DNA je s výjimkou chromozomových delecí a multiplikací zastoupena v každé diploidní buňce ve stejné míře a každý gen je přítomen v dvou kopiích – alelách, množství mRNA vzniklé transkripcí kódujícího řetězce DNA je různé a odráží míru exprese každého genu. Informace o hladinách mRNA všech genů v buňce tedy vypovídá o aktivitě genů a tvoří nadstavbu k analýzám DNA (v některých případech totiž může i mutovaný gen tvořit správně fungující produkt nebo naopak nemutovaný gen se může chovat jako defektní v důsledku nesprávné funkce regulačních mechanismů).

Izolovaná mRNA je buď přímo využívána pro expresní studie (např. u subtraktivní hybridizace, diferenciálního displaye nebo u některých variant DNA čipů), častěji je však pomocí reverzní transkripce přepisována do cDNA, která je dále využívána ve všech zmíněných metodikách funkční genomiky. Pokud je množství zis-



Obr. 5. DNA čipy (microarrays)



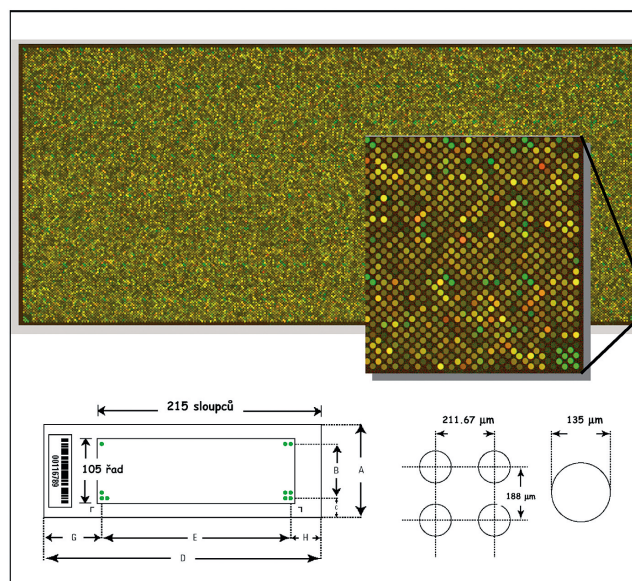
Obr. 6. Příprava vzorku na čipovou analýzu pomocí dvoustupňové amplifikace

kané cDNA malé nebo je pro analýzu k dispozici pouze nedosta-
tečné množství studované tkáně, lze provést amplifikaci vzorku
pomocí *in vitro* transkripce, tj. tvorbou aRNA (antisense RNA)
nebo cRNA (komplementární RNA) transkribované podle kódující-
ho řetězce templátové dvouřetězcové cDNA. Tato technologie je
s úspěchem využívána například v některých čipových protokolech
(obr. 6), kde se s pomocí této dvoustupňové amplifikace podařilo
minimalizovat vstupní množství RNA potřebné pro celogenomou-
vou čipovou analýzu až na 50 ng namísto 10–20 mikrogramů
potřebných pro aplikaci přímo značené cDNA.

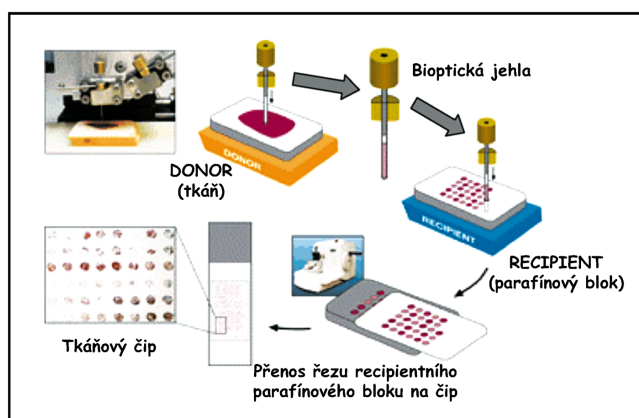
Vzniklá cDNA nebo aRNA musí být za účelem detekce na čipu
fluorescenčně nebo radioaktivně naznačena, a to buď přímo, nebo
nepřímo, nejčastěji s využitím fluorescenčních barev označovaných
jako Cy3 (zelený cyanin) a Cy5 (červený cyanin) nebo barev Alexa,
taktéž absorbujících v červené a zelené oblasti. Přímé značení zna-
mená inkorporaci značeného nukleotidu přímo do řetězce nukleové
kyseliny v průběhu její syntézy (např. Cy-CTP do aRNA nebo
Cy-dCTP do cDNA). U nepřímého značení se inkorporuje do nuk-
leové kyseliny při syntéze specifická značka, např. nukleotid zna-
čený aminoallylovou skupinou, a až ve druhém kroku se na tuto
skupinu naváže fluorescenční barva. Tato nepřímá metoda je pova-
žována za výhodnější z hlediska efektivity inkorporace i z hlediska
přesnosti srovnání vzorků, protože eliminuje případné rozdíly
vzniklé nestejnou přímou inkorporací různých fluoroforů.
Experiment si většinou klade za cíl porovnání exprese ve dvou
vzorcích („diferenciální funkční genomika“), a proto je každý
z nich (např. tkáň nádorová a tkáň zdravá) označen jinou fluo-
rescenční barvou.

Fluorescenčně naznačené cDNA, resp. aRNA obou srovnáva-
ných vzorků jsou smíchány a aplikovány na sklíčko (čip) s imobil-
ně nanesenými oligonukleotidy nebo cDNA reprezentující sledova-

né geny a je provedena hybridizace (obvykle 16–20 hodin za zvý-
šené teploty; dvouřetězcové cDNA sondy je nutno před hybridizací
denaturovat). Při tomto procesu dojde na základě principu komple-
mentárního párování bází k vytvoření duplexů mezi nukleovou
kyselinou vzorku a fragmentem nukleové kyseliny imobilizované
na čipu, přičemž na jednom čipu může být i více než 40 tisíc rŮz-
ných sekvencí DNA reprezentujících celý lidský genom (obr. 7).



Obr. 7. Lidský celogenomový čip obsahující 42 tisíc spotů (výrobce
Agilent) a schéma rozvržení spotů na čipu



Obr. 8. Tkáňové čipy

Tam, kde se RNA vzorku navázala, dojde k fluorescenčnímu označení místa nanesení sondy, tzv. spotu a jeho intenzita je pak měřena a kvantifikována. Vlastní intenzita spotu vypovídá o kvantitativním zastoupení daného genu ve vzorku, barva spotu vypovídá o kvantitativním rozdílu v expresi daného genu mezi srovnávanými vzorky (červený nebo zelený spot detekuje rozdílnou expresi genu u jednoho nebo druhého vzorku, žlutý spot znamená stejnou expresi). Vzhledem k vysokému počtu a malým rozměrům spotů je pro kvantifikaci nutno použít velmi přesné skenovací zařízení s rozlišovací schopností 5–10 μm a získaná experimentální data podrobit rozsáhlé analýze obrazu a statistickému zpracování. Zjištěné rozdíly v expresi genů mezi srovnávanými vzorky je vhodné u vybraných genů ověřit další nezávislou metodikou kvantifikující hladiny mRNA v buňce – pomocí kvantitativní PCR v reálném čase (Real Time PCR), a to buď s využitím specifické sondy proti kvantifikovanému genu (Taq-man), nebo nespecifickým značením barvou SYBR Green.

Kromě výše popsaných microarrays, které detekují hladinu mRNA v buňce, existují i další typy čipů. V patologii jsou využívány tkáňové microarrays (obr. 8) tvořené mnoha kousky tkání z různých pacientů (11). Jsou vytvářeny z malých biopsií standardních histologických řezů, které jsou zabudovány do parafínového bločku na čipové sklíčko. Spoty tvořené tkáňovými řezy jsou tedy významně větší než spoty u cDNA nebo oligo-čipů a na jeden čip je jich zpravidla umístěno několik set (max. 2000 spotů). Tkáňové čipy jsou využívány jako miniaturizovaná náhrada velkého počtu klasických histologických preparátů a bývají vytvářeny specializované čipy pro různé tkáně – např. „colon cancer array“ (tkáňový čip nádorů tlustého střeva) a podobně.

Významnou technologií, která se uplatňuje jak při tvorbě tkáňových čipů, tak při specifikaci a odběru tkáně pro izolaci RNA pro ostatní typy čipů, je laserová mikrodisekce (metodiky LCM – laser capture microdissection, PALM – positioning and ablation with laser microbeams), která umožňuje bezkontaktní odběr vybrané populace buněk pro čipové analýzy. Je využívána především u heterogenních vzorků, v nichž není studovaná tkáň nebo buněčná populace v nadbytku. Pro separaci zvolené části tkáně se většinou využívá LPC technika (Laser Pressure Catapulting), při které je pulzní laser napojen na výkonný mikroskop s CCD kamerou a mikromanipulátorem, přičemž vyřízlý vzorek buněk nebo tkáně je katapultován do sběrné nádoby.

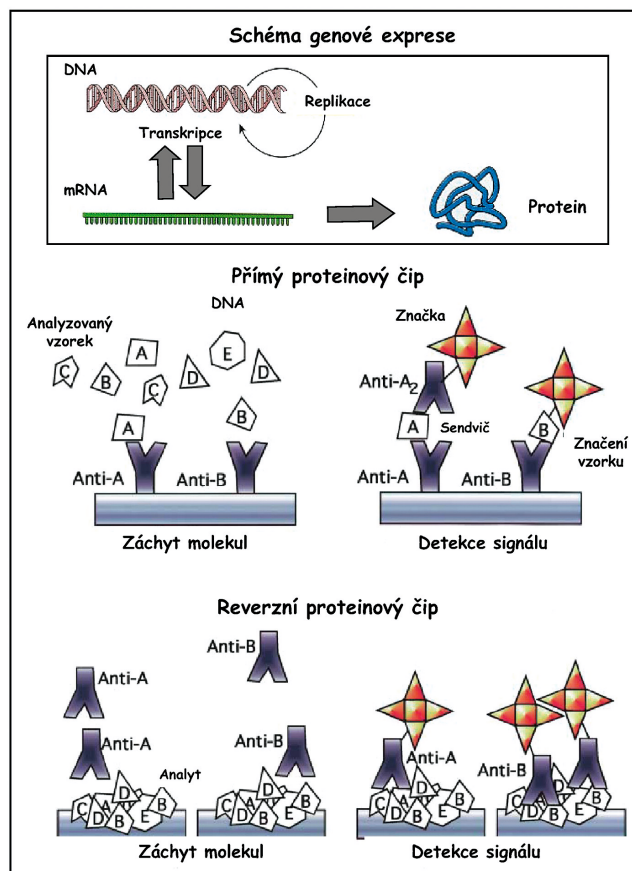
Při přípravě vzorků na čipovou analýzu z hematopoetických tkání se s úspěchem využívá cell sorter (třídí buněk), který na základě přítomnosti buněčných povrchových antigenů (např. CD19 na B-lymfocytech) a jejich reakce se specifickými protilátkami vybere studovanou buněčnou populaci a oddělí ji od zbývajících buněk.

Do oblasti proteomiky neboli studia genové exprese na úrovni translačních produktů – proteinů patří proteinové čipy (obr. 9).

Existují v několika různých provedeních v závislosti na typu molekuly imobilizované na čipu a jsou využívány ke studiu interakcí dvou proteinů (nejčastěji v systému antigen – protilátka), ke studiu DNA-proteinových interakcí nebo reakcí substrátů s enzymy (12). Diferenciální exprese na úrovni proteinů může být detekována řadou dalších technik využívajících rozdělení proteinů pomocí dvourozměrné elektroforézy v polyakrylamidovém gelu (2D-PAGE) a jejich identifikaci pomocí hmotnostní spektrometrie (např. MALDI-TOF – Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Flight). Tato separační metoda umožňuje pomocí ionizace peptidů, které vznikly štěpením původní proteinové molekuly, identifikovat typ proteinu, určit jeho primární strukturu (sekvenci aminokyselin) a odhalit i případné post-translační modifikace proteinu jako například fosforylace nebo acetylace. Tyto modifikace mají mnohdy zásadní vliv na funkčnost proteinu a v nádorových buňkách jsou často změněny. Novou aplikací principů hmotnostní spektrometrie je tzv. SELDI-TOF (Surface Enhanced Laser Desorption Ionization) umožňující přímé sledování diferenciální proteinové exprese u nádorových buněk.

UPLATNĚNÍ MICROARRAYS V ONKOLOGICKÉ DIAGNOSTICE

Microarrays mohou být využity v řadě experimentálních uspořádání jak v základním tak aplikovaném onkologickém výzkumu. Již publikované práce svědčí o širokých možnostech využití DNA čipů, např. k molekulární charakterizaci nádorů („molecular classification of cancer“) (13), jako „predictor of survival“ (14) nebo k detekci odpovědi na chemoterapii (15). Autoři článku „Future of clinical cancer management: One tumor-one chip“ (16) nastiňují



Obr. 9. Proteinové čipy

klinické perspektivy využití této technologie a předpokládají, že každý nádor bude mít charakterizovaný expresní profil genů a jeho změny budou sledovány v průběhu terapie, což umožní aplikovat specifickou individuální léčbu pro každého pacienta.

V hematonekologii byly čipy úspěšně využity mimo jiné k identifikaci nových nádorových markerů, které odrážejí rychlost progresu onemocnění. Příkladem jsou nová zjištění u chronické lymfatické leukémie (CLL), která je značně heterogenním onemocněním s různou klinickou manifestací a odpovědí na terapii (17). Pro co nejvyšší úspěšnost terapie je nutné stanovení řady klinických, cytogenetických a molekulárně-biologických prognostických faktorů. Dosud nejvýznamnějším molekulárním parametrem s prokázáním prognostickým významem je přítomnost somatických hypermutací ve variabilní oblasti těžkého imunoglobulinového řetězce (IgHV), kdy pacienti s nemutovanou variabilní oblastí vykazují podstatně rychlejší progresi onemocnění a kratší dobu přežití (8 let vs. 25 let) (18). Právě DNA čipová analýza prokázala, že subtyp CLL s nemutovaným IgHV vykazuje taktéž zvýšenou expresi genu ZAP-70, který tak může být klinicky využíván jako prognostický marker (19, 20). Čipové experimenty publikované Stratowa et al. (21) odhalily další geny, jejichž exprese je spojena s klinickým stadiem onemocnění. Jde o skupinu genů kódujících adhezivní molekuly (selektin, integrin) nebo faktory indukující buněčnou adhezi (IL-1, IL-8, EGR1), což vede k předpokladu, že prognóza CLL je spojena s výskytem defektů v lymfocytárním transportu. Klinicky významná zjištění přinesla i studie provedená Vallat et al. (22) definující soubor nových molekulárních markerů radierezistentních B-CLL buněk. Neméně významné jsou začínající studie zabývající se studiem schopnosti B-CLL buněk navodit programovanou buněčnou smrt. Tato schopnost závisí na statutu genů TP53 a ATM, jejichž mutace způsobuje agresivnější formu onemocnění. Charakterizace signálních drah reagujících na poškození DNA pomocí DNA čipů proto v budoucnu mohou přinést zajímavé informace o „pro-apoptických genových profilech“ u CLL (23) a najít optimální léčebný postup každému z nemocných.

Řada nových poznatků byla pomocí DNA čipů zjištěna také u akutní lymfoblastické leukémie (ALL) vyskytující se v řadě forem u dětí i dospělých, které se liší klinickými příznaky, laboratorními nálezy, morfologií, fenotypem i genotypem nádorových buněk (24). Jednotlivé podtypy ALL jsou rozdílné i citlivostí na chemoterapeutika a schopností vzniku rezistence v průběhu léčby, a proto se objevují snahy o jejich podrobnou molekulární charakterizaci pomocí DNA čipů (25). Výsledky získané pomocí čipové technologie již vyústily v řadu významných zjištění, které přispívají ke zlepšení diagnostiky těchto heterogenních onemocnění a přinášejí i konkrétní klinicky využitelná fakta ve formě nových markerů predikujících průběh nemoci (26). Vzhledem k tomu, že ALL je velmi heterogenní onemocnění, prvotní DNA čipové studie se zaměřily na možnosti jeho molekulární klasifikace. Monitorování genové exprese ALL ve srovnání s AML přineslo pozitivní zjištění, že tato metodika je použitelná pro definici a vzájemné odlišení jednotlivých tříd onemocnění („class discovery“ a „class prediction“) (27).

Další studie se pokusily začlenit do klasifikace ALL i další kritéria, jako například rozlišení B a T-ALL, výši rizika onemocnění („high risk“ vs. „standard risk“ ALL) (28) nebo typ chromozomální přestavby (29). Dosavadní výsledky získané z genových expresních studií na CLL, ALL i dalších leukemických onemocněních tedy naznačují velký potenciál technologie DNA čipů, která jednak přispěje k propracování molekulární klasifikace a diagnostiky nádorových onemocnění, ale také napomůže k přesnějšímu stanovení prognózy (30). Velký význam pro pacienta samotného spočívá také v možnostech predikce odpovědi pacienta na léčbu a následná eliminace neefektivních léčebných zásahů.

U chronické myeloidní leukémie (CML) prokázala čipová analýza změny v expresi genů související s výskytem fúzního genu

BCR/ABL, především v transdukčních a transaktivačních drahách, buněčném cyklu, apoptóze a diferenciaci. Genová exprese se však lišila u buněk z periferní krve a z kostní dřeně, což naznačuje, že k nejvýraznějším změnám dochází až po vstupu buněk do krevního řečiště (31). Několik studií se také zabývalo charakterizací odpovědi CML pacientů na léčbu inhibitorem tyrosin kinázy imatinibem (Gleevec, STI571) a definovalo soubor 79 genů, které jsou rozdílně exprimovány u pacientů reagujících na léčbu („responders“) a u pacientů rezistentních („nonresponders“) (32). Výsledkem je tzv. „prediction score“, které na základě znalosti exprese 15–30 genů detekované před započítáním léčby jasně rozpozná pacienty, kteří na léčbu imatinibem budou reagovat, což je považováno za základ individualizované terapie chronické myeloidní leukémie.

U akutní myeloidní leukémie (AML) pomohly čipy odhalit nový gen označený jako ZFP91 (zinc finger protein) kódující jaderný anti-apoptický transkripční faktor, který je považován za nový molekulární marker AML (33). U dětských AML pacientů byl identifikován soubor 35 genů, jejichž exprese je úzce asociována s prognózou onemocnění, jsou nezávislé na cytogenetických abnormalitách v buňce a mohou tedy sloužit jako východisko pro individualizovanou terapii (34).

Významných pokroků v klasifikaci nádorů i predikci odpovědi na léčbu bylo dosaženo i u mnohých solidních nádorů (například 35 – kolorektální karcinom; 36 – nádory pankreatu). Velmi zajímavé výsledky byly zjištěny u neuroblastomů, u nichž se podařilo klasifikovat tři kandidátní geny zprostředkovávající progresi nádorů (37). Geny BIRC a CDKN2D, které hrají úlohu při regulaci apoptózy a buněčného cyklu, jsou významně více exprimovány v časných stádiích onemocnění, naopak transkripční aktivátor SMARCD3 má významně vyšší expresi u pokročilejších stádií neuroblastomů. Byl také vyvinut klasifikační systém založený na analýze genové exprese u medulloblastomů, nejčastějších mozkových nádorů v dětském věku (38).

Zřejmě nejvíce čipových studií bylo provedeno u nádorů prsu, což se pozitivně projevilo rychlým uplatněním získaných výsledků v klinické praxi. Základem pro uplatnění speciálního „MammaPrint“ čipu v rutinní klinické diagnostice se staly publikace holandského týmu (14, 39), který u souboru 295 pacientů definoval 70 genů významných pro dlouhodobé přežití – tzv. prognostický profil. „MammaPrint“ čip obsahující tyto geny tvoří prognostický profil nádorů prsu poskytuje údaje o míře rizika vzniku metastáz s vyšší přesností než dosud používaná kritéria St. Gallen (status lymfatických uzlin, histologie) a do skupiny s nízkým rizikem zařadí o 25 % více pacientů než St. Gallen kritéria (asi 40 % ve srovnání s 15 %). Tito pacienti s nízkým rizikem definovaní na základě genového prognostického profilu tedy nemusejí podstupovat nákladnou chemoterapii nebo hormonální terapii, což bude mít významný přínos farmako-ekonomický a v neposlední řadě i lidský.

Zkratky

ALL	– akutní lymfoblastická leukémie
AML	– akutní myeloidní leukémie
aRNA	– antimediátorová (antisense) ribonukleotidová kyselina
cDNA	– komplementární deoxyribonukleotidová kyselina
CLL	– chronická lymfatická leukémie
CML	– chronická myeloidní leukémie
cRNA	– komplementární ribonukleotidová kyselina
Cy	– cyanin (karboxypentynyl-tetramethylindokarbocyanin-disulfonát)
(d)CTP	– (deoxy) cytidin-5'-trifosfát
DNA	– deoxyribonukleotidová kyselina
ESTs	– expressed sequence tags
IgHV	– těžký imunoglobulinový řetězec
LCM	– laser capture microdissection
LPC	– Laser Pressure Catapulting
mRNA	– mediátorová (messenger) ribonukleotidová kyselina
PALM	– positioning and ablation with laser microbeams

PCR – polymerázová řetězová reakce
 p53 – protein p53 – antionkogen, nádorový supresor
 RNA – ribonukleotidová kyselina
 SAGE – Serial Analysis of Gene Expression
 SELDI-TOF – Surface Enhanced Laser Desorption Ionization

LITERATURA

- Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B. et al.:** Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001, 409, s. 860-921.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W. et al.:** The sequence of the human genome. *Science*, 2001, 291, s. 1304-1351.
- Sargent, T. D.:** Isolation of differentially expressed genes. *Methods Enzymol.*, 1987, 152, s. 423-432.
- Zimmermann, C. R., Orr, W. C., Leclerc, R. F. et al.:** Molecular cloning and selection of genes regulated in *Aspergillus* development. *Cell*, 1980, 21, s. 709-715.
- el-Deiry, W. S., Tokino, T., Velculescu, V. E., Levy, D. B. et al.:** WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell*, 1993, 75, s. 817-825.
- Liang, P., Pardee, A. B.:** Differential display of eukaryotic messenger RNA by means of the polymerase chain reaction. *Science*, 1992, 257, s. 967-971.
- Wang, M., Tan, Z., Zhang, R. et al.:** Interleukin 24 (MDA-7/MOB-5) signals through two heterodimeric receptors, IL-22R1/IL-20R2 and IL-20R1/IL-20R2. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, s. 7341-7347.
- Velculescu, V. E., Zhang, L., Vogelstein, B., Kinzler, K. W.:** Serial analysis of gene expression. *Science*, 1995, 270, s. 484-487.
- el-Deiry, W. S.:** Regulation of p53 downstream genes. *Semin Cancer Biol.*, 1998, 8, s. 345-357.
- Schena, M., Shalon, D., Davis, R. W., Brown, P. O.:** Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*, 1995, 270, s. 467-470.
- Kononen, J., Bubendorf, L., Kallioniemi, A. et al.:** Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat. Med.*, 1998, 4, s. 844-847.
- Templin, M. F., Stoll, D., Schrenk, M. et al.:** Protein microarray technology. *Drug Discov. Today*, 2002, 7, s. 815-822.
- Covell, D. G., Wallqvist, A., Rabow, A. A., Thanki, N.:** Molecular classification of cancer: unsupervised self-organizing map analysis of gene expression microarray data. *Mol Cancer Ther.*, 2003, 2, s. 317-332.
- van de Vijver, M. J., He, Y. D., van't Veer, L. J. et al.:** A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, s. 1999-2009.
- Buchholz, T. A., Stivers, D. N., Stec, J. et al.:** Global gene expression changes during neoadjuvant chemotherapy for human breast cancer. *Cancer J.*, 2002, 8, s. 461-468.
- Yeatman, T. J.:** The future of clinical cancer management: one tumor, one chip. *Am. Surg.*, 2003, 69, s. 41-44.
- Stilgenbauer, S., Bullinger, L., Lichter, P., Dohner, H.:** Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia*, 2002, 16, s. 993-1007.
- Hamblin, T. J., Davis, Z., Gardiner, A. et al.:** Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1999, 94, s. 1848-1854.
- Crespo, M., Bosch, F., Villamor, N. et al.:** ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, s. 1764 až 1775.
- Wiestner, A., Rosenwald, A., Barry, T. S. et al.:** ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood*, 2003, 101, s. 4944-4951.
- Stratowa, C., Loffler, G., Lichter, P. et al.:** CDNA microarray gene expression analysis of B-cell chronic lymphocytic leukemia proposes potential new prognostic markers involved in lymphocyte trafficking. *Int. J. Cancer*, 2001, 91, s. 474-480.
- Vallat, L., Magdelenat, H., Merle-Beral, H. et al.:** The resistance of B-CLL cells to DNA damage-induced apoptosis defined by DNA microarrays. *Blood*, 2003, 101, s. 4598-4606.
- Stankovic, T., Hubank, M., Cronin, D. et al.:** Microarray analysis reveals that TP53- and ATM-mutant B-CLLs share a defect in activating proapoptotic responses after DNA damage but are distinguished by major differences in activating prosurvival responses. *Blood*, 2004, 103, s. 291-300.
- Starý, J., Gajdoš, P., Blažek, B. et al.:** Improved results in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the ALL-BFM 90 protocol in the Czech Republic. *Čas. Lék. čes.*, 2003, 142, s. 404-409.
- Staal, F. J., van der Burg, M., Wessels, L. F. et al.:** DNA microarrays for comparison of gene expression profiles between diagnosis and relapse in precursor-B acute lymphoblastic leukemia: choice of technique and purification influence the identification of potential diagnostic markers. *Leukemia*, 2003, 17, s. 1324-1332.
- Davis, R. E., Staudt, L. M.:** Molecular diagnosis of lymphoid malignancies by gene expression profiling. *Curr. Opin. Hematol.*, 2002, 9, s. 333-338.
- Golub, T. R., Slonim, D. K., Tamayo, P. et al.:** Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science*, 1999, 286, s. 531-537.
- Moos, P. J., Raetz, E. A., Carlson, M. A. et al.:** Identification of gene expression profiles that segregate patients with childhood leukemia. *Clin. Cancer Res.*, 2002, 8, s. 3118-3130.
- Yeoh, E. J., Ross, M. E., Shurtleff, S. A. et al.:** Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell*, 2002, 1, s. 133-143.
- Hayashi, Y.:** Gene expression profiling in childhood acute leukemia: progress and perspectives. *Int. J. Hematol.*, 2003, 78, s. 414-420.
- Nowicki, M. O., Pawlowski, P., Fischer, T. et al.:** Chronic myelogenous leukemia molecular signature. *Oncogene*, 2003, 22, s. 3952 až 3963.
- Kaneta, Y., Kagami, Y., Katagiri, T. et al.:** Prediction of sensitivity to STI571 among chronic myeloid leukemia patients by genome-wide cDNA microarray analysis. *Jpn. J. Cancer Res.*, 2002, 93, s. 849-856.
- Unoki, M., Okutsu, J., Nakamura, Y.:** Identification of a novel human gene, ZFP91, involved in acute myelogenous leukemia. *Int. J. Oncol.*, 2003, 22, s. 1217-1223.
- Yagi, T., Morimoto, A., Eguchi, M. et al.:** Identification of a gene expression signature associated with pediatric AML prognosis. *Blood*, 2003, 102, s. 1849-1856.
- Bertucci, F., Salas, S., Eysteries, S. et al.:** Gene expression profiling of colon cancer by DNA microarrays and correlation with histoclinical parameters. *Oncogene*, 2004, 23, s. 1377-1391.
- Missiaglia, E., Blaveri, E., Terris, B. et al.:** Analysis of gene expression in cancer cell lines identifies candidate markers for pancreatic tumorigenesis and metastasis. *Int. J. Cancer*, 2004, 112, s. 100-112.
- Takita, J., Ishii, M., Tsutsumi, S. et al.:** Gene expression profiling and identification of novel prognostic marker genes in neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 2004, 40, s. 120-132.
- Pomeroy, S. L., Tamayo, P., Gaasenbeek, M. et al.:** Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature*, 2002, 415, s. 436-442.
- van't Veer, L. J., Dai, H., van de Vijver, M. J. et al.:** Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 2002, 415, s. 530-536.

Práce byla podporována granty MŠMT IK04017 a Elpida Nukleus udělenými Š.P. a výzkumným záměrem MZ 00065 269705.

*RNDr. Šárka Pospíšilová, PhD.
 Centrum molekulární biologie a genové terapie
 Interní hematologická klinika FN
 625 00 Brno, Černoplní 9
 fax: 532 234 623
 e-mail: sarka.pospisilova@fnbrno.cz*

KOMENTÁŘ

K článku „DNA čipy – moderní metodika analýzy diferenciální genové exprese a její význam pro diagnostiku a léčbu nádorových onemocnění“ autorky Š. Pospíšilové a spol.

Vždycky mne potěší, dovím-li se něco nového o technickém pokroku, který urychlí a prohloubí naše poznání a zlepší diagnostické možnosti. Jednou je to nápad, který si teprve postupně najde technické řešení v podobě nějakého přístroje, jako tomu bylo v případě polymerázové řetězové reakce, kdy předchůdcem současných termocyclerů byla nejprve lidská ruka a několik nádob s různě teplou vodou, jindy si známá technologie najde nové použití v biologických vědách, což je právě případ biočipu reprezentovaného např. výrobkem firmy Affymetrix. S komentováním článku jsem však měl duševní nesnáze ani ne tak proto, že bych v něm nacházel nepravdivé údaje nebo nebyl dobře napsán, ale spíše proto, že mi v něm něco chybělo. Jsem si vědom toho, že dnes je obtížné tak rozsáhlou oblast popsat v jednom přehledovém článku, existuje-li dnes již celá řada obsáhlých monografií, které se touto problematikou zabývají, a jsou-li pořádány v celosvětovém měřítku již řadu let konference bohatě obsazené výrobci i uživateli těchto nových technologií, jejichž produktem jsou rovněž obsáhlé publikace (např. EuroBiochips, Microarray in Medicine a další). Také již od roku 2001 existuje „vstupní brána“ pro „microarray technologies“ na internetu: <http://www.biochipnet.de>

Mnohem nepříjemněji se autoři dotkli mé osobní, ale i české ješitnosti, neboť jsem nabyl dojem, že autorům účast jiných než vlastních pracovníků nestojí za zmínku.

Pravda však je, že problematice čipů se i v Časopisu lékařů českých věnovala celá řada autorů (např. Rajska, G.: Biočipy. Čas. Lék. čes., 2000, 139, s. 647-651) a i v zahraniční literatuře bychom nějaké české autory našli. A nejen to, ani konstrukční a výrobní stránka problematiky není u nás zcela zanedbávána a byla řešena v rámci výzkumných projektů (Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK v Praze – S. Kmoch, Genea getechnologies a.s., <http://www.geneagetech.com>). Podnikatelského úsilí na tomto poli, převážně obsazeném kalifornskými firmami, je třeba si obzvláště vážít.

*prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1
e-mail: molgen@uhkt.cz*

Prosím, věnujte pozornost tomuto sdělení!

Po dohodě redakce ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH s Nakladatelským a tiskovým střediskem ČLS JEP počínaje číslem 1/2005 zpoplatňujeme publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH přičemž potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Důvodem k zavedení poplatku je mj. skutečnost, že ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH v posledních dvou letech zveřejňuje téměř 53 % prací z oblasti výzkumu podporovaných z veřejných zdrojů.

Přes finanční podporu, které se prezidiálnímu časopisu dostává cestou vedení ČLS JEP, je ekonomická situace časopisu obtížná a limitující. Uvedené opatření považujeme za legitimní a doufáme, že se setká s pochopením autorů prací.

S oznámením o doručení rukopisu Vám redakce zašle formulář objednávky k publikaci Vaší práce. Po navrácení vyplněné objednávky Nakladatelskému a tiskovému středisku ČLS JEP bude Vaše práce neprodleně předána k recenzi. Částka bude zálohově fakturována ve fázi korektury a daňový doklad Vám bude zaslán po zveřejnění článku.

Věnujte, prosím, zvýšenou pozornost aktualizovaným pokynům pro autory. Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

*doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
vedoucí redaktor*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Použití mírné hypotermie v neurochirurgii

Smrčka M., Fadrus P., Neuman E., ¹Gál R.

Neurochirurgická klinika FN, Brno

¹Anestesiologicko-resuscitační oddělení FN, Brno

SOUHRN

Hypotermie je v současné době stále považována za nejefektivnější neuroprotektivní metodu. V posledních letech je stále více aplikována v klinických podmínkách. Zkouší se s nadějnými výsledky u těžkých mozkových traumat, kde prokazatelně snižuje nitrolební tlak a zlepšuje mozkový perfuzní tlak a svým přímým neuroprotektivním efektem snižuje rozsah sekundárního ischemického poškození mozku. Velice rozšířené je též využití hypotermie při závažných neurochirurgických operacích, kdy dochází k manipulaci s mozkovými cévami (operace aneurysmat, arteriovenózních malformací, tumorů lební báze). V poslední době se zkouší tato metoda také u některých forem mozkového iktu, zvláště u subarachnoidálního krvácení a mozkové ischemie.

Klíčová slova: hypotermie, neurochirurgie, neuroprotektce.

SUMMARY

Smrčka M., Fadrus P., Neuman E., Gál R.: The Use of Moderate Hypothermia in Neurosurgery

Hypothermia is currently considered as the most effective neuroprotective method. In recent years hypothermia has been more and more applied in clinical conditions. Hypothermia has been used with promising results in severe head trauma where it can evidently decrease the intracranial pressure, improve cerebral perfusion pressure and by its direct neuroprotective effect it diminishes the secondary ischemic brain damage. Hypothermia has been widely used also during complicated neurosurgical operations when cerebral vessels are manipulated (operations of cerebral aneurysms, arteriovenous malformations, skull base tumours). Hypothermia has been recently tested also in some types of stroke, mainly in subarachnoid haemorrhage and ischaemic stroke.

Key words: hypothermia, neurosurgery, neuroprotection.

Sm.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 19–23.

OBECNÉ PRINCIPY VLIVU HYPOTERMIE
NA MOZKOVOU TKÁŇ

Četné vědecké týmy se v posledních 20 letech intenzivně věnují výzkumu nejrůznějších neuroprotektivních metod. Zkouší se farmakologická neuroprotektce, metody molekulární biologie, blokátory „spráeding depression“, možnosti facilitace mozkové perfuze atd. I přes veškerý pokrok v oblasti výzkumu mozkové neuroprotektce je stále nejefektivnější metodou mozková hypotermie, která je v současné době považována za jedinou metodu schopnou léčebně ovlivnit mozkovou ischemii (1). Není novou neuroprotektivní metodou. Její použití bylo zkoušeno již před několika desítkami let. Současná technologie je však na daleko vyšší úrovni a především je nyní hypotermie využívána v kontextu s moderními poznatky o patofyziologii mozkového poškození. V klinické praxi je dále nezbytné využití hypotermie za současného multimodálního monitoringu mozkových funkcí, který také nebyl dříve dostupný.

Hypotermie ovlivňuje mozkovou fyziologii v zásadě trojím způsobem: 1) má vliv na nitrolební tlak (intracranial pressure – ICP); 2) má vliv na mozkový perfuzní tlak (cerebral perfusion pressure – CPP); 3) působí neuroprotektivně (přímý vliv na metabolismus buňky). Vliv hypotermie na ICP (snížení) a CPP (zvýšení) byl opakovaně prokázán zvláště v pracích, zabývajících se těžkým poraněním mozku, ale také u pacientů po subarachnoidálním krvácení. Vliv na buněčný metabolismus je komplexní a působí na několik subcelulárních mechanismů.

Podle některých studií může snížení mozkového metabolismu za hypotermie dosáhnout více než 20 % (1). Tento mechanismus dobře vysvětluje účinky při hlubších stupních hypotermie. V posledních letech byl zkoumán také vliv mírnější hypotermie na ochranu

neuronů. Je jednoznačně prokázáno, že mírná hypotermie zlepšuje a mírná hypertermie zhoršuje následky ischemického neuronálního poškození (2). Další studie potvrzují, že hypotermie blokuje uvolnění glutamátu během ischemie (3) a působí preventivně proti poškození mikrotubulárních proteinů (4), které jsou nezbytné pro zachování buněčných struktur. Inhibici poškození cytoskeletární struktury axonů snížením calpainem indukované proteolýzy prokázal ve své práci také Buki (5). Hypotermie je také spojována se snížením produkce laktátu a koncentrace leukotrienů (6). Další mechanismy zahrnují vliv na iontovou permeabilitu, prevenci ischemií vyvolané translokace proteinkinázy C (7), snížení lipidové peroxidace (8), inhibici apoptózy (9, 10) a blokádu zvyšování permeability hematoencefalické bariéry následkem mozkového poranění (11).

METODIKA POUŽITÍ ŘÍZENÉ HYPOTERMIE

Z historických pokusů o použití hypotermie jako léčebné metody je známo, že hlava nebo i celé tělo bylo chlazeno ledem. Nevýhody tohoto postupu jsou zjevné. Neumožňuje dostatečně přesnou regulaci tělesné teploty a samotná manipulace s ledovými obklady je těžkopádná. V současné době se standardně používá povrchové chlazení pomocí cirkulujících vodních matrací, které jsou položeny pod pacientem a na něm (obr. 1). V matracích cirkuluje chladná destilovaná voda, jejíž teplota může být regulována, a tím také regulujeme teplotu pacienta. Kontinuálně musí být monitorována centrální tělesná teplota například v rektu, jícnu nebo v močovém měchýři. Nejvýhodnější je samozřejmě monitoring intracerebrální teploty například v rámci monitoringu nitrolebního



Obr. 1. Povrchové chlazení pomocí dvou cirkulujících vodních matrací, umístěných pod a nad pacientem

tlaku (ICP). Centrální tělesná teplota v močovém měchýři nebo v rektu je podle několika studií velmi podobná teplotě intracerebrální, především v rozmezí 36–38 °C. Při hypotermické a hypertermické situaci se však teplota intracerebrální začíná více odlišovat (je vyšší) od teploty rektální nebo v močovém měchýři (12). Ochlazení pacienta metodou povrchového chlazení závisí na pacientově počáteční teplotě a na cílové teplotě, kterou chceme dosáhnout. Z normotermie dosahujeme mírné hypotermie 34 °C asi za 2–3 hodiny.

V poslední době se objevují nové možnosti jak prakticky řízenou hypotermii navozovat. Jedná se například o přímé chlazení hlavy pomocí speciálních přileb, i.v. aplikace roztoků, zavedení femoro-femorálního shuntu a jeho extrakorporální chlazení, chladící katetr, zavedený do vena cava atd. (13). Důvodem vzniku těchto nových metod byl relativně pomalý nástup účinku při použití klasického povrchového chlazení vodními matracemi. Při chlazení pomocí intravenózního katetru, které používají například na neurologické klinice v Heidelbergu, dosahují cílové teploty v řádu desítek minut. Podle těchto studií není tento způsob chlazení zatížen dalšími nežádoucími účinky ve srovnání s povrchovým chlazením. Jedná se pravděpodobně o perspektivní metodiku, která se bude stále více uplatňovat (14).

Naprosto zásadní pro použití hypotermie při léčbě pacientů s poškozením CNS je adekvátní monitoring. Bez něho by nebylo možné hodnotit efekt hypotermie u konkrétního pacienta a necílené použití hypotermie by mohlo být i škodlivé. Bezpodmínečně musí být u těchto pacientů monitorován nitrolební tlak (ICP) a mozkový perfuzní tlak (CPP). Výhodné je monitorování hodnot saturace hemoglobinu kyslíkem v jugulárním bulbu (SvJ_{O₂}). Monitoring tohoto ukazatele globálního mozkového metabolismu při aplikaci řízené hypotermie je velmi důležitý kvůli změnám mozkového krevního průtoku po poranění nebo při mozkové ischemii. K těmto

změnám může docházet na základě poruch autoregulace po poranění, na základě hyperventilačního dýchacího režimu, ale také na základě hypometabolického stavu kvůli samotné hypotermii (15).

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY HYPOTERMIE

Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky hypotermie, nejsou to účinky postihující CNS nebo periferní nervový systém. Nežádoucí účinky hypotermie postihují především kardiovaskulární a dýchací systém a systém krevního srážení. Mírná hypotermie vede stimulací sympatiku k periferní vazokonstrikci, tachykardii a ke zvýšenému srdečnímu výdeji. Hlubší stupně hypotermie mohou vést navíc k progresivní kardiovaskulární depresi s následnou tkáňovou hypoperfuzí. Pokles tělesné teploty pod 33 °C způsobuje atrioventrikulární blokádu 1. stupně a také inverzi vlny T na EKG. Klinicky se tento stav projevuje jako arytmie nebo bradykardie. Protrahované použití hypotermie (7 a více dní) může vést k častějšímu rozvoji pneumonie a k hyperkoagulačním stavům. Zmíněné nežádoucí účinky hypotermie vznikají především při použití hluboké hypotermie (pod 32 °C). Mírná hypotermie kolem 34 °C k těmto komplikacím obvykle nevede. Sami pozorujeme u našich pacientů, u kterých používáme hypotermii 34 °C, tendenci k bradykardii (50–60/min). Jen asi u 5 % pacientů je nutno hypotermii přerušit pro výraznou bradykardii (pod 40/min), nereagující na atropin (16). Mírná hypotermie 34 °C nevede ani k nárůstu četnosti pneumonií (kterých je i tak na JIP u zaintubovaných pacientů kolem 30 %), ani k poruchám koagulace.

INDIKACE PRO POUŽITÍ MÍRNÉ HYPOTERMIE V NEUROCHIRURGII

Již v roce 1941 použil asi poprvé hypotermii v léčbě pacientů po těžkém poranění mozku A. Temple Fay na Temple University, Pennsylvania, USA (17). V roce 1950 představil Bigelow hypotermii jako možnou metodu ochrany mozku v kardiochirurgii (18). Použití hypotermie v minulosti bylo spíše intuitivní a nemělo podklad ani v experimentálních, natož v klinických studiích. V současnosti máme dostatek důkazů o efektivitě hypotermie v experimentu a navíc máme nové znalosti o patofyziologii mozkového poškození, kde mozková ischemie hraje v mnoha případech zásadní roli. Z těchto důvodů byla hypotermie v posledních 10 letech stále více zkoušena také v klinických studiích. Použití mozkové hypotermie je v některých zemích již tak rozšířené (Japonsko, Čína, USA, Německo), že se pořádají monotematické lékařské sjezdy s touto problematikou.

V současné době se řízená hypotermie využívá v neurochirurgii v péči o pacienty s těžkým poraněním mozku, u pacientů po subarachnoidálním krvácení a také peroperačně při náročných neurochirurgických výkonech. Některá neurologická pracoviště se také zabývají využitím hypotermie u ischemického iktu.

Hypotermie u pacientů po těžkém poranění mozku

Snaha využít hypotermii po těžkém poranění mozku je logická. Tito pacienti jsou ohroženi nitrolební hypertenzí, snížením mozkového perfuzního tlaku a nakonec sekundárním ischemickým poraněním mozku.

Do současnosti byly publikovány čtyři randomizované klinické studie s použitím léčebné hypotermie u pacientů s těžkým poraněním mozku. V těchto studiích autoři vesměs používali relativně hlubší stupeň hypotermie (32–33 °C) po relativně kratší dobu (např. 48 hodin) (19–22). Pouze Shiozaki používal mírnou hypotermii 34 °C. Tyto studie se shodují na tom, že hypotermie signifikantně snižuje ICP a zvyšuje CPP, a to dokonce i u pacientů s jinak ne-

ovlivnitelnou nitrolební hypertenzí. Také se shodují na bezpečnosti této metody s minimem nežádoucích účinků. První tři studie vyznívají optimisticky i co do výsledků léčby – Glasgow Outcome Score je významně lepší u pacientů s hypotermií, snad s výhradou pacientů, kteří byli přijati s Glasgow Coma Scale 3 a 4. Velké naděje byly vkládány do zatím největší multicentrické studie Cliftonovy, kde bylo randomizováno 392 pacientů (22). Tato studie, která přinesla hypotermie nepotvrdila, byla podrobena kritice. Studie byla prováděna v mnoha centrech a metodologie nebyla zcela standardizována.

Do naší vlastní studie (2001–2003) bylo zařazeno 72 pacientů s těžkým poraněním mozku (GCS 8 a méně). Řízená hypotermie 34 °C aplikovaná po dobu 72 hodin statisticky významně snižovala ICP a zvyšovala CPP. Hypotermie statisticky významně zlepšila výsledky léčby u podskupiny pacientů s extracerebrálními hematomy, nikoliv u pacientů, kde dominovalo primární poranění mozku (16).

V současnosti je možno konstatovat, že i přes ne zcela konzistentní výsledky klinických studií je řízená hypotermie (zvláště mírná řízená hypotermie) velmi perspektivní léčebná metoda u pacientů po těžkém poranění mozku. Dokáže ovlivnit ty patofyziologické mechanismy, které moderní neurotraumatologie považuje kromě závažnosti primárního postižení za rozhodující. Zlepšené výsledky lze očekávat spíše u pacientů, ohrožených sekundárním ischemickým poraněním mozku na základě tlaku extracerebrálního hematomu než u pacientů s primárním poraněním. Také pacienti s primárním poraněním mozku však mohou profitovat z účinné léčby nitrolební hypertenze pomocí hypotermie.

Hypotermie u pacientů po těžkém subarachnoidálním krvácení (SAK)

Hned několik patofyziologických dějů může ovlivnit prognózu pacienta po SAK a samy o sobě představují léčebné problémy. V akutní fázi po ruptuře aneuryzmatu je to prudké zvýšení nitrolebního tlaku, "mass effect" z intracerebrálního hematomu, nebo akutní hydrocefalus. Přestože se jedná vlastně o krvácivý iktus, pacienti jsou paradoxně ohroženi často spíše ischemickými komplikacemi. Až u 30 % pacientů se vyvíjí cévní spazmy a tzv. opožděný ischemický neurologický deficit (delayed ischemic neurological deficit) (23). Až třetina pacientů na tuto komplikaci umírá (24). Nejvíce jsou touto komplikací ohroženi pacienti v těžkém stavu – stupeň 3, 4, 5 dle Hunta a Hesse, u kterých mortalita dosahuje až 50 i více procent. Standardní léčba pomocí HHH terapie (hypertenze, hemodiluce, hypervolemie), nimodipinu, eventuálně neuroradiologické intervence, je často neúčinná (25, 26). Pro tyto pacienty by mohlo být použito mírné řízené hypotermie život zachraňujícím postupem.

Zkušenosti s použitím hypotermie u pacientů po SAK jsou menší než v traumatologii, ale existují. Experimentální (27, 28) i nečetné klinické studie ukazují, že by hypotermie mohla být účinná nejenom tím, že působí neuroprotektivně na již probíhající ischemii, ale dokonce působí preventivně snížením incidence vazospazmů (29). Není známo, zda je lépe využít hypotermii v době bezprostředně po atace subarachnoidálního krvácení, anebo ji aplikovat až ve chvíli, kdy budou detekovány například transkraniální sonografii vazospazmy mozkových cév.

Použití hypotermie po celou dobu pobytu pacienta na JIP by nemuselo být bezpečné a v praxi se neprovádí. Sami jsme studovali u 15 pacientů po těžkém SAK (stupeň 4 a 5 dle Hunta a Hesse) vliv co nejdříve po atace aplikované hypotermie 34 °C na dobu 4 dnů na ICP a CPP a hodnotili jsme eventuální rozvoj vazospazmů a mozkové ischemie. Hypotermie, aplikovaná ihned po SAK, pomohla udržet fyziologické hodnoty ICP a CPP, u většiny pacientů však nezabránila vazospazmům a mozkovým infarktům. Jen 3 pacienti měli dobrý výsledek léčby, 10 pacientů existovalo (30).

Tento algoritmus použití hypotermie po SAK je tedy neúčinný. V současné době zahajujeme u pacientů po těžkém SAK řízenou hypotermii až poté, co se objeví zrychlené toky na transkraniální dopplerometrii jako známka vazospazmů. Hypotermii ponecháváme 7 dní i déle, pokud to pacient toleruje. Výsledky léčby u prvních několika pacientů jsou povzbudivé.

Peroperační využití řízené hypotermie v neurochirurgii

Některé neurochirurgické operace jsou zatíženy relativně vysokým rizikem mozkové ischemie. Především se jedná o operace cévní – mikrochirurgické řešení mozkových výdutí nebo arteriovenózních malformací. I přes existenci moderních endovaskulárních metod je stále v mnoha případech indikována mikrochirurgická obliterace aneuryzmatu nebo exstirpace cévní malformace. Ischemické komplikace mohou být způsobeny například spazmy při manipulaci s mozkovými cévami, ale též chybným naložením svorky na krček aneuryzmatu. Hypoxie a ischemie mozkové tkáně může být též potencionována použitím hypotenzních anesteziologických technik a též použitím dočasné svorky na přívodnou cévu – buď při předčasné ruptuře vaku, nebo elektivně při obtížné preparaci krčku.

Také operace některých mozkových tumorů jsou zatíženy rizikem mozkové ischemie. Například meningeomy křídla klínové kosti, petroklivální meningeomy, některé adenomy hypofýzy nebo kraniofaryngeomy, ale také například gliomy v oblasti Sylvické rýhy nesou jisté riziko mozkové ischemie vzhledem k intimnímu vztahu těchto lézí k magistralním mozkovým cévám. Také edém a nitrolební hypertenze u dekompenzovaných tumorů zhoršuje průtok krve mozkem.

Ke snížení rizika mozkové ischemie u těchto operací vede především šetrná operační technika, volba správné operační taktiky, šetrná anestezie a využití standardních neuroprotektivních a anti-edematozních metod (např. použití manitolu). Ani optimální souhra těchto postupů však neeliminuje riziko mozkové ischemie. Vzhledem k výše uvedenému zkušenostem se na mnoha neurochirurgických pracovištích včetně našeho v průběhu těchto neurochirurgických operací používá řízená hypotermie (31). Peroperační hypotermie je obvykle aplikována za podmínek multimodálního monitoringu mozkového metabolismu kyslíku (jugulární oxymetrie) a mozkového krevního průtoku (laser Doppler flowmetrie a kontaktní mikrovaskulární dopplerometrie). Hypotermie jako účinná neuroprotektivní metoda by měla ochránit mozkovou tkáň před ireverzibilními projevy ischemie. Peroperační jugulární oxymetrie by měla upozornit na zvýšené metabolické nároky mozkové tkáně v případě globální ischemie, peroperační dopplerometrické vyšetření průtoku by mělo zase upozornit na fokální ischemii.

V naší prospektivní studii jsme použili řízenou mírnou hypotermii jako neuroprotektivní metodu u pacientů podstupujících operační léčbu intrakraniálního aneuryzmatu. Do souboru bylo zařazeno 38 pacientů s diagnostikovaným intrakraniálním aneuryzmatem (skóre podle Hunta a Hesse I–III) operovaných na Neurochirurgické klinice FN Brno v průběhu let 2003 a 2004. Po úvodu do anestezie jsme zahájili chlazení pomocí dvou cirkulujících vodních matrací (Blanketrol III, Cincinnatti Sub Zero). Aktivní chlazení bylo přerušeno po dosažení teploty 35 °C. Během preparace na mozkových cévách byla udržována tělesná teplota 34 °C. Po naložení svorky bylo zahájeno aktivní zahřívání. Při úvodu do anestezie byla teplota tělesného jádra 37,1±0,4 °C a během operačního výkonu jsme dosáhli nejnižší teploty tělesného jádra 33,8±0,4 °C. Při odjezdu pacienta z operačního sálu byla teplota tělesného jádra 35,8±0,5 °C. Pacienti byli ochlazováni rychlostí 0,9±0,3 °C/hod. a zahřívání rychlostí 0,7±0,4 °C/hod. Požadovanou teplotu tělesného jádra byla dosažena u všech pacientů, tj. ve 100 % případů. Naměřené hodnoty

tělesné teploty v jícnu a močovém měchýři se statisticky významně nelišily, $p=0,4922$. Při statistickém srovnání předoperačních koagulačních parametrů s hodnotami naměřenými peroperačně během řízené hypotermie nebyl zjištěn signifikantní rozdíl. Hodnota trombocytů před operací byla 202 ± 36 , během peroperační hypotermie 207 ± 33 , $p=0,9692$. Hodnota INR před operací byla $1,0\pm 0,1$, během peroperační řízené hypotermie $1,1\pm 0,1$, $p=0,4031$. Hodnota APTT před operací byla 29 ± 3 , během peroperační řízené hypotermie 34 ± 4 , $p=0,0629$. Peroperačně jsme nepozorovali tendence ke zvýšené krvácivosti. Neurologický stav byl hodnocen jako dobrý u 35 pacientů (92 %). Dva pacienti zemřeli a jeden byl ve vegetativním stavu. Ve srovnání s obdobným souborem pacientů, operovaným v letech 1998–2001, kde bylo jen 80 % dobrých výsledků léčby, bylo také díky použití řízené hypotermie dosaženo nárůstu konečných dobrých neurologických výsledků léčby u 12 % pacientů.

Další zkušenosti s využitím peroperační řízené hypotermie jsme získali při 30 operacích složitých tumorů lební báze a 2 pacientů s AVM. Zdá se, že také u těchto operací může být hypotermie přínosem. Na pooperačním CT jsme nenalezli u žádného z těchto pacientů známky mozkové ischemie.

Využití řízené hypotermie u pacientů po ischemickém mozkovém iktu

Ve většině případů se jedná o pacienty, kteří jsou po mozkové příhodě umístováni na JIP neurologických pracovišť. Neurologická pracoviště však mají obecně ještě méně zkušeností s klinickým využitím řízené hypotermie než neurochirurgie a ARO. Výjimkou je neurologická klinika v Heidelbergu, kde se systematicky věnují právě využití řízené hypotermie v léčbě pacientů po ischemickém iktu (14). Jejich výsledky ukazují, že hypotermie aplikovaná ihned po iktu snižuje rozvoj postischemického edému, čímž brání rozvoji nitrolební hypertenze a riziku transtentoriální herniace. Aplikace řízené hypotermie u těchto pacientů prodlouží terapeutické okno do spontánní nebo léčebné rekanalizace (trombolýza) cévního řečiště. Pravdou zůstává, že u definitivních uzávěrů důležitých cév zásobujících mozek ani aplikace hypotermie nevede ke zlepšeným funkčním výsledkům léčby.

ZÁVĚR

Je nepochybné, že řízená hypotermie ovlivňuje pozitivně mozkovou tkáň v situacích, kdy se objevují zvýšené metabolické nároky mozkové tkáně, například u mozkové ischemie, hypoxie nebo edému. Důkazů existuje dostatek jak z experimentu, tak z kliniky. Řízená hypotermie nepochybně snižuje nitrolební tlak a zvyšuje mozkový perfuzní tlak, což jsou účinky zvláště efektivní při poraněních mozku. Přímý neuroprotektivní efekt hypotermie je možno využít v případech vazospazmů po subarachnoidálním krvácení, k prodloužení terapeutického okna u ischemických iktů a také při složitých (zvláště cévních) neurochirurgických operacích. Je výhodné, že již mírná hypotermie $34\text{ }^{\circ}\text{C}$ má tento pozitivní efekt při minimalizaci nežádoucích účinků. Další výzkum na tomto poli by měl objasnit neoptimálnější metodiku aplikace řízené hypotermie a správně vyhodnotit skutečnou efektivitu řízené hypotermie v jednotlivých indikacích.

Zkratky

AVM	– arteriovenózní malformace
CNS	– centrální nervová soustava
CPP	– mozkový perfuzní tlak (cerebral perfusion pressure)
GCS	– Glasgow Coma Scale
GOS	– Glasgow Outcome Score
HHH terapie	– hypertenze, hypervolémie, hemodiluce
ICP	– nitrolební tlak (intracranial pressure)
SAK	– subarachnoidální krvácení
SvO ₂	– saturace hemoglobinu kyslíkem v jugulárním bulbu

LITERATURA

1. **Todd, M. M.:** A comfortable hypothesis reevaluated: Cerebral metabolic depression and brain protection during ischemia. *Anesthesiology*, 1992, 76, s. 161-164.
2. **Minamisawa, H.:** The influence of mild body and brain hypothermia on ischemic brain damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1990, 10, s. 365-374.
3. **Busto, R.:** Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*, 1989, 20, s. 904-910.
4. **Taft, W. C., Yang, K., Dixon, C. E. et al.:** Hypothermia attenuates the loss of hippocampal microtubule-associated protein 2 (MAP2) following traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1993, 13, s. 796-802.
5. **Buki, A., Koizumi, H., Pavlishock, J. T.:** Moderate posttraumatic hypothermia decreases early calpain mediated proteolysis and concomitant cytoskeletal compromise in traumatic axonal injury. *Exp. Neurol.*, 1999, 159, s. 319-328.
6. **Chopp, M., Chen, H., Dereski, M. O., Garcia, J. H.:** Mild hypothermic intervention after graded ischemic stress in rats. *Stroke*, 1991, 22, s. 37-43.
7. **Cardell, M., Boris-Moller, F., Wieloch, T.:** Hypothermia prevents the ischemia-induced translocation and inhibition of protein kinase C in the rat striatum. *J. Neurochem.*, 1991, 57, s. 1814-1817.
8. **Lei, B., Tan, X., Cai, H. et al.:** Effect of moderate hypothermia on lipid peroxidation in canine brain tissue after cardiac arrest and resuscitation. *Stroke*, 1994, 25, s. 147-152.
9. **Edwards, A. D., Yue, X., Squier, M. V. et al.:** Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun.*, 1995, 217, s. 1193-1199.
10. **Brodhun, M., Fritz, H., Walter, B. et al.:** Immunomorphological sequelae of severe brain injury induced by fluid-percussion in juvenile pigs-effect of mild hypothermia. *Acta Neuropathol.*, 2001, 101, s. 424-434.
11. **Smith, S. L., Hall, E. D.:** Mild pre- and posttraumatic hypothermia attenuates blood-brain barrier damage following controlled cortical impact injury in the rat. *J. Neurotrauma*, 1996, 13, s. 1-9.
12. **Henker, R. A., Brown, S. D., Marion, D. W.:** Comparison of brain temperature with bladder and rectal temperatures in adults with severe head injury. *Neurosurgery*, 1998, 42, s. 1071-1075.
13. **Doufas, A. G., Akca, O., Barry, A. et al.:** Initial experience with a novel heat-exchanging catheter in neurosurgical patients. *Anesth. Analg.*, 2002, 95, s. 1752-1756.
14. **Georgiadis, D., Schwarz, S., Kollmar, R., Schwab, S.:** Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke: first results of a novel approach. *Stroke*, 2001, 32, s. 2550-2553.
15. **Gál, R., Čundrle, I., Zimová, I.:** Řízená hypotermie u pacientů s těžkým poraněním mozku. *Anest. Neodkl. Péče*, 2000, 11, s. 174 až 175.
16. **Smrčka, M., Máca, K., Vidlák, M., Smrčka, V.:** Vliv mírné hypotermie na výsledky léčby u pacientů po těžkém kraniocerebrálním poranění. *Čes a slov. Neurol. Neurochir.*, 2004, 67/100, s. 89-93.
17. **Fay, T.:** Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma. *Res. Pub. Ass. Nerv. Dis.*, 1945.
18. **Bigelow, W. G.:** Hypothermia: Its possible role in cardiac surgery. *Ann Surg.*, 1950, 132, s. 849-866.
19. **Clifton, G. L., Allen, S., Barrodale, P. et al.:** A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J. Neurotrauma*, 1993, 10, s. 263-271.
20. **Marion, D. W., Penrod, L. E., Kelsey, S. F. et al.:** Treatment of Traumatic Brain Injury with Moderate Hypothermia. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, s. 540-546.
21. **Shiozaki, T., Sugimoto, H., Taneda, M. et al.:** Selection of severely head injured patients for mild hypothermia therapy. *J. Neurosurg.*, 1998, 89, s. 206-211.
22. **Clifton, G. L., Miller, E. R., Choi, S. C. et al.:** Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, s. 556-563.
23. **Heros, R. C., Zervas, N. T., Varsos, V.:** Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann. Neurol.*, 1983, 14, s. 599-608.

24. **Kassell, N. F., Sasaki, T., Colohan, A. R. T., Nazar, G.:** Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1985, 16, s. 562-572.
25. **Allen, G. S., Ahn, H. S., Preziosi, T. J. et al.:** Cerebral arterial spasm: a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, s. 619-624.
26. **Wilkins, R. H.:** Attempts at prevention or treatment of intracranial arterial spasm: an update. *Neurosurgery*, 1986, 18, s. 808-825.
27. **Thome, C., Schubert, G., Piepgras, A. et al.:** Hypothermia reduces acute vasospasm following SAH in rats. *Acta Neurochir.*, 2001, 77 (Suppl.), s. 255-258.
28. **Piepgras, A., Elste, V., Frietsch, T. et al.:** Effect of moderate hypothermia on experimental severe subarachnoid hemorrhage, as evaluated by apparent diffusion coefficient changes. *Neurosurgery*, 2001, 48, s. 1128-1134.
29. **Nagao, S., Irie, K., Kawai, N. et al.:** Protective effect of mild hypothermia on symptomatic vasospasm: a preliminary report. *Acta Neurochir.*, 2000, 76 (Suppl.), s. 547-550.
30. **Smrčka, M., Juráň, V., Gál, R., Smrčka, V.:** The influence of mild hypothermia on the incidence of vasospasms in patients after severe subarachnoid hemorrhage. 3rd Central European Neurosurgical Society Meeting, Ljubljana, 2004, sborník abstrakt – 146 s.
31. **Ogilvy, C. S., Carter, B. S., Kaplan, S. et al.:** Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: risk factors for stroke in patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration. *J. Neurosurg.*, 1996, 84, s. 785-791.

Práce je podporována grantem IGA MZ ČR 7671-3.

*doc. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D.
Neurochirurgická klinika FN
625 00 Brno, Jihlavská 20
fax: 532 232 190
e-mail: msmrcka@med.muni.cz*

KOMENTÁŘ

K článku Smrčka M., Fadrus P., Neuman E., Gál R.: „Použití mírné hypotermie v neurochirurgii“

Je známo, že hypotermie obecně snižuje metabolismus, snižuje rychlost vedení periferními nervy, snižuje metabolismus v centrálním nervovém systému a tudíž energetickou náročnost, kladenou na buňky v CNS. Vedle farmakologie, molekulární biologie, hyperventilace, facilitace mozkové perfuze a dekompresivní kraniotomie patří hypotermie mezi jednu z neuroprotektivních metod.

Článek autorů z Neurochirurgické kliniky a Anesteziologicko-resuscitačního oddělení FN Brno pojednává o praktickém využití nejlehčího stupně podchlazení v neurochirurgii. Čtenář se dozví o obecných vlivech hypotermie na mozkovou tkáň, o klinických metodách řízené hypotermie a o jejich nežádoucích účincích. Na základě literárních údajů a vlastní zkušenosti se třemi soubory pacientů autoři rozebírají použití mírné hypotermie po těžkém poranění mozku, po těžkém subarachnoideálním krvácení, při složitých mozkových operacích a okrajově po ischemickém mozkovém iktu. Autoři v závěru píší: „Je výhodné, že již mírná hypotermie 34 °C má tento pozitivní efekt při minimalizaci nežádoucích účinků.“ Dále píší: „V posledních letech je stále více aplikována v klinických podmínkách.“ S druhou větou je možno plně souhlasit a je pozitivní, že autoři v ČR metodu využívají. V hodnocení metody pro praktickou neurochirurgii si myslím, že je třeba být zdrženlivější. Experimentální průkazy neuroprotektivního účinku hypotermie jsou přesvědčivé. U klinických souborů, které jsou léčeny a ovlivňovány celou řadou postupů, je neuroprotektivní účinek mírné hypotermie dosud obtížně prokazatelný. Nežádoucí extracerebrální, převážně kardiální, oběhové a infekční účinky hlubší hypotermie jsou hlavním důvodem, proč se používá tzv. mírná hypotermie. V principu odpovídá mírná hypotermie chronicky známému stavu podchlazení při dlouhých operacích u neohříváných pacientů. Autoři mluví o mírné hypotermii, ale nikde v článku nedefinují další stupně hypotermie a nepopisují jiná použití. Širší obci čtenářů ČLČ by mohly posloužit následující údaje.

M.S. Greenberg v základní učebnici neurochirurgie (1) rozděluje hypotermii na 4 stupně dle dosaženého celotělového (nikoliv lokálního) podchlazení: 1) Mild hypothermia, kterou můžeme přeložit jako mírná hypotermie do 33 °C, odpovídající mírné hypotermii v článku autorů. 2) Moderate hypothermia 32,5–33° C, kterou v češtině pro rozlišení označíme jako lehkou hypotermii. Odlišuje se od 1. stupně, protože již vyžaduje monitorování a hlídání extracerebrálních komplikací. Je využívána při poranění hlavy. 3) Deep hypothermia, do 18 °C, kterou označíme jako hlubokou. Údajně dovoluje až 1 hodinu trvající zástavu mozkové cirkulace. 4) Profound hypothermia, pod 10 °C, kterou označíme jako nejhlubší. Údajně dovolí až několik hodin úplné mozkové ischémie, což ale nebylo klinicky ověřeno. Z metodického hlediska lze říci, že k dosažení hlubší hypotermie je nutné kombinovat metody povrchového chlazení s metodami chlazení oběhu a lokálním chlazením mozku.

V neurochirurgii byla snaha hypotermii využít jako neuroprotektivní metodu při poranění míchy, a to jak experimentálně, tak klinicky. Většinou se jednalo o lokální ochlazování. Negrin J. Jr. v roce 1966 a Bricolo A. et al. v roce 1976 ochlazovali subdurální prostor kolem míchy 50% etylalkoholem s destilovanou vodou na 6 °C po dobu 6–12 hodin a na 15 °C až 8 dní. Praktický léčebný efekt nebyl prokázán (2). Celková a místní hypotermie mozku byla navržena k léčbě epilepsie Omayou a Baldwinem již v roce 1963. U nás metodu ověřil na 71 pacientech Šourek a Vladyka v roce 1973 (3). Pacienti s generalizovanou epilepsií bez prokazatelného ložiska byli léčeni dvěma návrty, kterými byl mozek ochlazován subdurálními výplachy fyziologickým roztokem až na 24 °C, dokonce i 16 °C. Současně byly jednorázově podávány vysoké dávky barbiturátů. Přes dílčí výsledky se místní ani celková hypotermie nestala metodou léčení epilepsie. Mezi hypotermické metody lze zařadit i kryochirurgii. Je spíše historickou zajímavostí, že lokální hluboké zmrazení mozku speciální kryosondou bylo v 70. letech minulého století použito Z. Kuncem (2) k léčení arteriovenózních malformací, ale neosvědčilo se.

Lze říci, že předložená práce autorů z FN Brno seznamuje čtenáře ČLČ s využitím mírné hypotermie v neurochirurgii, které zachycuje mezinárodní i domácí klinickou praxi. Ukazuje, že je metodou nadějnou, ale dosud v ověřování. Zda se stane běžnou praxí, nebo zapadne, jako některé výše popsané aplikace hypotermie, ukáže další výzkum. Je pozitivní, že se na něm ČR prostřednictvím autorů podílí.

LITERATURA

1. **Greenberg, M. S.:** Handbook of Neurosurgery. Fifth Edition. New York, Thieme Med. Publ., 2001.
2. **Kunc, Z.:** Neurochirurgie. 3. vyd., Praha, Avicenum, 1983.
3. **Šourek, K, Vladyka, V.:** Chirurgické léčení epilepsie. Praha, Avicenum, 1973.

*prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku FNM
150 06 Praha 5, V Úvalu 84
e-mail: ezverina@seznam.cz*

ZPRÁVY

SPOLEK ČESKÝCH LÉKARŮ V PRAZE

pořádá v lednu a únoru 2005 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek je vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

24. LEDNA 2005

Přednáškový večer Gynekologicko-porodnické kliniky I. LF UK a VFN v Praze, přednosta prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

Klausův večer

Perinatologický večer

Koordinátor: prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

1. A. Martan: Úvod (5 min)
 2. P. Kopecký: Prenatální zánět u matek s rizikem předčasného porodu (20 min)
 3. Z. Hájek: Skřínink vaginálních infekcí v těhotenství (20 min)
 4. P. Švihovec: Antibiotická léčba u předčasného porodu (20 min)
 5. A. Pařízek: Porod velkého plodu (20 min)
 6. Z. Žižka: Nové pohledy na těžké fetomaternální krvácení v graviditě (20 min)
- Diskuze

31. LEDNA 2005

Přednáškový večer I. chirurgické kliniky I. LF UK a VFN v Praze, přednosta doc. MUDr. Jan Šváb, CSc.

Kukulův večer

Chirurgické problémy ischemie střeva

Koordinátor: doc. MUDr. Jan Šváb, CSc.

1. J. Šváb: Úvod – Ischemie střeva jako vážný chirurgický problém (7 min)
 2. T. Fučíková: Postavení střeva v imunitním systému (10 min)
 3. E. Kotlíková: Nutrice po ztrátových výkonech na tenkém střevu (10 min)
- Kazuistiky:
D. Schmidt: Dolní aorta a ischemie střeva (7 min)
Z. Krška: Embolie a. mesenterica jako nejčastější příčina ischemie střeva (7 min)
R. Fraško: Chronický uzávěr cévních kmenů (7 min)
M. Kasalický: Waldayerova kýla jako příčina nekrózy tenkého střeva (7 min)

J. Rathous: Malrotace jako příčina následné ischemie střeva (7 min)
Diskuze

7. ÚNORA 2005

Přednáškový večer III. interní kliniky

1. LF UK a VFN v Praze, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Charvátův večer

Hypofýza 2004–2005

Koordinátor: prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

1. Š. Svačina: Neuroendokrinní tradice na III. interní klinice (5 min)
 2. J. Marek: Co přidal rok 2004 našim znalostem o hypofýze? (15 min)
 3. V. Hána: Hypofyzární adenomy – můžeme se obejít bez neurochirurga? (10 min)
 4. M. Kršek: Ghrelin skládá maturitu (10 min)
 5. V. Weiss: Hypofyzitida – stále vzácná a tajemná? (10 min)
 6. J. Ježková: Léčba hypofyzárních adenomů Leksellovým gama nožem: můžeme se spolehnout? (10 min)
- Diskuze

14. ÚNORA 2005

Slavnostní přednáškový večer Spolku českých lékařů v Praze, předseda: prof. MUDr. František Kölbl, DrSc.

Maydlova přednáška

34 450 dnů kardiologie v českých zemích

Přednáší prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc.

21. ÚNORA 2005

Přednáškový večer Diabetologického centra Kliniky dětí a dorostu a II. interní kliniky FNKV a 3. LF UK, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

Syllabův večer

Diabetes mellitus v dětství, dospívání a u mladých dospělých

Koordinátor: prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

1. M. Anděl: Úvod (5 min)

2. J. Lébl: Diabetes mellitus v adolescenci (15 min)

3. L. Trešlová: Diabetes mellitus u mladých dospělých (15 min)

4. J. Vosáhlo: Osudy rodiny s diabetem MODY3 (15 min)

5. Š. Průhová: Permanentní novorozenecký diabetes mellitus (15 min)
Diskuze

28. ÚNORA 2005

Přednáškový večer Neurochirurgické kliniky

1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice v Praze, přednosta prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc.

Neuroonkologie

Koordinátor: prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc.

1. V. Beneš: Úvod: Neuroonkologie-meziohorová spolupráce (5 min)
 2. P. Kozler: Klasifikace nádorů centrální nervové soustavy (5 min)
 3. F. Kramář, Z. Zemanová: Genové abnormality u nádorů centrální nervové soustavy (10 min)
 4. P. Kozler, F. Kramář: Léčebné modalit u nádorů centrální nervové soustavy (10 min)
 5. V. Beneš: Chirurgické principy v léčbě nádorů centrální nervové soustavy (10 min)
 6. T. Chytka: Radiochirurgické principy v léčbě nádorů centrální nervové soustavy (10 min)
 7. F. Třebický: Základní principy onkologické léčby nádorů centrální nervové soustavy (10 min)
- Diskuze

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

vědecký sekretář

prof. MUDr. František Kölbl

předseda

Spolek lékařů českých v Praze je držitelem akreditace České lékařské komory čj. 003/16/2001 ke školení v systému celoživotního vzdělávání lékařů. Účast na večeru je hodnocena 2 kredity, pro přednášejícího dle platných směrnic ČLK. Potvrzení o účasti vydá na žádost sekretář Spolku.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

C-reaktivní protein v patogenezi aterosklerózy: přednosti a úskalí „Mohučské hypotézy“

Kuneš P.

Kardiochirurgická klinika FN a LF UK, Hradec Králové

SOUHRN

C-reaktivní protein je markerem aktivity zánětlivé odpovědi, která se podílí na rozvoji aterosklerózy a jejích klinických komplikací. Současně je C-reaktivní protein i aktivním účastníkem neboli mediátorem této zánětlivé reakce. Na samém počátku aterosklerotického procesu má ale C-reaktivní protein ochranné, antiaterosklerotické působení. Oba aspekty působení CRP, tedy prozánětlivý i protizánětlivý, spočívají v rozsahu jeho spolupráce s komplementovým systémem. Z vývojového hlediska je prvotním účinkem protizánětlivé působení CRP, které usnadňuje odstraňování cizorodých částic včetně některých patogenních mikroorganismů a urychluje hojení ran. Působením rizikových faktorů aterosklerózy se tento ochranný účinek mění v účinek prozánětlivý a proaterogenní. Přehledný článek předkládá nové nálezy na podporu tzv. „Mohučské hypotézy“, podle níž ochranné působení CRP na počátku aterosklerotického procesu spočívá v řídicím vlivu CRP na aktivaci komplementu, kterou zahajují enzymaticky remodelované lipoproteiny o nízké hustotě. V dalším průběhu onemocnění je už působení CRP jasně proaterogenní, od progresu prvních morfologických změn tepenné stěny po rozvoj náhlých cévních příhod.

Klíčová slova: ateroskleróza, C-reaktivní protein, komplement, enzymatická remodelace, lipoproteiny o nízké hustotě.

SUMMARY

Kuneš P.: C-reactive Protein in the Pathogenesis of Atherosclerosis: Advantage and Pitfalls of the „Mainz Hypothesis“

C-reactive protein can be viewed as a basic marker of activity of the inflammatory response, which modulates the development and the progression of atherosclerosis including its life-threatening complications. At the same time, C-reactive protein represents an active partaker or mediator of this same inflammatory reaction. However, at the very beginning of atherosclerotic disease, C-reactive protein exerts a clear-cut antiatherogenic activity. The two aspects of CRP's function, i.e. both the pro-inflammatory and the anti-inflammatory one, respectively, stem from CRP's extent of co-operation with the complement system. From the evolutionary point of view, the anti-inflammatory activity of CRP is the primary one, in that it sets stage for the host to remove foreign particles and to accelerate wound healing. The influence of well-known atherogenic risk factors converts the originally beneficial influence of CRP into pro-inflammatory and pro-atherogenic effects. This review article presents new conclusions from the „Mainz hypothesis“. It shows that the primary protective action of CRP resides in its regulatory influence on the extent of activation of the complement system after the latter has been triggered by enzymatically remodeled low-density lipoproteins. In further course of atherosclerotic disease, C-reactive protein exhibits a full-blown proinflammatory activity. It can result in the progression of the primary morphologic lesions up to the development of sudden vascular events.

Key words: atherosclerosis, C-reactive protein, the complement system, enzymatic remodeling, low-density lipoproteins.

Ku.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 25–31.

ATEROGENNÍ LIPOPROTEINY: oxLDL A E-LDL

V počátečních fázích aterosklerózy, tedy většinou u mladých jedinců bez klinických příznaků onemocnění, přestupují lipoproteiny o nízké hustotě (low-density lipoproteins – LDL) z krevního proudu do subendotelového prostoru tepen ve své původní, nativní podobě. Po zachycení na proteoglykany mezibuněčné hmoty prodělávají LDL změny, které jim vtiskují aterogenní potenciál. Vedle oxidace, která dává vzniknout oxLDL, zahrnují aterogenní změny také agregaci neboli shlukování částic LDL do místních nakupenin čili agregátů a jejich enzymatickou remodelaci. Výsledkem remodelace je vznik enzymaticky změněných LDL neboli E-LDL. O aterogenních účincích oxLDL a z nich vyplývajících kardiovaskulárního rizika není pochyb. Oxidaci mohou podléhat všechny strukturální složky lipoproteinových částic, tedy: fosfolipidy, cholesterol, mastné kyseliny, apolipoproteiny.

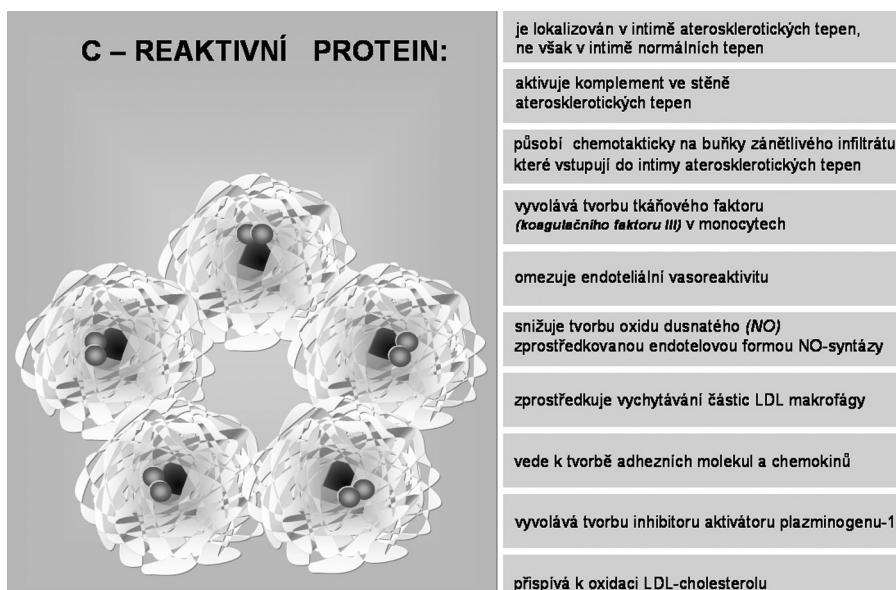
Prostřednictvím „zametacích“ neboli scavengerových receptorů, především receptoru SR-BI a receptoru CD36, jsou oxidované formy LDL pohlcovány tkáňovými makrofágy. Fagocytóza oxLDL vede k přeměně makrofágů v pěnové buňky, které jsou prvotním morfologickým znakem aterosklerózy. Vědecký tým z Gutenbergovy univerzity v německé Mohuči vedený profesorem Bhakdim vypracoval alternativní hypotézu, průběžně doplňovanou novými poznatky, podle níž na počátku aterosklerotického procesu nejsou vyvolávajícími patogenními činiteli oxLDL, ale právě E-LDL (1). Mezi výchozí body „Mohučské hypotézy“ patří poznatek, že v tkáňových vzorcích tepen, které vykazují morfologické rysy počínající aterosklerózy, lze imunohistochemickým vyšetřením prokázat přítomnost E-LDL, nikoli však přítomnost oxLDL (2). Enzymaticky remodelované LDL jsou stejně jako oxidované formy LDL pohlcovány cestou scavengerových receptorů s následnou přeměnou makrofágů v pěnové buňky. V dalších směrech není

působení obou forem aterogenních lipoproteinů vždy zcela totožné. E-LDL zvyšují expresi („up-regulace“) scavengerových receptorů SR-BI a CD36 v buňkách monocyto-makrofágové řady. Tento zpětnovazební okruh zvyšuje fagocytózu lipoproteinových částic (3). E-LDL mají také schopnost vytvářet pěnové buňky z monocytů, které cirkulují v krevním oběhu. Pěnové buňky mohou tímto způsobem vznikat ještě před transformací monocytů v tkáňové makrofágy. Za běžných okolností se monocyty mění v přisedlé neboli rezidentní makrofágy po výstupu z krevního řečiště. Návrat makrofágů z tkáňového intersticia do krevního oběhu není možný. Transformační krok, při němž E-LDL vytvářejí pěnové buňky z monocytů, které cirkulují v krevním oběhu, není podmíněn zapojením scavengerového receptoru CD36 (4). Uvedené účinky E-LDL jsou nejvýraznější v počátečních fázích aterosklerózy. V případě oxLDL nelze srovnatelné biologické účinky prokázat.

Aterogenní působení E-LDL a oxLDL se liší především ve schopnosti obou lipoproteinových forem aktivovat komplement. Zatímco E-LDL jsou mohutnými aktivátory komplementové kaskády, oxLDL tuto schopnost postrádají, popřípadě aktivují komplement jen ve zcela omezeném rozsahu (5). Účast aktivovaného komplementu v rozvoji aterosklerózy včetně jejích komplikací, akutního infarktu myokardu a ischemických mozkových příhod, byla opakovaně prokázána. Aktivace komplementu enzymaticky remodelovanými lipoproteiny je zahajována jak klasickou, tak i alternativní cestou. Klasickou cestu spouští C-reaktivní protein (6). Alternativní cestu spouští volný cholesterol (7). Enzymatická remodelace výrazně zvyšuje obsah volného cholesterolu v lipoproteinových částicích, a tím i jejich schopnost aktivovat komplement. V nativních LDL a v oxidovaných LDL činí poměr volného cholesterolu k esterifikovanému cholesterolu přibližně 0,7. V enzymaticky remodelovaných LDL se tento poměr zvyšuje na hodnoty >7,0; tedy na více než desetinásobek.

DVOJÍ TVÁŘ C-REAKTIVNÍHO PROTEINU

Závěry klinických studií, které proběhly v posledních dvaceti letech v západní Evropě a ve Spojených státech amerických, zajistily C-reaktivnímu proteinu (CRP) postavení ukazatele neboli markeru kardiovaskulárního rizika, které není závislé na plazmatických koncentracích LDL-cholesterolu. Zároveň je CRP aktivním účastníkem neboli mediátorem aterosklerotického procesu (8). Pozice CRP jako markeru rizika aterosklerózy a ischemické nemoci srdeční není dosud přijímána zcela bez výhrad. Roku 2004 publikovali Danesh et al. závěry studie Reykjavik Study, která od roku 1967 sledovala vztah mezi plazmatickými koncentracemi CRP a rizikem prvního infarktu myokardu u více než 19 000 obyvatel islandského hlavního města a předměstských aglomerací. V závěru této studie byl CRP vyhodnocen jako méně významný rizikový faktor ischemické nemoci srdeční než plazmatické koncentrace celkového cholesterolu a anamnestický údaj o kouření cigaret (9). Oponenti předkládaného závěru (Eugen Braunwald, Paul Ridker, Peter Libby a mnozí další) poukázali především na metodologickou slabinu studie Reykjavik Study, která jako horní hranici klinických plazmatických koncentrací CRP používala hodnotu



Obr. 1. Prozářlivé účinky, jimiž se CRP podílí na rozvoji aterosklerózy. Na obrázku je schematicky znázorněna pentamerická struktura C-reaktivního proteinu.

≤2,0 mg/l, namísto hodnoty ≤3,0 mg/l, kterou roku 2003 doporučila odborná komise American Heart Association a Centers for Disease Control and Prevention (10, 11). Postavení CRP jako ukazatele rizika aterosklerózy by výhledově mohly upřesnit výsledky prospektivní studie JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), jejímž primárním cílem je posouzení účinnosti preventivního podávání rosuvastatinu klinicky zdravým jedincům s nízkými plazmatickými koncentracemi LDL-cholesterolu (≤3,36 mmol/l) a se zvýšenými plazmatickými koncentracemi proteinu (≥2,0 mg/l) (12).

Dosud známé kroky, jimiž se CRP podílí na progresi aterosklerózy, jsou shrnuty na obrázku 1. Podrobněji o nich bude pojednáno v závěrečné části článku. Působení CRP jako mediátoru počátečních stadií aterosklerózy je méně jednoznačné. Podobně jako většina jiných biologicky aktivních působků – na tomto místě jmenujme alespoň NO čili oxid dusnatý – má i CRP dvě zdánlivě neslučitelné podoby. Řečeno v souladu s poněkud mystickou, nicméně výstižnou terminologií, postupuje i C-reaktivním proteinem dvojjediný princip *jin a jang*.

ENZYMATICKÁ REMODELACE LIPOPROTEINŮ

Enzymatická remodelace lipoproteinů o nízké hustotě je vyvolána koordinovaným působením přinejmenším dvou enzymů:

- proteolytického enzymu, například trypsinu nebo plazminu;
- cholesterolesterázy, tedy enzymu, který uvolňuje cholesterol z esterických vazeb, jimiž je poután k mastným kyselinám v částicích LDL.

PROTEOLÝZA

V původním laboratorním uspořádání, na jehož základě získal tým profesora Bhakdiho z aterosklerotického materiálu lidských koronárních tepen substanci, která aktivuje komplement (lesion complement activator), byl ve funkci proteázy použit trypsin. Trypsin je mimořádně účinný proteolytický enzym, který je v laboratorních podmínkách často používán. Jeho účast v patogeneze aterosklerózy *in vivo* je ale málo pravděpodobná. Stejnými vlastnost-

mi se vyznačuje i plazmin. Proteolytické štěpení LDL se vyznačuje minimální substrátovou specificitou. Požadovanou úlohu zastane víceméně jakýkoli proteolytický enzym, který je schopen z komplexní částice LDL „odstříhnout“ apolipoprotein B. V subendotelovém prostoru aterosklerotických tepen je dostupnou proteázou katepsin H. E-LDL vedou ke zvýšenému uvolňování katepsinu H z buněk monocyto-makrofágové řady. Je tak vytvořen zpětnovazebný okruh, které zvyšuje enzymatickou remodelaci lipoproteinových částic (13). Poměrně velké množství katepsinu H cirkuluje v krevním oběhu. Je tedy zřejmé, že podmínky pro vznik E-LDL a následně i pěnových buněk nejsou omezeny výlučně na subendotelový prostor. Subendotelový prostor však zůstává výchozím místem vzniku aterosklerózy. Katepsiny patří obecně do skupiny proteolytických enzymů, které rozkládají proteiny mezibuněčné hmoty. Tímto mechanismem se katepsiny podílejí také na destabilizaci aterosklerotických plátů a rozvoji náhlých koronárních či cerebrovaskulárních příhod. Katepsin H se navíc vyznačuje schopností štěpit komplementový faktor C5 za vzniku fragmentu (anafylatoxinu) C5a, který vyniká prozánětlivými a chemotaktickými účinky (14).

DEESTERIFIKACE

Esterifikovaný cholesterol, který byl přijat do organismu potravou, je štěpen v duodenu působením enzymu cholesterolesterázy. V epitelových buňkách střevní stěny (enterocytech) dochází následně k jeho reesterifikaci působením enzymu lecitin-cholesterol acyltransferázy (LCAT). Volný cholesterol je ve vodném prostředí nerozpustný. Také esterifikovaný cholesterol není rozpustný v krvi ani v lymfě, je však velmi dobře rozpustný v tukových vehiculech. Lipoproteiny (LDL, VLDL i HDL) slouží jako fyziologické „transportní prostředky“ cholesterolu v krevním oběhu. Částice LDL, které byly pohlceny buňkami monocyto-makrofágové řady, jsou v nitru fagocytujících buněk rozkládány řadou reakcí včetně proteolýzy a deesterifikace (15). Tvorba aterogenních E-LDL, která se odehrává v mezibuněčném prostoru aterosklerotických tepen, je ve své podstatě prostorovým přenesením a kvantitativním navýšením fyziologických reakcí, jimiž jsou rozkládány lipoproteinové částice. Žádná buněčná membrána není hermeticky uzavřena. Jak katepsin H, tak i cholesterolesteráza přestupují v malém množství do mezibuněčného prostoru i za zcela fyziologických okolností. V okamžiku, kdy dojde k setkání enzymu s odpovídajícím substrátem, tedy k setkání katepsinu H a cholesterolesterázy s částicemi LDL, může nastat jejich enzymatická remodelace (16). Časná stadia aterosklerózy se vyznačují místními nakupeninami volného cholesterolu. V souladu s „Mohučskou hypotézou“ lze jeho původ hledat v enzymatickém štěpení LDL. Enzymatickým štěpením se mění také prostorové uspořádání lipoproteinových částic. Důsledkem je zapojení molekuly cholinofosfátu přítomné v E-LDL do biologických reakcí. Cholinofosfát je také základní vazebnou strukturou pro C-reaktivní protein (17).

NOVÉ POZNATKY „MOHUČSKÉ HYPOTÉZY“

V zatím poslední publikované studii (Circulation, duben 2004) předkládá tým profesora Bhakdiho nové poznatky, které se týkají vztahu mezi E-LDL, CRP a aktivovaným komplementem. Lze je shrnout do následujících bodů:

- 1) Koncentrace E-LDL ≤ 25 mg/l aktivují komplement výhradně za spoluúčasti CRP. Aktivace komplementu je zahajována při koncentracích CRP okolo 1,0 mg/l, které odpovídají fyziologickým koncentracím CRP v krvi zdravých jedinců. Při koncentracích CRP okolo 10,0 mg/l, které odpovídají nastupující

reakci akutní fáze, dochází působením nízkých koncentrací E-LDL k úplné aktivaci komplementu.

- 2) V nepřítomnosti CRP nastává aktivace komplementu až při vyšších, nejméně dvojnásobných koncentracích E-LDL, tedy okolo 50 mg/l. Koncentrace E-LDL >400 mg/l vedou k úplné aktivaci komplementu i bez spoluúčasti CRP.
- 3) V nepřítomnosti E-LDL není komplement aktivován ani při koncentracích CRP >100 mg/l. Takto vysoké koncentrace CRP odpovídají plně rozvinuté reakci akutní fáze. Aktivace komplementu v daném uspořádání však přesto není možná, neboť chybí mezičlánek, který je nezbytný pro aktivaci komplementu C-reaktivním proteinem. Tímto mezičlánkem je cholinofosfát, který se do reakcí v aterosklerotických tepnách zapojuje po enzymatickém štěpení LDL. Z dnes už historického pohledu je vhodné uvést, že cholinofosfát je součástí polysacharidu bakteriálních pouzder některých grampozitivních koků (*Streptococcus pneumoniae*) a gramnegativních bakterií (*Haemophilus influenzae*). V krevním séru nemocných s některými bakteriálními infekcemi lze po přidání extraktu, který byl získán z bakteriálních stěn usmrčených pneumokoků, prokázat tvorbu nápadných precipitátů. Za pozitivní výsledek těchto precipitačních reakcí odpovídá cholinofosfát, který je součástí polysacharidu bakteriálních pouzder. Reaktantem v séru nemocných, který umožňuje tvorbu precipitátů, je C-reaktivní protein (18).
- 4) Při nízkých koncentracích E-LDL, které aktivují komplement výlučně za spoluúčasti C-reaktivního proteinu, nelze prokázat tvorbu terminálních komplementových komplexů C5b-9(n). Působení CRP je aktivace komplementu zastavena na úrovni fragmentů (opsoninů) C3b/iC3b.
- 5) Vysoké koncentrace E-LDL aktivují komplement v celém rozsahu, tedy až k tvorbě terminálních komplexů C5b-9(n). Přítomnost či chybění C-reaktivního proteinu nemá na rozsah aktivace komplementu žádný vliv. Množství vytvořených terminálních komplexů C5b-9(n) je přímo úměrné koncentracím E-LDL, které aktivovaly komplement (19).

E-LDL: DVĚ CESTY AKTIVACE KOMPLEMENTU

Enzymaticky remodelované lipoproteiny tedy aktivují komplement dvěma cestami. Ve svých důsledcích má každá z nich protichůdný dopad na průběh zánětlivé odpovědi.

1. Při nízkých koncentracích E-LDL je aktivace komplementu podmíněna C-reaktivním proteinem. Fragmenty C3b/iC3b opsonizují povrch částic, jež mají být fagocytovány, v tomto případě povrch E-LDL. Pohlcování takto opsonizovaných částic buňkami monocyto-makrofágové řady tlumí zánětlivou odpověď. Působení CRP je pro aktivaci komplementu nezbytné. Současně však CRP aktivaci komplementu zastavuje na úrovni protizánětlivých opsoninů C3b/iC3b. Tvorba prozánětlivých komplexů C5b-9(n) je působením CRP vyřazena.

2. Při vysokých koncentracích E-LDL není aktivace komplementu na spoluúčasti CRP závislá. Na povrch částic E-LDL, jež mají být fagocytovány, nasedají terminální komplementové komplexy C5b-9(n), které aktivují zánětlivou odpověď. Spoluúčast CRP zánětlivou odpověď dále prohlubuje.

KOMPLEMENTOVÉ FRAGMENTY A SEKREČNÍ FENOTYP MAKROFÁGŮ

Komplementové fragmenty, které pokrývají povrch fagocytovaných částic, rozhodují o syntetickém a sekrečním fenotypu, jehož nabývají fagocytující makrofágy. V závislosti na podobě tohoto

fenotypu vyvolá fagocytóza buď aktivaci a šíření zánětlivé odpovědi nebo její supresi a postupný útlum. Podoba zánětlivé odpovědi (aktivace vs. suprese) je podmíněna interakcemi mezi komplementovými fragmenty, které pokrývají povrch fagocytovaných částic (C3b/iC3b vs. C5b-9n), a membránovými receptory, které jsou přítomny na povrchu fagocytujících buněk (CR3 vs. Fcγ).

Pokud je aktivace komplementu zastavena na úrovni fragmentů C3b/iC3b, je takto opsonizovaný materiál pohlcován prostřednictvím receptorů CR3. V buněčném nitru je aktivován genetický program, který vede k rozvoji protizánětlivého a imunosupresivního fenotypu makrofágů (20).

Pokud probíhá aktivace komplementu až k tvorbě terminálních komplexů C5b-9(n), je cizorodý materiál pohlcován převážně receptory Fcγ. V buněčném nitru je aktivován protichůdný program, který vede k rozvoji prozánětlivého a proimunitního fenotypu makrofágů (21).

S aktuálním buněčným fenotypem souvisí také tvorba a sekrece prozánětlivých anebo protizánětlivých cytokinů fagocytujícími makrofágy.

AKTIVACE KOMPLEMENTU A PROTIZÁNĚTLIVÉ PŮSOBNÍ CRP

Mohučská hypotéza předpokládá, že v počátečních fázích aterosklerózy je aktivace komplementu spouštěna lipoproteiny o nízké hustotě, jejichž enzymatická remodelace se odehrává v subendotelovém prostoru postižených tepen. Tkáňové koncentrace E-LDL jsou dosud nízké. Podmínkou lokální aktivace komplementu je spoluúčast CRP. Komplement je aktivován na úroveň opsoninů C3b/iC3b. Za těchto okolností vede pohlcování lipoproteinů k rozvoji protizánětlivého fenotypu buněk monocyto-makrofágové řady, které secernují protizánětlivé cytokiny interleukin-10 (IL-10), transforming growth factor-β (TGFβ) a prostaglandin E2 (PGE2). Zánětlivá odpověď v cévní stěně je inhibována. V obecné rovině jsou stejným mechanismem odstraňovány odumřelé buňky a buněčná drť. V případech infekce či poranění organismu je urychlováno hojení ran a regenerace poškozených tkání (22). Podle mohučské hypotézy má tato reakce v iniciálních fázích aterosklerózy ochranné, antiaterosklerotické působení. Buňky monocyto-makrofágové řady odstraňují ze subendotelového prostoru aterogenní lipoproteiny, aniž by v cévní stěně vyvolaly zánětlivou odpověď (23).

AKTIVACE KOMPLEMENTU A PROZÁNĚTLIVÉ PŮSOBNÍ CRP

U většiny jedinců se postupem doby zvyšuje množství lipoproteinů, které jsou zachyceny v subendotelovém prostoru. Fagocytující makrofágy aktivují nejprve vlastní obranný mechanismus, který je chrání před cytotoxickými účinky stoupajících koncentrací volného cholesterolu v jejich buněčném nitru. Tímto autoprotektivním mechanismem je vzestup syntézy nitrobuněčných fosfolipidů (24). Po určité době je tento obranný mechanismus vyčerpán. Makrofágy se mění v pěnové buňky. Se stoupajícími tkáňovými koncentracemi aterogenních lipoproteinů a volného cholesterolu nastává v cévní stěně nová fáze aktivace komplementu, která už není pod kontrolou C-reaktivního proteinu. Aktivace komplementové kaskády probíhá až na úroveň terminálních komplexů C5b-9(n), jimž je vlastní mohutné prozánětlivé a cytotoxické působení (25). Současně dochází k tvorbě komplementových fragmentů C5a, jejichž chemotaktické účinky podporují zánětlivé reakce v cévní stěně.

RECEPTORY PRO C-REAKTIVNÍ PROTEIN

C-reaktivní protein zasahuje do průběhu zánětlivé odpovědi prostřednictvím receptorů v membránách monocytů a makrofágů. Existence specifického receptoru pro CRP nebyla dosud prokázána. CRP ovlivňuje děje v nitru fagocytujících buněk prostřednictvím jejich receptorů Fcγ. Receptory Fcγ byly identifikovány jako buněčné receptory pro domény Fc imunoglobulinů třídy IgG. Z vývojového hlediska je CRP evolučním předstupněm imunoglobulinů. Není tedy překvapením, že CRP a IgG mohou zasahovat do zánětlivých a imunitních reakcí prostřednictvím blízkých nebo dokonce shodných receptorů.

Receptory Fcγ vytvářejí tři zřetelně definované skupiny:

1. Receptory FcγI (CD64) se vyznačují vysokou afinitou pro CRP. Tyto receptory vážou především monomery imunoglobulinů třídy IgG, konkrétně podtřídy IgG1 a IgG3. Z kvantitativního hlediska je zastoupení receptorů FcγI v membránách buněk monocyto-makrofágové řady málo významné.

2. Receptory FcγII (CD32) se vyznačují nízkou afinitou pro CRP. S vysokou afinitou vážou agregáty imunoglobulinů. Jejich zastoupení v membránách buněk monocyto-makrofágové řady je vysoké. Z kvantitativního hlediska je hlavním receptorem pro CRP v buňkách monocyto-makrofágové řady FcγRII (26). Tento receptor se dále rozpadá na stimulační podtyp FcγRIIa a *inhibiční podtyp* FcγRIIb. V závislosti na konkrétním podtypu receptoru Fcγ vykazuje CRP na průběh zánětlivé odpovědi jak stimulační, tak i inhibiční účinky (27).

3. Receptor FcγIII (CD16) je exprimován na cirkulujících monocitech a na endotelových buňkách a hladkých svalových buňkách cévní stěny. Všechny typy receptorů Fcγ byly nalezeny v aterosklerotických lézích lidských tepen. Zde jsou přítomny buď v membránách infiltrujících makrofágů, nebo prostupují mezibuněčnou hmotu v solubilní podobě (28).

CRP V PRŮBĚHU ATEROSKLERÓZY

Prozánětlivé účinky CRP zasahují do rozvoje aterosklerózy v celém jejím průběhu, od tvorby a hromadění prvních pěnových buněk u zdravých jedinců, často ještě dětí, přes klinickou manifestaci stabilní a nestabilní anginy pectoris až po vznik náhlých kardiovaskulárních či cerebrovaskulárních příhod (29–31). Náhlé cévní příhody jsou vyvolány destabilizací vulnerabilních plátů. Na procesu destabilizace aterosklerotických plátů se podílí CRP v součinnosti s proteolytickými enzymy, souhrnně označovanými jako tkáňové metaloproteázy (tissue metalloproteinases – MMPs), a s cytotoxickými koncentracemi oxidu dusnatého, které jsou vytvářeny indukovatelnou podobou enzymu NO-syntázy (i-NOS).

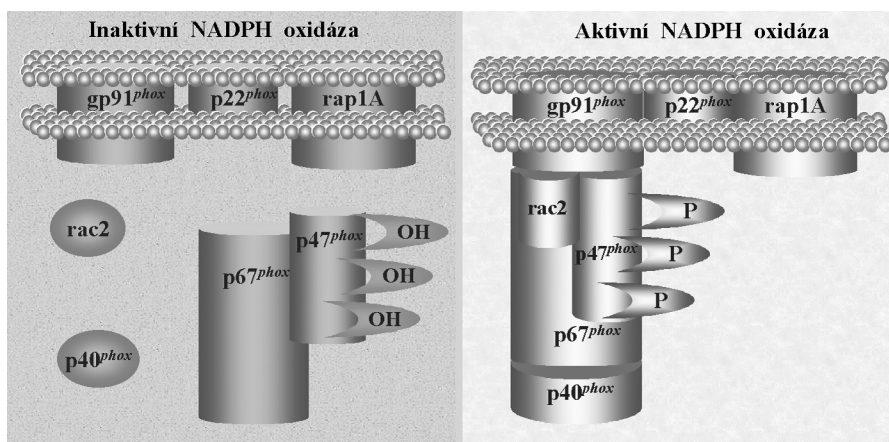
CRP A TKÁŇOVÉ METALOPROTEÁZY

Zánětlivý infiltrát aterosklerotických plátů je tvořen převážně makrofágy a CD4+ Th1 lymfocyty. Th1 lymfocyty vznikají z původně „nezadaných“ (non-committed) Th0 lymfocytů působením interleukinu-12. Sám IL-12 má proaterogenní působení. Th1 lymfocyty jsou zdrojem prozánětlivých a proaterogenních cytokinů IL-15, IL-18 a IFN-γ. Tyto cytokiny aktivují makrofágy k tvorbě i-NOS a tkáňových metaloproteáz. Cytotoxické koncentrace oxidu dusnatého zajišťují nitrobuněčné usmrcování pohlcených mikroorganismů. V průběhu destabilizace aterosklerotických plátů jsou mediátory tkáňového poškození oxidačním stresem. Tvorbu metaloproteáz vyvolává především interferon-γ a C-reaktivní protein (32). Substrátem metaloproteáz jsou kolagenní vlákna, která

vytvářejí fibrózní čepičku (fibrous cap) aterosklerotických plátů. Fibrózní čepička překrývá jádro (core), v němž se kupí lipidové složky a detritus z odumřelých buněk. Pevná fibrózní čepička udržuje aterosklerotické pláty v stabilizovaném stavu, většinou však za cenu významného zúžení cévního průsvitu. Naopak čepička, jejíž kolagenní síťovina byla oslabena proteolytickou aktivitou tkáňových metaloproteáz, je vysoce náchylná k ruptuře. K ruptuře dochází nejčastěji v okrajových oblastech (shoulder regions), které se vyznačují bohatou buněčnou infiltrací. Ultrazvukové vyšetření lumina koronárních tepen odhalilo pozoruhodný morfologický fenomén, který dostal označení remodelační paradox. Rozvoj tohoto adaptačního mechanismu je podmíněn vystupňovanou zánětlivou reakcí. Tkáňové metaloproteázy odbourávají pojivovou složku tepenné stěny. Remodelace dospívá v aneurymatické vyklenování části tepenného obvodu. Po jistou dobu se udržuje přiměřený koronární průtok i v přítomnosti rozsáhlých, většinou excentricky uložených aterosklerotických plátů. Vystupňovaná lokální zánětlivá reakce v cévní stěně má na systémové úrovni odraz ve vzestupu plazmatických koncentrací CRP. Vysoké lokální koncentrace CRP byly nalezeny v atherotrombotickém materiálu, který byl odstraněn z infarktových tepen pomocí koronární aterektomie. Tento atherotrombotický materiál se vedle C-reaktivního proteinu vyznačoval také vysokým obsahem interleukinu-6, hlavního řídicího cytokinu novotvorby CRP, a proteinu p22^{phox}, který zprostředkuje vzestup oxidačního stresu (33).

CRP A OXIDAČNÍ STRES

Oxidační stres je jedním z mechanismů, kterým CRP přispívá ke zvýšené vulnerabilitě aterosklerotických plátů (obr. 2). Protein p22^{phox} je součástí cytochromu b558. Translokace cytochromu b558 z membrán do nitra makrofágů a jeho propojení se sadou specifických cytoplazmatických proteinů dává vzniknout aktivní podobě enzymu NADH/NADPH oxidázy. Tento enzymatický komplex zajišťuje tvorbu reaktivních forem kyslíku, především superoxidového aniontu O₂⁻, pro nitro-buněčné usmrcování fagocytovaných mikroorganismů. Protein p22^{phox} byl nalezen také v endotelových buňkách a v hladkých svalových buňkách cévní stěny. Translokace cytochromu b558 do buněčného nitra a následné vytvoření enzymu NADH/NADPH oxidázy vedou rovněž k oxidaci částic LDL a k progresi aterosklerózy (34). Oxidační stres mnohonásobně stoupá v průběhu destabilizace aterosklerotických plátů. Vystupňovanou zánětlivou reakcí lze prokázat nejen v postižených segmentech tepenné stěny, ale i v buněčných elementech, které jsou aktivovány při průchodu jejím lumenem. Trombocyty zvyšují hemostatický potenciál, zatímco polymorfonukleární leukocyty zvyšují expresi adhezni molekuly CD11b/CD18 a ztrácejí nitro-buněčný obsah enzymu myeloperoxidázy. Myeloperoxidáza se stává dalším významným biologickým markerem náhlých kardiovaskulárních příhod (35). Atherotrombotický materiál odstraněný z infarktových tepen se vyznačuje nejen prostorovou blízkostí (kolokalizací) depozit CRP a proteinu p22^{phox}, ale i bezprostřední podporou („up-regulace“) tvorby proteinu p22^{phox} C-reaktivním proteinem. Na destabiliza-



Obr. 2. Složky NADPH oxidázového komplexu v klidovém a aktivovaném granulocytu
NADPH oxidázový komplex je podle současných znalostí tvořen pěti základními proteinovými komponentami, které jsou označeny podle molekulové hmotnosti jako p40^{phox} (PHOX: PHagocyte OXidase), p47^{phox}, p67^{phox}, p22^{phox} a gp91^{phox}. V klidové buňce se složky p40^{phox}, p47^{phox} a p67^{phox} nacházejí v cytoplasmě jako komplex. Zbývající dvě komponenty p22^{phox} a gp91^{phox} se nacházejí v membráně sekrečních granúl a specifických granúl, kde se označují jako heterodimerický flavoprotein zvaný b₅₅₈. Sekreční vezikuly rychle fúzí s plazmatickou membránou a uvolňují svůj obsah vně nebo do lumen fagozomu po odpovídající stimulaci. Oddělení uvedených dvou skupin molekul tvořících NADPH oxidázový komplex zajistí, že v klidové buňce je NADPH oxidáza inaktivní.

ci aterosklerotických plátů a doprovodným oxidačním stresem se CRP podílí zprostředkovaně, podporou tvorby tkáňových metaloproteáz, enzymu i-NOS a proteinu p22^{phox} (36).

PROZÁNĚTLIVÉ ÚČINKY CRP A MORFOLOGIE TEPENNÉHO ŘEČIŠTĚ

Svémi prozánětlivými účinky postihuje CRP tepenné řečiště na všech etážích. Z anatomického pohledu jsou postiženy velké tepenné segmenty i mikrocirkulace (37, 38). Z histologického pohledu jsou postiženy endotelové buňky a hladké svalové buňky cévní stěny. Endotelové buňky vytvářejí působením CRP zvýšená množství chemokinů, adhezni molekul, endotelinu-1 a inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1. V endotelových buňkách je současně omezena aktivita endotelové podoby enzymu NO-syntázy (e-NOS), která vytváří cytoprotektivní a protizánětlivé koncentrace oxidu dusnatého, a omezena je i tvorba vazodilatačních prostaglandinů, jako je PGI₂. Výsledkem je vzestup klidového tonu cévní stěny a snížená dilatační odpověď na vazoaktivní působky (39). Hladké svalové buňky vytvářejí pod vlivem CRP receptor typu 1 pro angiotenzin II a interleukin-6, stěžejní regulační cytokin pro novotvorbu C-reaktivního proteinu. CRP je tedy vytvářen přímo v cévní stěně (40). IL-6 má také vlastní prozánětlivé a prooxidační působení. V úhrnu dochází ke ztrátě ochranné funkce cévního endotelu neboli endotelové dysfunkci (41). Endotelová dysfunkce je dále provázána zvýšeným oxidačním stresem. Postupně dochází ke ztrátě endotelových buněk apoptotickou smrtí. U zdravých jedinců je k dispozici účinný kompenzační mechanismus, v jehož rámci přestupují progenitorové buňky z kostní dřeně do poškozených tepenných segmentů, usazují se v nich a postupně se mění v endotelové buňky. Působením CRP je schopnost organismu vyrovnávat úbytek endotelových buněk mobilizací progenitorových buněk výrazně omezena (42).

Zkratky

- C5b-9(n) – terminální (membranolytický) komplementový komplex
- CRP – C-reaktivní protein
- E-LDL – enzymaticky remodelovaná podoba lipoproteinu o nízké hustotě

e-NOS	– enzym NO-syntázy
IgG	– imunoglobulin třídy G
i-NOS	– indukovatelná podoba enzymu NO-syntázy
JUPITER	– Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LCAT	– lecitin-cholesterol acyltransferáza
LDL	– lipoprotein o nízké hustotě (low-density lipoproteins)
LDL, VLDL i HDL	– lipoproteiny
MMPs	– tissue metalloproteinases
NO	– oxid dusnatý
oxLDL	– oxidovaná podoba lipoproteinu o nízké hustotě
PGE2	– prostaglandin E2
PGI2	– prostaglandin I2
TGFβ	– transforming growth factor-β

LITERATURA

1. **Bhakdi, S.:** Immunopathogenesis of atherosclerosis: the Mainz hypothesis. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2002, 127, s. 390-394.
2. **Torzewski, M., Klouche, M., Hock, J. et al.:** Immunohistochemical demonstration of enzymatically modified human LDL and its colocalization with the terminal complement complex in the early atherosclerotic lesion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, s. 369-378.
3. **Jostarndt, K., Rubic, T., Kuhn, H. et al.:** Enzymatically modified low-density lipoprotein upregulates CD36 in low-differentiated monocytic cells in a peroxisome proliferator-activated receptor-γ-dependent way. *Biochem. Pharmacol.*, 2004, 67, s. 841-854.
4. **Kapinsky, M., Torzewski, M., Büchler, C. et al.:** Enzymatically degraded LDL preferentially binds to CD14^{high} CD16+ monocytes and induces foam cell formation mediated only in part by the class B scavenger receptor CD36. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001, 21, s. 1004-1010.
5. **Wieland, E., Dorweiler, B., Bonitz, U. et al.:** Complement activation by oxidatively modified low-density lipoproteins. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1999, 29, s. 835-841.
6. **Bhakdi, S., Torzewski, M., Klouche, M. et al.:** Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19, s. 2348-2354.
7. **Taskinen, S., Kovanen, P.T., Jarva, H. et al.:** Binding of C-reactive protein to modified low-density-lipoprotein particles: identification of cholesterol as a novel ligand for C-reactive protein. *Biochem. J.*, 2002, 367, s. 403-412.
8. **Verma, S., Yeh, E. T. H.:** C-reactive protein and atherosclerosis – beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am. J. Physiol.*, 2003, 285, s. R1253-R1256.
9. **Danesh, J., Wheeler, J. G., Hirschfield, G. M. et al.:** C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *New Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 1387-1397.
10. Correspondence: C-reactive protein and coronary heart disease. *New Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 295-298.
11. **Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W. et al.:** AHA/CDC scientific statement. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003, 107, s. 499-511.
12. **Ridker, P. M., on behalf of the JUPITER Study Group:** Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. Rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*, 2003, 108, s. 2292-2297.
13. **Han, S. R., Momeni, A., Strach, K. et al.:** Enzymatically modified LDL induces cathepsin H in human monocytes: potential relevance in early atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23, s. 661-667.
14. **Cheng, X. W., Kuzuya, M., Sasaki, T. et al.:** Increased expression of elastolytic cysteine proteases, cathepsins S and K, in the neointima of balloon-injured rat carotid arteries. *Am. J. Pathol.*, 2004, 164, s. 243-251.
15. **Hevonoja, T., Pentikäinen, M. O., Hyvönen, M. T. et al.:** Structure of low density lipoprotein (LDL) particles: Basis for understanding molecular changes in modified LDL. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1488, s. 189-210.
16. **Hakala, J., Oksjoki, R., Laine, P. et al.:** Lysosomal enzymes are released from cultured human macrophages, hydrolyze LDL *in vitro*, and are present extracellularly in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23, s. 1430-1436.
17. **Thompson, D., Pepys, M. B., Wood, S. P.:** The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*, 1999, 7, s. 169-177.
18. **Ablij, H. C., Meinders, A. E.:** C-reactive protein. History and revival. *Eur. J. Int. Med.*, 2002, 13, s. 412-422.
19. **Bhakdi, S., Torzewski, M., Paprotka, K. et al.:** Possible protective role for C-reactive protein in atherogenesis. Complement activation by modified lipoproteins halts before detrimental terminal sequence. *Circulation*, 2004, 109, s. 1870-1876.
20. **Nilsson, U. R.:** Deposition of C3b/iC3b leads to the concealment of antigens, immunoglobulins and bound C1q in complement-activating immune complexes. *Mol. Immunol.*, 2001, 38, s. 151-160.
21. **Hoffmeister, H. M., Ehlers, R., Büttcher, E. et al.:** Comparison of C-reactive protein and terminal complement complex in patients with unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 89, s. 909-912.
22. **Gershov, D., Kim, S., Brot, N., Elkon, K. B.:** C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J. Exp. Med.*, 2000, 192, s. 1353-1363.
23. **Bhakdi, S., Lackner, K. J., Han, S. R. et al.:** Beyond cholesterol: the enigma of atherosclerosis revisited. *Thromb. Haemost.*, 2004, 91, s. 639-645.
24. **Tabas, I., Marathe, S., Keesler, G. A. et al.:** Evidence that the initial up-regulation of phosphatidylcholine biosynthesis in free-cholesterol-loaded macrophages is an adaptive response that prevents cholesterol-induced cellular necrosis. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, s. 22773-22781.
25. **Niculescu, F., Niculescu, T., Rus, H.:** C5b-9 terminal complement complex assembly on apoptotic cells in human arterial wall with atherosclerosis. *Exp. Mol. Pathol.*, 2004, 76, s. 17-23.
26. **Bharadwaj, D., Stein, M. P., Volzer, M. et al.:** The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is Fcγ receptor II. *J. Exp. Med.*, 1999, 190, s. 585-590.
27. **Mold, C., Rodriguez, W., Rodic-Polic, B., Du Clos, T. W.:** C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with FcγR. *J. Immunol.*, 2002, 169, s. 7019-7025.
28. **Ratcliffe, N. R., Kennedy, S. M., Morganelli, P. M.:** Immunocytochemical detection of Fcγ receptors in human atherosclerotic lesions. *Immunol. Lett.*, 2001, 77, s. 169-174.
29. **Järvisalo, M. J., Harmoinen, A., Hakanen, M. et al.:** Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, s. 1323-1328.
30. **Avanzas, P., Arroyo-Espiguero, R., Cosín-Sales, J. et al.:** Multiple complex stenoses, high neutrophil count and C-reactive protein levels in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis*, 2004, 175, s. 151-157.
31. **J.-J., Fang, C.-H., Chen, M.-Z. et al.:** Activation of nuclear factor-κB and correlation with elevated plasma C-reactive protein in patients with unstable angina. *Heart Lung Circulation*, 2004, 13, s. 173-178.
32. **Williams, T. N., Zhang, C. X., Game, B. A. et al.:** C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through FcγRII and extracellular signal-regulated pathway: an implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, s. 61-66.
33. **Suzuki, M., Inaba, S., Nagai, T. et al.:** Relation of C-reactive protein and interleukin-6 to culprit coronary artery plaque size in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2003, 91, s. 331-333.
34. **Azumi, H., Inoue, N., Takeshita, S. et al.:** Expression of NADH/NADPH oxidase p22^{phox} in human coronary arteries. *Circulation*, 1999, 100, s. 1494-1498.
35. **Abbate, A., Bonanno, E., Mauriello, A. et al.:** Widespread myocar-

- dial inflammation and infarct-related artery patent. *Circulation*, 2004, 110, s. 46-50.
36. Kobayashi, S., Inoue, N., Ohashi, Y. et al.: Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23, s. 1398-1404.
 37. Yasmin, McEniery, C. M., Wallace, S. et al.: C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 969-974.
 38. Teragawa, H., Fukuda, Y., Matsuda, K. et al.: Relation between C-reactive protein concentrations and coronary microvascular endothelial function. *Heart*, 2004, 90, s. 750-754.
 39. Ridker, P. M., Brown, N. J., Vaughan, D. E. et al.: Markers of malign across the cardiovascular continuum: Interpretation and application. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*, 2004, 109, s. IV6-IV19.
 40. Jabs, W. J., Theissing, E., Nitschke, M. et al.: Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation*, 2003, 108, s. 1428-1431.
 41. Wassmann, S., Stumpf, M., Strehlow, K. et al.: Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ. Res.*, 2004, 94, 534-541.
 42. Verma, S., Kuliszewski, M. A., Li, S.-H. et al.: C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function. Further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation*, 2004, 109, s. 2058 až 2067.

Rukopis přečetl a cennými radami přispěl k jeho zkvalitnění doc. MUDr. Pavel Živný, CSc., z Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FN v Hradci Králové. Obrázky nakreslila Hana Kotlandová. S laskavým svolením převzato z publikace Krejsek J., Kopecký O.: Klinická imunologie. Hradec Králové, Nucleus, 2004.

MUDr. Pavel Kuneš
Kardiologická klinika FN a LF UK
500 05 Hradec Králové, Sokolská 408
fax: 495 511 953
e-mail: kunes.pavel@fnhk.cz

Léčba glukokortikoidy na jednotce intenzivní péče

Akutní selhání nadledvinek je vzácná příčina šoku, která se manifestuje jako šokový stav špatně odpovídající na volumoresuscitaci a vazopresory. Je skoro vždy podmíněna předchozí aplikací vysokých dávek glukokortikoidů anebo je podmíněna primárním onemocněním nadledvinek. Nejlepší test pro hodnocení schopnosti nadledvinek reagovat produkcí kortizolu je aplikace cosyntropinu (ACTH) 250 µg v intravenózním bolusu s následným měřením hladin plazmatického kortizolu za 30 a 60 minut. Za normálních okolností stoupá hladina kortizolu nad 510 nmol/l.

U kriticky nemocných pacientů je odpověď cirkulujícího volného kortizolu na podání syntetického ACTH mnohem důležitější hodnota než měření celkového kortizolu. U nemocných se šokovým stavem by na jednotce intenzivní péče měl být proveden stimulační test s ACTH k posouzení funkční rezervy nadledvinek. U řady pacientů se zdá, že splňují kritéria pro adrenální insuficienci a jsou proto léčeni kortikoidy obvykle v dávce ekvivalentní 600 mg hydrokortizonu za den. Pokud je skutečně adre-

nální insuficience příčinou problémů, může být aplikace kortikoidů život zachraňující. Pokud ale ve skutečnosti není přítomna insuficience nadledvinek, může být aplikace kortikoidů škodlivá, nemluvě o cenových nákladech. Studie realizovaná Hamrahianem et al. publikovaná ve stejném čísle NEJM uvádí, že cutoff hodnota kortikoidů po stimulaci byla ACTH byla pod 20 µg/l u kriticky nemocných pacientů s hypalbuminemií v porovnání s kriticky nemocnými pacienty s normální hladinou albuminu, kteří měli vyšší hladinu kortizolu po stimulaci. Kortizol má totiž vysokou vazebnou schopnost vůči vazebnému globulinu, tzv. cortisol-binding globulinu. Změny v koncentraci tohoto vazebného proteinu se promítají ve změnách v koncentraci celkového kortizolu. Hamrahianova studie přinesla závažné zjištění, že i když response hladiny celkového kortizolu na ACTH je nízká, response hladiny volného kortizolu může být normální. Hladina volného kortizolu v responsi na ACTH u kriticky nemocných pacientů je významný ukazatel, mnohem významnější než stanovení celkového kortizolu. V současné době není toto vyšetření všude dostupné, ale vývoj metodiky jistě situaci záhylepší, podobně jako tomu bylo u měření volného tyroxinu. Měření

volného kortizolu by zabránilo aplikaci kortikoidů mnoha kriticky nemocným pacientům s normální funkcí nadledvinek, u nichž je volný kortizol normální, ale vlivem hypoproteinémie a snížením transportního proteinu laboratorní hodnoty celkového kortizolu vycházejí falešně nižší. Glukokortikoidy jakožto antianabolika mají známé vedlejší účinky včetně suprese imunity, ztráty kalcia či potlačení proteosyntézy. Existují však nezodpovězené otázky. Jak poznat, že pacienti s normální hladinou volného kortizolu mají rezistenci na kortikoidy? Pokud ano, vyžadují léčbu kortikoidy, i když hladiny volného kortizolu v odpovědi na ACTH jsou normální? Otázka rovněž je, jaké hladiny jsou u kriticky nemocných pacientů vlastně normální. Odpovědi na tyto otázky mohou dát jen příslušné studie zahrnující stratifikované skupiny pacientů podle APACHE skóre, hladin volného kortizolu a dalších proměnných.

Literatura:

Loriaux, L.: Glucocorticoid Therapy in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350, s. 1601-1602.

O. Louthan

Další funkce dendritických buněk

Vedle antigenprezentační funkce dendritické buňky produkují také cyklooxygenázových enzymů (COX) také imunosupresivní a prozánětlivé prostanoidy z arachidonové kyseliny. Auto- a parakrinním způsobem secernované lipidové mediátory následně modulují zrání, cytokinovou produkci,

schopnost T-buněčné polarity, expresi chemokininových receptorů, migraci a apoptózu extrémně proměnlivých APC. Biologickou aktivitu prostanoidů ukazuje G-protein na receptorech na plazmatické membráně včetně efektu APC zprostředkované imunity a akutní zánětlivé reakce. Některé COX metabolity fungují jako protizánětlivé lipidové mediátory s vazbou na nukleární receptory a modulují funkci dendritických buněk. Navzdory

intenzivnímu studiu jsou stále ještě účinky prostanoidů a jejich receptorů na biologii DC nedostatečně prozkoumány.

Literatura:

Gualde, N., Harizi, H.: Prostanoid and their receptors that modulate dendritic cell-mediated immunity. *Immunology nad Cell Biology (OnlineEarly)* 2004, 10, 0818-9641. 01251.x

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Deset let molekulárního monitorování chronické myeloidní leukémie metodou kvantitativní RT-PCR

Moravcová J., Brdička R.

Oddělení molekulární genetiky, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

SOUHRN

Chronická myeloidní leukémie (CML) je charakterizována přítomností hybridního genu BCR-ABL, který vzniká v důsledku reciproké translokace t(9;22)(q34;q11) karyotypicky detekovatelné jako Ph chromozóm. Gen BCR-ABL kóduje hybridní protein s konstitutivně zvýšenou tyrozinkinázovou aktivitou, o kterém bylo prokázáno, že hraje zásadní roli v patogenezi onemocnění. Gen BCR-ABL je typickým znakem CML sloužícím k upřesnění diagnózy a sledování úspěšnosti léčby. Nejcitlivější metodou pro zjištění přítomnosti této aberace je reverzní transkriptázová polymerázová řetězová reakce (RT-PCR) detekující transkript BCR-ABL, se schopností zjistit 1 leukemickou buňku mezi 10^5 – 10^6 normálních leukocytů. Pro sledování změn v hladině transkriptů BCR-ABL je využívána kvantitativní RT-PCR (Q-RT-PCR), která má vysoký prognostický význam. Nárůst a vysoká hladina transkriptu BCR-ABL jednoznačně signalizují špatnou odpověď na léčbu a špatnou prognózu, naproti tomu pokles a nízká hladina BCR-ABL dobrou odpověď na léčbu a dobrou prognózu. Pomocí Q-RT-PCR je možno zjistit změny stavu onemocnění o několik týdnů i měsíců dříve než ostatními metodami. V ÚHKT v Praze byla Q-RT-PCR zavedena v roce 1994 pro potřebu časného zjištění relapsu u pacientů po transplantaci kmenových buněk (TKB) a nyní je využívána pro monitorování úspěšnosti léčby všech pacientů s CML. Potvrdili jsme, že tato citlivá, přesná a neinvazivní vyšetřovací metoda má pro sledování stavu pacientů s CML zásadní význam.

Klíčová slova: CML, BCR-ABL, kvantitativní RT-PCR, stav onemocnění, prognóza onemocnění.

SUMMARY

Moravcová J., Brdička R.: Ten Years of Molecular Monitoring of Chronic Myeloid Leukemia by Quantitative RT-PCR
Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by the presence of BCR-ABL fusion gene resulting from the reciprocal chromosome translocation t(9;22)(q34;q11), karyotypically detected as Ph chromosome. BCR-ABL gene was proved to play the principal role in CML pathogenesis. It is a hallmark of CML used in diagnostics and monitoring of the response to the therapy. The most sensitive method of detecting BCR-ABL aberration is RT-PCR which is able to find a single in leukemic cell between 10^6 normal leukocytes. Monitoring of BCR-ABL transcript level by quantitative RT-PCR is of the high prognostic value. High or increasing BCR-ABL transcript number signals bad response to treatment and a bad prognosis. On the contrary RT-PCR negativity, low level, or decreasing BCR-ABL transcript number denotes good response to treatment and good prognosis. Q-RT-PCR can detect changes in disease status several weeks or even months earlier than other methods. In 1994 the Q-RT-PCR was introduced at the Institute of Hematology and Blood Transfusion in Prague and was used for early detection of relapse after transplantation. At present it is used in all patients with CML for monitoring of response to the treatment. We have confirmed that this precise, sensitive and non-invasive method is of the principal importance for monitoring of disease status in CML patients.

Key words: CML, BCR-ABL, quantitative RT-PCR, disease status, disease prognosis.

Mo.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 32–37.

Chronická myeloidní leukémie (CML) tvoří zhruba 25% leukémií dospělého věku, s maximálním výskytem ve věkové skupině mezi 50.–70. rokem života. S nízkou frekvencí se vyskytuje i u dětí a mladistvých. CML má typický progresivní průběh, který je charakterizován přechodem z chronické, léčebně dobře kontrolovatelné fáze, do fáze akcelerované a následně fáze terminální – blastické krize. Blastická krize má klinické příznaky již rozvinuté akutní leukémie, je však velmi odolná k léčbě a většinou po krátké době končí smrtí pacienta.

CML je charakterizována přítomností zkráceného chromozómu 22, tzv. Philadelphského (Ph) chromozómu, který vzniká v důsledku reciproké translokace t(9;22)(q34;q11). Na molekulární úrovni dochází ke spojení dvou původně samostatných genů BCR a ABL a vzniku nového hybridního genu kódujícího protein s konstitutivně zvýšenou tyrozinkinázovou aktivitou. Bylo prokázáno, že protein BCR-ABL hraje zásadní roli v patogenezi CML (1, 2). Tohoto poznatku bylo využito pro zavedení vysoce účinné specificky cíle-

né léčby CML pomocí inhibitoru tyrozinkinázy BCR-ABL (imatinib mezylát, Glivec, STI571) (3–7).

Ph chromozóm a gen BCR-ABL slouží zároveň jako markery při upřesňování diagnózy a při sledování úspěšnosti léčby. Nejcitlivější metodou detekující tuto aberaci je reverzní transkriptázová polymerázová řetězová reakce, která ve své kvalitativní (RT-PCR) a kvantitativní (Q-RT-PCR) podobě zjišťuje přítomnost a množství transkriptů BCR-ABL. RT-PCR tedy detekuje nejen přítomnost aberace jako cytogenetické metody, ale sleduje expresi genu BCR-ABL, tedy jeho aktivitu, a tím i aktivitu maligního klonu. Citlivost RT-PCR je až 10 000x vyšší než citlivost ostatních metod včetně cytogenetických. RT-PCR je schopna detekovat 1 leukemickou buňku v 10^5 – 10^6 leukocytů (0,001–0,0001 %). Těto obrovské citlivosti se s výhodou využívá pro časné zjištění relapsů po transplantaci kmenových buněk (TKB) a pro monitorování reziduálního onemocnění u pacientů v kompletní cytogenetické remisi (CCR), kde již není zjišťována přítomnost Ph chromozómů. Další výhodou

RT-PCR je: 1. Nevyžaduje kostní dřeň, testy jsou prováděny ve vzorcích periferní krve, což je pro pacienta méně zatěžující a vyšetření mohou být prováděna častěji, čímž vzrůstá jejich prognostický význam. 2. Nevyžaduje dělicí se buňky, takže vyšetření může být provedeno i tam, kde selže klasická cytogenetika. 3. Pracuje s velkým počtem buněk (10^7), což vede k vysoké přesnosti.

Výška hladiny transkriptu BCR-ABL charakterizuje stav onemocnění (graf 1, 2), kinetika hladiny BCR-ABL má vysoký prognostický význam (graf 3, 4) (8–15). Vysoká nebo narůstající hladina transkriptu BCR-ABL signalizují špatnou odpověď na léčbu, špatnou prognózu, naopak RT-PCR negativita, nízká nebo klesající hladina BCR-ABL dobrou odpověď na léčbu a dobrou prognózu.

I přes veškeré výhody by však vyšetření pomocí RT-PCR mělo být v pravidelných intervalech doprovázeno klasickým cytogenetickým vyšetřením, které umožňuje zjistit nově vznikající aberace.

METODY

V současné době jsou pro monitorování hladiny transkriptu BCR-ABL používány dva typy kvantitativních metod: 1) real-time Q-RT-PCR (14-18) a 2) dnes již méně často kompetitivní Q-RT-PCR (9, 12). Real-time Q-RT-PCR je ve výstupu plně automatizovaná, a tedy méně pracná. Výhodou kompetitivní metody je zhruba 10x vyšší citlivost (16) a, zejména pro naše podmínky, několikanásobně nižší cena, a tedy možnost častého provádění testů. Světový vývoj a především potřeba celosvětové standardizace metody však jednoznačně směřuje k real-time Q-RT-PCR (18, 19).

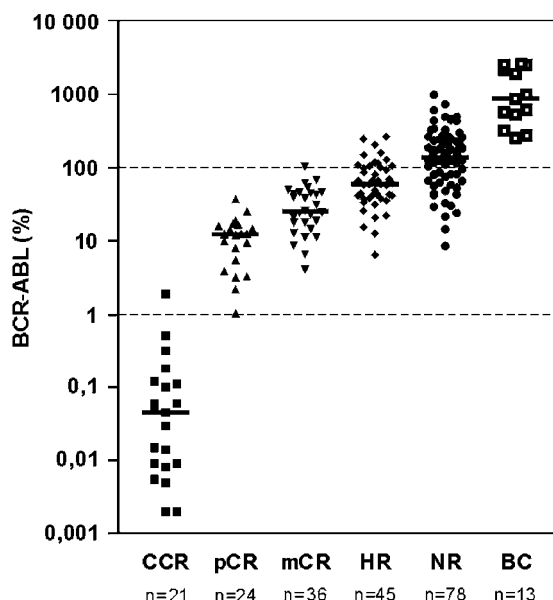
Pro stanovení hladiny transkriptu BCR-ABL ve vzorcích periferní krve pacientů s CML jsme v roce 1994 v naší laboratoři zavedli vlastní modifikaci kompetitivní Q-RT-PCR (12). Jedná se o metodu jednodušší než metody používané ve světě a současně levnou a přesnou. Metoda byla validována a v roce 2001 akreditována jako vyšetřovací metoda (ČIA o.p.s. v Praze). Pro finanční nenákladnost používáme tuto metodu pro rutinní vyšetření i v současné době, což umožňuje provádět vyšetření v dostatečně krátkých intervalech, aby bylo možno plně využít vysokou prognostickou hodnotu metody. Vyšetření touto metodou jsou hrazena pojišťovnou. Věříme, že v brzké době budou doplácena i vyšetření pomocí real-time Q-RT-PCR. Metodu real-time používáme pro experimentální účely a je plně připravena i pro rutinní využití (18).

RT-PCR vzhledem ke své výjimečné citlivosti musí být prováděna za přísných pracovních opatření, aby se zabránilo vzniku falešně pozitivních i falešně negativních výsledků (20).

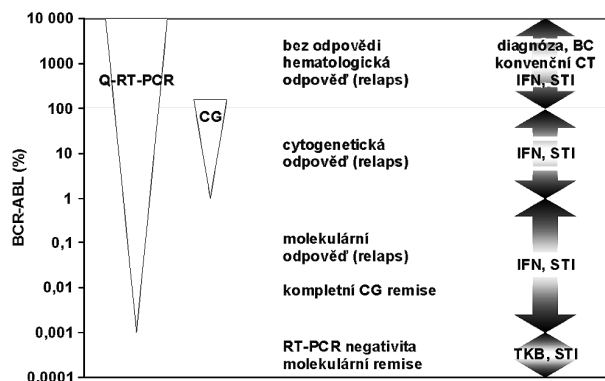
VYUŽITÍ Q-RT-PCR V KLINICKÉ PRAXI

V průběhu deseti let monitorování reziduální choroby u pacientů s CML bylo v naší laboratoři vyšetřeno celkem 3255 vzorků. V prvních letech po zavedení byla Q-RT-PCR využívána pro časné odhalování relapsů po TKB a výzkumné sledování pacientů léčených interferonem, nyní je využívána pro monitorování úspěšnosti léčby všech pacientů s CML. Největší význam monitorování hladiny BCR-ABL je u pacientů 1) s neúspěšnější léčbou, tzn. u těch, kteří se dostávají do kompletní cytogenetické remise, u nichž již není detekován Ph chromozóm a neexistuje jiná možnost monitorování a 2) rovněž u pacientů špatně odpovídajících na léčbu dosahujících pouze hematologické odpovědi s trvalou 100% Ph pozitivitou. Zvýšení intenzity exprese BCR-ABL předpoví ztrátu hematologické odpovědi a další progresi onemocnění.

V grafu 2 je znázorněn detekční rozsah Q-RT-PCR a naznačeno, jakých hladin BCR-ABL bývá dosahováno různými léčebnými přístupy. Pacienti s hladinou BCR-ABL klesající pod 100 % dobře odpovídají na léčbu, čím hlubší pokles, tím lepší odpověď. Pacienti s hla-

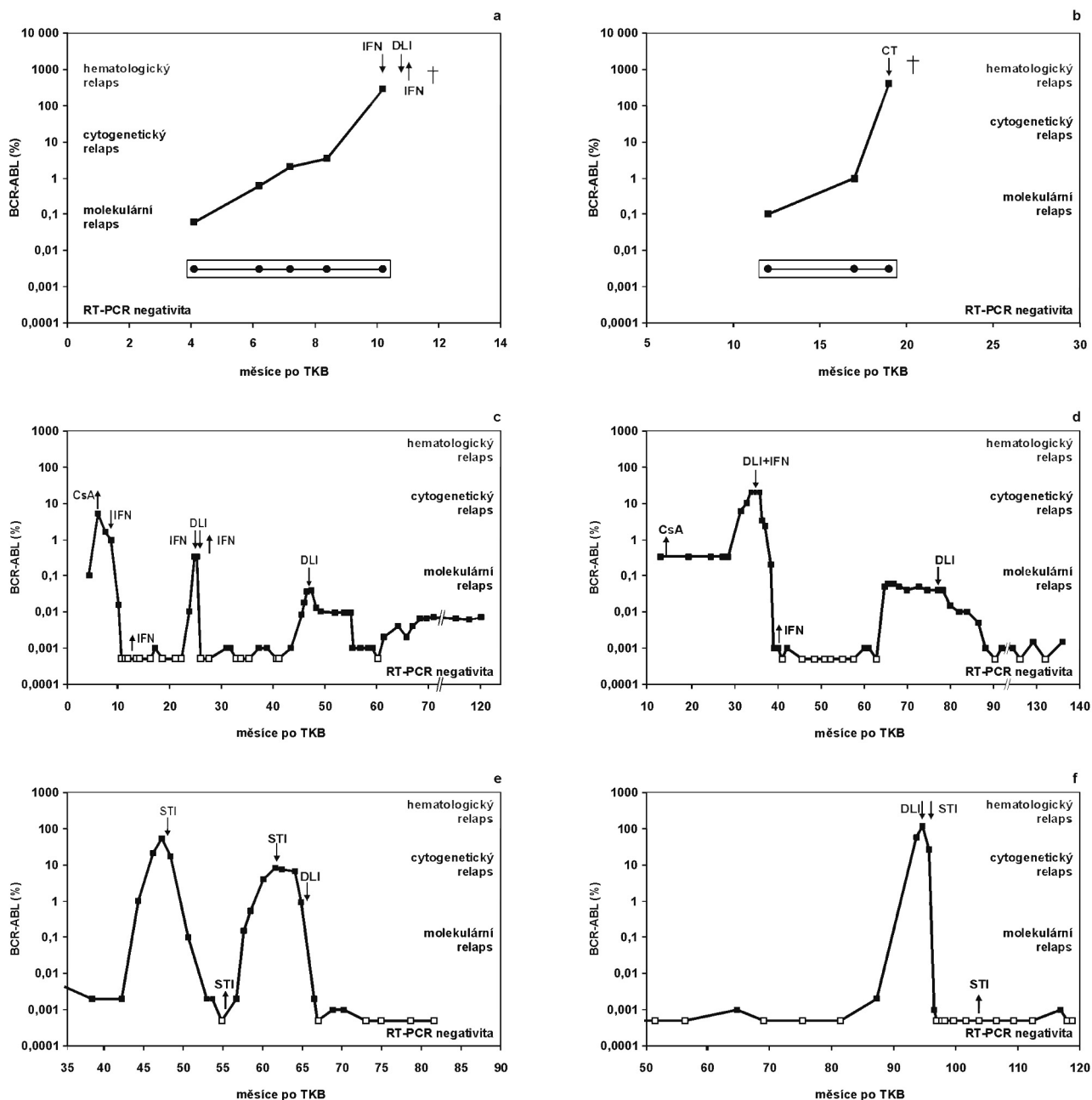


Graf 1. Hladiny transkriptů BCR-ABL při různých odpovědích na léčbu. Hladiny transkriptů BCR-ABL byly měřeny u pacientů léčených imatinibem (Glivec), interferonem nebo konvenční chemoterapií a porovnány s výsledky cytogenetických, hematologických a klinických vyšetření. Hodnoty BCR-ABL byly rozřazeny do skupin s rozdílnou odpovědí na léčbu. CCR, kompletní cytogenetická (CG) odpověď: 0% Ph pozitivních buněk; pCR, částečná CG odpověď: 1–34% Ph pozitivních buněk; mCR, malá (minor) CG odpověď: 35–94% Ph pozitivních buněk (29); HR, hematologická odpověď: normalizace krevního obrazu bez přítomnosti nezralých buněk v periferní krvi; NR, bez odpovědi; BC, blastická krize: více než 30 % blastů v periferní krvi nebo kostní dřeni. Rozdíly mezi mediány hodnot BCR-ABL ve všech skupinách byly statisticky významné (Wilcoxon-singed rank test, $p < 0,0001$).



Graf 2. Detekční rozsah Q-RT-PCR a hladiny transkriptů BCR-ABL při různých léčebných přístupech

Koncentrace transkriptů BCR-ABL je uvedena v % (osa y). 100% pozitivita BCR-ABL je definována jako koncentrace transkriptů BCR-ABL naměřená u nezléčených pacientů ve stadiu diagnózy CML, se 100% Ph pozitivních buněk a poměrem transkriptů BCR-ABL/BCR = 1 (30, 31). Intenzita šedých pruhů v pozadí naznačuje zvyšující se hladinu transkriptu BCR-ABL i zvyšující se intenzitu onemocnění. Zároveň znázorňuje oblasti citlivosti jednotlivých metod. Detekční rozsahy Q-RT-PCR a cytogenetických metod jsou znázorněny bílými šipkami. Rozsah námi používané Q-RT-PCR je od 0,001 % do neomezené overexpresy genu BCR-ABL (>100% BCR-ABL). U CG metod hodnoty vyšší než 100 % zahrnují případy s aditivním Ph chromozómem nebo amplifikací genu BCR-ABL. V pravém sloupci je znázorněno, jakých hladin BCR-ABL bývá dosahováno různými léčebnými přístupy. CG, cytogenetický; BC, blastická krize; CT, chemoterapie; IFN, interferon- α ; STI, imatinib (Glivec); TKB, transplantace kmenových hemopoetických buněk.



Graf 3. Kinetiky hladin transkriptů BCR-ABL u post-transplantačních relapsů

Plnými čtverečky jsou znázorněny hodnoty BCR-ABL naměřené v jednotlivých odběrech pomocí kvantitativní RT-PCR, prázdné čtverečky znamenají negativní výsledky. Ve světlém obdélníčku ve spodní části grafu 2a a 2b jsou uvedeny výsledky vyšetření provedených kvalitativní RT-PCR. Plná kolečka znamenají pozitivní výsledek, (↓) zahájení léčby, (↑) vysazení léčby; IFN, interferon- α ; DLI, infuze dárcovských lymfocytů; CT, chemoterapie; CsA, cyklosporin A.

dinou vyšší než 100 %, tedy overexprimující BCR-ABL, jsou většinou k léčbě rezistentní, v mnoha případech nemoc navzdory léčbě progreduje. Dlouhodobé RT-PCR negativity dosahují pouze pacienti léčení transplantací kmenových buněk. V současné době je transplantace stále jedinou léčbu, kterou je možno některé pacienty patrně i vyléčit. Intermitentní RT-PCR negativita, často střídána nízkou pozitivitou, byla zjištěna zhruba u 5 % pacientů léčených imanitibem (7). To naznačuje, že hladina transkriptů BCR-ABL klesá k hranici citlivosti metody. U pacientů léčených interferonem (IFN) nebývá negativita zjištěna. I u pacientů vykazujících RT-PCR negativitu se v celkovém objemu krve může vyskytovat ještě až 10^6 leukemických buněk. Pro časné zjištění relapsu po transplantaci a pro sledování reziduální CML však není nutné, ale ani vhodné citlivost dále zvyšovat.

Při použití zhruba 100x citlivější metody než metody rutinně používané bylo překvapivě zjištěno, že u 30 % normální dospělé populace je možno detekovat BCR-ABL transkript (21, 22). Obdobně bylo možno u zdravých jedinců zjistit translokaci t(14;18) nebo mutaci v genu Bcl2 (23, 24). Vznik aberací je tedy poměrně častým jevem a mnohem nižší incidence daných onemocnění je patrně způsobena zásahem zdravého imunitního systému, případně vznikem aberace v již maturovaných buňkách, ze kterých se nemůže vyvinout maligní klon. Používání takto citlivých metod v rutinní praxi by proto mohlo být zavádějící.

Z grafu 2 je zřejmé, že hladina transkriptů BCR-ABL plně koreluje s klinickým hodnocením úspěšnosti jednotlivých léčebných

přístupů. Jako nejspěšnější je hodnocena TKB, těsně následována léčbou imatinibem, potom interferonem a nejméně účinná je léčba konvenční chemoterapií.

MONITOROVÁNÍ REZIDUÁLNÍHO ONEMOCNĚNÍ PO TRANSPLANTACI KMENOVÝCH BUNĚK

Harmonogram vyšetření

Aby bylo možno plně využít RT-PCR s ohledem na její vysoký prognostický význam, je nutné provádět vyšetření v pravidelných krátkých časových intervalech. Harmonogram vyšetření po TKB byl doporučen skupinou EICML (European Investigators of Chronic Myeloid Leukemia) (25).

Je třeba, aby u všech pacientů bylo provedeno předtransplantační vyšetření pomocí kvalitativní, nejlépe multiplex RT-PCR (26), která umožňuje zjistit všechny doposud známé formy genu BCR-ABL. To u pacientů s málo častým typem přestavby umožní použití specifické metody a zabrání falešně negativnímu monitorování po TKB.

K prvnímu vyšetření BCR-ABL po transplantaci dochází v prvním až ve druhém měsíci. Toto vyšetření probíhá pomocí kvalitativní RT-PCR, která rozdělí pacienty do rizikových skupin: 1) pacienty negativní, s nízkým rizikem relapsu a 2) pacienty pozitivní, s vysokým rizikem relapsu. Stupeň rizika u jednotlivých pozitivních pacientů však kvalitativní metoda již není schopna určit. Teprve kinetika hladiny BCR-ABL (nárůst, setrvalý stav, pokles) určená kvantitativní metodou naznačí další vývoj onemocnění, a tedy i aktuální riziko relapsu.

U pacientů z negativní skupiny probíhají vyšetření pomocí kvalitativní dvoustupňové RT-PCR. V 1. roce negativity jsou testy prováděny v intervalech 2–3 měsíců, ve 2. roce a dále probíhají testy v šestiměsíčních intervalech. Tento časový rozvrh by měl být dodržován i při víceleté RT-PCR negativitě, protože relapsy onemocnění byly zjištěny i po mnohaleté remisi. Pacienti, u kterých byla v průběhu vyšetřování zjištěna pozitivita, stejně jako pacienti s pozitivitou zjištěnou ihned po TKB, jsou vyšetřováni kvantitativní metodou v pravidelných měsíčních intervalech, aby bylo možno nastupující relaps včas zjistit a zahájit léčbu. Relapsy po TKB bývají velmi prudké. Kvantitativní testy i po zahájení léčby probíhají v měsíčních intervalech až do vymizení positivity. Pacienti, kteří dosáhli negativity, jsou testováni pomocí kvalitativní RT-PCR a intervaly je možno postupně prodlužovat.

Je doporučeno zahájit léčbu v molekulárním relapsu (25). Naše zkušenosti ukázaly, že tato léčba byla zatím vždy úspěšná a vedla k dosažení nízké nebo nedetekovatelné hladiny BCR-ABL. Bez časně léčby dochází postupně k rozvoji cytogenetického a hematologického relapsu, až blastické krize (8–12) (graf 3a, 3b).

Molekulární relaps je definován jako desetinásobný a vyšší nárůst množství transkriptu BCR-ABL (25) bez detekovaného relapsu cytogenetického. Některé laboratoře definují relaps konkrétní výškou hladiny BCR-ABL. V současné době, kdy neexistuje mezilaboratorní standardizace metod, je tato druhá definice nejednoznačná.

Molekulární remisi je označován stav, kdy dvoustupňovou RT-PCR není možno transkript BCR-ABL detekovat. I zde

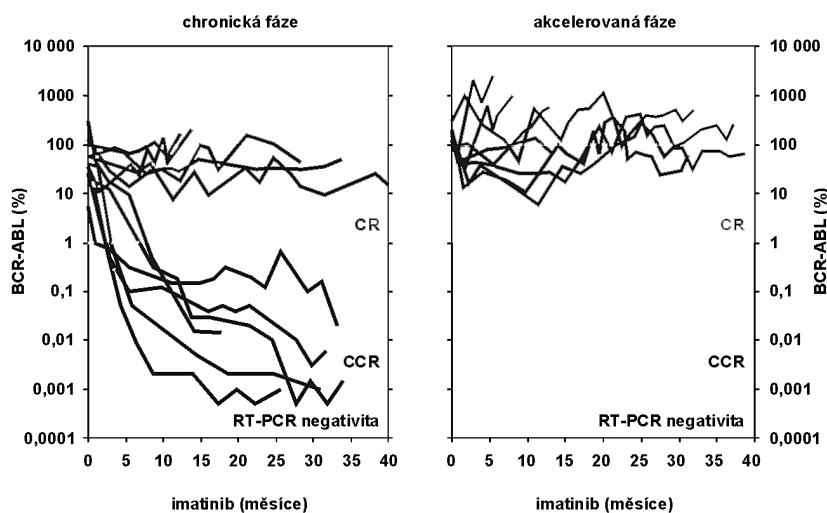
v důsledku rozdílné citlivosti metod jednotlivých laboratoří definice není jednoznačná.

Kinetika hladin BCR-ABL u pacientů po TKB

V grafu 3 jsou znázorněny kinetiky hladin BCR-ABL u několika pacientů s relapsem po TKB, kteří byli monitorováni v naší laboratoři. Testování pacientů v grafu 3a, 3b byla provedena retrospektivně. Pro porovnání jsou ve světlém obdélníčku ve spodní části obou grafů uvedeny výsledky kvalitativní RT-PCR. Je zřejmé, že kvalitativní RT-PCR svým pozitivním výsledkem zařadila oba pacienty do rizikové skupiny, nebylo ovšem možno posoudit, jak je riziko vysoké. Naproti tomu kvantitativní metoda jasně prokázala trvalý nárůst hladiny BCR-ABL. U obou pacientů onemocnění progredovalo do blastické krize a přes intenzivní léčbu pacienti zemřeli.

Kvantitativní vyšetření zobrazená v grafu 3c–3f byla prováděna prospektivně a sloužila jako podklad pro klinická rozhodnutí. U pacienta v grafu 3c byl již při druhém odběru zjištěn relaps onemocnění, který byl potvrzen i cytogenetickou analýzou. Okamžitě zahájená léčba zahrnovala vysazení imunosupresiva (cyklosporin A), které již samo přineslo pokles hladiny BCR-ABL, a nasazení interferonu. V průběhu dvou měsíců bylo dosaženo BCR-ABL negativity. Přestože relaps tohoto pacienta byl mnohem prudší než u předchozích 2 pacientů (u tohoto pacienta došlo k osmdesátinásobnému zvýšení hladiny BCR-ABL, u pacienta v grafu 3a k sedminásobnému a u pacienta v grafu 3b ke čtyřnásobnému zvýšení hladiny BCR-ABL v průběhu 2 měsíců), včasná léčba zabránila dalšímu rozvoji onemocnění a navodila molekulární remisi. I když bezpříznakový stav nebyl trvalý, oba následující relapsy, ke kterým došlo ve 24. a 46. měsíci po TKB, byly zaléčeny již jako molekulární a úspěšně zvládnuty. V případě 2. relapsu byla aplikována infuze dárcovských lymfocytů (DLI) spolu s IFN, v případě 3. relapsu samotná DLI. V současné době, 120 měsíců od TKB, je pacient bez jakýchkoliv klinických, hematologických i cytogenetických příznaků onemocnění, se stabilní nízkou BCR-ABL pozitivitou, která je, vzhledem ke stabilizovanému stavu, sledována jednou za 2–3 měsíce.

Z grafu je patrné, že období mezi relapsy nebyla nikdy charakterizována stabilní BCR-ABL negativitou. Negativita byla střídána náhodnými pozitivitami na hranici citlivosti metody. Tyto slabé náhodné pozitivity vždy naznačují, že hladina BCR-ABL poklesla pouze mírně pod úroveň citlivosti metody, a nebez-



Graf 4. Porovnání kinetik hladin transkriptů BCR-ABL u pacientů léčených imatinibem v chronické a akceleraované fázi CML
CR, cytogenetická odpověď (mCR+pCR; 1–94% Ph pozitivních buněk); CCR, kompletní cytogenetická odpověď (0% Ph pozitivních buněk)

pečí relapsu je zvýšené. Takovéto pacienty je nutné sledovat v intervalech kratších než 6 měsíců.

V grafu 3d je ukázáno, že i poměrně vysoká hladina BCR-ABL může být po delší dobu stabilní. U všech námi sledovaných pacientů však vždy následoval relaps. I zde ve 30. měsíci po TKB byl zjištěn prudký nárůst hladiny BCR-ABL a posléze byl potvrzen i cytogenetický relaps. Léčbou (DLI+IFN) bylo dosaženo poklesu BCR-ABL až k negativitě. V 62. měsíci hladina transkriptu BCR-ABL znovu vzrostla, ale opět došlo k její samovolné stabilizaci. Aplikace DLI navodila pokles BCR-ABL. Od 90. měsíce po TKB až do současnosti je u pacienta zjišťována RT-PCR negativita střídaná slabou pozitivitou.

V grafu 3e je monitorována léčba relapsu imanitibem (Glivec). Imatinib navodil RT-PCR negativitu, po jeho vysazení však došlo k prudkému relapsu. Imatinib působící jako inhibitor tyrozinokinázy BCR-ABL může vést k vyléčení pouze tehdy, dojde-li k eliminaci všech leukemických buněk. Pokud buňky leukemického klonu přetrvávají, je neustále vyžadována přítomnost inhibitoru, aby byla blokována činnost proteinu BCR-ABL, a bráněno tak dalšímu rozvoji choroby. Opětovné nasazení imatinibu s následným podáním DLI navodilo RT-PCR negativitu.

Graf 3f ukazuje vznik relapsu téměř po 8 letech remise. Výsledky potvrzují nutnost pravidelných RT-PCR vyšetření i u pacientů s dlouhodobou BCR-ABL negativitou a nutnosti odběrů v měsíčních intervalech po zjištění i velmi slabé positivity. Zde došlo během 6 měsíců ke zvýšení hladiny BCR-ABL více než stotisíckrát a k progresi choroby z molekulární remise do akcelerované fáze. Patrně díky kombinaci DLI a imanitibu se i v tomto pokročilém stadiu podařilo navodit RT-PCR negativitu, která pravděpodobně díky spolupůsobení efektu GvL (graft vs. leukemia) vyvolanému lymfocyty dárce trvá i po vysazení imatinibu.

Význam monitorování hladiny BCR-ABL u pacientů po TKB

Význam používání Q-RT-PCR spočívá 1) v časném zjištění relapsu a 2) v možnosti monitorování úspěšnosti jeho léčby. Při časném zjištění relapsu a) je možno zahájit léčbu při nízké hladině leukemických buněk, což zaručuje vysokou pravděpodobnost léčebného úspěchu; b) může být použita méně agresivní léčba než v pozdějších fázích onemocnění, což vede k menšímu zatížení pacienta a současně znamená menší finanční nákladnost léčby; c) existuje vysoký podíl dárcevských buněk, takže likvidace leukemického klonu úspěšnou léčbou nevede ke vzniku aplazie; d) je získán čas na výběr a přípravu léčby.

MONITOROVÁNÍ HLADINY BCR-ABL U NETRANSPLANTOVANÝCH PACIENTŮ

Harmonogram vyšetření

U pacientů, kteří nejsou transplantováni, bývá RT-PCR negativitu dosaženo jen v malém procentu případů, proto pravidelné kvalitativní testy jsou téměř bez významu. Kvantitativní vyšetření se provádějí v intervalech 2–3 měsíců (25, 27).

Kinetika hladin BCR-ABL u netransplantovaných pacientů

V grafu 4 jsou zobrazeny kinetiky hladin transkriptů BCR-ABL u 19 pacientů léčených imanitibem. Monitorování bylo využito k porovnání účinnosti léčby u pacientů v chronické a akcelerované fázi. Imatinib byl podáván jako lék druhé linie, po selhání nebo netoleranci interferonu. Zjistili jsme, že kinetiky hladin BCR-ABL se u obou skupin výrazně liší. U pacientů s léčbou zahájenou v chronické fázi se brzy vyčlenila skupina, ve které došlo k velmi prudkému poklesu hladiny BCR-ABL. Dobrá odpověď na léčbu byla potvrzena dosažením kompletní cytogenetické remise. U většiny těchto pacientů dochází v průběhu léčby k neustálému mírně-

mu klesání hladiny BCR-ABL. U dvou pacientů bylo dosaženo negativitu, i když pouze intermitentní.

U pacientů s léčbou zahájenou v akcelerované fázi skupina s prudkým poklesem nebyla zjištěna. Naproti tomu zhruba již od 2. měsíce docházelo u některých z nich k prudkému nárůstu BCR-ABL nad 100 % (overexpresie genu), k rozvoji blastické krize a úmrtí. Overexpresie genu BCR-ABL má vysoce negativní prognostický význam pro další vývoj onemocnění. Zjistili jsme, že nárůst hodnot BCR-ABL nad 100 % zhruba o 4–16 týdnů předcházely ztrátu hematologické odpovědi. Z grafu 4 je zřejmé, že léčba imanitibem je nejúčinnější v časně chronické fázi. Patrně ale nedochází k úplnému odstranění leukemického klonu a k vyléčení choroby. Naše výsledky jsou plně v souladu s výsledky ostatních autorů (3–7, 27–29).

Význam monitorování BCR-ABL u netransplantovaných pacientů

Význam monitorování BCR-ABL u netransplantovaných pacientů spočívá: 1) v časném zjištění primární i sekundární rezistence na léčbu, a tedy v časném upozornění na nutnost změny léčebné strategie; 2) schopnosti předpovědět dlouhodobou dobrou odpověď na léčbu. Prudký nárůst hladiny BCR-ABL a hlavně nárůst nad 100 % (overexpresie) jednoznačně signalizují vznik rezistence a progresi choroby. Naopak prudký pokles hladiny BCR-ABL o několik řádů předpovídá dosažení kompletní cytogenetické remise a velmi nízkou pravděpodobnost relapsu.

ZÁVĚR

Kvantitativní RT-PCR sledující hladinu transkriptů BCR-ABL umožňuje vysoce citlivé, přesné a neinvazivní vyšetření reziduálního onemocnění pacientů s CML. Pravidelná měření v krátkých časových intervalech vykazují vysokou prognostickou hodnotu. S předstihem i několika měsíců před ostatními metodami jsou schopné odhalit nastupující relaps onemocnění po TKB, akceleraci choroby i předpovědět dobrou odpověď na léčbu. Standardizace metody, která v současné době probíhá, umožní mezinárodní mezilaboratorní kontrolu a zkvalitnění práce laboratoří.

Zkratky

BC	– blastická krize
BCR-ABL	– hybridní gen vznikající v důsledku translokace t(9;22)(q34;q11)
CCR	– kompletní cytogenetická odpověď
CG	– cytogenetický
CML	– chronická myeloidní leukémie
CsA	– cyklosporin A
CT	– chemoterapie
ČIA	– Český institut pro akreditaci
EICML	– European Investigators of Chronic Myeloid Leukemia
DLI	– infuze dárcevských lymfocytů
GvL	– graft versus leukemia
HR	– hematologická odpověď
IFN	– interferon- α
mCR	– malá (minor) cytogenetická odpověď
NR	– bez odpovědi
pCR	– částečná cytogenetická odpověď
Q-RT-PCR	– kvantitativní reverzní transkriptázová polymerázová řetězová reakce
RT-PCR	– reverzní transkriptázová polymerázová řetězová reakce
STI	– STI571, imatinib, Glivec
TKB	– transplantace kmenových krvetvorných buněk
ÚHKT	– Ústav hematologie a krevní transfuze

LITERATURA

1. Daley, G. Q., van Etten, R. A., Baltimore, D.: Induction of chronic myeloid leukemia by the P210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*, 1990, 247, s. 824-830.
2. Lugo, T. G., Pendegrast, A. M., Muller, A. J., Whitte, O. N.: Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*, 1990, 247, s. 1079-1082.
3. Druker, B. J., Talpaz, M., Resta, D. J. et al.: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, s. 1031-1037.
4. Druker, B. J., Sawyers, C. L., Kantarjian, H. et al.: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, s. 1038 až 1042.
5. O'Brien, S. G., Guilhot, F., Larson, R. A. et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, s. 994-1004.
6. Branford, S., Rudzki, Z., Harper, A. et al.: Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia*, 2003, 17, s. 2401-2409.
7. Müller, M. C., Gattermann, N., Lahaye, T. et al.: Dynamics of BCR-ABL mRNA expression in first-line therapy of chronic myelogenous leukemia patients with imatinib or interferon alfa/ara-C. *Leukemia*, 2003, 17, s. 2392-2400.
8. Lion, T., Henn, T., Gaiger, A. et al.: Early detection of relapse after bone marrow transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia. *Lancet*, 1993, 341, s. 275-277.
9. Cross, N. C. P., Feng, L., Chase, A. et al.: Competitive polymerase chain reaction to estimate the number of BCR-ABL transcripts in chronic myeloid leukemia patients after bone marrow transplantation. *Blood*, 1993, 82, s. 1929-1936.
10. Gaiger, A., Henn, T., Hörth, E. et al.: Increase of BCR-ABL chimeric mRNA expression in tumor cells of patients with chronic myeloid leukemia precedes disease progression. *Blood*, 1995, 86, s. 2371-2378.
11. Hochhaus, A., Lin, F., Reiter, A. et al.: Quantification of residual disease in chronic myelogenous leukemia patients on interferon- α therapy by competitive polymerase chain reaction. *Blood*, 1996, 87, s. 1549-1555.
12. Moravcová, J., Lukášová, M., Starý, J. et al.: Simple competitive two-step RT-PCR assay to monitor minimal residual disease in CML patients after bone marrow transplantation. *Leukemia*, 1998, 12, s. 1303-1312.
13. Moravcová, J., Nádvořníková, S., Lukášová, M. et al.: Polymerase chain reaction analyses should be used as a basis for clinical decision making in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 1999, 94, s. 3609-3611.
14. Emig, M., Saussele, S., Wittor, H. et al.: Accurate and rapid analysis of residual disease in patients with CML using specific fluorescent hybridization probes for real-time quantitative RT-PCR. *Leukemia*, 1999, 13, s. 1825-1832.
15. Branford, S., Hughes, T. P., Rudzki, Z.: Monitoring chronic myeloid leukaemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics. *Br. J. Haematol.*, 1999, 107, s. 587-599.
16. Guo, J. Q., Lin, H., Kantarjian, H. et al.: Comparison of competitive-nested PCR and real-time PCR in detecting BCR-ABL fusion transcripts in chronic myeloid leukemia patients. *Leukemia*, 2002, 16, s. 2447-2453.
17. Jones, C. D., Yeung, C., Zehnder, J. L.: Comprehensive validation of real-time quantitative bcr-abl assay for clinical laboratory use. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2003, 20, s. 42-48.
18. Gabert, J., Beillard, E., van der Velden, V. H. et al.: Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program. *Leukemia*, 2003, 17, s. 2318-2357.
19. Beillard, E., Pallisgaard, N., van der Velden, V. H. et al.: Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) - a Europe against cancer program. *Leukemia*, 2003, 17, s. 2474-2486.
20. Cross, N. C. P.: Detection of BCR-ABL in hematological malignancies by RT-PCR. *Methods in Molecular Medicine, Molecular Diagnosis of Cancer*, Edited by Cotter, F.E., Humana Press, Totowa, NJ, 1996, s. 25-36.
21. Biernaux, C., Loos, M., Sels, A.: Detection of major bcr-abl gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals. *Blood*, 1995, 86, s. 3118-3122.
22. Bose, S., Deininger, M., Gora-Tybor, J.: The presence of typical and atypical BCR-ABL fusion genes in leukocytes of normal individuals: Biologic significance and implications for the assessment of minimal residual disease. *Blood*, 1998, 9, s. 3362-3367.
23. Liu, Y., Hernandez, A. M., Shibata, D.: Bcl2 translocation frequency rises with age in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, s. 8910-8914.
24. Limpens, J., Stad, R., Vos, C.: Lymphoma-associated translocation t(14;18) in blood B cells of normal individuals. *Blood*, 1995, 85, s. 2528-2536.
25. Lion, T.: Clinical implications of qualitative and quantitative polymerase chain reaction analysis in the monitoring of patients with chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant.*, 1994, 14, s. 505 až 509.
26. Cross, N. C. P., Melo, J. V., Feng, L. et al.: An optimized multiplex polymerase chain reaction (PCR) for detection of BCR-ABL fusion mRNAs in haematological disorders. *Leukemia*, 1994, 8, s. 186-189.
27. Hughes, T., Branford, S.: Molecular monitoring of chronic myeloid leukemia. *Seminars in Hematology*, 2003, 40 (Suppl. 2), s. 62-68.
28. Voglová, J., Poznarová, A., Chrobák, L. et al.: Imatinib mesylát (Glivec®) v léčbě chronické fáze chronické myeloidní leukémie. *Vnitř. Lék.*, 2004, 50, s. 21-29.
29. Faber, E., Hluš, A., Indrák, K. et al.: Imatinib (Glivec®) v léčbě nemocných s akcelerovanou fází chronické myeloidní leukémie a Ph pozitivní akutní lymfoblastické leukémie. *Transfuzie a hematologie dnes*, 2003, 4, s. 159-165.
30. Kantarjian, H. M., Smith, T. L., O'Brien, S. et al.: Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon- α therapy. *Ann. Int. Medicine*, 1995, 122, s. 254-261.
31. Moravcová, J., Nádvořníková-Muchová, S., Březinová, J.: Overproduction of BCR-ABL transcripts in human leukemic cell lines K562 and BV173. *Eur. J. Haematol.*, 2000, 64, s. 135-136.
32. Moravcová, J., Muchová, S., Kalbáčová, R.: Single-tube quantitative RT-PCR for monitoring of the response to IFN treatment in CML patients. *Leukemia*, 1998, 12, s. 1326-1328.

Rádi bychom poděkovali MUDr. M. Lukášové, MUDr. H. Klamové, CSc., MUDr. A. Vítkovi z ÚHKT v Praze a prof. MUDr. J. Starému, CSc. z 2. pediatrického oddělení 2. LF UK v Praze – Motole, kteří byli nápomocni při zavádění kvantitativního vyšetření hladiny transkriptů BCR-ABL do klinické praxe. Cytogenetické skupině prof. K. Michalové, DrSc. z ÚHKT děkujeme za poskytování cytogenetických informací, které umožnily ověřit správnost metody Q-RT-PCR. Dále bychom chtěli poděkovat i všem ostatním – ať již za zaslání vzorků pacientů, informace o výsledcích vyšetření nebo podnětné diskuze. V neposlední řadě také děkujeme všem pracovníkům Oddělení molekulární genetiky ÚHKT, kteří testy pomocí kvantitativní RT-PCR prováděli. Děkujeme všem lékařům, jejichž pacienti jsou zde v grafech prezentováni.

Vývoj a zavádění Q-RT-PCR byly podpořeny několika granty IGA MZ ČR. Zavádění metody real-time Q-RT-PCR je podpořeno grantem IGA MZČR NC/7550-3.

*RNDr. Jana Moravcová, CSc.
Oddělení molekulární genetiky ÚHKT
128 20 Praha 2, U Nemocnice 1
fax: 221 977 371
e-mail: jana.moravcova@uhkt.cz*

PŮVODNÍ PRÁCE

Použití mechanické srdeční podpory – první zkušenosti v České republice

Kettner J., ¹Pirk J., ¹Netuka I., ²Březina A., ²Říha H., ¹Malý J., ¹Mašín J.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

¹*Klinika kardiiovaskulární chirurgie IKEM, Praha*

²*Klinika anesteziologie a resuscitace IKEM, Praha*

ABSTRAKT

Východisko. Použití mechanické srdeční podpory patří mezi nejvýznamnější přístupy v léčbě farmakologicky refrakterního srdečního selhání. Cílem práce bylo zhodnocení jednorozhodných výsledků aplikace této metody jako „most k transplantaci srdce“.

Metody a výsledky. Od 3. dubna 2003 do 30. května 2004 byl systém srdeční podpory Thoratec® VAD (Thoratec, Pleasanton, CA, USA) implantován u 6 urgentních kandidátů transplantace srdce (muži, věk 28–61 let) po vyčerpání možností farmakologické terapie. Ve všech případech byla implantována biventrikulární srdeční podpora (BiVAD). U všech nemocných došlo do týdne k významnému zlepšení či normalizaci orgánových funkcí. Primární cíl, tj. překlenutí kritického období do transplantace srdce, byl splněn u 5 nemocných, u kterých byla provedena po explantaci srdeční podpory ortotopická transplantace srdce. Jeden nemocný zemřel 21. den po implantaci BiVAD v důsledku masivního krvácení do dýchacích cest. Z 5 nemocných, u kterých byla provedena transplantace srdce, 1 nemocný zemřel 2. pooperační den na selhání štěpu a další nemocný zemřel 34. den po transplantaci srdce z důvodu intrakraniálního krvácení. Více jak 1 rok přežili 3 nemocní.

Závěry. Použití mechanické srdeční podpory v indikaci překlenutí kritického období do transplantace srdce považujeme v našich podmínkách i přes značnou finanční náročnost za plně oprávněné s největším potenciálem z hlediska dlouhodobé prognózy.

Klíčová slova: srdeční selhání, mechanické podpory srdce, transplantace srdce.

ABSTRACT

Kettner J., Pirk J., Netuka I. et al.: Mechanical Cardiac Support – The First Use in Czech Republic

Background. Implantation of mechanical assist device is widely accepted modality of treatment of patients with refractory heart failure. In the present study we evaluated our first one-year experiences with this method for bridging patients to cardiac transplantation.

Methods and Results. Between April 2003 and May 2004, the Thoratec® VAD (Thoratec, Pleasanton, CA, USA) was implanted in 6 patients (males; age 28–61 years) as a bridge-to-transplant procedure after having received maximum inotropic support and who were at imminent risk of death. In all patients was performed VAD as biventricular device (BiVAD).

During a week after placement was observed recovery of organs function in all patients. Five patients survived to heart transplantation. One patient died 21 days after BiVAD placement due to massive bleeding to the respiratory tract. In post-transplantation period 1 patient died second day from acute graft failure and other patient died 34 days after from intracranial bleeding. Three patients has been discharged from the hospital and they are surviving more than 1 year.

Conclusions. Analysis of our first experiences with the Thoratec BiVAD implantation as bridging to heart transplantation suggests that it is well suited method with respect to long-term prognosis of this group of patients.

Key words: heart failure, mechanical assist devices, heart transplantation.

Ke.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 38–42.

Srdeční selhání je komplexní klinický syndrom, který může být důsledkem jakéhokoliv strukturálního či funkčního srdečního poškození, které vede k poruše ejekčních či plicních schopností srdce. Jde o progresivní proces a přestože moderní farmakoterapie chronického srdečního selhání dovede tento proces zpomalit především zásahem do neurohormonálních kompenzačních mechanismů, zůstává další vývoj nepříznivý. Incidence a prevalence této „epidemie 21. století“ narůstají s dokonalejší léčbou srdečních onemocnění.

Konečná stadia srdečního selhávání často nelze ovlivnit pouze farmakologickou léčbou a další možnosti nabízejí specializované nefarmakologické postupy. Transplantace srdce je v současné době jediným prokázaným a uznávaným řešením terminální fáze srdečního selhání s dlouhodobým přijatelným efektem. Má dnes jasně definované místo v léčbě srdečního selhání, refrakterní na farmakologickou léčbu bez

možnosti standardní kardiologické operace. Indikační a kontraindikační kritéria příjemců i dárců a zejména absolutní nedostatek dárců způsobují, že tato metoda léčby je stále dostupná jen omezenému počtu nemocných. I u indikovaného kandidáta transplantace srdce může dojít kdykoliv v době čekání na vhodného dárce k akutnímu zhoršení chronického srdečního selhání, které je refrakterní na intravenózní inotropní léčbu. Ze všech těchto důvodů jsou hledány další nefarmakologické postupy, které by podpořily činnost selhávajícího srdce. Mezi nejúčinnější patří mechanické srdeční podpory (MSP). Smyslem jejich aplikace v této indikaci je překlenout kritické období čekání, zlepšit až normalizovat funkce hypoperfundovaných orgánů, a tím umožnit provedení transplantace srdce s lepšími výsledky.

Historie mechanických podpor selhávajícího krevního oběhu a srdce sahá až do 30. let minulého století. Největším pokrokem tohoto sna-

žení byl vývoj a použití tzv. mimotělního oběhu (přístroj srdce-plíce), který znamenal revoluci v srdeční chirurgii. Po 20 letech experimentů ho poprvé použil John Gibbon v roce 1953 při operaci defektu síňové septa u 18leté dívky. Kolébkou mechanických podpor a náhrad je Texas Heart Institut v Houstonu v USA. Jména jako Domingo Liotta, John Norman, Tetsuzo Akutsu, Denton A. Cooley a O. H. Frazier jsou pevně spojená s vývojem a aplikací těchto systémů.

V podstatě existují tři typy mechanických podpor cirkulace:

1. intraaortální balónková kontrapulzace (IABK),
2. mechanické pumpy, které podporují nebo nahrazují funkci jedné nebo obou srdečních komor (pulzatilní, nepulzatilní, parakorporální, implantovatelné, uni- či biventrikulární),
3. umělé srdce jako totální srdeční náhrada.

Podrobnější přehled mechanických podpor krevního oběhu jsme publikovali dříve (1). Klinický program ortotopických transplantací srdce (OTS) začal v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze již v roce 1984. Jedním z trvajících problémů do současné doby byla právě bezvýhodnost u kandidátů transplantace, u kterých došlo v čekací době k závažné exacerbaci srdečního selhání. I když komplexní léčba včetně aplikace katecholaminů, inhibitorů fosfodiesterázy III či levosimendanu přechodně zlepšuje stav těchto nemocných, obvykle nedovede zcela odvrátit multiorgánové selhání a každé další zhoršení má fatální důsledky. Ani IABK v těchto případech závažného mechanického selhání nevede k uspokojivým výsledkům pro malou účinnost této podpory v dané indikaci. Po mnoha letech snažení o zavedení tohoto finančně velmi náročného programu byly v IKEM v roce 2003 vytvořeny podmínky pro implantaci mechanických podpor krevního oběhu v indikaci překlenutí kritické fáze srdečního selhání u kandidátů transplantace srdce. Hlavní indikační a kontraindikační kritéria pro implantaci MSP jsou uvedeny v tabulce 1.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Od 3. dubna 2003 do 30. května 2004 byl systém srdeční podpory Thoratec® VAD (Thoratec, Pleasanton, CA, USA) (obr. 1) implantován u 6 pacientů (všichni muži, věk 28–61 let) v indikaci „most k transplantaci“, u nichž byly vyčerpány všechny možnosti konzervativní terapie a kteří byli v akutním ohrožení života.

Základní diagnózou a příčinou srdečního selhání byla ve třech případech neischemická dilatační kardiomyopatie, v jednom případě ischemická kardiomyopatie, v jednom případě srdeční selhání na podkladě vrozené srdeční vady a v jednom případě srdeční selhání po korigované chlopenní vadě ve spojení s refrakterní komorovou fibrilací (tab. 2). Všichni nemocní byli léčeni kombinací dopaminu a dobutaminu, čtyři nemocní měli navíc milrinon a jeden nemocný levosimendan. Dva pacienti prodělali kardiopulmocebrální resuscitaci, u dvou nemocných byla aplikována IABK, dva pacienti vyžadovali v čekací době hemodialýzu a dva nemocní byli v době překlada na umělé plicní ventilaci.

Z celé řady existujících přístrojů (tab. 3) jsme si vybrali systém srdeční podpory Thoratec® VAD (Thoratec, Pleasanton, CA, USA). Vlastní krevní pumpa je umístěna mimo tělo nemocného (parakorporálně) a je spojena kanylami s jeho srdcem. Pumpu tvoří pevné plastické pouzdro, které obsahuje flexibilní pumpující vak (obr. 2). Krev je vypuzována z pumpy kompresí vaku vzduchem ze zevně umístěného kompresoru v ovládací soustavě (obr. 3). Směr krevního proudu je kontrolován mechanickými chlopněmi na vtokové a výtokové části pumpy. Tepový objem této pumpy je fixní (65 ml) a pumpa může dosahovat frekvence až 100 stahů za minutu, což vede k minutovému výdeji 6–7 litrů za minutu. Zevně umístěný kontrolní systém obsahuje kompresor, odpovídající za dodávku vzduchu a vytvoření vakua a zobrazuje též všechny důležité parametry jako ejekční tlak, ejekční čas, frekvenci pumpy, její průtok a hodnotu vakua. Tento systém obsahuje i přenosnou jednotku, umožňující pohyb nemocného a rehabilitaci (obr. 4). Přístroj lze použít jak pro univentrikulární, tak i biventrikulární podporu (obr. 1).

Vlastní implantace se provádí v celkové anestezii a v mimotělním oběhu za přísně sterilních podmínek. Po obvyklé přípravě operačního pole, sternotomii a celkové heparinizaci pacienta jsou zavedeny kanyly pro mimotělní oběh ve standardní konfiguraci – arteriální do distální ascendentní aorty a žilní dvoustupňová atriokavální kanyla přes ouško pravé síně do dolní duté žíly. Po

zahájení extrakorporální cirkulace je indukována mírná hypotermie 34 °C. Na dekomprimovaném bijícím srdci je po cirkulární excizi části stěny levé komory zavedena paralelně s interventrikulárním septem apikální vtoková kanyla levostranné části podpory (LVAD), která je následně stehy fixována (obr. 5). Následuje sutura anastomózy výtokové kanyly LVAD na ascendentní aortu klasickým pokračujícím stehem, stejným způsobem je napojen výtokový trakt pravostanné části podpory (RVAD) na plicní tepnu. Všechny kanyly jsou transkutánně vyvedeny v oblasti horního epigastria (obr. 6). Posledním krokem je zavedení atriální kanyly RVAD do pravé síně s hrotem kanyly směřu-

Tab. 1. Obecné indikace a kontraindikace pro implantaci MSP

Indikace mechanické srdeční podpory

Obecná vstupní kritéria

1. HF refrakterní na farmakologickou léčbu – orgánová hypoperfuze

– vysoké dávky inotropních léků (min 2 léky):

- dopamin ≥ 10 ug/kg/min
- dobutamin ≥ 10 ug/kg/min
- adrenalin $\geq 0,02$ ug/kg/min
- isoprenalin $\geq 0,05$ ug/kg/min
- milrinon $\geq 0,75$ ug/kg/min
- PGE1

2. Hemodynamické parametry:

- CI < 2 l/min
- MAP < 65 mmHg
- PCWP ≥ 18 mmHg
- PAPd > 20 mmHg
- CVP > 20 mmHg

Kontraindikace mechanické podpory cirkulace

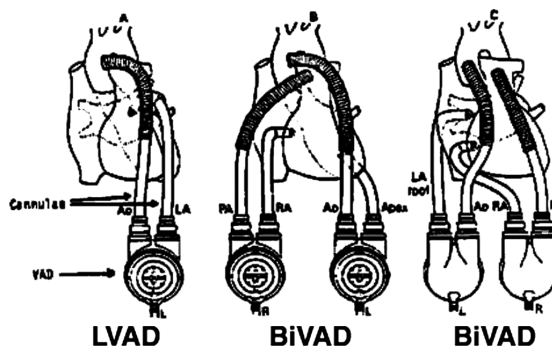
1. Absolutní kontraindikace

- S-Cr > 440 umol/l nebo S-urea > 17 mmol/l
- celkový bilirubin > 85 umol/l
- závažná infekce
- koagulopatie v anamnéze
- tumor (bridge k OTS)
- cerebrovaskulární onemocnění
- onemocnění aorty

2. Relativní kontraindikace

- parenchymatozní plicní onemocnění (např. sarkoidóza)
- fixovaná plicní hypertenze
- mechanická chlopenní náhrada
- intolerance heparinu (HIT)
- periferní cévní onemocnění

CI – srdeční index, MAP – střední tepenný tlak, PCWP – tlak v zaklíněné plicních kapilár, PAPd – diastolický tlak v plicnici, CVP – centrální žilní tlak, S-Cr – sérový kreatinin, S-urea – sérová urea, HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie



Obr. 1. Schéma extrakorporální univentrikulární (levostranné – LVAD) a biventrikulární (BiVAD) podpory – Thoratec VAD. Kanyly jsou vyvedeny hrudní stěnou a napojeny na vlastní pumpu, která je umístěna na přední ploše břicha.

Tab. 2. Přehled nemocných s MSP (stav k 30. květnu 2004)

Pacienti	věk (r.)	zákl. dg	typ MSP	trvání MSP (dny)	závažné komplikace	úspěšný bridging k OTS	stav
1.	58	DKMP	BiVAD	29	krvácení, tamponáda infekce	ano	žije
2.	54	ICHS	BiVAD	21	krvácení, tamponáda	ne	zemřel na BiVAD
3.	48	DKMP	BiVAD	60	0	ano	žije
4.	46	DKMP	BiVAD	64	tamponáda; infekce	ano	zemřel 34 dní po OTS
5.	59	Ao vada	BiVAD	49	tamponáda; infekce	ano	zemřel 2.den po OTS
6.	28	Ao vada	BiVAD	13	0	ano	žije

DKMP – dilatační kardiomyopatie, ICHS – ischemická choroba srdeční, BiVAD – biventrikulární srdeční podpora, OTS – ortotopická transplantace srdce

jící do junkce síně a ústí dolní duté žíly. Kanyly jsou postupně napojovány na komory oběhové podpory a následuje pečlivé odvzdušnění všech součástí systému. U všech nemocných byla implantována biventrikulární srdeční podpora (BiVAD) s kanylací hrotu levé komory k dosažení lepších průtokových

Tab. 3. Přehled nejčastěji používaných mechanických podpor srdce a cirkulace v klinické praxi z hlediska indikací

Po kardiochirurgické operaci	extrakorporální membránový oxygenátor (ECMO) Abiomed BVS 5000 VAD centrifugální pumpy (BioMedicus pump) Thoratec VAD
Bridge k transplantaci srdce	Thoratec VAD HeartMate – VAD Novacor LVAD Jarvik 2000 MicroMed DeBakey VAD
Bridge k zotavení	BerlinHeart EXCOR Novacor LVAD HeartMate VAD
Trvalá podpora či náhrada	LionHeart LVD 2000 CardioWest TAH Abiocor TAH

parametrů proti eventualitě jejího zavedení do levé síně přes ouško. Činnost hnací jednotky Thoratec VAD bývá zahájena ve fixním režimu a za pečlivé monitorace hemodynamických parametrů jsou postupně snižovány průtoky mimotělního oběhu až do jeho úplného zastavení. Srdeční podpora v té době zajišťuje požadovaný minutový výdej 4–5 l/min. Obvyklé závažné difuzní krvácení vyžaduje dlouhou pečlivou hemostázu, následný uzávěr operační rány je proveden obvyklým způsobem. Po převozu pacienta na pooperační oddělení dochází při uspokojivých průtokových parametrech k přepojení systému do objemově řízeného režimu k zajištění průtoků 5–6 l/min.

Bezprostřední pooperační období u těchto nemocných je charakterizováno především bojem s krevní srážlivostí a rizikem infekce. Standardním postupem je nasazení heparinu v kontinuální infuzi při minimálním výdeji z hrudních drénů, s odstupem několika dnů je zahájeno podávání warfarinu a tato léčba pokračuje po celou dobu činnosti podpory, jejíž součástí jsou mechanické chlopně. Kromě dodržování přísně sterilních podmínek je v prvním období podávána antibiotická profylaxe kombinací vankomycinu s ciprofloxacinem. Oba tyto postupy musí být modifikovány v případech závažnějšího krvácení a renálního selhání.

VÝSLEDKY

Navzdory vysokému riziku nemocných byla srdeční podpora úspěšně implantována u všech pacientů bez perioperačního úmrtí. Celková doba aplikace mechanické srdeční podpory byla 236 dnů. U všech nemocných došlo do týdne k významnému zlepšení či normalizaci orgánových funkcí. Primární cíl, tj. překlenutí kritického období do transplantace srdce, byl splněn u pěti nemocných,



Obr. 2. Detail čerpací komůrky, z nichž každá nahrazuje jednu srdeční komoru



Obr. 3. Zevní pohonná jednotka s řídicími panely pro obě pumpy



Obr. 4. Přenosná pohonná jednotka Thoratec VAD
Na obrázku je jeden z našich nemocných na procházce.



Obr. 5. Detail operačního pole – apikální vtoková kanyla
levostranné části podpory (LVAD)

u kterých byla provedena po explantaci srdeční podpory ortotopická transplantace srdce. Jeden nemocný zemřel 21. den po implantaci BiVAD v důsledku masivního krvácení do dýchacích cest.

Hlavním problémem v časném pooperačním období po implantaci BiVAD byly krvácivé komplikace, které si vyžádaly revizi pro tamponádu u čtyř pacientů. Z těchto důvodů se v poslední době rozhodujeme pro odložený definitivní uzavěr sternotomie. U dvou nemocných byla použita přechodně kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH) pro známky oligurie v důsledku předoperačního renálního selhání. U jednoho nemocného byla závažnější infekce v okolí vývodu kanyly BiVAD a po jejím vyřešení kombinovanou antibiotickou léčbou byl nemocný zařazen na čekací listinu kandidátů OTS. Pooperační péče po implantaci MSP je mimořádně náročná. Základem pro úspěšné rozpoznaní a řešení všech situací jsou právě dlouhodobé zkušenosti s ošetřováním nemocných po komplikovaných kardiokirurgických operacích a transplantacích srdce. Proto se domníváme, že tyto výkony mají být prováděny pouze v centrech s těmito zkušenostmi.

Pět nemocných bylo úspěšně dovedeno k OTS, a tím byl splněn primární cíl. Z těchto nemocných jeden zemřel 2. pooperační den na selhání štěpu, u 1 pacienta byla diagnostikována perioperační ischemická cévní mozková příhoda s trvalým částečným reziduem. Tabulka 2 ukazuje další osud našich nemocných – jeden rok přežili tři nemocní, dva nemocní žijí a jejich dosavadní průběh je zcela nekomplikovaný. Jeden nemocný zemřel 34 dní po OTS na krvácení do mozku v důsledku nerozpoznané cévní malformace a další nemocný zemřel 14 měsíců po OTS – jednalo se o prvního nemocného, u kterého jsme BiVAD použili a podrobně jsme o něm referovali již dříve (2).

DISKUZE

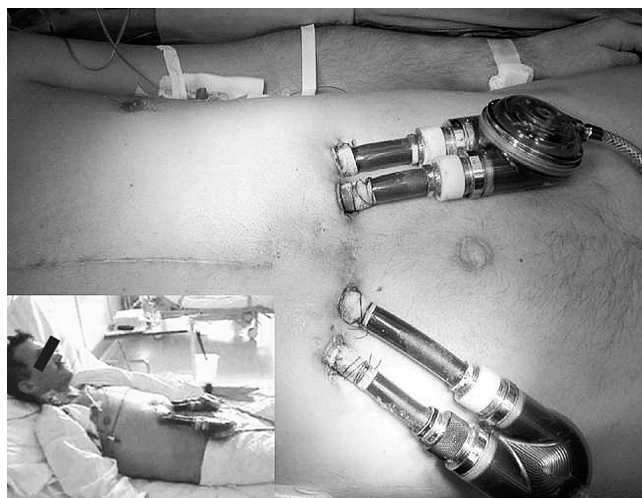
Mechanické srdeční podpory dnes představují nejvýznamnější přístup k nemocným s terminálním srdečním selháním, kde byly vyčerpány možnosti farmakologické léčby a kteří čekají na transplantaci srdce. Tato indikace, tzv. bridging k transplantaci srdce, je druhou nejčastější indikací implantace těchto podpor. Na prvním místě je překlenutí kritické fáze po kardiokirurgické operaci, ostatní indikace jsou vzácnější.

Výběr tohoto typu mechanické podpory byl proveden po zvážení našich potřeb, po řadě konzultací se zahraničními odborníky a s vědomím, že s tímto typem podpory jsou rozsáhlé celosvětové zkušenosti u více jak 2000 nemocných, z nichž u více jak poloviny byla použita právě v indikaci překlenutí čekací doby k transplantaci srdce. V této indikaci je v USA každý rok použita mechanická podpora u 300–400

nemocných, z nichž 50–70 % úspěšně podstoupí transplantaci srdce. Použití mechanických podpor v případech refrakterního akutního selhání bez následující transplantace srdce např. u fulminantní myokarditidy, dilatační kardiomyopatie nebo kardiogenního šoku u akutního infarktu myokardu, má frekvenci asi 5–15 % (3).

U všech našich nemocných jsme použili systém BiVAD pro závažné projevy oboustranného srdečního selhání. U pěti nemocných s následnou OTS byla doba trvání mechanické podpory 13–64 dní, a tak vzhledem ke kritickému stavu, ve kterém byli nemocní v době indikace srdeční podpory, se domníváme, že se dočkali svého štěpu jen díky tomuto přístupu.

Program implantací MSP má stále řadu úskalí a komplikací. Mezi nejčastější časně komplikace patří krvácení zejména z důvodu nutné kombinované antikoagulační léčby, dále infekce a sepse s multiorgánovým selháním, tromboembolie a mechanické selhání podpory (4). V našem malém souboru bylo krvácení největším problémem a způsobilo i úmrtí u jednoho nemocného v čekací době na OTS. Časně revize pro krvácení nás vedly i k výše uvedenému postupu s odloženou definitivní suturou sternotomie. Nezaznamenali jsme žádnou klinicky významnou tromboembolickou příhodu ani technické selhání přístroje.



Obr. 6. Transkutánní vyvedení kanyl v oblasti epigastria
a napojení na zevně (parakorporálně) umístěné komůrky
mechanické podpory Thoratec VAD
Podrobnosti jsou uvedeny v textu.

ZÁVĚR

Mechanické srdeční podpory dnes představují nejvýznamnější přístup k nemocným s terminálním srdečním selháním, u kterých farmakologická léčba vyčerpala svoje možnosti. Použití mechanické podpory srdce v indikaci překlenutí kritického období do transplantace srdce považujeme v našich podmínkách i přes značnou finanční náročnost za plně oprávněné s největším potenciálem z hlediska dlouhodobé prognózy.

Zkratky

BiVAD – biventrikulární srdeční podpora
 CVVH – kontinuální veno-venózní hemofiltrace
 IABK – intraaortální balónková kontrapulzace
 IKEM – Institut klinické a experimentální medicíny
 HF – srdeční selhání (heart failure)
 LVAD – levostranná srdeční podpora
 MPS – mechanická podpora srdeční
 OTS – ortotopická transplantace srdce
 PGE1 – prostaglandin E1
 RVAD – pravostranná srdeční podpora

LITERATURA

1. **Kettner, J.:** Mechanické podpory krevního oběhu. *Cor Vasa*, 2003, 45, s. 437-443.
2. **Kettner, J., Netuka, I., Pirk, J. et al.:** První použití mechanické srdeční podpory v České republice. *Interv. Akut. Kardiol.*, 2004, 3, s. 86-88.
3. **Mechanical Cardiac Support 2000: Current applications and future trial design – Consensus Conference Report ; June 15–16, 2000; Bethesda, Maryland.**
4. **Korfer, R., El-Banayosy, A., Arusoglu, L. et al.:** Single-center experience with the Thoratec ventricular assist device. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2000, 119, s. 596-600.

MUDr. Jiří Kettner, CSc.
 Klinika kardiologie IKEM
 140 00 Praha 4, Vídeňská 1958/9
 fax: 241 728 225
 e-mail: jiri.kettner@medicon.cz

KOMENTÁŘ

Potřebujeme v České republice skutečně program mechanické srdeční podpory? K článku „Použití mechanické srdeční podpory – první zkušenosti v České republice“ autorů J. Kettnera et al.

Srdeční selhání je označováno za diagnózu 21. století. Nemocných stále přibývá a výrazně se zvyšují náklady na péči o ně. Přes veškeré pokroky farmakoterapie, které nepochybně prognózu nemocných s pokročilými stadii srdečního selhání zlepšily, zůstává tato velmi špatná. Recentně publikovaná data švédského registru ukázala, že mortalita nemocných v průběhu posledních dvanácti let klesá (1). Zásadním způsobem ji zjevně ovlivnilo rozšíření klasické farmakoterapie, zpočátku o zavedení ACE inhibitorů, doplněné později o betablokátory a širší podávání spironolactonu. Významný podíl má nepochybně i zdokonalení péče o nemocné v podobě lepších výsledků a širšího použití revaskularizačních výkonů, zavedení resynchronizační léčby a v neposlední řadě i zdokonalení ambulantní péče. U nemocných v nejtěžších stadiích je stále více využíváno podávání kalcium-senzitizéru levosimendanu a v neposlední řadě mechanických podpor oběhu (2, 3). U řady nemocných je však konečným řešením až transplantace srdce. Tento program se však potýká nejen s problémy spojenými s finanční a organizační náročností a nedostatkem vhodných dárců, ale především s nutností komplexní předoperační a pooperační péče. A právě na předoperační péči máme tendenci zapomínat. Nemocní s pokročilými formami srdečního selhání trpí ve většině případů selháním multiorgánovým, kdy vedle městnání v malém oběhu poškozují nemocné především nízký srdeční výdej, který alteruje renální a hepatální funkce a přivádí je do obrazu pokročilé malnutrice. Řada nemocných se tak transplantace srdce nemusí dočkat vůbec nebo se jí dočká ve velmi kritickém stavu, který kompromituje jejich další prognózu.

Mechanická podpora oběhu v podobě levokomorových nebo biventrikulárních podpůrných zařízení se dnes etabluje ve stále širší míře. V nedávné době publikovaná studie REMATCH jednoznačně prokázala, že implantace levokomorové podpory vede ke zlepšení prognózy nejtěžších nemocných (4). Roční přežívání bylo u nemocných s mechanickou podporou 50% ve srovnání s 28 % u nemocných na medikamentózní léčbě a po dvou letech bylo přežití 29 % vs. 13 %. Selhání systému byla však častá a v prvním roce bylo nutno jej vyměnit ve 13 % a ve druhém roce dokonce v 63 % případů. Ukazuje se tedy, že tato metoda sice pro nemocné přínos znamená, avšak především jako most k řešení stavu transplantací srdce v poměrně krátkém časovém horizontu. Vedle levokomorových, zejména nejtěžší nemocní budou vyžadovat implantaci biventrikulárních podpůrných systémů (5).

Autoři Kettner et al. referují v článku první české zkušenosti s implantací biventrikulární mechanické podpory srdce u nemocných indikovaných k srdeční transplantaci. Ačkoli jde o limitovanou sérii, ukazuje jednoznačně přínos systému. U 5 ze 6 nemocných bylo dosaženo primárního cíle, tedy provedení srdeční transplantace. Tři nemocní pak přežili jeden rok. Cenné je zejména, že žádný nezemřel na multiorgánové selhání, kterému podpora brání především. Zároveň však autoři dokládají, jak náročná je pooperační péče o nemocné, zejména s ohledem na krvácivé komplikace.

Zdá se tedy, že pokud akceptujeme existenci transplantačního programu srdce, budeme muset akceptovat u vybraných nemocných i nutnost širšího použití mechanických srdečních podpor. Je nepochybné, že budeme narážet na finanční potíže s tím spojené. Takový však byl zpočátku osud řady moderních terapeutických přístupů. Zavedením mechanických podpůrných systémů však nemusí být náklady na péči o nemocné s terminálním srdečním selháním zvýšeny tak dramaticky, jak by se na první pohled mohlo zdát. Toho by bylo dosaženo tehdy, kdybychom byli jejich implantací schopni včas předejít komplikacím, které péči o tyto nemocné také výrazně prodražují a nakonec v řadě případů zcela zhatí naše úsilí o jejich záchranu.

LITERATURA

1. **Schaufelberger, M., Swedberg, K., Kösterb, M. et al.:** Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden: Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *European Heart Journal* 2004; 25, s. 300-307.
2. **Follath, F., Cleland, J. G., Just, H. et al.:** Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2002, 360, s. 196-202.
3. **Entwistle, J. W. 3rd, Bolno, P. B., Holmes, E., Samuels, L. E.:** Improved survival with ventricular assist device support in cardiogenic shock after myocardial infarction. *Heart Surg. Forum*, 2003, 6, s. 316-319.
4. **Dembitsky, W. P., Tector, A. J., Park, S. et al.:** Left Ventricular Assist Device Performance With Long-Term Circulatory Support: Lessons From the REMATCH Trial. *Ann. Thorac. Surg.*, 2004, 78, s. 2123-2130.
5. **Farrar, D. J., Hill, J. D., Pennington, D. G. et al.:** Preoperative and postoperative comparison of patients with univentricular and biventricular support with the thoratec ventricular assist device as a bridge to cardiac transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1997, 113, s. 202-209.

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.
 II. interní klinika 1. LF UK a VFN
 128 08 00 Praha 2, U Nemocnice 2
 fax: 224 912 154
 e-mail: alinh@lf1.cuni.cz

PŮVODNÍ PRÁCE

Pilotní studie nové možnosti neinvazivního hodnocení dysfunkce endotelu pomocí analýzy charakteru postokluzního průtoku a. brachialis

Jehlička P., ¹Mayer O.jr.

Dětská klinika FN, Plzeň

¹II. interní klinika FN LF UK, Plzeň

ABSTRAKT

Východisko. V pilotní studii byla použita nová metoda neinvazivního měření endoteliální dysfunkce pomocí analýzy rychlostních křivek, získaných dopplerometrickým měřením gradientů a. brachialis.

Metody a výsledky. Po přechodné mechanické okluzi předloktí byl hodnocen index decelerace toku krve v brachiální arterii mezi 1. a 2. minutou postokluzní periody – tzv. decelerační index. Do studie bylo zařazeno 18 probandů s dosud neléčenou hypercholesterolemií. Po 6 měsíční léčbě fluvastatinem se významně změnil charakter rychlostní křivky, decelerační index se zvýšil z původních cca 3 % na více než 7 % ($p < 0,05$), což bylo v asociaci nejen s předpokládaným snížením hladin LDL cholesterolu, ale také se signifikantním poklesem biochemických markerů endoteliální dysfunkce (trombomodulin a von-Willebrand faktor).

Závěry. Výsledek je v souladu s dosud publikovanými studiemi, prokazujícími zlepšení endoteliální funkce při léčbě statiny pomocí jiných sonografických metod.

Klíčová slova: endotel, dysfunkce, decelerační index, dopplerometrie, fluvastatin.

ABSTRACT

Jehlička P., Mayer O. jr.: Pilot Study of the Noninvasive Assessment of Endothelial Dysfunction by Post-occlusion Dopplerometry Velocity Curves Analysis in Arteria Brachialis

Background. A new method of noninvasive assessment of endothelial dysfunction was used in this pilot study. Study has been set on a brachialis dopplerometry velocity curves analysis. Index of blood stream deceleration between the first and second minute of the postocclusion periode was measured on a brachialis after transient mechanical occlusion of the forearm – so called Deceleration Index.

Methods and Results. Eighteen patients with so far untreated hypercholesterolemia were involved in our study. Profile of velocity curves became significantly different after six months of fluvastatin therapy. Deceleration Index increased from 3 % to more than 7 % ($p < 0,05$). That correlated with LDL-CH levels decrease, but also with the significant decrease of biochemical markers of endothelial dysfunction (trombomodulin, von Willebrand factor).

Conclusions. The result is corresponding with previously published studies that have proved endothelial function improvement after statin therapy using another ultrasonographic methods.

Key words: endothelium, dysfunction, deceleration index, dopplerometry, fluvastatin.

Je.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 43–46.

Endoteliální dysfunkce jako projev časné fáze aterosklerózy se v poslední dekádě dostává do centra zájmu kardiologů. Tento jev je podmíněn důkazy, že proces aterogeneze začíná již v dětském věku a adolescenci (1). Z této skutečnosti vyplývá snaha detekovat patologické změny co nejdříve a včasnou intervencí oddálit klinicky manifestní projevy aterosklerózy. V 90. letech minulého století bylo zavedeno několik sonografických metod k hodnocení endoteliální dysfunkce, které dobře korelují s biochemickými ukazateli endoteliálního postižení (2–6). Nejširšího užití dosáhla metoda měření Flow mediated dilation (FMD), zavedená v roce 1992 Celermajerem (2), která hodnotí endotelem indukovanou dilataci brachiální arterie v hyperemické fázi po uvolnění mechanické okluzy předloktí. Díky své neinvazivitě, umožňující opakovaná měření, se FMD stala široce užívanou v rámci výzkumných studií, nicméně stále zůstává technicky a interpretačně limitovaná (3). Je totiž založena na měření v řádu desetin až setin milimetrů, což vyžaduje velkou zkušenost vyšetřujícího a dokonalé přístrojové vybavení včetně softwarového „wall-tracking“ systému. Při nesplnění těchto podmínek spolehlivost uvedené metody klesá. Na obdobné problé-

my naráží i další metody, jako např. Intima-media thickness (IMT) či metoda Peak blood flow (PBF). Pro individuální hodnocení endoteliální funkce v klinické praxi je třeba zavést dostupnější metodu, která bude snáze proveditelná při zachování dostatečné spolehlivosti.

V použité analýze rychlostní křivky, získané dopplerometrickým měřením tlakových gradientů a. brachialis v období po uvolnění okluzy, zejména pak v námi navrženém indexu deceleračním indexu (DI), jsme vyšli z prokázaného faktu snížené vaskulární rezervy periferního řečiště a porušené schopnosti endotelu cév uvolňovat endoteliální oxid dusnatý (NO) již v presymptomatickém období aterosklerózy (7). Mikrovaskulární dilatace, nezávislá na wall-shear stressu (WSS), je indukována metabolickými procesy při hypoperfuzi tkáň, způsobené mechanickou okluzí končetiny. V časné – hyperemické fázi po uvolnění okluzy je akcelerace toku krve dána velikostí tlakového gradientu, který je přímo úměrný mikrovaskulární rezervě periferního řečiště. Porucha distenzibility periferního řečiště však snižuje

Tab. 1. Změny biochemických parametrů a dopplerometricky měřeného indexu decelerace mezi 60. a 120. sekundou po uvolnění okluze a. brachialis, provázejících léčbu fluvastatinem (Wilcoxonův párový test)

	Dieta (průměr±SEM)	fluvastatin (průměr±SEM)	p
LDL-cholesterol (mmol/L)	4,08±0,14	2,94±0,17	<0,001
změna po léčbě (%)		-27,9	
von Willebrand factor (%)	220,4±35,8	121,3±22,5	<0,03
změna po léčbě (%)		-10,7	
thrombomodulin (ng/mL)	79,2±5,44	65,3±3,73	<0,05
změna po léčbě (%)		-12,2	
decelerační index (%)	3,45±2,56	7,35±3,95	<0,05
změna po léčbě (%)		7,4	

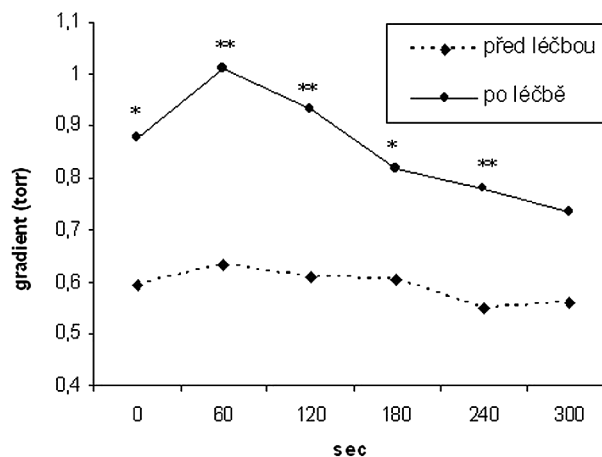
iniciální akceleraci toku, a tím intenzitu WSS v proximálnější uloženém makrovaskulárním řečišti. Nedostatečné zvýšení WSS v kombinaci s vlastní sníženou kapacitou uvolňovat endoteliální NO omezuje vazodilataci větších cév. Dochází k prodloužení času plnění periferního řečiště, arteriální průtoková křivka se oploštuje. Vedle zpomalení akcelerace dochází též k prodloužení doby decelerace. Právě tato fáze je časovou výslednicí endoteliální dysfunkce na úrovni mikrovaskulární i makrovaskulární. Měla by mít tedy oproti stávajícím metodám, zaměřeným na akcelerační fázi, silnější vypovídací hodnotu. Cílem naší pilotní studie bylo posoudit změny charakteru rychlostní křivky a některých biochemických parametrů endoteliální dysfunkce, provázející léčbu statinem, tedy látkou s prokázaným příznivým účinkem na endotel.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Do otevřené prospektivní studie bylo zařazeno 18 subjektů s celkovým cholesterolem >6 mmol/l (muži 7, ženy 11; průměrný věk 55, 4 roků) doposud neléčených, bez souběžné farmakoterapie či manifestní choroby. Probandi byli vybráni na základě dobrovolnosti z plzeňského souboru studie MONICA (skříňnik z roku 2000). Po 3 měsících dietní léčby byli následně 6 měsíců léčeni fluvastatinem v dávce 80 mg (LESCOL 80 mg XL, Novartis).

Dopplerometrická měření byla prováděna jedním vyšetřujícím na přístroji Vingmed GE-system five za použití lineární sondy pro duplexní sonografii s pracovní frekvencí 10 MHz. Záznamy jednotlivých časových sekvencí byly archivovány digitálním systémem Echo-PAC, z nich pak byly posléze prováděny potřebné off-line výpočty. Celý záznam měření byl paralelně dokumentován na videozáznamu (Panasonic S-VHS). Sonda byla umístěna po dobu měření speciálním fixátorem ve stabilní pozici vůči pravostranné a. brachialis s cílem vyloučit nežádoucí úhlové posuny. Možné vertikální tlakové vlivy na cévu byly eliminovány silnou vrstvou gelu mezi sondou a povrchem končetiny tak, aby se sonda nedotýkala kůže. Ležícímu pacientovi byl po 10minutovém klidovém intervalu změřen průměrný preokluzní tlakový gradient brachiální arterie. Následovala okluze distálního předloktí turniketem na hodnotu 200 torrů po dobu 4,5 minuty. Po uvolnění bandáže končetiny bylo zahájeno kontinuální dopplerometrické měření v minutových intervalech, zaznamenány byly tlakové gradienty minimálně 10 po sobě jdoucích komplexů. V každém časovém intervalu byly vybrány 3 komplexy s nejvyšší amplitudou, stanovena průměrná hodnota a poté vypočten decelerační index jako poměr rozdílu hodnot gradientů mezi 1. a 2. minutou po povolení okluze ku gradientu v 1. minutě (pomocí vzorce $DI = (A-B)/A \times 100$ (%)), kde A je gradient na konci 1. minuty, B gradient na konci 2. minuty).

Hodnoty LDL cholesterolu byly stanoveny rutinní metodikou v laboratořích UKBH FN v Plzni, hodnoty von Willebrandova faktoru a trombomodulinu metodou ELISA pomocí komerčních kitů (fy IMTEC pro vonWillebrandův faktor a STAGO pro trombomodulin), variační koeficient těchto stanovení činil méně než 9 %.



Graf 1. Postokluzní tlakové gradienty a. brachialis před a po léčbě fluvastatinem
** p<0,01, * p<0,05, Wilcoxonův párový test

Statisticky byla data porovnáována párově na konci dietní léčby a po léčbě fluvastatinem pomocí Wilcoxonova párového testu a dvoucestné ANOVA statistickým software STATA 8.

VÝSLEDKY

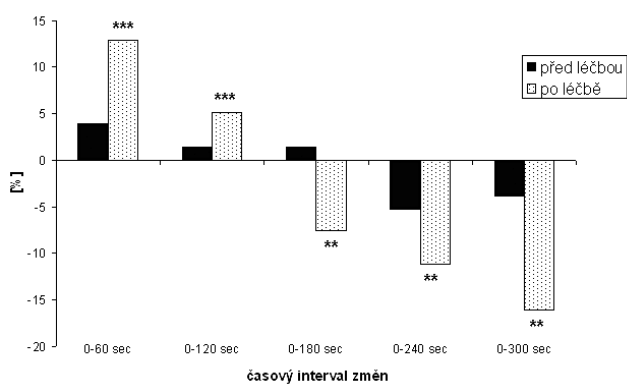
Základní sledované biochemické parametry jsou uvedeny v tabulce 1. Léčba fluvastatinem byla provázena signifikantním poklesem LDL cholesterolu, von Willebrandova faktoru a trombomodulinu. Gradienty toku krve, měřené dopplerometricky na a. brachialis před a po léčbě jsou uvedeny v grafu 1. Zatímco před léčbou se v postokluzním stadiu gradienty prakticky nemění, po léčbě fluvastatinem dochází k zřetelnému nárůstu v 1. minutě a následnému poklesu. Obě křivky se statisticky významně liší jak při srovnání konkrétních hodnot, tak v relativních změnách oproti pre-okluznímu gradientu (graf 2). Statisticky významně se lišil decelerační index před a po léčbě statinem (tab. 1).

DISKUZE

V naší pilotní studii jsme našli staticky významné změny charakteru postokluzní rychlostní křivky a. brachialis, provázející léčbu fluvastatinem, které je možno interpretovat jako důsledek příznivého účinku léčby na endoteliální dysfunkci, v naší studii prokázaného pomocí biologických markerů.

Nejčastěji dosud používaná metoda kvantifikace endoteliální dysfunkce pomocí FMD je zatížena poměrně výraznou variabilitou, která omezuje její klinickou aplikovatelnost. V jednotlivých studiích se pohybují hodnoty FMD u zdravých dospělých od 7 % (8) do 11 % (2) s různou mírou variability. Podrobná guidelines, publikovaná Correttiovou (9), sice dávají dobrý předpoklad pro standardizaci FMD, ale některé aspekty neřeší (3, 8). Práce Jarvisala et al. (10) navíc prokázala tak výraznou časovou variabilitu FMD u zdravých dětí a adolescentů, že zpochybnila výsledky předchozích publikovaných prací, využívajících FMD k hodnocení endoteliální dysfunkce v této věkové kategorii (11–14).

Z naší pilotní studie vyplynuly určité poznatky o charakteru rychlostních křivek. Maximální rychlost toku krve a. brachialis se vyskytovala mezi 40. až 60. vteřinou postokluze. Časový interval, ve kterém dosahovala rychlostní křivka maxima, činil přibližně 20 sekund, což je doba výrazně kratší než časový roz-



Graf 2. Relativní změny postokluzních tlakových gradientů k preokluznímu gradientu před a po léčbě fluvastatinem
*** p < 0,001, ** p < 0,01, Wilcoxonův párový test

ptyl maximálních hodnot FMD. Ten může dosáhnout dle Jarvisala až 70 vteřin (10). Počínaje cca 60. sekundou navazovala decelerační fáze, která měla maximální strmost ve 2. minutě postokluze. Právě v této době se nám jeví nejvýhodnější decelerační kvantifikovat.

Námi navržená metoda stanovení deceleračního indexu vychází ze stejného principu postokluzní dilatace brachiální arterie. Na rozdíl od FMD však nehodnotí diskrétní a časově výrazně variabilní rozměry jedné arterie, nýbrž porovnává rychlost toku krve, která je výslednicí funkčního stavu mikrovaskulární i makrovaskulární složky povodí předloktí a ruky.

Další výhodou metody DI je minutový odstup počátku měření od uvolnění okluze, umožňující měření za zcela stabilních podmínek. Tím se eliminuje riziko zkreslení měřených hodnot při změně incidenčního úhlu paprsku případným malým posunem cévy po uvolnění okluze. Tento jev může ovlivnit měření, zaměřené na akcelerační fázi, porovnávající průtokové hodnoty před a po okluzi (PBF). Výpočet DI z hodnot gradientů v 60. a 120. vteřině postokluzní periody ponechává dostatečný časový prostor pro uplatnění maximální decelerace i při respektování 20vteřinové variability rychlostního maxima. Větší neurovegetativní labilita probandů, zejména dětí a adolescentů, by však mohla nepříznivě ovlivnit interpretaci výsledků. Proto je nezbytné dodržet 10minutovou klidovou pozici na lůžku před zahájením měření, aby došlo k ustálení srdeční frekvence a srdečního výdeje.

Naše práce má řadu limitací, daných zejména jejím pilotním charakterem. Výsledky nesrovnáváme s dosavadním „zlatým“ standardem, tedy metodou FMD. Námi používané biochemické markery se používají spíše pro hodnocení velkých souborů, tedy ve studiích epidemiologického charakteru. Malý počet probandů rovněž neumožňuje exaktně matematicky korelovat sledované změny v biochemických a dopplerometrických ukazatelích. Velmi důležitým faktorem pro zhodnocení spolehlivosti metody je míra variability, ke které se rovněž s ohledem na velikost souboru nemůžeme vyjádřit.

ZÁVĚR

V naší pilotní studii jsme pozorovali významné změny charakteru rychlostní křivky brachiální arterie, zejména pak deceleračního indexu, provázející léčbu fluvastatinem v souboru pacientů s hypercholesterolemií, a to v asociaci s poklesem hladin biochemických markerů endoteliální dysfunkce. Výsledek je v souladu s dosud publikovanými studiemi, prokazujícími zlepšení endoteliální funkce při

léčbě statiny pomocí jiných sonografických metod (4, 15–17). Soudíme tedy, že metodu deceleračního indexu by bylo možno použít ke kvantifikaci endoteliální dysfunkce. Před jejím případným zavedením je však nutná objektivní validizace pomocí srovnávací studie na větších sledovaných souborech.

Zkratky

DI	– decelerační index
FMD	– průtokem indukovaná dilatace (flow mediated dilation)
IMT	– intimo-mediální tloušťka (intima media thickness)
NO	– oxid dusnatý
PBF	– vrcholový průtok krve (peak blood flow)
WSS	– smykové napětí stěny (wall shear stress)

LITERATURA

1. **Tsimikas, S., Witztum, J. L.:** Shifting the diagnosis and treatment of atherosclerosis to children and young adults: a new paradigm for the 21st century. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, s. 2122-2124.
2. **Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M. et al.:** Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, 340, s. 1111-1115.
3. **Hijmering, M. L., Stroes, E. S., Pasterkamp, G. et al.:** Variability of flow mediated dilation: consequences for clinical application. *Atherosclerosis*, 2001, 157, s. 369-373.
4. **Malík, J., Melenovský, V., Wichterle, D. et al.:** Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial—FAT). *Cardiovasc. Res.*, 2001, 52, s. 290-298.
5. **Parikh, A., Sochett, E. B., McCrindle, B. W. et al.:** Carotid artery distensibility and cardiac function in adolescents with type 1 diabetes. *J. Pediatr.*, 2000, 137, s. 465-469.
6. **Tounian, P., Aggoun, Y., Dubern, B. et al.:** Bonnet Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*, 2001, 358, s. 1400-1404.
7. **Silber, H. A., Bluemke, D. A., Ouyang, P. et al.:** The relationship between vascular wall shear stress and flow-mediated dilation: endothelial function assessed by phase-contrast magnetic resonance angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, s. 1859-1865.
8. **Sorensen, K. E., Celermajer, D. S., Spiegelhalter, D. J. et al.:** Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br. Heart J.*, 1995, 74, s. 247-253.
9. **Corretti, M. C., Anderson, T. J., Benjamin, E. J. et al.:** International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39, s. 257-265. Erratum in: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39, s. 1082.
10. **Jarvisalo, M. J., Ronnema, T., Volanen, I. et al.:** Brachial artery dilatation responses in healthy children and adolescents. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2002, 282, s. H87-H92.
11. **de Jongh, S., Lilien, M. R., Op't Roodt, J. et al.:** Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, s. 2117-2121.
12. **de Jongh, S., Ose, L., Szamosi, T. et al.:** Simvastatin in Children Study Group. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*, 2002, 106, s. 2231-2237.
13. **Engler, M. M., Engler, M. B., Malloy, M. J. et al.:** Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation*, 2003, 108, s. 1059-1063. (Epub 2003 Aug 11.)
14. **Lilien, M. R., Stroes, E. S., Op't Roodt, J. et al.:** Vascular function in children after renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, 41, s. 684-691.
15. **Marchesi, S., Lupattelli, G., Siepi, D. et al.:** Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2000, 36, s. 617-621.

16. **Sebestjen, M., Zegura, B., Keber, I.:** Both cerivastatin and fenofibrate improve arterial vasoreactivity in patients with combined hyperlipidaemia. *J. Intern. Med.*, 2002, 251, s. 77-85.
17. **Simons, L. A., Sullivan, D., Simons, J., Celermajer, D. S.:** Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 1998, 137, s. 197-203.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ 6817-3.

*MUDr. Petr Jehlička
Dětská klinika FN a LF UK
304 60 Plzeň, Alej Svobody 80
fax:377 104 694
e-mail: jehlicka@fnplzen.cz*

KOMENTÁŘ

Potřebujeme nové možnosti stanovení endoteliální dysfunkce? K práci P. Jehličky a O. Mayera jr.: Pilotní studie nové možnosti neinvasivního hodnocení dysfunkce endotelu pomocí analýzy charakteru postokluzivního průtoku arteria brachialis

Posouzení funkčního stavu endotelu má význam nejen z důvodů výzkumných, ale v posledním desetiletí se ukazuje, že stanovení přítomnosti endoteliální dysfunkce má význam i pro klinika. Typickými příklady, kdy ověřujeme stav dysfunkce endotelu a jeho úpravu, jsou vazospastické choroby, jako jsou variantní angina, Raynaudův syndrom či amaurosis fugas. Podobně nás zajímá funkce endotelu u trombotických stavů, v aterogenezi, u vaskulitid, glomerulopatií a v řadě dalších situací. Proto jsou diagnostické metody cílené na endoteliální dysfunkci stále v popředí zájmu kliniků, farmakologů i fyziologů.

Z metodologického pohledu můžeme rozdělit diagnostické přístupy užívané v detekci endoteliální dysfunkce na stanovení vazodilatační schopnosti cévy (jak přímým měřením či nepřímo určením vazodilatačních a vazokonstrikčních působků), na stanovení faktorů ovlivňujících primární i sekundární hemostázu, na určení kontinuity a propustnosti endotelu, např. stanovením vazoadhezivních molekul nebo albuminurie, či konečně na metody přímo odrážející morfologický stupeň poškození endotelu, jako je stanovení endotelémie.

Z endoteliálních faktorů kontrolujících napětí svaloviny cévní stěny je nejvýznamnější oxid dusnatý (NO). Jeho přímé stanovení v plazmě je obtížné pro jeho nestabilitu, určení jeho metabolitů v moči je zas nespolehlivé a kolísá v závislosti na dietních zvyklostech. Stanovení lokální produkce NO elektrochemicky mikroelektrodou je příliš nákladné a technicky obtížné. Stejně tak je nákladné měření konverze značeného prekursoru NO, čili (¹⁵N) argininu na (¹⁵N) citrulin, metody jinak velmi elegantní a přesné. Shrneme-li, tedy přímé stanovení NO je pro klinické účely neschůdné.

Proto byly zavedeny metody nepřímé, odrážející vazodilatační možnosti cévní stěny na podněty stimulující NO, eventuálně stimulující další vazodilatační působky, jako je prostacyklin (PGI₂) nebo endoteliální hyperpolarizující faktor (EDHF). Jedním z prvních přístupů bylo sledování chování věnčitých tepen na podání acetylcholinu, podnětu stimulujícího NO-syntázu. Fyziologické uvolnění NO pak navodilo vazodilataci koronárního řečiště a antagonizovalo vnitřní vazokonstrikční efekt acetylcholinu, který se odmaskoval při endoteliální dysfunkci. Nutnost invazivního přístupu však je velkou nevýhodou této jinak spolehlivé metody. V současné době byl nahrazen acetylcholin bezpečnějším bradykininem v kombinaci s falešnými prekurzory L-argininu, detekce vazodilatační aktivity však zůstává invazivní, používá se intrakoronární ultrazvuk (IVUS). Vyšetření dysfunkce endotelu přímo ve věnčitých tepnách s sebou nese určité výhody i rizika. Výhodou je, že posuzujeme stav systému nejdůležitějšího, neboť se zdá, že v řadě případů může být funkční stav endotelu v různých lokalizacích rozdílný. Hlavní nevýhodou je rizikovost a pracnost vyšetření, koronární spazmy navozené manipulací katetrem či aplikovanými diagnostiky mohou vést ke vzniku život ohrožujících arytmií či ke vzniku infarktového ložiska.

Pro širší rozšíření funkčních testů funkce endotelu do klinické praxe je nutno, aby vyšetření bylo bezpečné, bylo cenově i přístrojově dostupné, mělo dobrou citlivost i spolehlivost.

Takovým požadavkům celkem vyhovuje měření dilatace velké periferní tepny pomocí cévního ultrazvuku. V praxi se užívá metoda „flow-mediated dilatation“ (FMD) v oblasti brachiální arterie. Princip je jednoduchý: Po několikaminutovém období okluze tepny (manžetovým tonometrem) dochází k reaktivní hyperémii s asi pětinašobným vzestupem průtoku a s následnou dilatací pažní tepny o 5–15 % vlivem uvolněných vazodilatačních působků. Právě tuto dilataci určujeme a z ní usuzujeme na funkční stav cévní výstelky.

Výhodou vyšetření je dobrá korelace vyšetření v brachiální oblasti s řečištěm koronárním (1, 2), dobrá korelace FMD s rizikovým skóre (kouření, dyslipidémie, diabetes mellitus aj.) a k jejich intervenci (3–5) a dobrá reflexe FMD s prognózou nemocného (6).

Naopak nevýhodami je technická obtížnost měření a z ní vyplývající relativně velká variabilita intra- i interindividuálního měření. Například intraindividuální koeficient variace se pohybuje kolem 28–33 % (7). Z těchto důvodů musíme velmi uvítat novou možnost hodnocení endoteliální dysfunkce nejen přímým měřením dilatace tepny, ale zejména analýzou rychlostních křivek získaných dopplerometrickým měřením. Standardizace metody tzv. deceleračním indexem, popsáným v práci Jehličky a spolupracovníků v tomto čísle Časopisu lékařů českých, by mohla být základem pro rozšíření této metody. Dalším krokem bude muset být ověření validity na větším množství jedinců a stanovení inter- a intraindividuální variability.

LITERATURA

1. **Takase, B., Uehata, A., Akima, T. et al.:** Endothelium dependent flow mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected CAD. Am. J. Cardiol., 1998, 82, s. 1535-1539.
2. **Anderson, T. J., Uehata, A., Gerhard, M. D. et al.:** Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, 26, s. 1234-1241.
3. **Rajagapalan, S., Brook, R., Mehta, R. J. et al.:** Effect of losartan in aging-related endothelial impairment. Am. J. Cardiol., 2002, 89, s. 562-566.
4. **Maxwell, A. J., Zapiem, M. P., Pearce, G. L. et al.:** Randomised trial of a medical food for the dietary management of chronic, stable angina. J. Am. Coll. Cardiol., 2002, 39, s. 37-45.
5. **Frick, M., Alber, H. F., Hugel, H. et al.:** Short and long-term changes of flow-mediated dilatation in patients under statin therapy. Clin. Cardiol., 2002, 25, s. 291-294.
6. **Enderle, M. D., Schroeder, S., Ossen, R. et al.:** Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected CAD. Heart, 1998, 80, s. 349-354.
7. **Woodman, R. J., Playford, D. A., Watts, C. F. et al.:** Improved analysis of brachial artery ultrasound using a novel edge-detection software system. J. Appl. Physiol., 2001, 91, s. 929-937.

*doc. MUDr. Jan Bultas, DrSc.
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: 224 912 154
e-mail: jan.bultas@lf1.cuni.cz*

Proshekovo-Fulbrightovo stipendium studijní pobyty lékařů v USA

Proshek-Fulbrightovo stipendium bylo založeno z majetku paní Gabriely Proshek k uctění památky jejího manžela Dr. Charlese E. Prosheka, významného lékaře v Minneapolis (USA) a bývalého československého honorárního konzula, s cílem podpořit prostřednictvím stipendií pro české lékaře rozvoj lékařských věd v ČR.

Stipendium je určeno pro lékaře a vědce **ve všech oborech medicíny a na medicínu navazujících oborech** (včetně péče o zdraví, stomatologie, farmacie apod.). Držitelé stipendia mají možnost účastnit se pozorování, konzultací, výuky a výzkumu na Lékařské fakultě University of Minnesota v Minneapolis. Stipendium se neuděluje na klinický výcvik. Je poskytováno podle potřeb žadatele na dobu tří až deseti měsíců, dobu pobytu však nelze prodloužit.

Stipendium se uděluje ve dvou kategoriích:

Kategorie A - pro mladé lékaře na počátku profesní kariéry před dosažením 2. atestace nebo titulu Ph.D.

Kategorie B - pro lékaře s 2. atestací nebo s titulem Ph.D. (či jeho starším ekvivalentem)

Stipendium zahrnuje měsíční stipendium na pokrytí životních nákladů v Minnesotě, zpáteční letenku do Minneapolis a zdravotní pojištění. Stipendisté obrátí příspěvek na rodinné příslušníky.

Uchazeči musí splňovat následující požadavky:

mít české občanství a trvalý pobyt v ČR;

pracovat lékařských či příbuzných vědách;

mít dobrou znalost angličtiny (kterou Fulbrightova komise ověřuje standardizovaným testem);

předložit do **uzávěrky** stipendia **1. února** vyplněnou přihlášku, jejíž součástí je výzkumný záměr v rozsahu cca dvou stran a a tři doporučující dopisy zasláné jejich autory přímo do Fulbrightovy komise.

Podrobné informace včetně formuláře přihlášky jsou na internetové stránce Fulbrightovy komise:

<http://www.fulbright.cz/fulbrightova-stipendia/proshek-fulbrightovo-stipendium-pro-lekare.shtml>. Pracovníci Fulbrightovy komise jsou také připraveni zodpovědět jakékoliv další dotazy zájemců o stipendium.

KAZUISTIKA

Akutní nekróza jícnu

Husová L., ¹Můčková K., Kroupa R., Dastych M. jr., Šenkyřík M.*Interní gastroenterologická klinika LF a FN, Brno – Bohunice*¹*Patologický ústav LF a FN, Brno – Bohunice*

SOUHRN

Autoři popisují případ akutní nekrózy jícnu u 56leté nemocné s diseminovaným nádorovým onemocněním. Akutní endoskopie byla provedena u této nemocné pro několik hodin trvající hematemazu a melenu. Z endoskopického nálezu byla stanovena diagnóza akutní nekrózy jícnu postihující více než 2/3 jícnu. Pacientka byla léčena blokátory protonové pumpy a byla u ní zavedena totální parenterální výživa. Nemocná však umírá třetí den od přijetí v metabolickém rozvratu při septickém stavu a diseminovaném spinocelulárním karcinomu čípku děložního. Pitevní nález potvrdil nekrózu sliznice jícnu zasahující až do muscularis mucosae. Akutní nekróza jícnu je velmi vzácné onemocnění charakterizované endoskopickým nálezem tmavého jícnu „black esophagus“, histologickým obrazem nekrózy sliznice a neznámou etiologií. V článku je podán souhrn současných poznatků týkajících se klinického, endoskopického a histologického obrazu. Nález „černého jícnu“ udávaný různými endoskopickými pracovišti je velmi různorodý, pohybuje se od 0,0125 % (Moreto) až do 0,28 % (Augusto). Na našem pracovišti jsme zaznamenali dva případy z 24 271 provedených gastroскопí za 8 let (0,008 %).

Klíčová slova: akutní nekróza jícnu, černý jícen, black esophagus, ischemie jícnu.

SUMMARY

Husová L., Můčková K., Kroupa R. et al.: Acute Oesophageal Necrosis

The case of acute oesophageal necrosis in 56-year-old patient with tumor dissemination is presented. Acute endoscopy was performed after several hours lasting haematemesis and melena. Endoscopy revealed acute oesophageal necrosis in more than 2/3 of the oesophagus. Patient was treated with proton pump blockers and the total parenteral sustenance was introduced. Three days after the hospital admission the patient died in the septical metabolic disorder resulting from a disseminated spinocellular carcinoma of cervix uteri. Autopsy confirmed necrosis of oesophageal mucosa penetrating into the muscularis mucosae. Acute oesophageal necrosis is a rare disease, which is characteristic by the endoscopic finding of „black oesophagus“, histological image of mucous membrane necrosis and by unknown aetiology. The article gives an overview of contemporary knowledge on the clinical, endoscopic and histologic images. The finding of „black oesophagus“, which has been reported by several endoscopic units, has highly heterogeneous origin and it represents 0.0125 % (Moreto) till 0.28 % (Augusto) of cases. Our department has recorded 2 cases from 24 271 of endoscopies performed in the last 8 years.

Key words: acute oesophageal necrosis, black oesophagus, oesophageal ischemia.

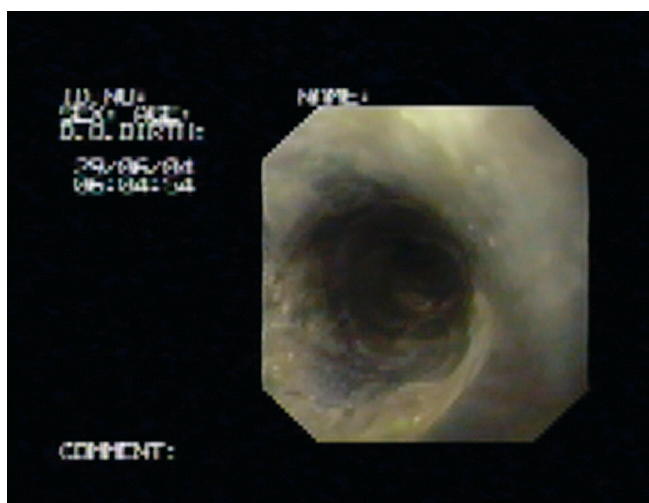
Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 48–52.

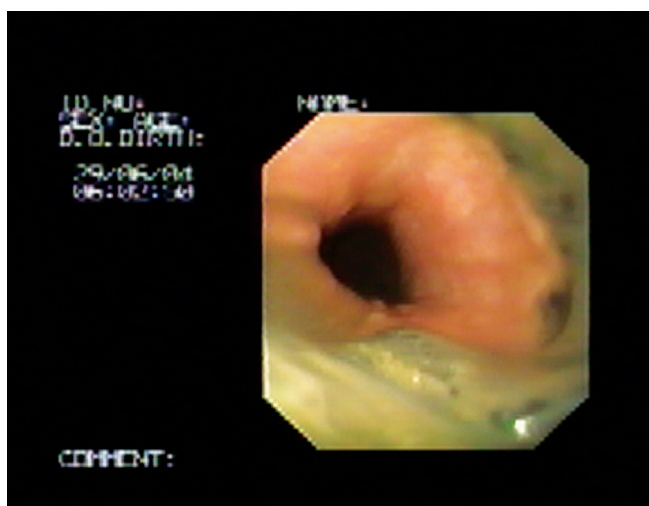
Akutní nekróza jícnu je vzácné onemocnění charakterizované endoskopickým nálezem tmavého jícnu „černý jícen“ a nekrózou sliznice v histologickém obrazu. Jde o onemocnění velmi vzácné s neznámou etiologií a často velmi nepříznivou prognózou. Toto onemocnění často končí smrtí. Pokud pacient přežije akutní fázi, dochází k úplnému vyhojení, nebo mohou vznikat stenózy jícnu (1, 2). Nález „černého jícnu“ udávaný různými endoskopickými pracovišti je velmi rozdílný, pohybuje se od 0,0125 % (3) až do 0,28 % (4). Nález akutní nekrózy jícnu udávaný patologickými ústavy je vyšší, dosahuje až 10,3 % (5).

Etiologie onemocnění není známá. Akutní nekróza jícnu postihuje často pacienty v šoku, septickém stavu, s renální insuficiencí, fulminantní hepatitidou, kardiální insuficiencí, v pooperačním období a s maligním onemocněním. Byla popsána také u pacientů po antibiotické, chemoterapeutické i radiační terapii, u pacientů s antikardiolipinovým syndromem (1, 2, 4, 6, 7). Na **patofyziologii** vzniku akutní nekrózy jícnu se pravděpodobně podílí ischemie a gastroezofageální reflux. Ischemie stěny jícnu, která vznikne při centralizaci oběhu, je impulzem vzniku „černého jícnu“. Následuje venózní reflux, který spolu s porušením stěny malých cév podmiňuje krvácení a podílí se na tmavém zbarvení sliznice. Poté nastupuje účinek žaludeční šťávy při gastroezofageálním refluxu.

Dochází k rozvoji nekrózy a hemolýze. Denaturovaný hemoglobin pak podmiňuje černé zbarvení sliznice. Gastroezofageální reflux vzniká díky ischemické nekróze, která vede k paralýze a dilataci dolního segmentu jícnu (6, 8). **Klinicky** se u pacientů s akutní nekrózou jícnu vyskytuje odynofagie, pyróza, bolesti retrosternálně, mezi lopatkami a v epigastriu. U více jak poloviny pacientů je přítomna hematemaza a melena. Ale existují i zcela asymptomatické nemocní. Hojení může vést k fibróze a stenóze jícnu s klinickou dysfagií a nutností dilatace jícnu (2, 7, 9). V **endoskopickém** obrazu nalézáme tmavou cirkulární a segmentální lézi, která postihuje někdy i více jak 15 cm jícnu. Postižení končí ostrou hranicí nad kardií a šíří se orálním směrem. Někdy jsou v takto změněném terénu nalézány ulcerace. Rovněž nález erozí a ulcerací v žaludku a duodenu při akutní nekróze jícnu není výjimkou (2, 6, 8, 10, 11). V **histologickém** obrazu nalézáme zánětlivé změny (infiltrace polymorfonukleárními leukocyty), granulace tkání a vaskulární změny. Krevní cévy jsou někdy trombotizovány, jindy kolabovány. Nekrotické změny jsou často transmurnální s rizikem perforace jícnu do mediastina. V nekrotické drti jsou rozptýlena zrna rezavého pigmentu, který je původem z hemoglobinu (2, 6, 8). V **diferenciální diagnostice** při nálezů tmavě pigmentovaného jícnu (černého jícnu) při gastroscopii musíme myslet na akutní nekrózu jícnu,



Obr. 1. Endoskopický obraz „černého jícnu“



Obr. 2. Endoskopický obraz „černého jícnu“ s ostrou hranicí zdravé sliznice v oblasti kardia



Obr. 3. Endoskopický nález nekrózy bulbu duodena

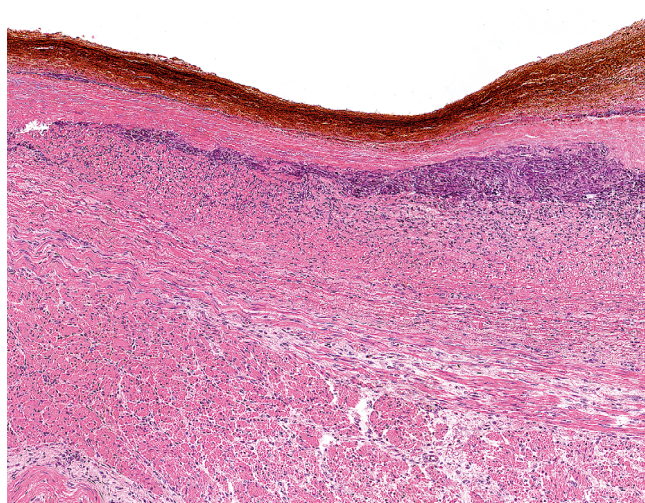
poškození louhem nebo jinými látkami (kaustická poranění jícnu), mykotické postižení jícnu, traumatické postižení jícnu, akutní radiační postižení, maligní melanom, melanózu jícnu a pseudomelanózu jícnu (4, 10–12). **Léčba** „černého jícnu“ je symptomatická, spočívá v totální parenterální výživě nebo enterální výživě nazojejunální sondou a intravenózním podání blokátorů protonové pumpy. Údaje o terapii sukralfáty a H2 blokátory nejsou dostatečné. V případě rozvinutí stenózy jícnu připadá v úvahu léčba dilatací, ezofagectomií a rekonstrukčními operacemi (2, 4, 6, 9).

POPIS PŘÍPADU

Žena ve věku 56 let byla přivezena k akutní gastrokopii pro 6 hodin trvající hematemazu a následnou melénu. Jednalo se o nemocnou, která ve 32 letech prodělala cholecystectomii s revizí žlučových cest pro cholecystolithiázu a choledocholithiázu, v 37 letech se pro akutní apendicitidu podrobila apendektomií. V 55 letech jí byl diagnostikován inoperabilní spinocelulární karcinom děložního čípku a nemocná se podrobila chemoterapii a radioterapii. Následně (za 6 měsíců) dochází k rozvoji akutní sterkorální peritonitidy při perforaci tenkého střeva při prorůstání spinocelulárního karcinomu. Byla provedena ileocékální resekce s anastomózou *and to and* a levostranná ovariectomie. Při operační revizi spinocelulární karcinom děložního čípku prorůstal do močového měchýře a postihoval regionální uzliny, nebyly nalezeny metastázy. V další péči bylo pokračováno jen v symptomatické terapii. Trvale užívala tramadol 300 mg/den. Měsíc po operaci byla pacientka přivezena pro hematemazu, melénu, bolest v epigastriu, únavu a celkovou slabost na naše pracoviště. Objektivně byla pacientka při vědomí, orientována, kachektická (BMI: 15,5), bledého koloritu kůže, se sníženým kožním tonem. Kardiopulmonálně kompenzovaná, hypotenzní (krevní tlak 80/60), s tachykardií (tepová frekvence 105), afebrilní, břicho se zhojenou jizvou, palpačně difuzně citlivé se zachovalou peristaltikou, bez peritoneálního dráždění, játra a slezina nezvětšeny. Těstovité otoky dolních končetin byly symetrické a zasahovaly do poloviny lýtek. Po klinickém vyšetření a stabilizaci pacientky bylo přistoupeno k provedení akutní gastrokopie, která prokázala difúzní a cirkulární postižení jícnu v délce 18 cm vzhledu „černého jícnu“ s ostrou hranicí nad kardií, kde byl přechod ve zdravou sliznici aborálním směrem (obr. 1, 2). Obdobně tmavé a ohraničené ložisko bylo nalezeno na přední stěně bulbu o průměru 2 cm lehce prominující nad ostatní sliznicí (obr. 3). V lumen žaludku bylo větší množství natrávené krve, které značně zhoršovalo přehlednost daného vyšetření. V laboratorním obrazu byly nalezeny patologické výsledky: sedimentace 56/90, urea 13,6 mmol/l, vápník 1,79 mmol/l, magnézium 0,64 mmol/l, celková bílkovina 49,9 g/l, albumin 15,5 g/l, C-reaktivní protein 273,9 mg/l. Hodnoty natria, kalia, chloridů, bilirubinu, transamináz a glykémie byly v normě. V krevním obrazu byly leukocyty $10,9 \times 10^9/l$, erytrocyty $3,43 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 95 g/l, hematokrit 0,28 l/l, trombocyty $632 \times 10^9/l$. Klinicky po terapii blokátory protonové pumpy, totální parenterální výživě se snahou úpravy vnitřního prostředí a antibiotické terapii (ampicilin/sulbactam) pro suspektní rozvíjející se septický stav dochází k postupné progresi celkového stavu. V prvním dni po přijetí dochází ještě k poklesu krevního obrazu, opakované hematemaze a meléně s nutností podání 3 erytrocytárních mas. Od druhého dne byla pacientka bez klinických známek krvácení z gastrointestinálního traktu, bez poklesu v krevním obrazu. Přetrvával však metabolický rozvrat a pacientka umírá třetí den od přijetí na multiorgánové selhání v důsledku sepse a diseminovaného nádorového onemocnění. U pacientky byla provedena patologicko-anatomická pitva s nálezem lokálně pokročilého spinocelulárního karcinomu čípku děložního (prorůstá do močového měchýře), s metastázami v abdo-



Obr. 4. „Černý jícen“ v pitevním nálezu



Obr. 6. Histologický obraz akutní nekrózy jícnu (HE, původní zvětšení 200x)

minálních lymfatických uzlinách, stavem po resekci ileocékální oblasti, akutní nekrózou jícnu, difuzní hnisavou peritonitidou (700 ml hnisavého výpotku v dutině břišní), hnisavou bronchopneumonií. Umírá z důvodu sepsy.

Pitevní nález v jícnu a duodenu odpovídal endoskopickému nálezu (obr. 4, 5) a byla provedeno histologické vyšetření s nálezem nekrózy postihující sliznici a submukózu s exudací fibrinu a infiltrátem tvořeným převážně neutrofilů ve spodině léze. Muscularis propria nebyla postižena, pouze fokálně infiltrována neutrofilů. Horní vrstva nekrotické sliznice byla prokrváčena s rozpadlými erythrocyty a vrstvou hematinu, barviva pocházejícího z natráveného hemoglobinu (obr. 6). Byl proveden stěr z jícnu, který byl kultivován na kvasinky a plísňe s negativním výsledkem. Histologický nález ložiska v duodenu prokázal drobné ulcerace fokálně zasahující do submukózy, rovněž imbibované hematinem ve vrchní vrstvě (obr. 7).

DISKUZE

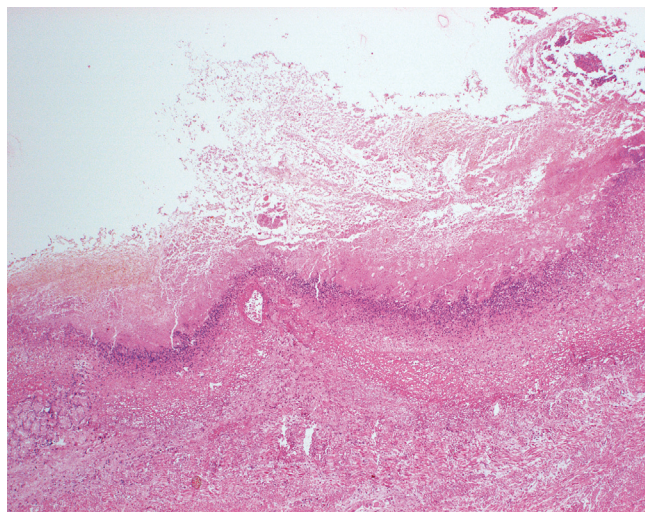
Nekróza postihující jícen je známá u kaustických poranění jícnu, ale její diagnóza byla v posledních letech stanovena i bez

této příčiny. V literatuře se objevují zmínky jejího vzniku při tyfu, choleře, dysenterii, těžce probíhající chřipce, sepsi či u maligních onemocnění. Otázkou zůstává, proč četnost výskytu akutní nekrózy jícnu není úměrná uvedeným příčinám onemocnění. Vysvětlení může dát uspořádání tepenného zásobení jícnu. To je zajištěno dvojím systémem: aa. thyroideales, aa. bronchiales a a. gastrica sinistra. Přírodní tepny se větví již v mezihrudí před vstupem do stěny jícnu a mikrocirkulace v jícnu je velmi jemná a křehká. První typ tepenného zásobení vychází z většího počtu tepenných větví, které vstupují do muscularis propria, ale netvoří anastomózy. Druhý typ je uskutečněn malým počtem cév, které se spojují v dlouhý kmen na povrchu jícnu. A z toho kmene vystupují sekundární větve do jícnové stěny. Je možné, že osoby s převládajícím prvním typem tepenného zásobení (bez anastomóz) jsou predisponovány ke vzniku „černého jícnu“ (6).

První zmínka o „černém jícnu“ je z roku 1914 u mladého muže s tuberkulózou a septickým stavem. Brekke (13) popsal tento případ z nálezu při pitvě. Nejmladším případem akutní nekrózy jícnu, popisovaný Krusem (9), je 7letý chlapec s difuzní peritonitidou a sepsí, který byl vyšetřen pro hematemezi gastroscopií s nálezem



Obr. 5. Nekróza jícnu při pitvě



Obr. 7. Histologie akutní nekrózy bulbu duodena (HE, původní zvětšení 200x)

„černého jícnu“ s perforací v jeho distální třetině. U pacienta byla provedena ezofagectomie a za 3 měsíce rekonstrukční operace jícnu prostřednictvím tlustého střeva (9). Častěji je diagnóza „černého jícnu“ stanovena posmrtně při pitvě. Peychl popisuje 25 případů akutní nekrózy jícnu verifikovaných při pitevním nálezů za třicetileté období. Poukazuje na vznik onemocnění u pacientů s jinými závažnými onemocněními, které vedou k poruchám homeostázy krevního oběhu. Rovněž poukazuje na současný výskyt ulcerací duodena u 1/5 těchto pacientů (6).

Moreto a spolupracovníci identifikovali 10 případů akutní nekrózy jícnu z 80 000 horních endoskopií, tyto údaje korespondují s výskytem okolo 0,0125 % (3). Další autoři uvádějí 9 případů akutní nekrózy jícnu z více než 20 000 horních endoskopií během 20 let, tj. 0,045 % (2, 14).

Rajchrt a kolektiv našli 3 případy „černého jícnu“ z 14 880 provedených endoskopií v průběhu 9 let, tj. 0,002 % (1).

Ben Soussan v prospektivní studii trvající jeden rok našel 8 nových případů „černého jícnu“ při provedených 3900 gastrofibroskopii, poukazuje na vyšší výskyt tohoto onemocnění 0,21 % (15).

Augusto a spoluautoři v retrospektivní studii hodnotící 5 let provedli 10 295 horních endoskopií a ve 29 případech diagnostikovali akutní nekrózu jícnu; sledování vzniklo s cílem zjištění neznámé incidence tohoto onemocnění. V tomto případě výskyt akutní nekrózy jícnu dosáhl 0,28 % (4).

V našem sledování jsme za 8leté období provádění gastrofibroskopii zaznamenali 2 případy akutní nekrózy jícnu z celkem provedených 24 271 vyšetření (0,008 %).

Jacobsen a kolektiv sledovali přítomnost akutní nekrózy jícnu u zemřelých nemocných v průběhu dvou let. Diagnóza „černého jícnu“ byla potvrzena histologicky. Nekrózu našli u 32 z 310 pitvaných pacientů. U 9 z nich nekróza dosahovala muscularis propria a u 13 zasahovala pouze do mukózy a u ostatních do submukózy. Výskyt akutní nekrózy jícnu by tedy byl daleko vyšší, než bylo dosud publikováno 10,3 % (5).

Z těchto údajů vyplývá, že diagnóza „černého jícnu“ dosahuje vyššího výskytu, než je zachycen při provádění horní endoskopie. Jistě na tom má vliv několik faktorů jako například: Stav některých nemocných nedovolí provedení horní endoskopie, někteří pacienti odmítají provedení gastrokopie a rovněž u některých nemocných chybí klinické příznaky, které by vedly lékaře k myšlence diagnózy akutní nekrózy jícnu, a proto je tato diagnóza stanovena až posmrtně.

Rajchart a spolupracovníci popisují případ 73letého muže, u kterého se 4. den po resekci vilózního adenomu rectosigmoidea rozvinula silná bolest mezi lopatkami. Gastrokopie diagnostikovala „černý jícen“. Po konzervativní léčbě (blokátory protonové pumpy) došlo k úplnému uzdravení. Autoři se domnívají, že rozhodující roli v etiologii má masivní duodenogastriční reflux a ischemie. A poukazují, že choroba může být kompletně reverzibilní (16).

Rajchrt a spoluautoři popisují tři případy akutní nekrózy jícnu. V prvním případě šlo o 55letého muže s ischemickou chorobou srdeční, hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu, který byl přijat pro hematemazu, melénu a rozvíjející se hemoragický šok. Endoskopicky byl diagnostikován „černý jícen“ a histologie potvrdila nekrózu jícnu do submukózy. U pacienta se rozvinula po 3 týdnech stenóza jícnu, ale nedošlo k jeho úmrtí. Druhý případ 60letého muže, 2 měsíce po resekci duodenálního karcinoidu, s akutní nekrózou jícnu, skončil smrtí pro multiorgánové selhání. Při gastrokopii byl nález „černého jícnu“ společně s mnohočetnými prepylorickými ulceracemi. U třetího případu 47letého muže s rakovinou dutiny ústní a stavem po radioterapii byla provedena gastrostomie pro indikaci zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie. U tohoto asymptomatického nemocného byla náhodně zjištěna akutní nekróza jícnu, pacient zemřel 3. den (1).

Goldenberg a spoluautoři popisují případ akutní nekrózy jícnu,

který vznikl u pacienta v pooperačním období a vyústil ve stenózu jícnu, která musela být řešena ezofagectomií (17).

V práci Obemeyera je popisován případ 88leté ženy s ischemickou chorobou srdeční, u které byla provedena gastrokopie pro hematemazu a dysfagii. Byla stanovena diagnóza akutní nekrózy jícnu. Autoři poukazují na podíl ischemie na vzniku akutní nekrózy jícnu, pro kterou svědčí věk nemocné a srdeční onemocnění (18).

Cadot a kolektiv popisují vznik akutní nekrózy jícnu u pacienta v těžkém hypotermickém šoku (14).

Katsinelos se spolupracovníky upozorňuje na možnost vzniku akutní nekrózy jícnu u jinak zdravého, mladého muže. Toto postižení vzniklo po těžkém zvracení po alkoholickém excesu (19).

Případ 83letého muže s akutní nekrózou jícnu popisuje ve své práci Haviv a kolektiv. U pacienta přijatého v šokovém stavu při krvácení z horní části trávicího traktu (hematemaza). Rovněž zde autoři podporují předpoklad podílu ischemie na vzniku akutní nekrózy jícnu, pro něž svědčí věk a šokový stav (20).

Benoit a Grobost popisují případ 48letého muže s akutní nekrózou jícnu, která vznikla při dříve endoskopicky diagnostikovaném vředu bulby duodena s těžkým krvácením, které vedlo k hemoragickému šoku. Pacient byl léčen parenterální výživou a blokátory protonové pumpy a došlo ke zlepšení celkového i lokálního stavu. Rovněž tito autoři poukazují na význam ischemie při vzniku akutní nekrózy jícnu (21).

Věk pacientů s akutní nekrózou jícnu je, jak je vidět na popisovaných případech, velmi rozmanitý (7–88 let). Retrospektivní studie pod vedením Augusta udává průměrný věk 75,24 let (40–91) a vyšší výskyt u mužů než u žen. Poukazuje na polymorbiditu pacientů s nálezem akutní nekrózy jícnu (83 %). Mezi klinické příznaky patřilo nejčastěji krvácení do horní části trávicí trubice (75,9 %) (4).

Jedinou prospektivní studii, která se zabývala sledováním výskytu akutní nekrózy jícnu, je studie pod vedením Ben Soussana. Diagnóza byla stanovena gastrokopii a histologií. Pacienti byly léčeny parenterální výživou a blokátory protonové pumpy intravenózně. Kontrolní endoskopie byla provedena za 2 týdny. Z 8 diagnostikovaných případů 4 pacienti zemřeli (50 %) a nikdy nedošlo k rozvoji stenózy jícnu (14).

ZÁVĚR

Akutní nekróza jícnu je raritním nálezem, která je často diagnostikována u polymorbidních pacientů nezávisle na věku. Jde o onemocnění neznámé, ale pravděpodobně multifaktoriální etiologie. Její prognóza je značně variabilní. Velmi často končí smrtí, ale pokud je zvládnuta dochází k úplnému uzdravení a jen výjimečně je komplikována stenózou jícnu.

LITERATURA

1. **Rejchrt, S., Douda, T., Kopáčová, M.:** Acute oesophageal necrosis (black oesophagus) – report of three cases. *Folia Gastroenterologica et hepatologica*, 2004, 2, s. 87-91.
2. **Odelowo, O. O., Hassan, M., Nidiry, J. J. et al.:** Acute necrotizing esophagitis: a case report. *Journal of National Medical Association*. Thorofare, 2002, 94, s. 735-737.
3. **Moreto, M., Ojembarrena, E., Zaballa, M. et al.:** Idiopathic acute esophageal necrosis: not necessarily a terminal event. *Endoscopy*, 1993, 25, s. 834-838.
4. **Augusto, F., Fernandes, V., Cremers, M. I. et al.:** Acute necrotizing esophagitis: a large retrospective case series. *Endoscopy*, 2004, 36, s. 411-415.
5. **Jacobsen, N. O., Christiansen, J., Kruse, A.:** Incidence of oesophageal necrosis in an autopsy material. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.*, 2003, 111, s. 591-594.

6. **Peychl, L.:** Hemoragická nekroza jícnu. Čs. Patol., 2001, 37, s. 61-64.
7. **Cappell, M. S.:** Esophageal necrosis and perforation associated with the anticardiolipin antibody syndrome. Am. J. Gastroenterol., 1994, 89, s. 1241-1245.
8. **Robert, J. Y., Raoul, J. L., Bretagne, J. F. et al.:** Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, 17, s. 298-301.
9. **Kruse, A.:** Black oesophagus. Folia Gastroenterologica et hepatologica, 2004, 2, s. 57-58.
10. **Pelletier, C., Rouquette, I., Chrazalon, P. et al.:** Black esophagus, a rare event in intensive care unit. Ann. Fr. Anesth. Reanim., 2004, 23, s. 601-603.
11. **Casella, G., Perego, D., Corti, G. et al.:** Black esophagus: should it be an unfavorable prognostic factor? Dis. Esophagus, 2001, 14, s. 166 až 168.
12. **Geller, A., Aguilar, H., Burgart, L. et al.:** The black esophagitis. Am. J. Gastroenterol., 1995, 90, s. 2210-2212.
13. **Brekke, A.:** Nekrose av esophagus. Med. Rev., 1914, 31, s. 210-214.
14. **Cadot, P., Duverger, V., Imperato, M. et al.:** Black esophagus associated with hypothermie. Ann. Chir., 2001, 126, s. 903-905.
15. **Ben Soussan, E., Savoye, G., Hochain, P. et al.:** Acute esophageal necrosis: a 1-year prospective study. Gastrointest. Endosc., 2002, 56, s. 213-217.
16. **Reichart, M., Bush, O. R., Bruno, M. J. et al.:** Black esophagus: a view in the dark, 2000, 13, s. 311-313.
17. **Goldenberg, S. P., Wain, S. L., Marignani, P.:** Acute necrotizing esophagitis. Gastroenterology, 1990, 98, s. 493-496.
18. **Obermeyer, R., Kasirajan, K., Erzurum, V. et al.:** Necrotizing esophagitis presenting as a black esophagitis. Surg. Endosc., 1998, 12, s. 1430-1433.
19. **Katsinelos, P., Pilpilidis, I., Dimiropoulos, S. et al.:** Black esophagus induced by severe vomiting in a healthy young man. Surg. Endosc., 2002, 17, s. 521.
20. **Haviv, Y. S., Reinus, O., Zimmerman, J.:** „Black esophagus“: a rare complication of shock. Am. J. Gastroenterol., 1996, 91, s. 855-856.
21. **Benoit, R., Grobost, O.:** Black esophagus related to acute esophageal necrosis: a new case. Presse Med., 1999, 28, s. 1509-1512.

MUDr. Libuše Husová
Interní gastroenterologická klinika FN
625 00 Brno, Jihlavská 20
fax: 532 232 221
e-mail: lhusova@fnbrno.cz

Alkohol na evropských silnicích – prevence je možná

Autor nedávno publikované práce (1) cituje statistiku, podle které v České republice postičuje k zabítí jedné osoby v silniční dopravě 3100 automobilů (pro srovnání ve Švédsku je to 7450 automobilů, v Evropě je horší než Česká republika pouze Slovinsko, Řecko, Estonsko a Lotyšsko). Podle v práci citovaného materiálu Evropské komise se alkohol v Evropě podílí na čtvrtině úmrtí v silniční dopravě, odhady Světové zdravotnické organizace jsou ještě vyšší. Autor navíc poukazuje na to, že ve statistikách se objevuje méně dopravních nehod pod vlivem alkoholu, než ke kolika skutečně dojde. Naskytá se přirozeně otázka, jak tento nepříznivý stav zvrátit. Autor uvádí přehled strategií, o jejichž účinnosti existují v odborné literatuře doklady.

Technická zařízení, která neumožní nastartovat auto, jestliže je řidič pod vlivem alkoholu

Alcohol Ignition Interlock Device (AIID) je vlastně analyzátor alkoholu v dechu napojený na zapalování automobilu. Tato zařízení vykazují značnou efektivitu, autor předpokládá jejich postupné povinné zavádění například u řidičů hromadné dopravy a těch, kteří převážejí nebezpečné náklady, u řidičů taxislužby apod. Povinnost mít nainstalováno tato zařízení může v některých státech USA uložit řidiči soud.

Podle menší ankety, kterou jsem provedl, by řada lidí uvítala široké zavedení tohoto postupu i u nás. AIID by mohlo být zajímavé i pro některé zaměstnavatele.

Další možností, která je ovšem zatím pouze v stadiu vývoje, je zavedení elektronických řidičských průkazů ve spojení s palubními počítači bezdrátově napojenými na centrální registr odebraných nebo ukradených řidičských průkazů.

Legislativa a její prosazování

Riziko dopravní nehody zvyšují i nízké hladiny alkoholu v krvi kolem 0,1 promile. Ukazuje se, že snižování povolené hladiny alkoholu v krvi, k němuž došlo v mnoha zemích světa, snižuje počet dopravních nehod pod vlivem alkoholu, zejména smrtelných. Důležité je také soustavné prosazování zákonných opatření. Autor uvádí odhad, podle něhož mohou soustavně prováděné kontroly dechu na alkohol snížit počet smrtelných dopravních nehod o třetinu až polovinu.

Informační kampaně a vzdělávání

Ty jsou účinné zejména v kombinaci s dalším aktivitami (např. bezpečnostní akce nebo legislativní změny). Prokazatelně užitečné jsou povinné vzdělávací kurzy týkající se alkoholu a řízení u řidičů, kteří porušili zákon. Tyto povinné kurzy si účastníci platí sami.

Dočasné nebo trvalé odebrání řidičského oprávnění

Podle amerických výzkumů lze takto snížit

počet dopravních nehod pod vlivem alkoholu o 5 % a počet smrtelných dopravních nehod o 26 %. Navrácení řidičského oprávnění může vyžadovat účast ve výše zmíněném povinném kurzu. U řidičů, u nichž byla zjištěna vyšší hladina alkoholu v krvi, se v některých zemích vyžaduje lékařské vyšetření způsobilosti k řízení a případně i dlouhodobé sledování biochemických známek zneužívání alkoholu.

Poskytování omezeného řidičského oprávnění

Například mladí řidiči v některých státech USA nesmějí řídit 1–2 roky v nočních hodinách.

Sankce týkající se vozidla

Užívají se nejčastěji v USA a jsou vysoce účinné. Zahrnují zabavení vozidla, zabavení poznávací značky nebo její výrazné označení. Efekt přetrvává i po navrácení vozidla nebo poznávací značky.

Celková spotřeba alkoholu

Každé procento, o které se zvýší spotřeba alkoholu, zvyšuje počet dopravních nehod pod vlivem alkoholu o 0,6 %. Neměli bychom tedy dopustit, aby spotřeba alkoholu v České republice nadále stoupala, ale naopak začala klesat (vyšší zdanění alkoholu apod.).

Literatura:

Laurel, H.: Towards alcohol free roads in Europe. The Globe, 2004, č. 1–2, s. 25-32.

K. Nešpor

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Pohybová cvičení a jóga v prevenci a léčbě závislosti*

Nešpor K.

Oddělení léčby závislosti (muži) Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

SOUHRN

Prevence návykových nemocí by měla být komplexní a zahrnovat nácvik sociálních dovedností, dovednosti rozhodování, práci s rodinou atd. Podobně komplexní, systematická a dlouhodobá by měla být i efektivní léčba. Tělesná cvičení a jóga či jiné formy tělesného cvičení jsou užitečnou součástí širěji založených preventivních a léčebných programů. Na druhé straně ovšem vrcholový sport míru rizikových faktorů spíše zvyšuje. V této práci zmiňujeme praktické zkušenosti s využíváním jógy v rámci komplexního léčebného programu pro závislé na alkoholu, jiných látkách a patologické hráče. K výhodám jógy patří integrace tělesného cvičení a relaxace.

Klíčová slova: jóga, cvičení, sport, návykové nemoci, prevence, léčba.

SUMMARY

Nešpor K.: Physical Exercise and Yoga in Prevention and Treatment of Addictive Diseases

Prevention of addictive diseases should be complex and systematic and it should include training of social skills, decision-making skills, family intervention, etc. Similarly, effective treatment is usually long-term, systematic and complex. Physical exercise and yoga can be useful components of comprehensive prevention and treatment programmes. On the other hand, competitive professional sport rather increases the number of risk factors for substance-related problems. Practical experience with the use of yoga in substance dependent patients and pathological gamblers are mentioned. One of the advantages of yoga is the integration of physical exercise and relaxation.

Key words: yoga, sport, exercise, addictive diseases, prevention, treatment.

Ne.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 53–55.

SPORT A TĚLESNÉ CVIČENÍ V PREVENCÍ

Úvodem je ale třeba zdůraznit, že kvalitní zahraniční programy prevence problémů působených alkoholem a jinými návykovými látkami, jejichž efektivitu lze doložit (např. americký Life Skills Training Program) jsou komplexní, zahrnují nácvik sociálních dovedností a dovedností rozhodování, relaxační techniky, práci s rodinou atd. Navíc k nejefektivnějším

strategiím prevence patří snižování dostupnosti (u alkoholu vyšší zdanění nebo důsledně prosazovaná věková omezení). Není mi známo, že by existoval prokazatelně efektivní preventivní program založený čistě na pohybových aktivitách. Pohybové aktivity ovšem mohou být užitečnou součástí komplexního preventivního nebo léčebného programu. Zde je třeba odlišovat cílené rehabilitační cvičení, rekreační sport a vrcholový (1). Zatímco u rekreačního sportu lze předpokládat příz-

Tab. 1. Sport v prevenci problémů působených alkoholem, drogami a hazardní hrou – ochranné faktory

	Rekreační sport	vrcholový sport
kompenzace nedostatku pohybu nebo jednostranného zatížení	často ano	většinou ne
vhodná společnost	dle okolností	dle okolností
navozování euforie přirozeným způsobem	ano	ano
nefarmakologické mírnění úzkostí a depresí	ano	ano
prevence řady onemocnění včetně těch, která mohla vést k zneužívání léků proti bolestem	většinou ano	spíše ne
imunita	přiměřená aktivita posiluje	nadměrná aktivita oslabuje
následný stav relaxace po skončení cvičení	často ano	často ano, ale mnohdy se jedná spíše o vyčerpání

*Předneseno na 5. mezinárodním semináři kinezioterapie (Praha, 15.–17. 8. 2004).

Tab. 2. Sport v prevenci problémů působených alkoholem, drogami a hazardní hrou – rizikové faktory

	Rekreační sport	vrcholový sport
doping	zřídka	relativně často
nadměrný stres	zřídka	relativně často
stavy extrémního vyčerpání	zřídka	relativně často
jednostranná orientace, nevyvážený způsob života	zřídka	relativně často
úrazy a zranění	méně časté	častější
nadměrná soupeřivost vedoucí k zanedbávání zdraví	méně časté	časté
provázanost s reklamou na alkohol	zřídka	často
provázanost s hazardní hrou (sportovní sázky)	ne	často
alkoholické oslavy vítězství (sportovci i fanoušci)	méně časté	u fotbalu a hokeje časté

Tab. 3. Některé změny při relaxaci a při stresu

Stres		relaxace
↑	svalové napětí a prokrvení svalu	↓
↑	dechová frekvence	↓
↑	tepová frekvence	↓
↑	krevní tlak	↓
↑	metabolizmus	↓
↑	hormony nadledvin a štítné žlázy	↓
↑	kožní galvanická vodivost	↓
↑	frekvence vln na EEG	↓

nivý efekt, u vrcholového sportu často převažují rizikové faktory.

Vzhledem k výše uvedenému se v tomto sdělení budeme zabývat rekreačním cvičením a sportem, nikoliv sportem vrcholovým či profesionálním (tab. 1, 2).

OCHRANNÉ FAKTORY

V následujícím přehledu se blíže zastavíme u některých ochranných činitelů.

Kompenzace nedostatku pohybu a prevence řady onemocnění včetně těch, která mohla vést k zneužívání léků proti bolesti

Vhodné a přiměřené cvičení je kriticky důležité v prevenci a často i léčbě většiny onemocnění pohybového ústrojí. Dlouhé sezení ve škole, v zaměstnání i při zábavě (televize, počítač) vede k bolestivým problémům a může přispět k zneužívání léků proti bolesti. Cílené a vhodně volené cvičení je zde dobrou prevencí.

Vhodná společnost

Vliv malé sociální skupiny vrstevníků nebo lidí v podobné situaci na chování ve vztahu k alkoholu nebo drogám ve výrazně uplatňuje již v dospívání a přetrvává i později. Sportovní klub, jehož členové odmítají tabák, alkohol a jiné látky a který má v tomto směru jasná pravidla, může být užitečný. Nebezpečné jsou naopak společné návštěvy hostinců po tréninku nebo společné opíjení se u příležitosti nějakého vítězství nebo porážky.

Ovlivňování duševního stavu nefarmakologickým způsobem

Existují doklady o tom, že tělesné cvičení může mírnit deprese i úzkosti (2–4), výhodnou je prakticky okamžitý efekt, u těžších depresí je nutná kombinace s dalšími léčebnými postupy.

Následný stav relaxace po skončení cvičení

Relaxace může sama o sobě, a tím spíše v kombinaci s cvičením mírnit úzkosti a deprese. Relaxace také pomáhá překonat stavy vyčerpání s mírní stres (tab. 3). Důležité je, že se relaxace po tělesném cvičení dostavuje spontánně nebo že její navození po tělesném cvičení za pomoci relaxační techniky je snazší.

JÓGA V PREVENCI A LÉČBĚ NÁVYKOVÝCH NEMOCÍ

Využívání tělesných aktivity při léčbě návykových nemocí má v českých zemích díky aktivnímu atletovi doc. Jaroslavu Skálovi dlouhou tradici. Někteří z jeho bývalých pacientů si během oblibili natolik, že se mu soustavně věnovali i po skončení léčby. Důvodů, proč jsem se vydal jinou cestou než doc. Skála a zvolil jógu, je více.

Na rozdíl od doc. Skály jsem pracuji spíše s akutnějším pacienty, tedy s lidmi v horším tělesném a duševním stavu. Pro naše pacienty je vhodnější jóga, která je nesoutěživá a jejíž cviky nebo varianty cviků lze volit s ohledem na specifické možnosti jednotlivých pacientů (5). Tak v současnosti se našeho společného cvičení jógy na oddělení pro akutní závislé pacienty účastní muž středního věku s paraplegií dolních končetin. Nejprve cvičil pouze na vozíku, pak se osmělil a přesunul na podložku, kde je schopen s obměnami použít většinu cviků, které praktikují ostatní.

Nesoutěživost jógy je užitečná i jako prevence úrazů. K úrazům mají závislí značný sklon, proto také doc. Skála svého času pacientům v ústavní léčbě zakazoval fotbal. Nesoutěživý charakter cvičení a soustředění spíše na uvědomování si vlastního těla a tělesných pocitů než okolí, navíc chrání otrěsené sebevědomí mnoha závislých pacientů.

Důležitou součástí jógových cvičení je relaxace (úplná relaxace vkládaná mezi obtížnější cviky a obvykle také na závěr sestavy) i částečná relaxace (tj. relaxace části těla, kterou nejsou potřebné k provedení příslušného cviku). Po praktikování jógové relaxační techniky jsme potvrdili zlepšení duševního stavu pacientů léčených na oddělení závislosti (6). Relaxace kromě zmíněného příznivého efektu u úzkostí a depresí se používá i v léčbě bolesti různého původu, při poruchách spánku a v řadě dalších indikacích, kde může nahrazovat návykové léky.

Velká část našich pacientů dlouho příchodem do ústavní léčby zanedbávala pohyb. Léčebný program zahrnuje řadu psychoterapeutických nebo jiných aktivit probíhajících vsedě. To klade značné nároky na bez toho již oslabený pohybový systém (zejména v bederní oblasti). To je třeba kompenzovat vhodnými cviky např. vleže na zádech, ve vzporu klečmo apod.

Nejen relaxace, ale i další vhodně volená jógová cvičení mírní úzkosti a deprese. To potvrzuje u depresivních pacientů kontrovaná studie Wooleryho et al. (7). Právě příznaky deprese jsou u závislých pacientů na počátku léčby velmi časté. Gupta a Narain (8) porovnávali tělesné cvičení a jógu při léčbě pacientů s dystymií¹. Obě intervence byly účinné, jóga více, patrně s ohledem na v józe integrovaný prvek relaxace.

Existuje řada prací popisujících nižší spotřebu alkoholu, tabáku i drog u lidí, kteří se začali soustavně věnovat meditačním cvičením (např. 9). Bohužel se jedná o studie nekontrolované, takže se zde může uplatňovat předběžný samovýběr (Ize argumentovat, že tato cvičení budou ochotni praktikovat spíše ti, kdo jsou připraveni k pozitivní změně). Shaffer et al. (10) shledali v kontrolované studii jógová cvičení u pacientů léčených metadonovou substituací stejně účinná jako psychoterapie. Bylo by zajímavé zjistit, zda kombinace jógy a psychoterapie by byla účinnější než tyto modality samostatně. Při působení jógy nelze vyloučit vliv dalších nespecifických vlivů jako působení sociální skupiny (v kruzích kolem jógy je odmítání alkoholu, tabáku a drog rozšířenější než v běžné populaci). I tak se jedná o zprávy nadějně, které by zasluhovaly důkladnější a cílenější výzkum.

Některé metodické poznámky

Naše typická cvičební jednotka trvá 30 nebo 45 minut a bývá přibližně rozdělena na tři třetiny. V první používáme jednoduché spíše tělesné cviky. Ve druhé třetině zařazujeme nácvik plného jógového dechu vleže případně jiné jednoduché dechové cvičení a kratší příběh se šťastným koncem. Třetí třetinu věnujeme praktikování relaxace.

Volím většinou snadná cvičení, abych chránil sebevědomí pacientů. Cvičení by měla být příjemná a kompenzovat dlouhé sezení.

Často nechávám pacienty vybrat, co by chtěli cvičit. Jejich přání (typicky „příběh“, „jógový smích“, „více relaxace“) respektuji a obsah cvičební jednotky přizpůsobím.

Kromě cvičebních jednotek začleňuji modifikovaná cvičení i do seminářů nebo skupinové terapie. Tak jógové cvičení „nebeské protažení“ cvičí pacienti s instrukcí myslet na radosti abstinence života, „sekání dříví“ jsem přejmenoval na zatlukání pilířů abstinence a při cvičení „křídla“ nechávají pacienti symbolicky za

sebou problémy působené alkoholem nebo drogami. Takové cvičení oživí pozornost, zmírní únavu a působí motivačně.

Problémy

Drobné problémy, jako jsou hlasité chrápání při relaxaci nebo povídání si během cvičení, je snadné zvládat. Závažnější je následující okolnost. I když hodně pacientů cvičí rádo jógu v léčebném zařízení, jen menšina se jí věnuje soustavně po skončení léčby. To je škoda, protože plný prospěch by přineslo až dlouhodobé praktikování. Pacienti se mohou zdarma účastnit našich seminářů pro veřejnost a rád jim poskytují kontakty na kluby jógy mimo léčebnu. Nezdá se však, že by to postačovalo. Na závěr bych si dovolil uvést mírně upravený citát jednoho amerického kolegy: „*Závislost je chronická nemoc a její léčba je úspěšná, když se léčí jako chronická nemoc*“.

LITERATURA

1. **Nešpor, K.:** Význam sportu a tělesného cvičení v prevenci škod působených návykovými látkami u dětí a mládeže. Tělesná výchova a sport u mládeže, 1994, 60, s. 14-16.
2. **Leppamaki, S., Haukka, J., Lonnqvist, J., Partonen, T.:** Drop-out and mood improvement: a randomised controlled trial with light exposure and physical exercise. BMC Psychiatry, 2004, 11, s. 22.
3. **Lam, R. W., Kennedy, S. H.:** Evidence-based strategies for achieving and sustaining full remission in depression: focus on metaanalyses. Can. J. Psychiatry, 2004, 49 (Suppl. 1), s. 17S-26S.
4. **Cox, R. H., Thomas, T. R., Hinton, P. S., Donahue, O. M.:** Effects of acute 60 and 80% VO₂max bouts of aerobic exercise on state anxiety of women of different age groups across time. Res. Q Exerc. Sport, 2004, 75, s. 165-175.
5. **Nešpor, K.:** Yoga in addictive diseases – Practical experience. Alcologia, 2001, 13, s. 21-25.
6. **Nešpor, K., Frouzová, M.:** Změny psychického stavu po relaxační technice u pacientů léčených na protialkoholním oddělení. Porovnání osob s vyšším a nižším stupněm neuroticismu. Čs. psychiatrie, 1985, 81, s. 313-319.
7. **Woolery, A., Myers, H., Sternlieb, B., Zeltzer, L.:** A yoga intervention for young adults with elevated symptoms of depression. Altern. Ther. Health Med., 2004, 10, s. 60-63.
8. **Gupta, A. K., Narain, N. J.:** Yogasanas in treatment of dysthymia – a double blind controlled study. World Congress of Social Psychiatry, New Delhi, 9.-13. 11. 1992.
9. **Gelderloos, P., Walton, K. G., Orme-Johnson, D. W., Alexander, C. N.:** Effectiveness of the Transcendental Meditation program in preventing and treating substance misuse: a review. Int. J. Addict., 1991, 26, s. 293-325.
10. **Shaffer, H. J., LaSalvia, T. A., Stein, J. P.:** Comparing Hatha yoga with dynamic group psychotherapy for enhancing methadone maintenance treatment: a randomized clinical trial. Altern. Ther. Health Med., 1997, 3, s. 57-66.

MUDr. Karel Nešpor. CSc.
Oddělení závislosti (muži) –
Psychiatrická léčebna Bohnice
181 02 Praha 8, Ústavní 91
fax: 284 016 279
e-mail: nespor@plbohnice.cz
web: www.plbohnice.cz/nespor nebo www.mujiweb.cz/veda/nespor

¹Disyrtmie je chronická depresivní nálada. Přesnější definice viz mezinárodní klasifikace nemocí.

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Pohled do historie angiologie ve střední Evropě*

Puchmayer V.

Česká angiologická společnost, Praha

SOUHRN

Otázka zní: Co je angiologie? Jde o medicínský obor studující krevní a lymfatické cévy a jejich onemocnění. S rozvojem techniky, diagnostických a terapeutických metod a se vzrůstající morbiditou a mortalitou na vaskulární nemoci se angiologie stala v posledních desetiletích důležitou medicínskou specializací.

Klíčová slova: historie angiologie.

SUMMARY

Puchmayer V.: A Glance into History of Angiology in Central Europe

The question is: What is angiology? It is the branch of medical science studying blood and lymph vessels and their disorders. With the development of techniques, diagnostic and therapeutic methods and with the increasing morbidity and mortality on vascular diseases angiology became in the last decades an important specialization of medicine.

Key words: history of angiology.

Pu.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 56–60.

První zmínky se objevují již v dobách před Kristem (tab. 1, obr. 1, 2, 3).

Ve stolecích po Kristu, zejména v novověku, doznaly znalosti o cévách významného pokroku (tab. 2, obr. 4, 5, 6).

V 19. století byly již popsány některé cévní nemoci (tab. 3).

První specifické diagnostické kroky byly vykonány již v 19. století. Ve 20. století byla vyvinuta celá škála diagnostických metod (tab. 4).

Ve 20. století došlo také k významnému rozvoji léčebných postupů (tab. 5).

V současné době existují tři revaskularizační techniky: rekonstrukce, PTA, trombolýza.

Nicméně konzervativní léčba, zejména nácivků chůze, je indikována u většiny případů 2. stadia arteriální uzávěrové nemoci.

Během prvních 40 let 20. století vznikly první učebnice o vaskulárních chorobách na základě progresivních znalostí o cévách a jejich onemocněních (tab. 6, obr. 7, 8).

Ve 30. a 40. letech minulého století se jednotliví internisté a chirurgové zajímali o různá cévní onemocnění jako taková, ale nikoli

Tab. 1. Zmínky o cévách a cévních poruchách v dobách před Kristem

Hérakleitos z Efesu (asi 540–480 př.n.l.) – filozoficky o možné cévní soustavě

Hippokrates (460–377 př.n.l.) – odlišení žil a arterií a cév s »bílou krví«

Thukydídés (asi 460–396 př.n.l.) – popis choroby velmi podobné Buergerově nemoci během peloponéské války Athén proti Spartě (431–405 př.n.l.)

Aristoteles ze Stageiry (384–322 př.n.l.) – popis cév, *etiam* s »bílou krví«

Herophilos (300–250 př.n.l.) – popis arterií a plicních cév

Tab. 2. Zmínky o cévách a cévních poruchách po Kristu

Galénos (asi 129–200) – *Ars medica: De curandi ratione per venae sectionem*

16. století – popis spontánní gangrény – pitva: uzávěry cév
Jessenius Johann (1566–1623), Praha – 1. veřejná pitva (1600)

Fabricius Hildanus (Wilhelm Fabry) (1533–1619)

1) popis žil a srdečních chlopní

2) o teplé a studené gangréně (1603)

Harvey William (1578–1657) – *Excitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* (1628)

Malpighi Marcello (1628–1694) – popis kapilár (1661)

Tab. 3. Popis některých cévních onemocnění (1–4)

1831 J. F. Bouley – občasné kulhání u koní jako důsledek trombů v aortě a jejich větví způsobených larvami

1858 J. M. Charcot

1) posttraumatický uzávěr a. iliaca communis

2) intermitentní klaudikace jako analogie u koní

1862 M. Raynaud – akrální nekróza na základě neurogenní vazokonstrikce u průchodných cév

1866 A. Kussmaul, R. Maier – periarteriitis nodosa

1878 A. von Winiwarter – endarteritida a endoflebitida s gangrénou (na amputované končetině u 57letého muže)

1898 W. Erb – intermitentní klaudikace a nervové poruchy v důsledku cévních onemocnění

1908 Leo Buerger – thrombangiitis (endangiitis) obliterans – M. Buergeri (klinicky)

*Přednáška byla přednesena 29. dubna 2004 u příležitosti 4. mezinárodního kongresu Central European Vascular Forum v Cavtatu (Chorvatsko).

Tab. 4. Rozvoj diagnostických postupů

1748 Morgagni (Padova) – palpce periferních pulzů
1837 Piory (Paříž) – Diagnostika a semiotika – palpce pulzů dolních končetin v typických lokalizacích, chybění pulzu = lokální obstrukce
1870 Kolb (Curych) – auskultace v tříšle
1923-4 Sicard, Forestier (Paříž)
Berberich, Hirsch (Frankfurt nad M.)
Brooks (St. Louis)

První pokusy o angiografii s natriumiodidem, stronciumbromidem a lipidolem

1927 R. Dos Santos (Lisabon) – arteriografie aorty a periferních arterií dolních končetin
1928 Prusík, Volicer (Praha) – arteriografie dolních končetin
1931 Moniz (Paříž) – arteriografie mozkových arterií (thorotrast)
50. léta standardní metody arteriografie s modernějšími kontrastními látkami
1925 Prusík (Praha) – oscilometrie
1949 Gesenius, Keller (Berlín) – oscilografie
1966 Strandness (USA) – Dopplerova ultrasonografie
1974 Barber (USA) – duplexní ultrasonografie
1954 Fontaine (Štrasburk) – gangréna = 4. stupeň obliterujících cévních onemocnění

Tab. 5. Rozvoj léčebných postupů (2, 3, 5, 6)

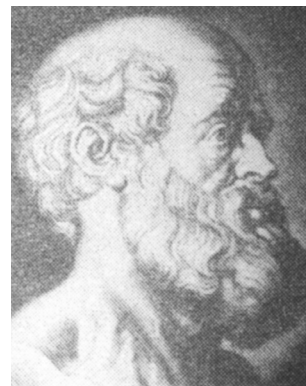
1898 W. Erb (Heidelberg) – nácvik chůze u intermitentní klaudikace
1912 A. Carrel – Nobelova cena za založení experimentální cévní chirurgie
1917 R. Leriche (Paříž) – první pokusy o resekci okludované arterie a eliminace autonomního nervového systému, později gangliektomie
1943 R. Leriche (Paříž) – sympatektomie u intermitentní klaudikace
1946 J. Dos Santos (Lisabon) – trombendarterektomie
1947 R. Reboul (Paříž) – otevřené odstranění cévního uzávěru (přes 17 cm dlouhého)
1949 J. Kunlin (Paříž) – arteriální bypass s pomocí žilního štěpu
1950 M. Ratschow (Halle) – systematický nácvik chůze u intermitentní klaudikace
1964 C. T. Dotter, M. P. Judkins (Oregon) – arteriální dilatace kátretem
1965 H. Senning
 1) koronární trombendarterektomie
 2) kombinované chirurgické postupy u kožních defektů
1966 H. Hess (Mnichov) – systémová trombolýza u akutních cévních uzávěrů
1967-8 H. Hess (Mnichov)
W. Schoop, M. Martin, E. Zeitler (Engelskirchen)
H. Ehringer (Vídeň)
A. Alexander (Hannover)
 systémová trombolýza u subakutních a chronických arteriálních uzávěrů
70. léta 20. století – extraanatomické bypassy, femoro-krurální bypassy, autologní žilní bypassy (Lexer)
1974 A. Grüntzig (Curych) – balónková angioplastika periferních arterií (PTA)
1978 A. Grüntzig (Curych, Atlanta)
 1) lokální trombolýza společně s PTA
 2) perkutánní transluminální koronární angioplastika (PTCA)

v celém oboru znalostí. Termín „klinická angiologie“ se zrodil těsně po 2. světové válce, zahrnoval choroby tepen a žil končetin, lymfatické cévy a později také renální arterie a velké extracerebrální tepny. Ve 40. letech to byli především chirurgové, kteří převzali ini-

ciativu díky Lerichově popisu sympatektomie. Interní angiologie se začala rozvíjet až v 50. letech díky sofistikovanějším diagnostickým a léčebným postupům a lepší spolupráci s chirurgy. Angiologická oddělení nevyrostala jen na chirurgických, ale hlavně na interních klinikách, byla založena vynikajícími cévními odborníky, jako byli Max Ratschow v Halle, A. Kappert v Bernu, H. Hess v Mnichově, F. Kaindl ve Vídni, Bugar-Meszaros v Budapešti, Leo Widmer v Basileji, A. Strano a C. Allegra v Římě atd. Nejvýznamnějším krokem bylo založení samostatné cévní kliniky Maxem Ratschowem v Darmstadtu v roce 1953. Ratschow inicioval založení Německé angiologické společnosti a také Švýcarské angiologické společnosti. Rozvoj angiologie v rámci Kardiologické společnosti v bývalé Německé demokratické republice byl velmi zajímavý, ale nejdůležitější osobnosti jako Horst Linke, Max Ratschow (1952), Hubert Mörl, Helmut Kleinsorge a Adreas Grüntzig opustili zemi, poslední



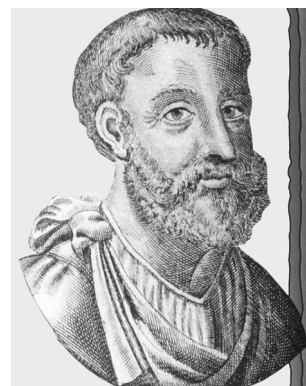
Obr. 1. Hérakleitos z Efesu



Obr. 2. Hippokrates



Obr. 3. Aristoteles ze Stageiry



Obr. 4. Galénos



Obr. 5. William Harvey



Obr. 6. Johann Jessenius



Obr. 7. Leo Buerger



Obr. 8. Max Ratschow

z nich dokonce ještě předtím, než dokončil studia. Mezi německou, švýcarskou a rakouskou angiologickou společností byla velmi úzká spolupráce. V roce 1972 začaly společně vydávat čtvrtletník VASA a od 1977 společně pořádaly každoročně symposia „3-Länder-Tagungen“, střídavě v každé zemi. Od roku 1966 byla také organizována „Kitzbühler Angiologische Symposia“ (7, 10). Klíčem k řešení problému je integrace. Proto nejen International Union of Angiology, ale také jednotlivé národní společnosti doporučují multidisciplinární přístup k onemocnění periferních cév nejen v nemocnicích, ale také v primární péči. Základní disciplíny jsou angiologie, cévní chirurgie a vaskulární radiologie, úzce spojené s příbuznými disciplínami. Je třeba říci, že na klinice Bohumila Prusíka (1886–1964), zakladatele české angiologie (obr. 9), jsme začali s podobným přístupem již v 1958. Jak bylo uvedeno, zakladatelem československé angiologie byl Bohumil Prusík, první československý občan navržený na Nobelovu cenu.

Prusík prováděl kapilaroskopii a další angiologická vyšetření již během 1. světové války. Předmětem jeho dizertační práce z roku 1920 byly „Periferní cévy a jejich úloha v krevní cirkulaci“. V roce 1928 byl prvním lékařem v naší zemi a jeden z prvních na světě, který provedl společně s Volicerem angiografii dolních končetin. Věnoval zvláštní pozornost Buergerově chorobě. Ve 30. letech angiologové přednášeli a konali svá symposia v kardiologické společnosti. První zmínka o pracovním setkání angiologů je v zápisech České kardiologické společnosti z roku 1936.

Po 2. světové válce se angiologické schůze a konference konaly sporadicky, obvykle v ústředí České lékařské společnosti v Praze a většinou v rámci kardiologie. Velmi známé je třídní angiologické



Obr. 9. Bohumil Prusík

symposium pořádané v roce 1955 v Teplicích. Prusíkova klinika vyškolovala mnoho vedoucích českých angiologů. Další centrum bylo zřízeno v 50. letech v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Padesátá léta minulého století byla v naší zemi svědkem začátků angiochirurgie a 60. léta začátků flebologie. Zakladateli flebologie v naší zemi jsou internista A. Krčflek, chirurg F. Rapant a o něco později dermatolog J. Konopík.

Oficiální začátky flebologie, lymfologie a cévní chirurgie v České republice jsou uvedeny v tabulce 7 (11).

V roce 1958 Prusíkův žák Zdeněk Reiniš zahájil první epidemiologické studie ischemické choroby srdeční a ischemie dolních končetin. Díky svým terapeutickým intervencím položil Reiniš

Tab. 6. Učebnice o vaskulárních chorobách z prvních čtyřiceti let 20. století

1924

Leo Buerger (Bürger) (1879–1943) Mount Sinai Hospital New York (narozen ve Vídni)
The Circulatory Disturbances of the Extremities. Saunders (Philadelphia, London)

1938

Max Ratschow (1904–1963) Halle an der Saar, Darmstadt
Die peripheren Durchblutungsstörungen. Steinkopff (Dražďany, Lipsko) 1938 (1942, 1946, 1949, 1953)

Tab. 7. Začátky flebologie, lymfologie a cévní chirurgie v České republice

1969 – Flebologická komise (jako součást České dermatologické společnosti)

1973 – Člen „Union International de Phlébologie“

1988 – Flebologická sekce

1992 – Česká flebologická společnost (jako samostatná část České lékařské asociace)

1992 – Česká lymfologická společnost (idem)

2000 – Kardiovaskulární sekce chirurgické společnosti se stala Českou společností kardiovaskulární chirurgie (idem)

Tab. 8. Angiologie v České republice

B. Prusík – první začátky české angiologie (20. léta 20. století)

Z. Reiniš – česká epidemiologie aterosklerózy a preventivní kardiologie (1958, 1966)

Z. Reiniš – Angiologická komise a sekce České kardiologické společnosti (1970, 1981)

J. Linhart – pracovní skupina České kardiologické společnosti (1990)

V. Puchmayer – Česká angiologická společnost (1993)

K. Roztočil – předseda ČAS (od 2000)

Tab. 9. Ceny České angiologické společnosti

Prusíkova cena: za nejlepší publikaci v angiologii za předchozí rok

Reinišova cena: za nejlepší publikaci v preventivní kardiologii, od roku 2000 v angiologii mladým vědcům do 35 let za předchozí rok

Sponzorováno firmou KRKA, Ltd., Ljubljana

o několik let později v naší zemi základy preventivní kardiologie. V roce 1970 založil tzv. Angiologickou komisi při České kardiologické společnosti, která byla roku 1981 přejmenována na Angiologickou sekci. Teprve v roce 1993 byla tato sekce přeměněna na nezávislou Českou angiologickou společnost (tab. 8) (12–14).

Od 70. let minulého století jsou angiologické dny organizovány každé jaro, v posledních letech s mezinárodní účastí. Nazývají se Tradiční angiologické dny, protože nejsou žádné spolehlivé záznamy o počtu těchto setkání mezi dvěma válkami a do této doby. Jako počtu vynikajícím českým angiologům Česká angiologická společnost uděluje každoročně dvě ceny za nejlepší studie publikované v předchozím roce (tab. 9). Od roku 1995 se konají pravidelná Postgraduální angiologická sympozia.

Také ve Slovenské republice je angiologie na vysoké úrovni. Vývoj slovenské angiologie je uveden v tabulce 10 (15–17).

Spolupráce mezi českými a slovenskými angiology byla vždy velmi úzká. Může být například demonstrována na 10 sympozii o ateroskleróze mezi léty 1974 a 1994 (J. Kolár, Z. Reiniš), organizovaných alternativně v obou republikách. Velkou poctou pro české a slovenské angiology bylo společné zvláštní vydání časopisu

International Angiology v roce 1991. V obou republikách jsou katedry angiologie od roku 1999, respektive od roku 2004, a specializační zkouška od roku 2003, resp. 2004.

V zápisech ze schůze výboru České kardiologické společnosti konané 21. listopadu 1947 čteme, že „během svého pobytu ve Švýcarsku Prusík prodiskutoval s několika velmi známými profesory z Ženevy, Paříže a Belgie konání mezinárodních lékařských dnů o periferních cévách a souhlasil, že svolá takovou schůzku“. Vzhledem k této situaci jej Česká kardiologická společnost oficiálně pověřila organizací této události (18). Ale vzhledem ke komunistickému puči v únoru 1948 v Československu se první mezinárodní angiologické sympozium konat nemohlo. První kongres byl organizován díky Prusíkově naléhání a s Gersonovou podporou v roce 1950 v Paříži. O dva roky později tito dva muži pomohli položit základy International Society, respektive International Union of Angiology. Bylo to však oficiálně oznámeno až v roce 1958 na 3. mezinárodním angiologickém kongresu v San Remu. K uznání jejich cenného příspěvku k rozvoji angiologie byli čeští angiologové pověřeni organizací 4. (1961) a 11. (1978) Mezinárodního angiologického kongresu v Praze. Jejich sled ukazuje tabulka 11. Oficiálním časopisem Mezinárodní angiologické unie (International Union of Angiology – IUA) je od roku 1980 International Angiology (13, 19).

Tab. 10. Angiologie na Slovensku

1950– 52 – zakladatel angiochirurgie W. Chorváth (žák R. Fontaina a R. Leriche)
1952 – zakladatel angiologie M. Ondrejčák (žák B. Prusíka)
1959 – angiologie v Košicích, východoslovenský zakladatel G. Madar (žák B. Prusíka)
1970 – mezinárodní symposia „Exercise and Cardiovascular Function“ organizovaná M. Palátem
1993 – Slovenská angiologická společnost (SAS) jako samostatná část Slovenské lékařské asociace (SMA), až dosud 11 mezinárodních sympozií (P. Gavorník, J. Kmec, V. Štvrtinová)
1997 – Lymfologická sekce SAS (A. Džupina)
1998 – Sekce angiochirurgie SAS (J. Mazuch)
2001 – Slovenská společnost angiochirurgie jako samostatná část SMA (V. Šefránek)

Tab. 11. Mezinárodní angiologické kongresy

0.	1948 Praha	Prusík (zrušeno)
1.	1950 Paříž	Leriche, Martorell
2.	1955 Fribourg	Gerson, Laszt
3.	1958 San Remo	Comél
4.	1961 Praha	Prusík, Reiniš
5.	1964 Paříž	Audier
6.	1967 Barcelona	Martorell, Salleras
7.	1970 Liége	
8.	1972 Rio de Janeiro	
9.	1973 Florencie	Pratesi
10.	1976 Tokio	Ishikawa
11.	1978 Praha	Reiniš, Pokorný
12.	1980 Atény	Balas
13.	1983 Rochester	Schirger
14.	1986 Mnichov	Maurer
15.	1989 Řím	Strano
16.	1992 Paříž	Boccalon
17.	1995 Londýn	Nicolaidis
18.	1998 Tokio	Yazaki
19.	2000 Gent	Clement
20.	2002 New York	Gloviczki
21.	2004 Řím	Novo

Tab. 12. Kongresy Central European Vascular Forum

1. 1998 Praha – V. Puchmayer
2. 2000 Řím – C. Allegra
3. 2002 Portorož – P. Poredoš
4. 2004 Dubrovník – T. Šoša
Plánované kongresy
5. 2006 Varšava – M. Szostek
6..2008 Bratislava –V. Štvrtinová

Tab. 13. Vzdělávací kurzy Central European Vascular Forum

1. 2003 Praha – V. Puchmayer, K. Roztočil, J. Spáčil: Duplexní ultrasonografie tepen a žil (na památku 200. výročí narození Christiana Dopplera (1803-1853))
--

Tab. 14. Prezidenti Central European Vascular Forum

1. V. Puchmayer, Česká republika: 1997–2000
2. C. Allegra, Itálie: 2000–2002
3. P. Poredoš, Slovinsko: 2002–2004
4. T. Šoša, Chorvatsko: 2004–
Čestný prezident A. Schirger, USA: od roku 1998



Obr. 10 Logo

Díky iniciativě některých angiologických nadšenců ze střední Evropy, resp. z České republiky a Itálie, byl 24. října 1997 založeno v Římě Central European Vascular Forum (obr. 10). Přehled aktivit organizace je uveden v tabulkách 12 až 14. Zahnuje nyní devět zemí, které kdysi alespoň zčásti patřily k C. a k. monarchii, a to Rakousko, Itálii, Chorvatsko, Polsko, Českou republiku, Rumunsko, Maďarsko Slovenskou republiku a Slovinsko.

Forum je však otevřeno členům kterékoli země světa. Jeho účelem je uvádět do života úzkou spolupráci ve výzkumu a ve školení specialistů ve všech teoretických a klinických disciplínách příbuzných angiologii.

Zkratky

ČAS – Česká angiologická společnost
IUA – International Union of Angiology
TAD – Tradiční angiologické dny

LITERATURA

- Ganz, H.:** On the discovery of the lymphatic circulation. *Angiology*, 1962, 13, s. 530-536.
- Marx, H.:** History of angiology, a twisted path in a labyrinth. *Vasa*, 1986, 15, s. 313-318.
- Nishimaru, K.:** History of angiology. *Nippon Seirigaku Zasshi*, 1972, 34, s. 630-639.
- Zaldua, J. M.:** 40 years of angiology in Spain (F. Martorell). *Angiologia*, 1970, 22, s. 222-224.
- Bollinger, A., Schlumpf, M.:** Andreas Grüntzing@s balloon catheter for angioplasty of peripheral arteries (PTA) is 25 years old. *Vasa*, 1999, 28, s. 58-64.
- Coito, A., Franko, A.:** A moment in the history of angiology: the tribute of Joao Cid Dos Santos to Rene Fontaine. *J. Mal. Vasc.*, 1986, 11 (Suppl.), s. B94-B96.
- Monti, M.:** The angiologist and angiology in Switzerland. *J. Mal. Vasc.*, 1991, 16, s. 109-114.
- Pfeiffer, D.:** The Cardiovascular Society in the GDR. *Z. Cardiol.*, 2002, 91 (Suppl. 4), s. 15-19.
- Schoop, W.:** Historical aspects on the development of angiology in Germany. *Int. Angiol.*, 1986, 5, s. 111-115.
- Widmer, L. K., Kappert, A., Bollinger, A.:** Development and growth of the Swiss Society of Angiology 1961 – 1985. *Vasa*, 1986, 15, s. 279 až 301.
- Seyček, J.:** Historie české flebologie. *Prakt. Flebol.*, 1996, 1, s. 5-7.
- Puchmayer, V.:** Stručná historie československé angiologie. *EuroRehab*, 1995, 3, s. 167-170.
- Puchmayer, V.:** Stručná historie české angiologie. *Prakt. Léč.*, 2000, 80, s. 585-588.
- Reiniš, Z.:** Development of Czechoslovak cardiology and angiology in the past 3 years. *Vnitř. Léč.*, 1975, 21, s. 419-421.
- Kmec, J.:** Retrospektivní pohled na činnost Slovenskej angiologickej spoločnosti za 10 rokov. *Prakt. Flebol.*, 2002, 4, s. 93-98.
- Štvrtinová, V., Kmec, J., Lesný, P.:** Desat rokov SAS SLS. *ER-PRINT. Senica*, 2002, s. 3-7.
- Štvrtinová, V.:** Desat rokov existencie Slovenskej angiologickej spoločnosti SLS. *Med. Monitor SLS*, 2003, 5, s. 10-18.
- Zápisy ze schůzí výboru Československé a České kardiologické společnosti.
- Merlen, J. F.:** The saga of the International Union of Angiology. *Int. Angiol.*, 1987, 6, s. 1-4.

doc. MUDr. Vladimír Puchmayer, CSc.
180 00 Praha 8, Molákova 10

Kardiovaskulární choroby v „ne-západních“ zemích

V porovnání s chorobami typickými pro rozvojové země, jako je AIDS, malárie a tuberkulóza, se zdá, že problém kardiovaskulárních nemocí je v těchto zemích podružný. Statistiky ale ukazují, že 80 % všech úmrtí ve světě je v důsledku kardiovaskulárních chorob a 87 % invalidity v důsledku těchto onemocnění se vyskytuje v zemích s nízkými a středními příjmy. Kardiovaskulární choroby se tedy staly hlavní příčinou smrti v řadě rozvojových zemích a brzy se tak zřejmě stane i v těch zbývajících zemích, kde se tento trend teprve rozvíjí. V roce 1990 zemřelo v rozvojových zemích 9 milionů osob na kardiovaskulární nemoci, v roce 2020 to bude zřejmě již 19 milionů. Nejde jen o důsledek prostého nárůstu populace. V roce 1990 představovala příčina smrti na kardiovaskulární choroby 25 % všech

úmrtí, v roce 2020 to bude 40 %. V Číně došlo k dvojnásobnému nárůstu počtu úmrtí na kardiovaskulární choroby v posledních dvaceti letech. Cévní mozková příhoda je dominujícím typem kardiovaskulární příhody v Číně, jihovýchodní Asii a subsaharské Africe, koronární příhody naproti tomu dominují v Latinské Americe, na Středním východě a v městských oblastech Indie. Ve východních zemích se případy kardiovaskulárních nemocí vyskytují o jednu až dvě životní dekády dříve než v západních zemích, polovina případů se objeví ve věku pod 70 let. V západních zemích je to jen pětina případů. Výskyt cévní mozkové příhody u osob ve věku 15–59 let je 3–8x vyšší v Tanzanii než v Británii a Walesu.

Epidemické šíření kardiovaskulárních chorob je důsledkem socio-ekonomických změn. Urbanizace a industrializace způsobila významné změny v demografickém složení a v životním stylu. Globalizace postupující od konce

20. století vtáhla rozvojové země rychleji do epidemie kardiovaskulárních nemocí. Západní dietetické zvyky a nedostatek pohybu mají za následek vzestup tělesné hmotnosti, hladiny glykémie a lipidů. V Indii v roce 1995 trpělo cukrovkou 20 milionů lidí, v roce 2025 to bude pravděpodobně již trojnásobek. Další riziko představuje nárůst počtu kuřáků. Nikotinizmem jsou postihovány více chudší a méně vzdělané vrstvy. Všechny tyto trendy způsobují explozi kardiovaskulárních chorob v rozvojových a mimozápadních zemích, která tak poněkud zatlačuje do pozadí „klasické“ nemoci těchto států.

Literatura:

Reddy, S.: Cardiovascular Disease in Non-Western Countries. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350.

O. Louthan

Albert Schweitzer a dnešek*

Fischel M.

Dámy a pánové,

říkalo se, že se nemá „nosit dříví do lesa“. To dnes neplatí: Do lesa je třeba nosit mnoho mladých stromků, zasadit je, pečovat o ně. Dnes a denně je také potřebné, užitečné a mravné, připomínat život a dílo Alberta Schweitzera (1875–1965), nositele Nobelovy ceny za mír z roku 1952, jehož profese, znalosti, dovednosti, ohlas, celé dílo promlouvá aktuálně k dnešku. Na tomto fóru znalců díla a života, spoluvůrce moderního pojetí humanismu v praxi i teorii, mi dovolte říci úvahu na téma k dílu Alberta Schweitzera ve vztahu k dnešnímu světu, k dílu člověka, který v Evropě zachraňoval varhany a v Africe Afričany. Vráťím-li se k úvodu, pak zdůrazňuji, že je třeba vnášet jeho živé myšlenky do lesa lidského společenství, někdy pralesa, někdy už zplundrované krajiny bez lesů. Mluvím-li o pralesě – i ten se změnil od doby Alberta Schweitzera, některý dokonce zcela zmizel!

V práci „Problém etiky ve vzestupu lidského myšlení“ (z 20. let minulého století) mimo jiné píše: „pokusíme-li se pochopit světové dění takové jaké je a vyvodit z něho závěry pro svoje jednání, pak jsme vydáni skepticizmu a pesimismu!“. V té době po hrůzně 1. světové válce, době soubojů ideologií, odmítá Schweitzer relativizaci etiky i zdůvodňování zabíjení světovými názory. Válku celý život považoval za „hanbu kultury“.

Jaké knihy minulosti – před narozením Alberta Schweitzera – formovaly autora dějin filosofie (vydané pod názvem „Kultur und Ethik“ v roce 1923)? Byla to především „Bible“ (Starý a Nový zákon). Ale také – a to záměrně zdůrazňuji – „Loď bláznů“ Sebastiana Branta (z roku 1494), „Chvála bláznivosti“ Erasma Rotterdamského, „Labyrint“ našeho Komenského a jeho další spisy, „Fausta“ v mnoha podobách až do vrcholu u Goetha, a stovky skvělých spisů, v nichž se hledala pravda. Patří mezi ovšem i všichni reformátoři, utopisté, revolucionáři a jiní. A byla to také hudba, zejména z dílny rodiny Bachů, ale nejen této, které se věnoval. Z oblasti filosofie Schweitzer nejvíce cituje práce Johanna Gottlieba Fichteho a Imanuela Kanta, Blaise Pascala vůbec neuvažuje, René Descarta odmítá.

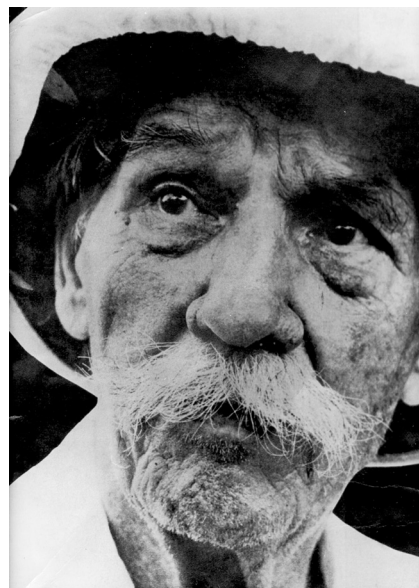
Etika, mravnost, morálka a také společenský étos se dnes dostává – díky tolika hrůzám ve světě – do popředí zájmu. Studují se různé etiky a různé praxe etiky. Faktem jsou **konflikty** etik, morálek, mravností. **Konfliktnost mnoha etik** – od etiky hédonismu, altruismu, utilitarismu, etiky principů a imperativů, povinností, odpovědnosti, situací až po etiku skeptickou přes etiku personální, skupinovou, společenskou, tradiční a ne-tradiční atd. atd. – je **sjednocována na úrovni**, kterou již vymezil Albert Schweitzer: Je to etika účty k životu, jejímž prostředky uskutečnění jsou solidarita, odpovědnost a „dobrotivé chování“. Dávno předtím, než se začala zkoumat rozpornost, ba přímo studovat konfliktnost kultur – viz například práce profesora Harvardské univerzity Samuela Huntigtona „Boj kultur“ – Albert Schweitzer v práci „Kultura a etika“ si tento konflikt uvědomoval a de facto popsál. Schweitzer – na rozdíl od mnohých – rozpoznal metodu, cesty a cíle řešení tohoto konfliktu, nikoli násilím, jak si někteří nositelé přenosu evrop-

ských a amerických kultur představovali a stále ještě představují, ale vpravdě lidským činem – pomocí lékařskou. Schweitzer – a to je třeba poznávat a zdůraznit – stál nad konflikty činem, prací, kterou konal! Stát nad konflikty a tím je řešit – to dokázalo jen velmi málo mužů a žen – proto je možno Schweitzera srovnávat s mnoha dalšími velikány naší kultury. Konflikty existovaly vždy – konflikty jsou součástí dějin, atributy dějin. Dnešní velký myslitel Hans Küng v knize „Světový étos“ zvýrazňuje – jako kdysi Schweitzer – etiku žití a přežití. Již v roce 1923 Schweitzer napsal: „Etika účty k životu neuznává žádnou relativní etiku. Za dobré v ní platí jen udržení a podpora života. Nepočítá se smírem etiky s nutností, na něžž je třeba brát z užitých důvodů zřetel“. Nikoli tedy užitečnost etiky – jak někteří autoři dnes pragmaticky zdůrazňují, ale onen – jak se vyjádřil Schweitzer – „tajemný svazek“, který spojuje lidi, kteří poznali strach a tělesnou trýzeň!

Pro dr. Schweitzera však není etika jen nějakým filozofickým fenoménem – čímž se také liší od mnohých, kteří o etice jen a jen žvaní – ale činem. Celý život se řídil základní tezí, dle které „etika začíná tam, kde končí slova“ (z díla „Etická kultura“). Udržení, podpora a vzestup života – je pro Alberta Schweitzera také cestou k řešení rostoucího rozporu mezi technizací života a zaostáváním lidské soudržnosti na bázi humanistické etiky.

Nelze nepřipomenout, že v době života Alberta Schweitzera znovu tiskli „Komunistický manifest“ a „Kapitál“ Karla Marxe, publikovány byly spisy našeho Josepha Schumpetera (s jeho vyvrácením Marxovy teorie), „Proces“ našeho Franze Kafky a také hrůzně knihy jako Hitlerův „Mein Kampf“, „Dějiny VKS(b)“, Sartrovy „Cesty k svobodě“ či Alberta Camuse „Cizinec“ a mnoha jiných, nikoli optimistických děl.

První otázkou, kterou si kladu, je, **nakolik se změnil svět** doby zakladatele nemocnice v Lambaréné do dneška. Stručně odpovězno: Z mnoha hledisek se nezměnil, z mnoha hledisek je jiný. Co se nezměnilo? Připomínám si vystoupení jednoho Afričana na tzv. „Fóru 2000“, organizovaném panem prezidentem Václavem Havlem v loňském roce: Zástupce Afriky požadoval na představitelích bohatých zemí, aby do Afriky neposílali ryby, ale aby učili, jak se ryby chytají. Samozřejmě hlad, bída, nemoci vyžadují pomoc



*Text přednášky, kterou autor proslavil dne 3. listopadu 2004 na setkání organizovaném Společností přátel Alberta Schweitzera Evangelickou církví a.v. u příležitosti 130. výročí jeho narození.

materiální, ale to nestačí, pomoc musí být komplexní. Albert Schweitzer tuto pomoc poskytoval. A má mnoho následovníků – i z naší maličké země. Mnohé se však – kromě politických převratů – v naší době proti minulosti nezměnilo. Připomínám si mezinárodní konferenci v Berlíně (roku 1993) na téma „naděje a víra“, kde mě přímo při přednášce na téma „axiologie umění“ napadl jeden z neonacistů. Nacismus Albert Schweitzer poznal, protestoval proti rasové nenávisti, důrazně odmítal nacismus, násilí v jakékoli podobě. Neonacisté znovu zvedají hlavu – svět se jen málo změnil v hlavách těchto individuí. Připomínám si vystoupení jednoho francouzského badatele, který na jiné konferenci upozornil na to, že není představitelem africké kultury barový bubeník v Paříži. Ten totiž už neumí vybuchovat, že mu zemřela maminka – to umí už jen bubeník v Africe. Jsou to všechno možná jen naivní a dílčí příklady o tom, že se svět – nahlíženo očima humanisty a vědce Alberta Schweitzera nezměnil. Dál panuje zlo, bída, nevzdělanost, nástroje stroje války se zdokonalily, etnické čistky pokračují. Někteří se dokonce snaží popřít existenci koncentračních táborů a masové vyvražďování židů, cikánů, Ukrajinců a dalších lidí z nacisty okupovaných území. Teror nabyt takových sil, že ohrožuje všechny a všude. Jak napsal Konrad Lorenz: *v pozadí dneška stále klademe úzkostnou otázku, „jak dlouho bude ještě tento svět existovat“?* Albert Schweitzer odpovídá svým dílem i na tuto otázku: Bude existovat tak dlouho, dokud a pokud se budeme stavět proti zlu a násilí, dokud a pokud budeme – jak píše v díle „Kultura a etika, – „*ctít lidský život*“.

Co se změnilo od doby působení Alberta Schweitzera? Velmi, velmi mnoho. Poznání ve vědách a naukách postoupilo tak, že znalosti minulých velikánů vědy a nauk jsou téměř překonány, i když existuje určitá kontinuita poznání. Ovšem revoluce ve vědě přinesla – budeme-li věřit Heideggerovi – i konec filozofie. Ale my naštěstí nevěříme, že je konec filozofie, víme, že se dnes mnohem intenzivněji zabývá otázkami etiky, mravnosti a morálky. V tom spatřuji i renesanci myšlenek Alberta Schweitzera, neboť jeho profesí byla také filozofie, vždyť byl docentem filozofie v Praze. Již připomenutý prof. Hans Küng v „Deklaraci Parlamentu světových náboženství“ (z roku 1993) zdůrazňuje, že průnikem všech pojetí etiky je hodnota žití a přežití. Také poslední práce našeho pana profesora Jana Sokola, jakož i mladých brněnských filosofů, a práce mnoha badatelů ve světě, je důkazem zvýšeného zájmu o etiku. Axiologie čili nauka o hodnotách tvoří spolu s matematikou základ moderního vzdělání, ač to mnozí úředníci a zákonodárci u nás dosud nechápou. I takoví ve světě slavní a populární autoři, jako např. Francis Fukuyama, píše (v poslední knížce State Building) o potřebě nejen oponovat zlu, ale znovu a znovu se zamýšlet na identitou člověka a etnik. Albert Schweitzer si nejen kladl uvedené teoretické otázky, ale navíc v praxi realizoval myšlenku pomocí druhým, uskutečňoval mravnost v praxi. A dokázal o své pravdě přesvědčit mnohé, kteří přispěli k budování nemocnice kdesi v Africe. Kdysi relativně dávno již naznačil řešení otázek, ke kterým se mnozí filozofové znovu a znovu vracejí a hledají východiska z dnešního marazmu.

Svět se změnil díky vzniku novodobé kybernetiky, nových technických prostředků komunikace, se vznikem sítí, které dnes jako hustá pavučina obepínají svět. Vznikla situace liberalizace některých trhů, dílčí globalizovaný svět. Tento svět zatím nevnikl hluboko ani do Afriky, ani do Latinské Ameriky či do Asie – kromě Japonska. Většina světové populace se globalizace netýká – hladoví více než dříve i v souvislosti s růstem populace, jejich přírodní zdroje jsou plundrovány, aniž by – kromě některých zemí – z toho obyvatelé měli užitek. Lokální války, masová genocida, korupce – to tu vždy bylo, ale míry, poměrné velikosti těchto nádorů na těle lidských společností, nebývale vzrostly a tvoří novou kvalitu. Bohužel, ani desítky následovníků Alberta Schweitzera, těch, kteří pokračují v díle tohoto velikána, nezvládají tyto hrůzné skutečnos-

ti naší doby. Navíc: Zatímco v době práce Alberta Schweitzera měla jeho práce a jeho myšlenky na svět velký vliv, ještě v roce 1968, kdy se do Lambaréné vypravili i naši soupeřníci, dnes činy velikánů ducha a velikánů humanitní praxe zanikají v řevu techno-party, show-businessu politiků, skandálů kolportovaných médií, astrologických nesmyslů a v křečích zdrogovaných lidí.

Nelze pominout, že se Schweitzer narodil v Alsasku, studiem prošel mnoho měst Evropy včetně Prahy. Nebyl však nikdy jenom Němec, Francouz, Čech – byl vynikajícím člověkem. To je více než cokoli a stal se světovým člověkem, díky své práci.

Druhou otázkou, kterou jsem si položil v souvislosti s dílem dr. Schweitzera a jeho odkazu dnešku je, zda jsme opravdu bezmocní při **uskutečňování odkazu Alberta Schweitzera**, zda postačuje se sejit jednou do roka a jen si připomínat velikost této osobnosti.

Dávám i tuto otázku do souvislosti s příklady knih, které vyšly po smrti Alberta Schweitzera. Knih vychází dnes mnohokrát více než kdysi, proto je i tento výčet trochu delší! Mezi významné knihy patří například kniha našeho Karla Kosika „Předpotopní úvahy“, Konrada Lorenze „8 smrtelných hříchů“ a „Odumírání lid-skosti“, Jeana Delumeau „Strach na Západě“ a „Hledání ráje“ nebo nikoli optimistická kniha Karla R. Poppera a Konrada Lorenze „Budoucnost je otevřená“ (se subkapitolou o tom, že „myšlení začíná lhaním“), Petera F. Druckera s matoucím názvem „Budoucnost začíná dnes“, Ericha Fromma „Budete jako Bohové“ a „Být nebo mít?“ jakož i Friedricha Augusta Hayeka „Cesta k nevolnictví“, našeho Petra Miléna „Cesta do budoucna“ či Zygmunta Baumana „Tekutá modernita“, Jacquese Derridy „Co přinese zítřek?“ a 13. vydání knihy Horsta Geyera „Über die Dummheit“. Nelze ponechat stranou charakteristiku naší doby, vyjádřenou v knize Isaaca Singera slovy jednoho z hrdinů knihy. Ten stručně prohláší: »Svět je mešuge!«

Uvádím tyto tituly proto, abych nám – z určitého velmi zúženého hlediska – připomněl, jak málo a jak moc se změnil svět od doby lidského a odborného působení Alberta Schweitzera, jak mnoho nám stále chybí k dosažení nejen ideálů a činů v hledání **lidského** bytí našeho života, našeho důstojného přežití. Nemůže platit hrůzné heslo „žít a nechat žít“, protože by pak zároveň platilo „umřít a nechat umřít“ – jak napsal Claudio Magris v Dunaji. Nepomáhají ani vlající prapory u budovy OSN v New Yorku či v Bruselu, protože – jak napsal Zdeněk Veselovský v doslovu ke knize 8 smrtelných hříchů - „*když vlají prapory, tak je rozum ... v troubě*“.

Náš svět, který je nejen „mešuge“, ale který znovu a znovu hledá svoji budoucnost, je střetem utopického myšlení, tj. představ o minulém ideálu – s představami monopolního zvládnutí (to manage) světa nějakými centry moci a představ neomezené, ničím neregulované svobody. A jsou tu další střety – náboženské, rasové, etnické a kulturní. Jde také o střet etik, různých hodnotovýchází, spojených s odpovědností – nikoli však fiktivní odpovědností, ale skutečné. Znovu a znovu jde o etiku, která se stala Schweitzerovým nikoli jen teoretickým zájmem, ale životním posláním, skutkem. Etika není, jak si mnozí ještě stále myslí, odnoží nebo jen součástí filozofie, etika je hodnotovouází všeho, je nad filozofii, i vedle filozofie, i součástí filozofie. V tom je totiž to hledání, hledání typické pro Alberta Schweitzera, který našel onu cestu k lidem v praxi, nikoli jen v teorii. To pochopilo mnoho zcela bezejmenných, sdělovacích prostředků neoslavovaných, skromných lidí, kteří dnes uskutečňují myšlenky Alberta Schweitzera. **Cest k překonávání naší bezmoci** vůči dnešnímu světu je mnoho: Jednou z nich je činnost Etického fóra České republiky, vycházející ze základu pro budoucnost, tedy z výchovy dětí ke slušnosti v praxi, vzdělávání učitelů, podnikatelů a v dalších sférách (např. i ve vězeňské službě); významnou cestou je soustavný růst vzdělání – růst spojený nikoli s „fachidiotiz-

mem“, ale s vědomím souvislostí techniky, ekonomiky, netele-
vizní ekologie, na bázi komunikace pro lidi a s lidmi. Další
cestou je aktivní odporování „blbosti“, „vulgarity“, negativní
manipulace největší velmocí – sdělovacími prostředky.
Odporování je možné velmi snadno podpořit snižováním „sle-
dovanosti“ té hrůzy, která se na nás řítí ze sdělovacích pro-
středků, všech médií. Největší zbraní při prosazování myšlenek
a díla Alberta Schweitzera je ovšem osobní příklad s vědomím,
že jsem občanem, který má odpovědnost nejen vůči sobě, ale
odpovídá také za to, jak to u nás vypadá. Občana, který dává
přednost „síle argumentů“ před „argumentem síly“.

Samozřejmě – v každodenním shonu a v bitvách o „chléb vez-
dejší“ – nelze zapomínat na velikou morální zbraň, kterou máme –
tou je humor nikoli tzv. „bavičů“, ale – řečeno s Karlem Čapkem –
humor, který nás přibližuje pravdě! Karel Kosík kritizoval humor
spojený s ukázkami reklamních „thymolinových“ zubů, ono „Keep
smiling!“ – nám jde o lidský úsměv, se kterým jde mnohé lépe!

S námi se jistě dnes usmívá i Albert Schweitzer a mnoho dalších
Albertů Schweitzerů, aniž by možná znali či věděli, že doktor
Schweitzer někdy existoval. To jen dokazuje, že **vzdělání a mrav-**

nost nejsou v přímé korelaci. Dokazuje to, že mnoho lidí i velmi
vzdělaných jsou nemravové, a naopak, mnoho lidí nikoli příliš
vzdělaných a ani neobdařených mnoha tituly zpředu i vzadu, jsou
příkladem mravnosti. Albert Schweitzer byl tím velkým člověkem,
v němž se spojovalo vzdělání a mravnost v harmonii. Proto jeho
odkaz nesmí zaniknout a jeho příklad, uváděný v nejrůznějších
povoláních a posláních každodennosti našeho konání, je cestou
plnění jeho odkazu. Proto musíme *in concreto* nosit jeho myšlenky
a činy znovu a znovu do dnešního pralesa nemravností a nevzděla-
nosti, hlouposti – nikoli snad ve světě – na to nemáme síly ani pro-
středky, ale v našem malinkém okolí! Každý si může vybudovat
„malé Lambaréné“! Je třeba si opakovat, že etika či slušnost není
povídání, etika, a tedy slušnost je čin! Slušnost není moralizování
nad neslušností – pan profesor Goldstücker by mě nyní přátelsky
pokáral slovy „kritika moralizování je také moralizování!“.

Není to jednoduché ...

*doc. ing. Max Fischel, CSc.
252 06 Davle, Měchenická 252
e-mail: fischel@razdva.cz*

KNIHY

Teplan, V., Horáčková, M., Běrová, E. et al.: INFEKCE LEDVIN A MOČOVÝCH CEST V DOSPĚLÉM A DĚTSKÉM VĚKU

*Praha, Grada Publishing, 2004, 295 s., cena
280 Kč. ISBN 80-2470566-4.*

V nakladatelství Grada nedávno vyšla publika-
ce „Infekce ledvin a močových cest v dospělém
a dětském věku“ autorů V. Teplan, M. Horáčková,
E. Běrová, J. Janda a dalších pěti spoluautorů. Je
věnována stále aktuální problematice současné
medicíny. Je rozdělena do 12 kapitol, má celkem
252 stran včetně podrobného rejstříku a seznamu
použitých zkratek a šest stran obrazových příloh.

Monografie se problematikou infekcí močových
cest zabývá v komplexní šíři od patogeneze, epide-

miologie přes diagnostiku až k léčbě a zahrnuje
například i detailní posuzování funkce ledvin, dáv-
kování antibiotiky, dietní režimy při infekci moč-
ových cest aj. V kapitole o mikrobiologických
aspektech patogeneze infekcí močových cest čtená-
ře nepochybně zaujme například pasáž o faktorech
virulence některých uropatogenních bakteriálních
kmenů a interakce s obrannými mechanismy hosti-
tele, v kapitole o posuzování funkce ledvin to pak
je například stanovení sérových koncentrací cysta-
tinu jako ukazatele glomerulární filtrace atd.

Za velmi zdařilou a pro praxi užitečnou pova-
žují tabulkovou úpravu číselných údajů, což
detailně zpracovaný text zpřehledňuje a umož-
ňuje rychlou orientaci v publikaci a snadné nale-
zení potřebných informací (např. léčba pyelone-
fritidy, akutní cystitidy, uretritidy aj.).

Interdisciplinární výběr spoluautorů předurčil
nejen tematické rozdělení na infekce močových
cest u dospělých, u dětí, u rizikových nemoc-
ných, u urologických nemocných, pacientů
v chronické renální insuficienci a v dialyzačně-
transplantačním programu, ale zároveň tím je
zaručeno široké spektrum čtenářů – odborníků
různých oborů medicíny.

Seznamy recentní literatury za každou velkou
kapitolou jsou dokladem uvážlivé citační selekce
a sečtělosti jednotlivých autorů.

**Nelze jinak, než Teplanovu publikaci doporu-
čit do knihovny nejen nefrologů či urologů,
ale všech dalších příbuzných oborů.**

*Tomáš Hanuš
128 08 Praha 2, Ke Karlovu 6*

Hlúbik, P., Opltová L.: VITAMINY

*Praha, Grada Publishing, 2004, 232 s., cena
340 Kč. ISBN 80-247-0373-4.*

Kniha je přehlednou prací o vitamínech
v 19. kapitolách. První čtyři kapitoly jsou věno-
vány vitamínům rozpustným v tucích, tedy vita-
mínům A, D, E, K. Následujících devět kapitol
se detailně zabývá problematikou ve vodě roz-
pustných vitamínů, vitamínů skupiny B, kyseliny
listové a pantotenové, kyseliny nikotinové
a jejího amidu, biotinu a vitamínu C. Každá
kapitola popisuje obsah jednotlivých vitamínů
v potravinách, doporučený příjem vitamínů,
hodnocení nutričního stavu a fyziologické
a metabolické aspekty jednotlivých vitamínů.
Textovou a tabelární formou jsou podány infor-
mace o obsahu jednotlivých vitamínů v různých
druzích potravin. Následuje užitečná a praktic-
ká 14. kapitola o ztrátě vitamínů při zpracování
potravin. V následujících kapitolách publikace

je věnována pozornost vitamínům ve vztahu
k metabolickým onemocněním, k anémii a vita-
mínům v intenzivní péči. Je diskutována úloha
antioxidačních látek a na řadě výsledků klinic-
kých studií je kriticky zkoumán jejich skutečný
efekt v primární i sekundární prevenci kardio-
vaskulárních nemocí. Podrobně je analyzován
vliv antioxidačních vitamínů na reaktivní formy
kyslíku u reperfučních procesů v myokardu.
Dále monografie přináší recentní informace
o často diskutovaném vztahu kyseliny listové,
hyperhomocysteinémie a riziku kardiovaskulár-
ních chorob. Fakta prezentovaná v monografii
se opírají o výsledky řady citovaných studií.
Zajímavá je i kapitola o vitamínech v prevenci
nádorového onemocnění, je rozebírána úloha
jednotlivých vitamínů, A, E, D, C a kyseliny
listové ve snižování rizika zhoubného nádoro-
vého bujení. Závěrečná kapitola pojednává
o somatickém vyšetření a hodnocení saturace
organizmu vitamíny. Práce poukazuje na
nezbytnost vitamínů v potravě pro správný prů-
běh fyziologických procesů v organizmu

a nezbytnost vitamínů pro korekci řady patolo-
gických stavů. Monografie opravuje některá
přehnaná očekávání z nedávné minulosti,
pokud jde o terapii kardiovaskulárních nemocí
či onkologických chorob vitamíny. Práce záro-
veň upozorňuje na možná rizika neodborné nea-
dekvátní suplementace.

Kniha obsahuje chemické vzorce vitamínů
a rovněž celou řadu tabulek doplňujících a zpře-
hledňujících témata, ke kterým se vztahují.

**Monografie je psána čtivým, srozumitel-
ným způsobem a zpřístupňuje celou řadu
recentních poznatků. Práce je svým zaměře-
ním ryze interdisciplinární a popisovaná pro-
blematika může oslovit internisty, praktické
lékaře, nutricionisty, pracovníky metabolick-
kých jednotek, pediatry, onkology. Rovněž
může zaujmout fyziology, biochemiky, pre-
graduální studenty, případně dietní sestry
i zvědavé zájemce z řad laiků.**

*Oldřich Louthan
128 00 Praha 2, U Nemocnice 2*

DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK

Několik poznámek o příspěvcích lékařů do odborného tisku

Tato úvaha nechce být výtkou těm lékařům, kteří ještě nikdy nic odborného nenapsali ani napomenutím těch druhých, kteří sice občas něco napíší, ale je to třeba méně dokonalé a musí to být redakčně upravováno. Redakční úprava rukopisu není cenzurou, ale zdokonalením myšlenkového vyjádření autora, a každý redaktor na ni má právo.

Jsem vedoucím redaktorem celostátního odborného časopisu českých a slovenských chirurgů „Rozhledy v chirurgii“, do něhož přispívám se svými spolupracovníky z České chirurgické společnosti již 45 let. Dovolím si uvést několik poznatků o našich autorech a bude dobře, jestliže si kolegové tyto připomínky zapamatují a budou se doporučeními redakčních rad v budoucnu řídit. Mám zato, že se tím zkulturní náš písemný projev a že pomůžeme vedoucím redaktorům 25 současně vydávaných lékařských periodik v ČSL JEP pozvednout jejich odbornou úroveň na hladinu běžnou v Evropě.

První a myslím, že nejdůležitější postřeh, který ze své práce mám, je, že mnoho lékařů si málo věří a netroufá si prezentovat v tisku své – někdy bohaté a cenné zkušenosti, které nashromáždili za léta svého působení a které by mohly pomoci jiným lékařům v praxi. Je to velká škoda. Pokud kolegové své zkušenosti nezveřejní, zapadnou spolu s jejich ukončenou léčebnou činností a česká medicína bude ochuzena o to cenné, co zde bylo vymyšleno, odzkoušeno a po léta úspěšně užíváno. Jako návod k nápravě vidím to, že starší a zkušenější kolegové a především všichni učitelé medicíny by těm nesmělým lékařům měli dodávat publikační odvahy a pomáhat jim při formulaci jejich myšlenek, při sepisování zkušeností a měli by je motivovat k písemnému vyjadřování i tehdy, jestliže dotyční lékaři neaspírují na vědecké hodnoty a nesnaží se prosazovat se ve vědecké práci.

Druhým a podle mého soudu rovněž důležitým postřehem z redakční práce je poznatek, že naši lékaři poměrně málo čtou české, hlavně starší práce a málokdy je ve svých příspěvcích citují. Dnes je běžné, že se čte především nejnovější především angloamerická literatura a cituje se z ní. Podstatně méně je citováno písemnictví německé, francouzské, ruské, italské a španělské – třebaže většina zahraničních medicínských žurnálů přináší i anglické souhrny pro lékaře, kteří neznají příslušný národní jazyk. Je logické, že nejsou-li v domácích pracích citováni čeští autoři, neobjevují se jejich jména ani v publikacích anglicky psaných, a to nejen v těch, které se převážně čtou, ale ani v časopisech švédských, kanadských, japonských nebo čínských. Nápravou tohoto stavu budí vzájemná citovanost domácích autorů i v české literatuře a nutně v publikacích našich autorů posílaných k otištění do zahraničí. Tím, že naši lékaři opomíjejí české práce z konce 20. století, si lze vysvětlit, že objevují někdy již dávno objevené a publikují občas mylně své nálezy jako prioritní, ačkoli dávno před nimi jiní čeští lékaři totéž již popsali.

Zvláštní pohled a rozdílné názory můžeme mít na tzv. impaktované časopisy. Uvádění počtu publikací v impaktovaných časopisech by podle mého názoru nemělo být jediným kritériem pro hodnocení lékařovy schopnosti k vědecké a pedagogické práci. Na druhé straně je to ale jedna z cest k tiskové propagaci dobré domácí medicíny a je to i způsob, jak se o našich odborných pisatelích dovídají lékaři v zahraničí.

Akademičtí funkcionáři by si měli stejně vážit i dobrých publikací domácích autorů v recenzovaných českých lékařských časopisech, neboť v nich se odráží domácí pokrok medicínské vědy a snaha pisatelů o propagaci dobré diagnostiky a léčebné praxe ve vlastní zemi. Vydáváme české odborné časopisy především proto, abychom informovali naše lékaře o medicínských novinkách, a je úkolem redakčních rad, aby garantovaly dobrou úroveň uveřejňovaných prací, aby zavedly recenzní řízení, postaraly se o strukturované souhrny v mezinárodních jazycích, dbaly na grafickou stránku, jazykovou čistotu a korekci a aby ekonomickým počínáním umožnily větší čtivost domácích časopisů.

Dalším mým poznatkem je zjištění, že se málo dbá na redakční pokyny o formálním vybavení zasilaných příspěvků. Zatímco v zahraničí existují nepodkročitelné normy, které musí každý lékař splnit, chce-li něco v lékařském tisku publikovat, panuje u nás doma přesvědčení, že si redaktoři vymýšlejí a autory jen šikanují. Kupříkladu v Anglii nebo ve Švýcarsku se nikdo s autorem, který nerespektuje časopisem určená publikační kritéria vůbec nebaví. U nás se bohužel musí nejméně čtvrtina odborných příspěvků autorům vracet, protože si před jejich odesláním do redakcí ani nepřečtou pokyny pro autory, které u každého konkrétního časopisu přesně stanovují, jak se mají příspěvky upravit. Upozornění redakcí na citace domácích autorů o shodné problematice v českém písemnictví se jen málo respektují, a to s odvoláním na časový odstup, který je leckdy považován za rozhodující. Je to velká škoda pro vytváření obrazu o stavu naší medicíny v zahraničí. Její úroveň byla půl století limitována jen omezenými mezinárodními styky s ekonomickou neschopností vybavit domácí pracoviště moderní diagnostickou a spotřební technikou.

Ve většině medicínských oborů dokázali naši lékaři i přes zjevné překážky udržet se světem krok, o němž se bohužel málo a někdy ještě nesprávně píše. Nelze svádět vinu jen na to, že jsme v minulosti mnohé nepochopili, ale je třeba i uvést, že nyní, když můžeme, často nechceme, a to buď z pohodlnosti anebo někdy i trochu ze závisti k předchůdcům, které již pro jejich vyšší věk neuznáváme, protože mají odlišné názory. I příští generace tu dnešní generaci za pár let překoná a situace se bude zákonitě opakovat. Nebojme se přiznat, že jistý počet českých lékařů před časem něco originálního vymyslel, klinicky či v laboratoři vyzkoušel, a pokud s tím neuspěl, nemuselo to být vždy jeho odbornou neschopností nebo malým úsilím. Jak všichni dobře víme, doba se mění a s ní se mění i podmínky pro vědeckou práci. Ve svobodné zemi jsou tyto podmínky nepochybně lepší než v socialistickém státě, a je-li český lékař poctivý, musí si v duchu přiznat, že měl-li dříve dobrou příležitost k vědecké práci, protože zrovna vyhovoval socialistickému managementu, má ji nyní mnohem lepší, a bylo-li mu ve vědecké práci jakkoli bráněno, bylo to částečně i proto, že v sobě nenašel sílu, kterou by své okolí přesvědčil o tom, že to myslí s vědou vážně.

prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.

Chirurgická klinika ÚVN

169 02 Praha 6, U Vojenské nemocnice 1/1200

DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK

Příspěvek k diskuzi o praktickém lékařství a lékařských fakultách

Především sdílím s dr. P. Jeriem (Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 792) potěšení, že obor praktické lékařství a jeho role v akademickém světě jsou námětem diskuze i na stránkách prestižního časopisu, s čtenáři napříč celým spektrem medicíny. Rád bych využil této příležitosti a na některé poznámky, uvedené v komentářích dr. J. Ulricha (Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 873) a dr. P. Jerieho, bych zareagoval. Mám totiž pocit, že oba autoři přistupují k praktickému lékařství jako akademické a vědecké disciplíně velmi shovívavě. Naštěstí na rozdíl od děkana lékařské fakulty, na které působí i Ústav všeobecného lékařství, kde pracuji, a kterého myšlenky a vize konvenují našim ambicím. Jako praktický lékař nemohu sledovat podrobně odborný ani „politický“ vývoj ve všech oborech a stejně tak nemohu to samé předpokládat v případech specialistů oboru vnitřního lékařství. Dovolte abych některé úvahy upřesnil a doplnil.

Podle současné definice organizace WONCA Region Europe (World Organization of National Colleges and Academies) je praktické/rodinné lékařství klinickou specializací orientovanou na primární péči a zároveň akademickou a vědeckou disciplínou, se svou vlastní náplní vzdělávání, výzkumem, svými důkazy a klinickými aktivitami.

V současné době je prakticky ve všech vyspělých zemích světa praktické/rodinné lékařství respektovanou akademickou disciplínou s vlastní teorií, pedagogickým a vědecko-výzkumným zadáním. Podrobnější rozbor současné situace v zahraničí i v České republice jsem uvedl v článku Všeobecné lékařství jako akademický obor (Čas. Lék. čes., 2003, 142, s. 691-693). Na stejném místě jsem také zdůvodňoval nezastupitelnost výzkumu z všeobecných praxí.

Praktičtí lékaři mají své mezinárodní konference, kde prezentují výsledky svých prací, stejně jako jiné vědní obory. Autoři by mohli otevřít např. *Family Medicine, European Journal of General Practice* nebo *Scandinavian Journal of Primary Care*, aby našli to, o čem píše prof. Š. Svačina. Stejně tak v celé řadě publikací v impaktovaných časopisech jsou citace prací z primární péče. Každý odpovědný autor, který oslovuje praktické lékaře, by měl hledat zdroje ve studiích z primární péče, zejména z oblasti epidemiologie a léčby chorob s vysokou prevalencí, symptomatologie závažných chorob, péče o pacienty s chronickým onemocněním, chování populace ve zdraví a nemoci, z oblasti prevence a podpory zdraví, hodnocení a ovlivňování individuálních rizik, sledování zdravotně-sociálních aspektů péče a posuzování kvality života individuálního pacienta.

I v České republice se situace mění. Na letošní konferenci Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP v Karlových Varech bylo předneseno 15 původních sdělení praktických lékařů. Když se podíváte na bibliografii kolegů z Ústavu všeobecného lékařství 1. lékařské fakulty (Bohumil Seifert, Jaroslava Laňková, Jana

Vojtíšková, Otto Herber) nebo kolegů z Hradce či Brna, budete překvapeni. Problém je v tom, že praktičtí lékaři mají velmi obtížný přístup k postgraduálnímu studiu, které není nastaveno na problematiku primární péče. Víte dobře, že potřeba dobře hodnocených prací a citací je to, co vede vědecky zaměřené lékaře a hlavně doktorandy k publikační činnosti. Přitom právě postgraduální studenti praktického lékařství na zahraničních univerzitách jsou ti, co nejvíce posouvají obor z hlediska jeho expertízy. Na druhou stranu největší možnost oslovit kolegy mají čeští publikující praktici v nejčtenějších periodících, které nejsou zařazeny do sledování.

Autoři si nevyložili správně větu o **úloze nemocnic a odborníků ve výuce praktického lékaře**. Samozřejmě, že jasně definovaná část přípravy každého lékaře, připravujícího se na samostatnou praxi, musí proběhnout pod vedením specialistů v nemocnici. Příprava by měla být dále zaměřená na získání znalostí a dovedností, vyjmenovaných v cílech předatestační přípravy spíše než na splnění počtu dní strávených na tom či onom pracovišti, jak je tomu dnes. Dominantní část předatestační přípravy musí, stejně jako je tomu v historických zemích EU, proběhnout pod vedením praktického lékaře – akreditovaného školitele, za metodické podpory akreditovaného vzdělávacího centra praktického lékařství. Neumím si představit žádného jiného odborníka, který by mohl vést přípravu lékařů v tak specifickém oboru, jakým je praktické lékařství. O nutnosti celoživotního vzdělávání praktických lékařů není pochyb.

Pokud dr. J. Ulrich volá po harmonickém souladu praxe a terénu, pak jsem pro všemi deseti. Ale zatímco znám řadu praktiků, kteří za svými pacienty do nemocnice chodí a oddělení spádových nemocnic navštěvují, neznám specialistu (nemluvím o svých přátelích), který by aktivně zavítal do všeobecné praxe. Proto je v zájmu českého lékařství i našich společných pacientů, aby všichni lékaři, ať už plánují kariéru klinickou nebo teoretickou, prošli ordinací praktického lékaře a nahlédli na poskytování lékařské péče z jeho perspektivy. To jeden z cílů, který se snaží naše pracoviště naplnit již v pregraduálním studiu lékařství.

Pro vývoj kupředu **nestačí, aby každý dělal, co má**. Stejně jako se před 15 lety zvedli ze židlí ordinace kolegové, aby zajistili praktickému lékařství profesionální pozici (Sdružení praktických lékařů ČR), a pak ti, kteří chtěli pozvednout úroveň vzdělávání a odborné emancipace oboru (Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP), tak se zvedají ti, kteří chtějí zajistit oboru prestiž akademickou. Stejně jako vnitřní lékařství, chirurgie a další obory potřebuje praktické lékařství svou teorii a vize. Na tu v každodenní praxi nemá čas ani lékař ve spádové nemocnici ani praktický lékař.

MUDr. Bohumil Seifert
Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK
128 08 Praha 2, Albertov 7
e-mail: bohumil.seifert@lf1.cuni.cz

12. mezinárodní imunologický kongres a 4. výroční konference FOCIS

(Montreal, 18.–23. července 2004)

Vzájemně propojené akce 12. imunologický kongres a 4. výroční konference FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) probíhaly v kanadském Montreалу v době od 18. do 23. července 2004. Hned v úvodu lze říci, že Montreal vytvořil pro tuto akci opravdu důstojný rámec, takže i u těch nejnáročnějších účastníků bylo naplněno očekávání. To se týkalo nejen vědeckých poznatků, ale i společenských aktivit.

Nejprve strohé konstatování. Kongresu se účastnilo kolem 8000 účastníků z 53 zemí. Vědecký program byl rozčleněn do vzdělávacích přednášek, hlavních symposií, minisymposií, do 8 klíčových přednášek a čtyř hlavních přednášek pozvaných řečníků. Dále probíhaly vzdělávací firemní přednášky a bylo vystaveno zhruba až 5000 nástěnkových sdělení. Pro účastníky bylo připraveno i 180 firemních stánků.

Vlastní kongres byl oficiálně zahájen 17. července 2004 v 17 hodin v montrealském kongresovém centru. Po úvodních slovech předsedy organizačního výboru P. Talbota a prezidenta mezinárodních imunologických společností P. Marracka vystoupil s uvítacím projevem – jako prezident kongresu – prof. Emil Skamene.

Odborný program prvního dne imunologického kongresu byl rozvržen na část dopolední a na část odpolední. V dopolední části nejdříve někteří účastníci vyvěsili postery a potom probíhala firemní symposia a hlavní symposia pozvaných řečníků. Odpolední program byl rozvržen do dvou částí.

V první části probíhaly čtyři hlavní firemní přednášky na téma: „Od laboratoře do kliniky“, nová éra v léčbě nemocných, rozpustné proteinové biomarkery (cytokiny, endokrinní hormony) a od základních věd ke klinickým možnostem. V odpolední části probíhalo současně 25 minisymposií. Tento scénář rozvržení odborného programu byl až na malé změny vlastně charakteristický i pro další tři dny tohoto imunologického kongresu. Na závěr prvního dne se ujal slova A. McMichal, který v Novartis Immunology Award Ceremony udělil tuto cenu za rok 2003 třem vědcům. Druhý den imunologického kongresu začal nejprve vyvěšením nástěnkových sdělení a k nim návazným diskuzím. Nástěnkových sdělení bylo zhruba každý den vystaveno 1000. Potom následovala hlavní symposia a také pokračovala minisymposia. Ze společenských akcí na závěr tohoto dne byl v katedrále Notre-Dame Basillica uspořádán koncert.

Středeční program začal pěti současně probíhajícími přednáškami, které navazovaly na nástěnková sdělení. Přednášky byly zaměřeny na nové přístupy v objevování epitopů a imunitní monitorování, pozitivní magnetickou buněčnou separaci, průtokovou cytometrii, inhibitory u hereditárního angioedemu a na monitorování proteinové purifikace a exprese za použití hmotnostního spektrometru.

Hlavní symposia se týkala reakcí v germinálních centrech při imunitní odpovědi, aktivace lymfocytů, komplementu a Fc receptorů v imunitě, signální transdukce u lymfocytů T buněčných subpopulací u imunitní odpovědi, struktury a funkce MHC-TCR interakcí, imunitní odpovědi a vývoje vakcín.

Předmětem hlavního symposia byly pleiotropní cytokiny u zánětlivých chorob. Pět firemních přednášek bylo zaměřeno na klinickou diagnózu autoimunitních chorob, na měření imunitní odpovědi, na rezonanci, informační systém a na komerční dopady virologického výzkumu. Vědecký program dále pokračoval 24 minisymposií, kde byly probírána aktuální imunologická témata současné medicíny.

Velmi sympatické pro české účastníky byl neformální večer na české ambasádě. Tohoto přátelského setkání se osobně účastnil i profesor E. Skamene s paní a vzájemně byly předány komplementy. Na profesora

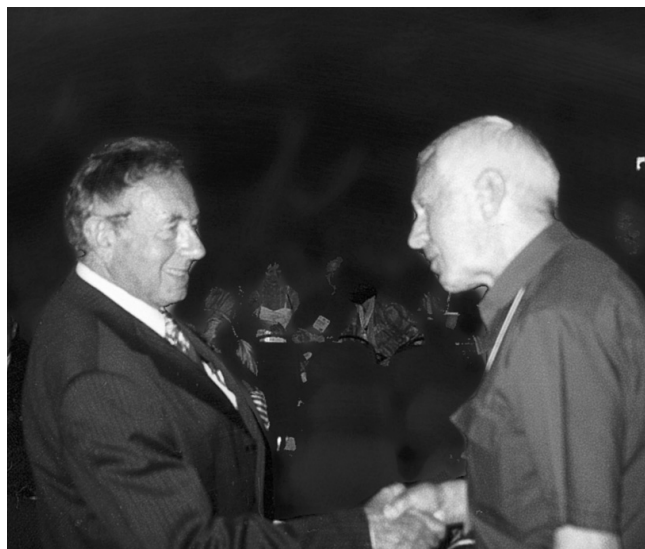
E. Skamene může být náš intelektuální národ opravdu hrdý, protože dosáhl v zahraničí toho, o čem se muselo mnoha vědcům pouze zdát. Být prezidentem takového kongresu to opravdu je vysoké ocenění. Mnoho našich účastníků konstatovalo, že profesor Skamene by nikdy takového ocenění v naší zemi nemohl dosáhnout. V tomto duchu byly i oceněny jeho zásluhy.

Vědecký program čtvrtého dne začal diskuzí k nástěnkovým sdělením, na které navazovaly firemní přednášky a hlavní symposia, která pokrývala otázky imunologického rozpoznávání, časný lymfocytární vývoj, NK buňky a jejich receptory, vrozenou imunitu, genetickou náchylnost k imunologickým defektům a adhezivní molekuly v imunitě. Velmi zajímavá byla polední přednáška na téma „Impact genomiky do imunologie“ za předsednictví prof. Skameneho. Zde byla podána detailnější informace o analýze a polymorfismu lidského genomu. Odpolední přednášky byly vymezeny jako firemní symposia a minisymposia. Večer se účastníci přesunuli do Bell centre, domova hokejového týmu Montreal Canadiens, kde předváděli různí umělci sportovní umělecký program.

Poslední páteční den kongresu začal pro účastníky zcela atypicky. Byl zorganizován ranní běh, spojený se snídaní v Mont Royal Park a o hodinu a půl později již v kongresovém centru probíhaly přednášky hlavních symposií a minisymposia.

Závěrečným ceremoniálem, kde znovu vystoupil profesor Emil Skamene, byl zakončen tento velmi úspěšný imunologický kongres. Good By Montreal! Byla dána vize dalšímu kongresu v Riu de Jaineru. Hello Brazil 2007.

*Dr. Kristián Koubek, DrSc.
ÚHKT – klinické oddělení
Praha 2, U Nemocnice 1
e-mail: koubek@uhkt.cz*



Prezident 12. mezinárodního imunologického kongresu prof. Emil Skamene (vlevo) se zdraví před zahájením kongresu s prof. MUDr. Ivo Hánou.

Evropské lékařské společnosti a kontrola tabáku

(Edinburgh, UK, 21.–23. října 2004)

Konferenci stovky evropských lékařů „European Medical Associations: Capacity Building for Tobacco Control“ hostila British Medical Association (BMA), respektive její Tobacco Control Resource Center (TCRC). TCRC bylo založeno 1997 Evropským fórem lékařských společností a WHO. Ačkoli je zaměřeno primárně na evropské lékaře, jeho působnost je celosvětová. Finančně jej podporuje Evropská komise, BMA, národní lékařské společnosti a WHO. Evropské lékařské společnosti, partneri TCRC, představují 2 miliony lékařů, což je více než 60 % zdravotníků v Evropě. Hlavními aktivitami TCRC je publikování na důkazech založených informací, vzdělávání lékařů a podklady k němu, monitoring kuřáckých návyků lékařů, koordinace mezinárodních iniciativ a podpora politiky WHO v kontrole tabáku. Při Evropském fóru lékařských společností pracuje Tobacco Action Group. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) má po mnoho let velmi intenzivní vazby a spolupráci se všemi výše zmíněnými organizacemi a činnost ČLS JEP v prevenci a kontrole tabáku je jimi ceněna.

Důležité téma je vnímání svobodného rozhodnutí – to je častý argument proti kontrole tabáku. Ale je třeba uvědomit si fakt, že kontrola tabáku nemá omezit svobodu kouřit, ale svobodu tabákového průmyslu udělat populaci závislou na jeho výrobcích. Je lidské právo zahubit ročně 18 000 lidí v České republice a 5 milionů na světě? Dobrou ilustrací nesvobodného rozhodování kuřáků je fakt, že ve věku 35 a více let je hlavním důvodem kouření (přes 70 %) selhání předchozích pokusů přestat. Tedy, kontrola tabáku nijak nebrání volbě kouřit – ale je potřeba právě proto, aby tato volba mohla být svobodná.

Lapidární konstatování, že „dcery kouří víc než matky“, vyjadřuje současný trend tabákové epidemie v Evropě: Kouří více ženy, hlavně mladé.

Jasná jsou rizika kouření pro jednotlivá onemocnění, např. můžeme zmínit, že mezi kuřáky, kteří po infarktu přestanou kouřit, je mortalita o třetinu nižší než u těch, kteří v kouření pokračují. Tuberkulóza je třikrát častější u kuřáků než nekuřáků. Pokud jde o „ostatní“ nemoci způsobené kouřením, lze obecně říci, že nekuřáci jimi onemocní také – ale o deset let později než kuřáci.

Poměrně jednoduchým a logickým opatřením se zdá zařazení léčby závislosti na tabáku do balíčků standardní léčby řady chronických nemocí – CHOPN, KVO, diabetu atd. Jednoznačné je doporučení proplácet lékařům léčbu závislosti na tabáku a pacientům farmakoterapii. Léky zdvojnásobují úspěšnost, a tedy bez intervence je jejich efekt mnohem menší, než když jsou vázány na intenzivní intervenci, tedy indikovány specialistou na tuto léčbu, což zajistí vázání na recept jako podmínka hrazení.

Zdanění tabákových výrobků jako preventivní medicína, to byl titul jedné z přednášek. Skutečně tak totiž funguje, jak ukazují grafy porovnání spotřeby cigaret a jejich ceny. Tabákový průmysl stále opakuje tři mýty, které nejsou pravdivé: 1. Kuřáci budou kouřit pořád stejně, bez ohledu na cenu. 2. Snížením prodeje cigaret s vyšší daní stát přijde o peníze. 3. Zvýšení daní zvýší pašování cigaret. Spotřeba cigaret jednoznačně klesá se zvýšením jejich ceny a přesto stát vybere víc peněz za méně prodaných dražších cigaret. Příhraniční pašování tvoří jen malou část, více než polovina je organizovaná samotnými výrobci. V roce 2004 například nabídl Philips Morris Evropské unii miliardu euro za to, že nebude pátrat po podílu této firmy na pašování cigaret v EU. Pašování je nejvyšší na jihu Evropy, kde jsou cigarety nejlevnější – důvodem není cena, ale malá kontrola prodeje (pouliční a stánkový prodej atd.).

V zemích EU se předpokládá přijetí zákazu kouření ve všech uzavřených veřejných prostorách do pěti let. Populárním příkladem je Irsko, kde tento zákaz platí od března letošního roku. V této zemi, kde kouří 33 % dospělé populace, je pro nekuřácké veřejné prostory přes 70 % kuřáků. Pokud jde o ekonomický dopad, je brzo jej posuzovat – ale zatím se uka-

zuje, že prodej klesl o 7–9 %. Ovšem je třeba připomenout, že 3 týdny po zákazu kouření v restauracích se zvedly ceny alkoholu v Irsku o 15 %. Z dlouhodobých analýz v ostatních zemích (např. 7 států a téměř 300 měst v USA) naopak jasně vychází zvýšení profitu v nekuřáckých restauracích. Na irský výsledek si musíme počkat alespoň do jara. Součástí irské kampaně byly konference o vlivu pasivního kouření na zdraví – rakovina plic, infarkty, mrtvice, astma, CHOPN, poškozování plodu, syndrom náhlého úmrtí dítěte. Také odborná analýza ventilace ukázala, že rychlost proudění vzduchu by se musela rovnat uragánu, aby skutečně odstranila škodliviny ze vzduchu. Byla zdůrazňována ochrana zdraví zaměstnanců restaurací.

Zástupci WHO referovali o procesu přijímání Rámcové dohody o kontrole tabáku – zatím ji ratifikovalo 33 zemí, právě během konání konferencí Francie.

Impresivní bylo setkání se dvěma významnými muži, kteří stáli na začátku kontroly tabáku či vůbec poznání, že kouření způsobuje nemoci a smrt, shodou okolností oba letos 92letí. První byl Sir Richard Doll, autor první publikace na světě, prokazující v roce 1950 souvislost kouření a rakoviny plic. Ačkoli okruh redakce se domníval, že tato publikace vzbudí obrovský rozruch a zájem, po zveřejnění nenásledovala žádná reakce, nikdo si článku nevšiml a dokonce mu většina kolegů vůbec nevěřila a oponovali: „Rakovina plic přece nemůže být způsobená kouřením, já ji viděl i u jednoho nekuřáka“. Doll ale mluvil o své unikátní studii padesátiletého sledování britských lékařů (1951–2001). Z původních 34 000 žilo po padesáti letech necelých 6000 a mezi nimi bylo jen 134 kuřáků. Pravděpodobnost dožití se věku 70–90 let se za padesát let zvýšila z 12 na 33 % u nekuřáků, ale naopak klesla z 10 na 7 % u kuřáků. Druhým dvaadvadesátiletým doyenem kontroly tabáku byl Sir John Crofton, pneumolog, průkopník vzdělávání lékařů a mediků v prevenci a léčbě závislosti na tabáku. Oba přednášeli, a to velmi živě a zajímavě, za hrobového ticha a úcty publika.

Světový den bez tabáku WHO 2005 (31. 5.) má velmi vítané téma: Zdravotníci a kontrola tabáku (Health Professionals and Tobacco Control). Nabízí se řada aktivit, které podpoří Česká lékařská společnost JEP, Česká komise European Medical Association Smoking or Health, Česká koalice proti tabáku a jistě i mnohé další. Cíle jsou přehledně vyjádřeny v prohlášení přijaté na setkání lékařských společností a WHO v lednu 2004 – viz český překlad (též na www.cls.cz nebo www.dokurte.cz). ČLS JEP patřila mezi lékařské společnosti, které ji hned v lednu podpořily.

ZÁSADY KONTROLY TABÁKU PRO PROFESNÍ ORGANIZACE LÉKAŘŮ A DALŠÍCH ZDRAVOTNÍKŮ

Preamble: V rámci aktivního podílu na snížení spotřeby tabáku a začlevení kontroly tabáku do zdravotních systémů na lokální, národní i globální úrovni mají zdravotnické profesní organizace:

1. Podporovat své členy, aby byli osobním vzorem nekuřáctví a propagovali nekuřáckou kulturu.
2. Sledovat a hodnotit prevalenci kuřáctví ve vlastních řadách a realizovat příslušná opatření.
3. Veškeré akce pořádat jako nekuřácké, nekuřácké mít i vlastní prostory a podporovat v tom i ostatní.
4. Zařadit kontrolu tabáku na všechna relevantní fóra kongresů a konferencí týkajících se zdraví.
5. Stimulovat své členy, aby se ptali svých pacientů a klientů na spotřebu tabákových výrobků a expozici tabákovému kouří a aplikovali doporučené postupy léčby závislosti na tabáku včetně intervence a kontrol.

6. Působit na zdravotní a vzdělávací centra, aby zařadila problematiku tabáku do svých osnov, do systému celoživotního a dalšího vzdělávání.
7. Aktivně se účastnit Světového dne bez tabáku WHO – každoročně 31. května.
8. Nepřijmout žádnou formu podpory tabákového průmyslu – finanční nebo jakoukoli jinou, ani neinvestovat do tabákového průmyslu, a to jak organizace, tak jejich členové.
9. Zajistit, aby každá organizace měla jasně formulované zásady zakazující komerční nebo jakýkoli jiný vztah s partnery, kteří jsou jakkoli zainteresováni v tabákovém průmyslu (prohlášení o zájmech).
10. Zakázat prodej a propagaci tabákových výrobků ve svých prostorách.
11. Aktivně podporovat vládu v podepsání, ratifikaci a implementaci FCTC.
12. Věnovat na kontrolu tabáku finanční i jiné prostředky včetně určitých prostředků na implementaci této rezoluce.
13. Účastnit se aktivit na kontrolu tabáku v rámci spolupráce zdravotnických profesních organizací.
14. Podporovat vznik nekuřáckých veřejných prostor.

Přijato v Ženevě na setkání WHO „Zdravotnické profesní organizace a kontrola tabáku“ 28.-30. ledna 2004.

Zkratky

- BMA – British Medical Association
 ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jan Evangelisty Purkyně
 EU – Evropská unie
 CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
 KVO – kardiovaskulární onemocnění
 TCRC – Tobacco Control Resource Center
 WHO – World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

MUDr. Eva Králíková, CSc.

Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku při ČLS JEP

*Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN
 128 00 Praha 2, Studničkova 7
 e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz*

ZPRÁVY

VYBRANÉ KURZY A STÁŽE IPVZ 1. POLOLETÍ 2005

Kabinet metodiky vzdělávání

*IPVZ, Ruská 85, 100 05 Praha 10
 Vedoucí: PhDr. Jana Krejčíková
 tel.: 271 019 293, 271 019 280, fax: 271 734 822
 e-mail: metodika@ipvz.cz*

330001 Kurz – Metodika výuky výchovy ke zdraví

Určeno pro pedagogy zdravotnických škol.
 Program: Inovační kurz s ohledem na nové osnovy předmětu výchova ke zdraví v rámci začlenění do EU.
 Vedoucí: PhDr. J. Radová
 Místo konání: Praha 4, Budějovická 15
 Předpokládaná cena: 500 Kč
25. 2. 2005

330002 Seminář – Vzdělávání ve zdravotnictví

Určeno pro pracovníky zabývající se organizací vzdělávání ve zdravotnictví.
 Program: Personální rozvoj zdravotnických pracovníků. Požadavky na školitele a školení. Personální management. Aktuality IPVZ.
 Vedoucí: PhDr. J. Krejčíková
 Místo konání: Praha 4, Budějovická 15
 Předpokládaná cena: 1000 Kč

(Bez poplatku pro organizátory vzdělávání.)
17.–18. 2. 2005

330003 Kurz – Metodika a prevence léčby závislosti na tabáku

Určeno pro lékaře, farmaceuty a další zdravotnické pracovníky.
 Program: Teorie a praxe současných metod odvykání kouření pro zachování kvality zdraví.
 Vedoucí: PhDr. J. Radová
 Místo konání: Praha 4, Budějovická 15
 Předpokládaná cena: 1000 Kč
21.–22. 4. 2005

330004 Kurz – Typologická diagnóza

Určeno pro lékařské a nelékařské zdravotnické pracovníky, pedagogy.
 Program: Dopady a implementace antropologické biotypologie ve zdravotnictví.
 Vedoucí: PhDr. J. Radová
 Místo konání: Praha 4, Budějovická 15
 Předpokládaná cena: 500 Kč
6. 5. 2005

330005 Seminář – Vzdělávání ve zdravotnictví

Určeno pro pracovníky zabývající se organizací vzdělávání ve zdravotnictví.
 Program: Péče o zdraví populace - aktuální zdravotnické programy. Aktuality IPVZ.
 Vedoucí: PhDr. J. Krejčíková

*Místo konání: Praha 4, Budějovická 15
 Předpokládaná cena: 1000 Kč
 (Bez poplatku pro organizátory vzdělávání.)
2.–3. 6. 2005*

330006 Kurz – Problematika týrání, zneužívání a zanedbávání dětí a mládeže

Určeno pro lékaře, pedagogy a zdravotnické pracovníky.
 Program: Úmluva o právech dítěte, úvod do problematiky týrání, zneužívání a zanedbávání dětí a mládeže, detekce a možnosti intervence, prevence.
 Vedoucí: Mgr. V. Bílková
 Místo konání: Praha 4, Budějovická 15
 Předpokládaná cena: 400 Kč
9. 3. 2005

330007 Kurz – Úvod do e-learningu

Určeno pro lékaře, farmaceuty, pedagogy a zdravotnické pracovníky.
 Program: Úvod do problematiky distančního vzdělávání, možnosti a specifika využití, definice e-learningu, způsoby komunikace, vzdělávací standardy, LMS, elektronické kurzy a jejich specifika, výhody a nevýhody e-learningu.
 Vedoucí: Mgr. V. Bílková
 Místo konání: Praha 4, Budějovická 15
 Předpokládaná cena: 400 Kč
23. 3. 2005

OSOBNÍ ZPRÁVY

**PROF. MUDr. MICHAEL
ASCHERMANN, DrSc.
SLAVÍ 60 LET**

Proslov prof. MUDr. Jana Petráška, DrSc. ze dne 25. listopadu 2004 u příležitosti oslav 60. narozenin prof. MUDr. Michaela Aschermanna, DrSc., přednosty II. interní kliniky I. LF UK a VFV

Spectabilis, pane řediteli, paní doktorko Aschermannová, milý Michaeli, dámy a pánové!

Když mne před časem Michael Aschermann požádal, abych promluvil na této oslavě, trochu mne tím překvapil. Nepředpokládal jsem, že bude chtít, abych hovořil na tomto dvakrát slavnostním shromáždění, a proto jsem se zeptal, proč si vybral právě mne. Odpověděl mi: „Protože jste byl mým učitelem.“

Máme-li chytré dítě, rádi to svádíme na genetiku, u úspěšného jedince připisujeme zásluhu učiteli. Je to vysvětlení lákavé a velmi – velmi příjemné. Vždyť všichni jsme trochu ješitní – a proto i já se k tomu „učitelství“ přihlásím. A nejen to – vztah učitele a žáka si vezmu jako téma této promluvy.

Jak to tedy vlastně začalo?

Michaela Aschermanna jsem poznal v červnu roku 1972. Na III. interní klinice právě skončila přestavba I. patra josefinského traktu. Měla v něm být lůžková báze systému diferencované péče. A pro její jednotku intenzivní péče měli být, na základě konkurzu, přijati noví sekundární lékaři. Jednoho dne mi staniční sestra Věra Moosová přišla říci, že za mnou přišel nějaký mladý lékař, uchází se prý o místo a jde se mi představit. Také neopomněla dodat, že „vypadá moc dobře“. Protože jsem právě telefonoval, nemohl jsem se mu ihned věnovat, ale prohlédl jsem si jej přes prosklenou stěnu. Štíhlý, mladý muž s černými vlnitými vlasy se pomalu procházel vstupní částí řidícího úseku plného otevřených beden, vybalených přístrojů a nejrůznějšího zdravotnického materiálu. Pozorně si prohlížel monitory, dotkl se zelených ventilátorů značky Bird, ale nakonec zůstal stát u stolku s vybalenými sety pro měření intravazálních tlaků, stimulačními elektrodami a kardiologickými katetry. Několik z nich vzal dokonce do ruky a dlouho – dlouho si je zálibně prohlížel. V té době on ještě netušil, že toto gesto předurčuje jeho další profesní orientaci, a já jsem nevěděl, že za chvíli budu jako sekundárního lékaře přijímat budoucího přednostu II. interní kliniky.

Na naší kliniku nastoupil Michael v září 1972. Spolu s doktorkou Jitkou Šimonovou tvořili první lékařské obsazení JIP, kterou jsem vedl. Nepřišel na pracoviště s dlouhou tradicí, se zaběhnutým provozem, s pevným řádem a staršími zkušenými kolegy, od nichž by se mohl učit. Vše tude bylo úplně nové – dokonce i koncepce intenzivní péče byla v té době převratnou novinkou. K zavedení diagnostických a léčebných metod, kterými musí jednotka intenzivní péče disponovat, ale na klinice je nikdo ještě neuměl, museli přispět všichni. Michael se



aktivně přihlásil k invazivním metodám. Měl skvělé učitele: srdeční katetrizaci se učil u doc. Vlastimila Ježka, jednoho z našich předních kardiologů, koronarografii u asistenta Jana Vančury, který ji provedl u nás jako první. Už tenkrát se ukázalo, že v současnosti nemůže mít klinický pracovník jen jednoho učitele. Michael byl obdařen mimořádnou manuální zručností, schopností prostorové orientace i odvahou. Sice jsem jej sám zasvěcoval do zavádění flotujícího stimulačního katétru, ale po čase jsem musel přiznat, že výkon zvládá bravurně a lépe nežli já. V roce 1976 jsem přivezl ze studijního pobytu v NSR moderní biotomy pro transvazální endomyokardiální biopsii. Jeden jsem dal Michaelovi, jeden jsem si nechal. Chodili jsme s nimi na Ústav patologické anatomie tento výkon nacvičovat. Jednou, když jsem se právě odtud vrátil, mi Michael telefonoval ze stimulačního stolu: „Pane docente, asi se na mne budete zlobit, ale já už jsem tu biopsii udělal, když jsem zaváděl kardiostimulaci.“ Nezlobil jsem se – vždyť to byla první transvazální endomyokardiální biopsie v Československu a Michaelovi bylo tenkrát teprve 32 let.

Když přišel na kliniku, měl tři roky po promoci a tři roky zkušeností z práce na lůžkovém oddělení Plicní léčebny na Pleši. Od září roku 1972 zůstal na naší klinice plných 18 let. Převážně pracoval na Jednotce intenzivní péče, která se postupně transformovala v Jednotku koronární, a na oddělení intermediární péče. Přítom denně docházel na angiografickou jednotku našeho rentgenologického oddělení. Na naší klinice získal odbornou erudici v rozsahu celého vnitřního lékařství a rychle složil atestace I. a II. stupně (1972, resp. 1976). Získal však také znalosti, zkušenosti a osvojil si specializované metody z medicíny kritických stavů a z kardiologie, z níž také atestoval (1978). Ta se také stala nejen jeho specializací, ale i celoživotní láskou.

Co vše se Michael ještě naučil?

že anamnéza není jen povinný zápis do statusu nemocného a že existuje s každým nemocným, i když ji nikdo nebude získávat,

že dobrý lékař je osobně angažován na každém jednotlivém nemocném,

a že ani vědecký zájem z něho nemá udělat chladného pozorovatele anatomických a funkč-

ních změn,

že empatický vztah k nemocnému se nedá ani měřit ani vážit a že ani komplikované statistické metody jej nespočítají, že úspěchy intenzivní péče nejsou pouze výsledkem pokročilé techniky, ale také přesné organizace práce, že v medicíně musíme stále něčemu věřit a o něčem pochybovat.

Jaký byl Michael Aschermann žák?

Inteligentní, pracovitý, ctizádostivý, iniciativní. Již jako student se projevoval jako studijní typ. Nepamatuji, že by nesplnil zadaný úkol, že by musel být upomínán. Nepamatuji si, že by za celých 18 let, kdy jsme pracovali spolu (ne vedle sebe!), došlo mezi námi k hádce, nebo že bych jej musel pokárat. U spolupracovníků získal brzy profesní respekt. Zarmoutil mne jen jedinkrát. Když se v roce 1990 rozhodl přejít z naší na II. interní kliniku. Ale uznával jsem důvody této změny. Byla k prospěchu fakulty, nemocnice, nemocných i oboru. A to jsou velmi pádné důvody. V té době však již byl vyhraněnou osobností, již dávno se ze školence stal školitel a ze žáka učitel.

V současné době je Michael Aschermann přednostou kliniky podobně jako byl jeho klinický spolužák, prof. MUDr. František Kölbl, DrSc. A v příštím roce se stane předsedou České kardiologické společnosti a tuto funkci převezme od dalšího klinického spolužáka prof. MUDr. Jaromíra Hradce, CSc. Jsem rád, že na tom pomyslném kariérim žebříku vystoupali moji žáci výš než já sám. Oni ani neví, jakou mi dělají radost! Když poslouchám, co přednášejí, často si říkám: „Asi takhle bych to také řekl.“ A když čtu, co napsali, napadá mne: „Také bych to napsal podobně.“

Dovolte, abych zakončil přáním: Michaeli, přeji Vám hodně zdraví, toho podivného stavu, pro který stále nemáme definici a o který denně bojujeme, zdraví, které samo o sobě není vším, ale vše ostatní je bez něho nicím.

Přeji Vám, abyste byl dlouho živ a dobře se Vám vedlo na zemi a aby Váš život byl štěstím nejen pro Vás, ale i pro jiné.

Úplně nakonec, dovolte, abych Vám, Michaeli, předal osobní dárek. Četl jsem, že dárkem je to, co udělá radost, to, co obdarovaný nemá a co by si sám asi nekoupil.

Ale ještě několik vět na vysvětlení: Když končil profesor Josef Charvát svoji aktivní činnost na III. interní klinice, zavolal mne jednou k sobě. „Honzičku, Ty máš rád ty starý věci, tak já Ti jednu dám. Je to fonendoskop prof. Josefa Pelnáře, dostal jsem jej jednou od něj.“

Myslím, že je to vhodný dárek pro Vás. Snad se najde ve Vaší pracovním místě, kde by mohl v klidu a obdivu přebývat. Protože on tam vlastně patří.

Děkuji, že jsem mohl před tímto slavnostním shromážděním hovořit. Mluvil jsem rád. S pýchou učitele a s pocity přítele.

prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.
128 00 Praha 2, U Nemocnice 1



Ten, kdo chce, zmůže víc než ten, který může.

G. MURRAY

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Počínaje číslem 1/2005 Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

S oznámením o doručení rukopisu redakce zašle autorovi formulář objednávky k publikaci práce. Po navrácení vyplněné objednávky Nakladatelskému a tiskovému středisku ČLS JEP bude práce neprodleně předána k recenzi. Částka bude zálohově fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku.

Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Časopis lékařů českých je vydáván Českou lékařskou společností J. E. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním. Tím se liší od úzce oborově profilovaných časopisů odborných společností. Je časopisem vědeckým publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy aj.

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

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

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

Rukopisy zasílejte v originále a dvou kopiích. Na kopiích uveďte pouze název práce (bez jmen autorů a pracoviště). K rukopisu přiložte tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury a celý text na disketě (Word 6.0/95 a vyšší verze, disketa 3,5", typ písma Times New Roman, velikost 12). Pište po jedné straně kvalitního bílého nelesklého papíru formátu A4, minimálně 2,5 cm od obou okrajů. Mezery mezi řádky volte všude 2 řádky; na jedné straně nesmí být více než 30 řádek po 60 úhozech. Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte, text, který má být vysázen kurzívou, podtrhněte vlnovkou. Jinak text graficky neupravujte.

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvyklostech pracoviště. K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

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

Pro urychlení komunikace uvádějte prosím svojí e-mailovou adresu.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (SystZme international deUnités). 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 nadpise a souhrnu zkratky nepoužívejte. Seznam zkratek v abecedním pořádku s vysvětlitelnými příklady dejte na zvláštním listu.

TABULKY

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

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5", CD, zip nebo jaz, ale veš-

kerá dokumentace musí být zaslána i v papírové podobě. Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. Macek1.tif). Názvy mohou být maximálně osmimístné.

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

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

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

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

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

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

1. **Medková, Z., Kalousek, J., Jarčuška, P.:** Chlamydiové infekce. Praha, Triton, 2001, 111 s.

2. **Trunečka, P., Ryska, M., Bělina, F.:** Transplantace jater u dětí. In: Pozler, O. et al.: Trendy soudobé pediatrie. sv.1, Praha, Galén, 1999, s. 24–26.

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

4. **Saudek, F., Bouček, P., Adamec, M.:** Transplantace pankreatu: komu a kdy? Čas. Lék. čes., 2001, 140, s. 195–199.

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

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

ETICKÉ ASPEKTY

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

KONFLIKT ZÁJMŮ

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

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

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

FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

Přehledový článek

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

Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody
Maximální rozsah textu 10 stran, tj. 2500 slov, 6 tabulek, 40 citací, 4 ilustrace.

Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství
Maximální rozsah 8 stran, tj. 2000 slov, 30 citací, 4 ilustrace.

Komentáře

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

Zprávy ze sjezdů a konferencí
Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov; u světových sjezdů 3 strany, tj. 750 slov.

Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

Dopisy redakci, Diskuze
Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov, 5 citací.

Zprávy, Osobní zprávy
Maximální rozsah 1,5 strany. Jubilea významných osobností (pouze 60, 70, 80, 90 let). Maximální rozsah 2,5 strany + fotografie.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

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

Titulní strana:

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

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

Vlastní text. Seznam použitých zkratk. Literatura. Poděkování.

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

Původní práce, Vyšetřovací metody

Titulní strana:

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

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

Části abstraktu:

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

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

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

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

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

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství,

Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana:

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

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

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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

Redakce nepřijme práce:

- které neodpovídají uvedeným požadavkům,
- které byly nepříznivě posouzeny recenzenty,
- jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala,
- není-li v záměru redakce a posláni časopis danou problematiku publikovat.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:

doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
nebo petr.bartunek@lf1.cuni.cz

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích *neopomíteli 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

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

Několik slov úvodem k novému seriálu

Redakční rada Časopisu lékařů českých se rozhodla v další seriálové řadě („Krásy mikrosvěta“, „Obrazy a medicína“, „Galerie lékařů výtvarníků“, „Ze sbírek Zdravotnického muzea NLK“) seznámit čtenáře s 24 nejvýznamnějšími osobnostmi, které spojily alespoň část své studijní či profesní dráhy s pražskou lékařskou fakultou. Ta byla v roce 1883 rozdělena na českou a německou, z nichž druhá skončila svoji činnost ve dnech Pražského povstání v květnu roku 1945. Čtenáři proto najdou v tomto seriálu i několik osobností, které působily na pražské německé fakultě. Do roku 1848 se jazykové a národnostní otázky do života pražské fakulty nepromítaly, několik přednášek se konalo ještě v latině, ostatní v němčině. Až povolení českých přednášek – po dlouhou dobu ovšem jen nepovinných – v roce 1848 zahájilo postupné pronikání češtiny na lékařskou fakultu, které vyvrcholilo rozdělením fakulty. Před rozdělením na ní působila řada osobností, o nichž dnes těžko rozhodneme, zda se považovaly za Čechy či Němce, respektive německy mluvící občany rakouského soustátí. Specifikem národnostních poměrů v našich zemích bylo rozlišování adjektiva „tschechisch“ a „böhmisch“, z nichž prvé znamenalo příslušnost jazykovou, druhé teritoriální. Historii pražské fakulty a dějin lékařství vytvářeli pracovníci obou fakult. O existenci a historii německé se v období totality nesmělo mluvit, a proto jsme se rozhodli v tomto seriálu připomenout několik jmen jejich světově proslulých pracovníků. Ona jména jsou často známa v pojmenování chorob či objevů, aniž bychom si uvědomovali jejich příslušnost k pražské fakultě.

Výběr osobností nebyl jednoduchý. Svě k němu řekli členové redakční rady Časopisu lékařů českých i pracovníci Ústavu dějin lékařství a cizích jazyků I. LF UK, kteří jsou si vědomi toho, že jiní posuzovatelé by možná volili poněkud jinak. Zvláště obtížný výběr jmen z doby nejnovější jsme omezili podmínkou, že budou zařazeny jen osobnosti již nežijící.

doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.
doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.

MISTR ALBÍK Z UNIČOVA

(1360–1426)

Patrně nejvýznamnějším lékařem v Českém království za doby lucemburské byl Sigismundus Albicus de Unicov, ctný Mistr Albík blahé paměti, dvorní lékař dvou českých kráľů přemyslovsko-lucemburské dynastie Václava IV. a Zikmunda, rovněž krále uherského. Nebýt monografie, která mu byla před několika lety věnována, zůstal by Albík osobností zcela zapomenutou. Byl by znám pouze několika historikům středověku, a to především z toho důvodu, že zastával po krátký čas vysoký úřad pražského arcibiskupa. Po roce však arcibiskupský stolec opustil a směřoval k nižší a méně výnosný post probošta Vyšehradské kapituly. Tato vzhledem k jeho životu kratičká epizoda budila odedávna pozornost badatelů, hlavně církevních historiků, a zde si Albík nevysloužil mnoho uznání. Opuštění tak vysokého úřadu bylo v každém případě neobvyklé. Ale Albíkovo působení na arcibiskupském stolci zaujímalo nekonečně kratší dobu než jeho činnost ve funkci královského lékaře vynikající pověsti a dlouholetého profesora pražské univerzity, přesněji její artistické a lékařské fakulty. Veliké množství rukopisů s Albíkovými spisy, dochované ve starých evropských univerzitních, klášterních i soukromých knihovnách a až dosud v úplnosti nezjištěné, dovoluje uzavřít, že věhlas tohoto představitele pražského lékařského učení byl vskutku, řečeno dnešními slovy, mezinárodní. Z absolventů pražské lékařské fakulty to byl pouze mnohem později J. E. Purkyně, jenž dosáhl v jiné době i jiných podmínek podobného mezinárodního rozšíření. Seznamme se tedy s tím, co o Albíkovi víme.

Albík se narodil kolem roku 1360. Pocházel z Uničova na Moravě, kde tehdy ještě zcela převládala česká a moravská živela. K poněmčení města dochází až od 17. století. Jeho národnost je nejisté, na univerzitu, kam vstoupil kolem roku 1380, byl zapsán „in natione Bohemorum“, což bylo tehdy chápáno regionálně. Starý letopisec jej sice označuje za Němce, ale zdá se, že by se v tom případě Albík v Praze „počeštil“ – rozhodně neoděšel při secesi německých mistrů po Dekretu kutnohorském z pražské univerzity. Nejspíše pocházel ze smíšené rodiny. Do Prahy odešel za

účelem studií asi před rokem 1380. V roce 1382 se stává bakalářem umění, v roce 1385 licenciátem a ve stejném roce i magistrum umění. Několikrát je jmenován jako „examinator de natione Bohemorum“, působí na artistické a lékařské fakultě, studuje práva a medicínu. V roce 1396 je poprvé jmenován jako „fysicus domini regis“ – čili lékař pana krále Václava IV. V té době se mu podaří vyléčit těžce nemocného panovníka a od té doby se mu skutečně změnil život. Král jej štědře obdarovává, Albík pobírá platy z urburý kutnohorské, z kláštera sedleckého, jakožto profesor pražské univerzity pobíral 32 kop grošů z Čáslavi. O výborném finančním zajištění svědčí i postupná koupě tří domů: až do roku 1396 bydlí ve vlastním domě v tehdejší Kovářské ulici (dnešní Spálené), pak se stěhuje do většího domu na Starém Městě v osadě Matky Boží na Louži, později zakupuje vlastní nemovitost Na Příkopěch. Zve k sobě své rodiče a sestru, žije s nimi ve společné domácnosti spolu s manželkou a nejméně dvěma dcerami – o jiných dětech není nic známo. Rodičům dal později – již jako vážený a bohatý měšťan – postavit „nádherný gotický náhrobek s mnoha cimbuřmi“, který byl značně poničen za husitských bouří, ale v nějaké podobě ho viděl ještě Bohuslav Balbín; ten jej popsal a dokázal ještě přečíst náhrobní nápis. Někdy kolem roku 1400 povyšuje král Albíka do šlechtického stavu a uděluje mu erb se dvěma hvězdami v horním poli.

Albík získal doktorát práv na padovské univerzitě, kde studoval s největší pravděpodobností v letech 1402–1404, v době druhého zajetí Václava IV. Tato domněnka je nejpravděpodobnější. Diplom padovské univerzity si nechal v Praze nostrifikovat v roce 1407. V Padově byla v té době vuspělá lékařská studia. Je více než pravděpodobné, že tam studoval i medicínu, ale jako graduovaný lékař pražské fakulty již zkoušky neskládal. Italské vlivy jsou v Albíkových spisech zcela zřetelné.

Před rokem 1411 odověl. S uprázdněním arcibiskupského stolce po smrti Zbyňka Zajíce z Házenburku vyvstala důležitá politická otázka, kým tento stolec obsadit tak, aby už nedocházelo k prudkým a zemi devastujícím sporům mezi královou a arcibiskupovou stranou, jako tomu bylo dříve za života arcibiskupa Jana z Jenštejna. Studovaný Albík, proslulý lékař, který měl naprostou důvěru krále a velmi dobře znal i v oné době vzrušené prostředí univerzity se jevil být

vhodným kandidátem. Dne 29. října 1411 byl zvolen kapitulou sedmým arcibiskupem pražským, rychle přijal nižší i vyšší svěcení a po jeden rok 1412, jak již bylo řečeno, zastával úřad arcibiskupský a z toho titulu i úřad kancléře univerzity. V nábožensky i politicky vypjatém roce, kdy římská kurie už požadovala energické zákroky proti vzrůstajícímu se reformnímu hnutí, jmenovitě proti Mistru Janu Husovi, arcibiskup Albík proti Husovi a jeho straně nikterak nevystoupil a po necelém roce směřoval svůj vysoký úřad s olomouckým biskupem Konrádem z Vechty.

Jako vyšehradský probošt dále přednáší medicínu na univerzitě a nepochybně zůstává ve funkci nejvyššího fyzika království („fysicus supremus Regni Bohemie“) ve službách svého krále, s jehož smrtí v roce 1419 zašla i Albíkova šťastná hvězda. Před husitskými bouřemi opouští Prahu a odchází do Vratislavi, kde nepochybně najde útočiště v některém z početných klášterů. Věnuje se psaní, vzniká zde jeho nejslavnější spis „Regimen hominis sive Vetularius“, který je vtištěn v lipské dílně Marka Branda ještě takřka 60 let po jeho smrti, v roce 1484.

Albík za sebou zanechal úctyhodnou řadu spisů, z převážně většině nikdy nevydaných. Jak zjišťuje moderní badání, jeho dílo se hojně šířilo opisováním, pronikalo do okolních zemí a přispívalo k věhlasu pražského předhusitského univerzitního učení. Tematicky se soustřeďuje vždy na oblast lékařské vědy a praxe. Albík je u nás (ale nejenom u nás) ve své době první a jediný z lékařů, který nepíše o ničím jiném než o medicíně. Astronomie, matematika a astrologie nejsou nikdy hlavním tématem jeho pojednání, jako je tomu v té době u všech ostatních profesorů medicíny. Svým důrazem na preventivní lékařství, důkladné pozorování, stanovení správné diagnózy a nenahraditelnou úlohu lékařské praxe a zkušenosti jsou Albíkovy názory i dnes v lecčems obecně platné.

Díky dochovanému popisu Albíkova závěti známe i přesné datum jeho úmrtí: Zikmund Albík z Uničova, po 30 let profesor pražské univerzity, dvorní lékař dvou posledních „českých“ Lucemburků a krátký čas i arcibiskup pražský, zemřel 27. 7. 1426 na dvoře českého a uherského krále v Budíně. Místo jeho hrobu je neznámé.

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