

# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 145  
2006, č. 3, s. 169–244  
CLC EAL 145 (4)  
169–244 (2006)

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

ROČNÍK 145 / 2006, č. 3

## 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.*  
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 00 Praha 10

*Prof. MUDr. Jaroslav Blabůš, 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 1/200, 169 02 Praha 6

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

*Prof. MUDr. Jan Holčák, DrSc.*  
Ústav sociálního lékařství LF MU  
Komenského nám. 2, 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  
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. Alexander Schirger, 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

*Prof. 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 a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2

*Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.*  
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN  
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

*Prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.*  
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

**OBSAH**

<b>Úvodník ...</b>	
<i>Holčík J.</i> : Poslání a budoucnost <i>Public Health</i> v evropském kontextu	171
Komentář <i>Šteflová A.</i>	175
<b>Přehledové články</b>	
<i>Raboch J.</i> : Nemoci mozku a současná společnost	176
<i>Pavlovský P.</i> : Paranoidní syndrom, paranoidní reakce, paranoia	178
<i>Papežová H.</i> : Nové otázky a jejich řešení u poruch příjmu potravy	181
<i>Eitler K.</i> : Fotodynamická terapie v dermatologickém použití – další rozvoj metody	184
Komentář <i>Malina L.</i>	188
<i>Duchková H.</i> : Současné možnosti diagnostiky a léčby ženské androgenetické alopecie	189
<i>Gürlich R., Sixta B., Oliverius M.</i> : Plánované laparoskopické výkony v klinické praxi	195
<b>Původní práce</b>	
<i>Seemanová E., Hoch J., Herzogová J., Kawaciuk I., Janda J., Kohoutová M., Seeman P., Varon R., Sperling K.</i> : Mutace v tumor supresor genu <i>NBS1</i> u dospělých pacientů s malignitami	201
<i>Lubušík M.</i> : Vývoj incidence postpunkční cefalei po spinální anestezii pro cisařský řez v Olomouci v letech 2003-2004	204
<i>Málek J., Kurzová A., Ambruš M., Vedral T., Lysý M., Příkazský V.</i> : Chronická bolest po operaci prsu	209
Komentář <i>Bojar M.</i>	213
<b>Kazuistika</b>	
<i>Ryska P., Málek V., Renc O., Řehák S., Hrubešová J.</i> : Perkutánní sakroplastika v léčbě insuficientní fraktury křížové kosti	215
Komentář <i>Zeman M.</i>	218
<b>Speciální sdělení</b>	
<i>Nešpor K.</i> : Pivo a rakovina – nová zjištění	219
<b>Dějiny lékařství</b>	
<i>Zvolský P.</i> : Myšlenky a dílo prof. MUDr. Vladimíra Vondráčka, DrSc. ve vztahu k vývoji současné psychiatrie	220
<b>Diskuzní příspěvek</b>	
<i>Zima T.</i> : K článku M. Špály „Impact faktor – dobrý sluha, ale zlý pán“	223
<i>Elleder M.</i> : K článku M. Špály „Impact faktor – dobrý sluha, ale špatný pán“	224
<b>Sjezdy</b>	
<i>Brdička R.</i> : 9. celostátní konference DNA diagnostiky s mezinárodní účastí	225
<i>Sucharda P.</i> : Obezitologie 2005, IV. slovenské obezitologické dny	240
<b>Osobní právy</b>	241
<b>Zprávy</b>	241
<b>Knihy</b>	180, 183, 243
<b>Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty</b>	
<i>Hlaváčková L.</i> : Josef Pelnář	244

**CONTENTS**

(No. 3, 3rd March 2006) Journal of Czech Physicians

<b>Editorial</b>	
<i>Holčík J.</i> : Role and Future of Public Health in the European Context	171
Commentary <i>Šteflová A.</i>	175
<b>Review Articles</b>	
<i>Raboch J.</i> : Brain Diseases and Modern-day Society	176
<i>Pavlovský P.</i> : Paranoid Syndrome, Paranoid Reaction, Paranoia	178
<i>Papežová H.</i> : New Questions and Their Solution in Eating Disorders	181
<i>Eitler K.</i> : Photodynamic Therapy Used in Dermatology – Further Method Development	184
Commentary <i>Malina L.</i>	188
<i>Duchková H.</i> : Contemporary Alternatives in the Diagnostics and Therapy of Female Androgenetic Alopecia	189
<i>Gürlich R., Sixta B., Oliverius M.</i> : Present Status of Abdominal Laparoscopy	195
<b>Original Articles</b>	
<i>Seemanová E., Hoch J., Herzogová J., Kawaciuk I., Janda J., Kohoutová M., Seeman P., Varon R., Sperling K.</i> : Mutations in Tumor Suppressor Gene <i>NBS1</i> in Adult Patients with Malignancies	201
<i>Lubušík M., Berta E., Procházková M., Marek O., Kudela M.</i> : Development of Incidence of Post-dural Puncture Headache in Patients Undergoing Caesarean Section in Spinal Anaesthesia at the Department of Obstetrics and Gynecology in Olomouc during 2003–2004	204
<i>Málek J., Kurzová A., Ambruš M., Vedral T., Lysý M., Příkazský V.</i> : Chronic Post-mastectomy Pain	209
Commentary <i>Bojar M.</i>	213
<b>Case Reports</b>	
<i>Ryska P., Málek V., Renc O., Řehák S., Hrubešová J.</i> : Percutaneous Sacroplasty in Sacral Insufficiency Fracture Treatment	215
Commentary <i>Zeman M.</i>	218
<b>Special Articles</b>	
<i>Nešpor K.</i> : Beer and Cancer – New Findings	219
<b>History of Medicine</b>	
<i>Zvolský P.</i> : Ideas and Work of Profesor MUDr. Vladimír Vondráček, DrSc. in Relation to the Development of Contemporary Psychiatry	220
<b>Discussions</b>	
<i>Zima T.</i> : Discussion to the Paper of doc. M. Špála „Impact Factor – Good Servant, but a Bad Master“	223
<i>Elleder M.</i> : Discussion to the Paper of doc. M. Špála „Impact Factor – Good Servant, but a Bad Master“	224
<b>Congress</b>	
<i>Brdička R.</i> : The Ninth National Conference with International Participation of DNA Diagnostics	225
<i>Sucharda P.</i> : Obezitology 2005, IVth Slovak Obezitology Days	240
<b>Personal News</b>	241
<b>News</b>	241
<b>Books</b>	180, 183, 243
<b>The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty</b>	
<i>Hlaváčková L.</i> : Josef Pelnář	244

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

**ČASOPIS LÉKAŘŮ 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.  
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.**

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

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegrossro, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183, Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).  
Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, 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 I. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.

Rukopis předán do výroby dne 3. 1. 2005. Zaslání příspěvků 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 výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšíření v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r.o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

ÚVODNÍK

# Poslání a budoucnost *Public Health* v evropském kontextu

Holčík J.

*Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví LF MU, Brno*

SOUHRN

Článek poukazuje na potřebu soustavného rozvoje oblasti Public Health v České republice. Teoreticky vymezuje základní cesty rozvoje medicíny a péče o zdraví, uvádí definice Public Health a prezentuje teze dokumentu EUPHA (European Public Health Association) týkající se rozvojových priorit Public Health v Evropě.

**Klíčová slova:** zdraví, péče o zdraví, veřejné zdravotnictví, zdravotní stav populace, rozvoj medicíny.

SUMMARY

*Holčík J.: Role and Future of Public Health in the European Context*

Article presents the necessity of systematic enhancement of Public Health in the Czech Republic. Theoretical outlines of the basic development of medicine and health care are given, definition of Public Health and thesis of the EUPHA document (European Public Health Association) which concern developmental priorities of Public Health in Europe are presented.

**Key words:** health, health care, public health, health of the population, development of medicine.

Po.

*Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 171–174.*

V běžném pracovním shonu se každodenní otázky týkají povětšinou těch problémů, které nesnesou odklad. Naléhavost úvah věnovaných delšímu časovému horizontu nebývá tak zřejmá. A přitom není pochyb o tom, že v péči o zdraví se nestačí zabývat jen bezprostředními nesnáze. Má-li být péče o zdraví úspěšná, je nezbytné se věnovat i těm problémům, jejichž zvládnutí si vyžaduje léta, ne-li desetiletí. Jednou z takových problémových oblastí je zdravotnický systém, a to včetně jeho okolí, tedy vše, co ovlivňuje zdraví lidí.

Zdánlivě nejde o zdravotnickou problematiku. Jde o chování lidí, jejich životní podmínky, výživu, zvyky, kulturu, ekonomiku, politiku, legislativu a o celou řadu dalších okolností. Mají se o to zajímat lékaři? Do jaké míry to spadá do oblasti jejich působnosti?

Není sporu o tom, že když jde o zdraví lidí, lékaři by neměli stát stranou. Konec konců lékaře odjakživa zajímaly okolnosti vzniku a šíření nemocí i možnosti, jak zdraví lidí chránit i zlepšovat.

## TEORETICKÁ VÝCHODISKA

Těžiště medicínské praxe tradičně spočívalo v péči o jednotlivé pacienty. I když k běžným metodám lékařství patřila prevence, diagnostika, terapie a rehabilitace, jeho hlavním posláním byla péče o nemocné a léčení nebo alespoň omezení potíží, které nemocí přinášely. Dominoval vztah lékař – pacient. Tento přístup spolu s přírodovědeckou orientací medicíny a její postupnou specializací přinesl neobyčejně cenné výsledky.

Historická zkušenost však věrohodně dokládá, že ke zvyšování úrovně zdraví lidí nelze směřovat jen metodami klinické medicíny. Nestačí se zajímat jen o nemocí a jejich zvládnutí na úrovni jedince. Stále více lidí si uvědomuje, že daleko větší pozornost musí být

věnována jednak zdraví a okolnostem, které s ním souvisejí, a jednak populačnímu přístupu, který umožňuje lépe poznávat zdravotně rizikové i protektivní faktory a nacházet cesty, jak je příznivě ovlivnit.

Poněkud zjednodušeně je situace znázorněna na obrázku 1. Pravoúhlé osy symbolizují jednak zájem o zdraví a nemoc a jednak orientaci na jedince a na populaci. V takto pojatém schématu je působnost medicíny vyjádřena kruhem.

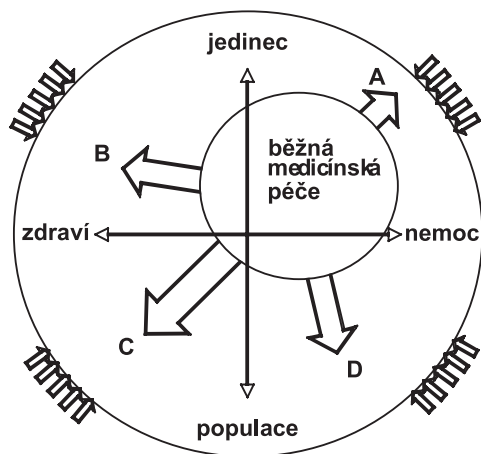
Na obrázku jsou vyznačeny čtyři základní cesty rozvoje, a to vývoj klinické medicíny (A) (např. zlepšování diagnostiky a terapie na nemocničních odděleních), posilování zdraví jednotlivců (B) (např. zdravotní výchova orientovaná na jedince), rozvoj podpory zdraví populace (C) (např. populační zdravotní programy) a potřeba populační strategie medicíny (D) (např. zdravotní programy zacílené na jednotlivé diagnózy, popřípadě na vymezené diagnostické skupiny). Jako příklad posilování všech zmíněných rozvojových směrů lze uvést evropskou zdravotní strategii známou pod názvem Zdraví 21 (1), jejímž smyslem je zlepšovat zdraví lidí prostřednictvím souhrnné péče o zdraví.

Je ovšem zřejmé, že žádná z uvedených cest není jednosměrná. Má-li být uvedena snaha úspěšná, je nutné počítat s podporou ostatních oborů a s návazností na politickou i širokou občanskou veřejnost. Ta je symbolizována šipkami směřujícími do každého ze stanovených kvadrantů.

## PUBLIC HEALTH

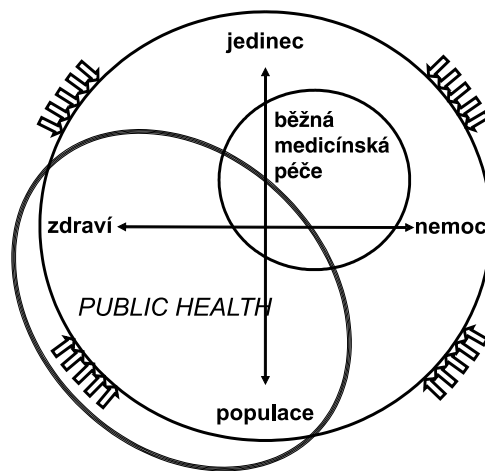
Na obrázku 2 je do schématu přidán ovál symbolizující oblast působnosti *Public Health*. Jde o obor orientující se jednak na zdravotní problémy v populačním měřítku (*public*) a jednak na zdraví

prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.  
662 43 Brno, Komenského náměstí 2  
fax: +420 594 97 303, e-mail: jholcik@med.muni.cz



souhrnná péče o zdraví

Obr. 1. Čtyři základní cesty rozvoje tradiční medicínské péče



souhrnná péče o zdraví

Obr. 2. Oblast Public Health ve vztahu k běžné medicínské péči

(health) jak jedinců, tak populací. Je rovněž důležité, že působení oboru se neomezuje jen na problematiku péče o zdraví, ale že jde o otevřený systém, který, zejména co se týče zdraví populace, přesahuje hranice běžně pojmávané péče o zdraví.

*Public Health* patří zejména v anglosaských zemích k tradičním a plně respektovaným oborům. Jeho přínos je nesporný. Základy jeho úspěšného rozvoje byly položeny před více než čtyřmi stoletími, a to zejména pokud jde o snahu omezit šíření nebezpečných hromadně se vyskytujících nemocí. *Public Health* postupně rozšiřovalo oblast svého působení a věnovalo se nejen prevenci a zvládnutí nemocí, ale začalo si klást otázky týkající se ochrany, posílení a rozvoje zdraví lidí. Jednoduše vyjádřeno, *Public Health* je souhrnem organizovaných společenských aktivit, jejichž záměrem je zlepšit zdraví lidí.

Koncem 20. století se v anglosaské odborné literatuře začalo objevovat nové pojetí označované termínem *New Public Health*, které bylo pojímáno jako investice směřující k lepší kvalitě života populací, dílčích sociálních skupin i jednotlivců. Význam byl kladen na sociální determinanty zdraví, zejména na chování lidí v jejich běžném sociálním prostředí.

Na rozdíl od klasické prevence nemocí je soustavná pozornost věnována všem okolnostem, které ovlivňují zdraví, a hledání cest, jak zdraví chránit, rozvíjet a posilovat. Postupně se ukazuje, jak je důležité se věnovat nejen běžným životním zvykům a vlastnostem životního prostředí, ale zejména posilovat sebedůvěru, důstojnost a svěbytnost lidí.

Asi nemá smysl odlišovat *Public Health* a *New Public Health*. Jako užitečnější se jeví vnímat historický vývoj zmíněné oblasti, respektovat měnící se podmínky života lidí, uvažovat o budoucnosti *Public Health* a o možnostech jeho zlepšení.

### TERMINOLOGICKÁ POZNÁMKA

V tomto textu je používán termín *Public Health*, protože v češtině dosud chybí uspokojivý překlad. *Public Health* je v odborné literatuře poměrně dobře definováno jako (2): „organizované úsilí společnosti s cílem chránit, rozvíjet a navracet zdraví lidí. Jde o kombinaci vědeckých poznatků, dovedností i názorů směřujících k udržení a zlepšení zdraví lidí prostřednictvím kolektivních nebo sociálních aktivit. Zahrnuje programy, služby a instituce orientované na prevenci nemocí a na zdravotní potřeby populace jako celku. Jednotlivé činnosti se modifikují spolu se změnami technologie a vývojem sociálních hodnot, ale základní cíle zůstávají stejné: sní-

žit v populaci počet nemocí a předčasných úmrtí, zdravotních nesnází a tělesných postižení. *Public Health* je tedy instituce, vědecký obor i praxe.“

Název „*Public Health*“ neodpovídá v češtině svému doslovnému překladu (veřejné zdraví). Snad nejlépe je mu termín veřejné zdravotnictví jako úsek veřejné správy uplatňující poznatky hygieny a sociálního lékařství (3). Širokému záběru *Public Health* by v České republice mohl v určitém kontextu odpovídat i název péče o zdraví.

Obor *Public Health* je v České republice zastupován několika samostatnými disciplínami, a to Hygienou, Preventivním lékařstvím, Sociálním lékařstvím, Veřejným zdravotnictvím a Epidemiologií. Někdy bývá zvláště uváděn zdravotnický management a ekonomika zdravotnictví, popřípadě zdravotnické právo a legislativa (i když lze soudit, že se jedná o součásti oborů Sociálního lékařství a Veřejné zdravotnictví). V širším pojetí do *Public Health* patří i některé technické disciplíny zabývající se například kvalitou a distribucí pitné vody, kanalizací nebo ukládáním odpadů.

Pokud se tedy v anglickém textu vyskytne slovo *Public Health*, je vhodné zvážit, zda se tím myslí organizace péče o zdraví, zdravotnický management, sociální lékařství, hygienická služba, zdravotní výchova nebo třeba sanitace.

Situaci dále poněkud komplikuje skutečnost, že činnosti, které spadají do oboru *Public Health*, jsou institucionalizovány a mají svůj historický vývoj i návaznost na další odborné termíny. Zdá se, že nejspornější je používat v odborném tisku původní termín *Public Health*, neboť tento termín je dobře definován, strukturován v mnoha učebnicích i monografiích a je v evropském kontextu běžně používán.

### POTŘEBA ROZVOJE PUBLIC HEALTH

Obecně se připouští, že jednostranná klinická orientace medicíny vede ke strmému nárůstu nákladů na zdravotní péči. I když není sporu o tom, že je nutné rozvíjet biomedicínské poznatky a na ně navazující farmakoterapii i medicínskou technologii, je rovněž zřejmé, že takový rozvoj má své ekonomické limity.

Současně je známo, že užitečná aktivita lidí směřujících ke zdraví může být téměř bez hranic. Jde o to, aby se podařilo motivovat, usnadňovat a rozvíjet zájem o zdraví i odpovědnost za zdraví, a to jak na úrovni jedinců a malých skupin, tak i ve větších populačních celcích.

Jeden z nejslibnějších směrů rozvoje *Public Health* je *Health Promotion*. Lze připustit, že ani v tomto případě není český překlad „podpora zdraví“ plně srozumitelný. Historickým východiskem *Health Promotion* je zdravotní výchova, která dodnes nepozbyla nic ze své důležitosti. Širším pojmem je výchova ke zdraví, která podstatně přesahuje tradiční zdravotnickou problematiku a stává se jak vyučovacím předmětem na školách, tak i tématem programů celoživotního vzdělávání.

V České republice se podařilo v oblasti *Public Health* dosáhnout řady významných úspěchů. Tradiční pojetí hygieny se výrazně rozšířilo, na lékařských fakultách byl založen obor Preventivní lékařství, rozvíjí se Sociální lékařství, které se věnuje mimo jiné zdravotní ekonomice, informatice, legislativě i organizaci a řízení zdravotnického systému a jednotlivých zdravotnických zařízení.

Řada praktických problémů spojená s funkcí zdravotnictví přitahuje zájem odborné i široké občanské veřejnosti a vyvolává diskuzi o struktuře i činnosti zdravotnické soustavy, o financování zdravotnictví, o odpovědnosti a kompetenci jednotlivých úrovní řízení apod.

Dosud se však nedaří v žádoucí míře skloubit vědecký výzkum, výchovu i odbornou přípravu a řídicí praxi, a to jak v rovině politické, tak odborné. Situaci dále komplikuje i skutečnost, že doslovný překlad *Public Health*, tedy veřejné zdraví, není v České republice oborem. Podle zákona č. 258/2000 Sb. „*O ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů*“ (Hlava 1, §2) veřejné zdraví je zdravotní stav obyvatelstva a jeho skupin.

S rostoucími požadavky na kvalitu zdravotnických služeb a na práci zdravotnických zařízení by se měly ujasňovat i nároky na kvalitu systému péče o zdraví jako celku. Budoucnost *Public Health* v České republice by měla být citlivě formována na základě dosavadních zkušeností zejména evropských zemí. Je nepochybné, že právě *Public Health* by mělo hrát rozhodující roli při dalším zlepšování zdraví lidí v České republice i v celé Evropě. Jde o naléhavý koncepční, politický i zdravotnický úkol.

## DESET TEZÍ ORIENTOVANÝCH NA ROZVOJ PUBLIC HEALTH V EVROPĚ

K nejpozoruhodnějším materiálům poslední doby, které se zabývají koncepčními otázkami dalšího vývoje *Public Health*, patří v tomto ohledu text připravený Evropskou asociací veřejného zdravotnictví (*EUPHA – European Public Health Association*) „*10 Statements on the future of Public Health in Europe*“. Teze vznikaly na pěti seminářích *EUPHA* v letech 2002–2003. Postupně byly upravovány, konkretizovány a komentovány. Staly se součástí zprávy *EUPHA* za rok 2004 a v roce 2005 byly publikovány (4).

Stojí za to si jednotlivé teze připomenout a blíže je komentovat, neboť jde o velmi pravděpodobnou a potřebnou cestu rozvoje *Public Health* v Evropě a doufejme, že i v České republice.

Vzhledem k širokému pojetí *Public Health* v Evropě by mohl být termín Veřejné zdravotnictví v některých formulacích nesprávně chápán úžeji (např. jako jeden z medicínských oborů). Proto je dále výraz *Public Health* překládán v některých tezích jako „péče o zdraví (PH)“. Pokud je *Public Health* pojímáno především z odborně medicínského hlediska, je používán termín „veřejné zdravotnictví (PH)“. Snad to přispěje ke srozumitelnosti a pochopení rozšiřující se působnosti *Public Health*.

**1. Budoucnost péče o zdraví (PH) může být naplněna jen tehdy, jestliže k tomu přispěje celá společnost: základním úkolem je zde rozvoj partnerství.**

Péče o zdraví (PH) je úkolem pro celou společnost, neboť se týká všech lidí. Nemoci mají vážné ekonomické důsledky pro celý stát. Řešení tohoto rozsáhlého problému nemůže být jiné než komplexní. Tzn., že péče o zdraví (PH) se musí stát součástí aktivit na všech úrovních řízení a všech rezortů. Široké pojetí péče o zdraví přesa-

huje hranice tradičního působení zdravotnických pracovníků. Je žádoucí vytvářet vazby nejen mezi organizací, výzkumem a praxí, ale zejména mezi různými obory.

Budoucí rozvoj péče o zdraví (PH) by měl klást větší důraz na zdravotní aspekty ve všech resortech, jako je například doprava, turistika a obchod. Pracovníci veřejného zdravotnictví (PH) by se měli stát poradci pro jednotlivé resorty i pro politiky a měli by hledat cesty, jak do péče o zdraví daleko účinněji zapojovat celou občanskou veřejnost.

**2. Politikové by měli se vši vážností vzít v úvahu dlouhodobé přínosy péče o zdraví (PH).**

Péči o zdraví (PH) věnují politikové dlouhodobou pozornost, ale zatím ji povětšinou nepovažují za prioritu. Je to zejména proto, že péče o zdraví (PH) přináší konkrétní výsledky až za delší časové období. Pomoci by mohly dlouhodobé vědecké studie a motivace zájmu občanské veřejnosti.

**3. Péče o zdraví (PH) by se měla stát náplní práce všech rezortů.**

Zdraví lidí by mělo být zvažováno při všech rozhodnutích ve všech rezortech. Mělo by být pojímáno jako lidský kapitál, který je základem dobré ekonomiky a spokojenosti obyvatel i jako významná humánní hodnota (individuální i sociální).

**4. Opatření v oblasti péče o zdraví (PH) by měla stavět více na zdravotních přínosech než na nemocech.**

Současná zdravotní politika spočívá povětšinou v boji proti nemocím. Pozornost politiků je věnována zejména akutním nemocím a terapeutickým intervencím. Jen okrajový zájem je věnován prevenci a podpoře zdraví. Aktivita občanské veřejnosti by měla být orientována zejména na zlepšení životních podmínek (možnosti sportovních aktivit a rekreace) a zvýšení kvality života.

**5. Výzkum je nezbytným základem rozvoje péče o zdraví (PH).**

Podobně jako v minulosti by výzkum, zejména epidemiologický, měl být východiskem navrhovaných preventivních opatření. Významným zdrojem informací se stává kvalitativní výzkum a intervenční studie. Trvalým přínosem jsou dlouhodobé longitudinální studie, které pomáhají jak identifikovat rizikové faktory, tak i doložit účinnost preventivních opatření. Srovnávací studie umožňují seznamovat se se zdravotní situací v evropském kontextu a zvažovat možnosti integrace zdravotní politiky. Naproti tomu studium rozdílů v úrovni zdraví mezi jednotlivými sociálními a etnickými skupinami může vést k návrhu konkrétních opatření ke zlepšení zdraví znevýhodněných populačních skupin. Je potřeba rozvíjet studie orientované na důsledky nemocí a na možnosti, jak jim předejít. Genetické studie usnadňují pochopení vztahů mezi životním prostředím a genetickým potenciálem populace.

**6. Výzkum by měl být ve větší míře zaměřen na potřeby praxe.**

Dosud existuje zřejmý nesoulad mezi výzkumem a běžnou terénní praxí. Výzkum vychází z vědeckých hypotéz, zatímco organizační praxe je pod tlakem naléhavých nesnází. Výzkum je jen v malé míře orientován na aktuální problémy praxe a jeho odpovědi přicházejí v řadě případů pozdě.

**7. Výzkumní pracovníci by se měli učit, jak komunikovat s politiky i s pracovníky praxe.**

Ukazuje se, že nestačí seznámit politiky se závěrečnými výsledky výzkumu. Je důležité, aby jak výzkumní pracovníci, tak političtí organizátoři nacházeli společnou řeč i společná řešení. Průběžné osobní kontakty mezi výzkumnými pracovníky a politiky umožní orientovat výzkum na priority zdravotní politiky. Informace poskytované vědeckými pracovníky by měly být přijatelné a srozumitelné pro potenciální uživatele. V tomto ohledu by se i politikové a zdravotníci měli soustavně učit, jak chápat i využívat výsledky výzkumu.

**8. Měly by být podporovány nové směry rozvoje péče o zdraví (PH) lidí.**

Inovace je jednou z nezbytných podmínek úspěšného rozvoje péče o zdraví (PH). Péče o zdraví (PH) by se neměla orientovat jen na odstranění nezdravých návyků, ale měla by si všimnout všech okolností, které determinují zdraví. A obdobně nestačí ovlivňovat jen chování lidí, ale i v plném rozsahu respektovat interakce mezi životními podmínkami a jednáním jednotlivých populačních skupin. Výzkum v tomto ohledu tedy nemůže vycházet jen z tradičních výzkumných otázek, má-li hledat nová tvůrčí řešení. Měla by se nacházet vhodná rovnováha mezi ochranou zdraví (tvrdá strategie) a možnostmi ovlivnění a motivace lidí (měkká strategie).

**9. Budoucí praxe péče o zdraví (PH): Uvažuj v širším kontextu, jednej v konkrétních podmínkách (think globally, act locally).**

Péče o zdraví (PH) by měla spočívat na flexibilitě a pragmatismu. Pracovníci veřejného zdravotnictví (PH) by měli být školeni v aplikaci obecných principů na místní podmínky. Dosud téměř neexistuje účinná výměna praktických zkušeností týkajících se problematiky činnosti v místních podmínkách. V centru pozornosti veřejného zdravotnictví (PH) by neměly být jednotlivé nemoci a rizikové faktory. Měl by být posílen integrovaný přístup k hodnocení a zlepšování zdravotní situace. Měla by být zvažována kritéria pro hodnocení péče o zdraví (PH).

**10. Role Evropské asociace Public Health**

Nemoci ani zdraví neznají hranice. Nejde jen o hranice mezi zeměmi nebo mezi Evropskou unií a ostatními státy. Je žádoucí odstraňovat hranice i mezi teorií a praxí, mezi odbornými a politickými přístupy i mezi jednotlivými obory, které se zabývají zdravím lidí. Integrovaný přístup k sociální realitě a zdravotní situaci usnadní pochopení a vhodné využití vazeb mezi zdravím a jeho determinantami.

Tím, že EUPHA napomáhá k rozvoji osobních kontaktů mezi zdravotníky, politiky, pracovníky výzkumu a dalšími odborníky v evropském kontextu, stává se důležitým partnerem Evropské unie a Evropské úřadovny Světové zdravotnické organizace (SZO).

**SOUČASNÁ VÝCHODISKA**

Při výčtu možných východisek nelze pominout organizační úsilí EUPHA, které nachází svůj výraz zejména v pořádání každoročních konferencí, na nichž jsou předkládány k odborné diskuzi výsledky vědecké práce i programové dokumenty a dochází k řadě pracovních seminářů umožňujících formovat pracovní skupiny v evropském měřítku.

Dosud proběhly tyto konference EUPHA: Maastricht (1993), Kodaň (1994), Budapešť (1995), Londýn (1996), Pamplona (1997), Göteborg (1998), Praha (1999), Paříž (2000), Brusel (2001), Drážďany (2002), Řím (2003), Oslo (2004) a Graz (2005).

Témata jednotlivých sekcí na dosud poslední konferenci jsou dobrou ilustrací široké pozornosti, která je věnována *Public Health*. Konference v Grazu se zabývala těmito oblastmi: spolupráce EU

a EUPHA, budoucnost *Public Health*, zdraví populace, podpora zdraví – výsledky a problémy, zdraví a nemoci ve specifických historických podmínkách a socio-kulturním kontextu, péče o zdraví – výzkum a potřeby, prevence a péče jak v oblasti chronických, tak infekčních nemocí, zdraví dětí a mládeže i zdravotní politika.

**ZÁVĚR**

V evropském měřítku se mnohé „aktuální“ problémy zdravotnictví v České republice jeví jako okrajové. Současně je však zřejmé, že řešení řady zdravotních problémů zůstává u nás nedoceno, např. zdravotní politika, decentralizace, regionalizace, potřeba soustavné mezirezortní spolupráce, překotná komercializace zdravotní péče a otázky řízení péče o zdraví v návaznosti na členství v EU.

Pokud bychom chtěli srovnávat úroveň veřejného zdravotnictví v Evropě a v České republice, pak se asi neubráníme dojmu, že je co dohanět. V důsledku podcenění návaznosti soustavné teoretické i výzkumné práce a odborné přípravy v oblasti *Public Health* se do popředí obvykle dostávají dílčí problémy, které se potom stávají předmětem názorových střetů.

Evropský kontext straní spíše odborné připravenosti, etické oprávněnosti a neokázalé slušnosti. *Public Health* prochází v celé Evropě mnoha změnami a čelí řadě závažných problémů. Důležité je, že se o nesnázích otevřeně diskutuje ve snaze je zvládnout a že se na jejich řešení podílejí odborně skvěle připravené tvůrčí kolektivy.

I když evropské materiály jsou dobrou teoretickou inspirací i praktickým východiskem, je zřejmé, že potřebný rozvoj *Public Health* v České republice nezajistí EUPHA, Evropská unie ani Evropská úřadovna SZO. Je to naléhavý úkol, se kterým se bude muset důstojně vypořádat ve zdejších podmínkách česká odborná, politická i široká občanská veřejnost.

Optimismus můžeme čerpat z prostého faktu, že v evropském kontextu se kvalifikovaná a soustavná práce dříve či později prosadí, že obstojí ve zkoušce času a že ve svém důsledku má smysl.

**LITERATURA**

1. Wld. Hlth. Org.: Health 21 – health for all in the 21st century. The health for all policy framework for the WHO European Region. European Health for All Series No. 6. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1999, 224 s.
2. Last, J. M. (ed.): A Dictionary of Epidemiology. Fourth edition. New York, Oxford University Press, 2001, 196 s.
3. Pelc, H.: Sociální lékařství. Praha, Melantrich, 1937, 418 s.
4. EUPHA: 10 Statements on the future of Public Health in Europe, EUPHA, 2005, 9 s.

Článek byl zpracován v souvislosti s řešením výzkumného záměru MŠMT č. 002 1622421.

**Stárnutí je přirozené, boj s ním může být nebezpečný**

Keratinocyty, Langerhansovy buňky melanocyty, mazové žlázy – všechny jsou pod vlivem hormonálních. Topická aplikace estrogenu má pozitivní vliv na stárnutí stejně jako systémové

podání. Jsou podávány i fytohormony se strukturální podobností 17β-estradiolu.

Nicméně, navzdory spoustě takových publikací je zřejmé, hormonální náhrady by neměly být ordinovány jako samostatné léčení stáří.

**Literatura:**

Sator, P.-G. et al.: Skin aging and sex hormones in women-clinical perspectives for intervention by hormone replacement therapy. *Experimental Dermatology*, 2004, 13/s4, s. 36-40.

P. Barták

## Komentář článku J. Holčíka „Poslání a budoucnost Public Health v evropském kontextu“

Od svých počátků, zaměřených především na zvládnutí infekčních onemocnění urazilo veřejné zdravotnictví dlouhou cestu a dokázalo prakticky eliminovat mnoho historických zdravotních hrozeb. I přes dosud přetrvávající nebezpečí spojené s rozvinutými či očekávanými pandemiemi infekčních onemocnění jako AIDS či ptačí chřipka se musí lidstvo v neustále se proměňujícím světě vyrovnat s hrozbami novými. Začalo docházet k vzestupu chorob jiného charakteru, nemocí multifaktoriálně podmíněných, patologických stavů převážně chronické povahy. Jejich léčba i prevence si vyžadují jiné nároky i jinou zdravotně politickou strategii. Mezi ukazateli mortality a morbidity narůstají hodnoty těchto patologií, z nichž zejména kardiovaskulární a zhoubné nádory zaujímají rozhodující podíl mezi příčinami smrti.

Podstata těchto chorob úzce souvisí s vlastní organizací moderní společnosti. Na jejich vzniku a rozvoji se nejvíce podílí nezdravý životní styl. Klíčové východisko boje proti nim proto představuje především důsledné uplatnění nových forem ochrany a podpory zdraví a prevence nemocí realizovaných na mezisektorovém přístupu.

Rostoucí možnost poznání determinant zdraví vede zcela přesvědčivě k názoru, že zdraví je ovlivňováno mnoha různými a stále novými faktory, z nichž řada leží mimo tradiční oblast zdravotnictví. Tento komplexní přístup je charakteristický pro Světovou zdravotnickou organizaci (WHO – World Health Organization), která zdůrazňuje pojetí zdraví v celém jeho bio-psycho-sociálním kontextu. Socio-medicínská povaha problémů spojených se zdravím tak vede k nutnosti snažit se tyto souvislosti co nejhloběji poznávat. V praxi to znamená zjišťovat a hodnotit vliv sociálních, ekonomických a kulturních východisek na formování zdravotního stavu obyvatelstva.

WHO tyto přístupy zdůrazňuje a ve své činnosti uplatňuje. Prostřednictvím svých koncepčních strategií „Zdraví pro všechny“ a následné politiky „Zdraví 21“ jsou prosazovány principy spravedlnosti, podpory zdraví, komunitní účasti, mezisektorové a mezinárodní spolupráce. Tyto programy jsou zároveň doporučením vládám jednotlivých států k vytvoření jejich národních variant těchto programů zohledňujících základní problémy a priority dané společností. Naplnění uvedených principů však vyžaduje posílení a orientaci veřejného zdravotnictví žádoucím směrem. „New Public Health“ v kontextu doporučení WHO je chápáno jako teoretická a praktická základna pro ochranu a podporu zdraví obyvatel ve vztahu k těm rizikům a patologickým stavům, jež jsou pro vývoj zdraví v této a příští době rozhodující. Veřejné zdravotnictví je tak chápáno Světovou zdravotnickou organizací jako věda prevence chorob, prodloužení života a podpory zdraví prostřednictvím společensky organizovaných sil. Spíše než na jednotlivce se zaměřuje na celkovou populaci a vyžaduje mobilizaci lokálních, regionálních, národních a mezinárodních zdrojů k zajištění podmínek, ve kterých mohou být lidé zdraví. Novými prvky, které se musí vedle tradičního pojetí „Public Health“ objevit, je ochrana a podpora zdraví zaměřena na veškerá rizika, která s sebou přináší socio-ekonomický rozvoj ve vztahu k onemocněním charakteristickým pro současný obraz zdravotního stavu populace. Je nutné zaměřit se na identifikaci a hodnocení determinant přírodního a sociálního prostředí a zdravotních rizik ve vztahu k vývojovým závislostem a rizikovým skupinám (děti a dorost, ekonomicky aktivní populace, senioři, zdravotně ohrožené sociální skupiny). Přínosem bude povýšení zdravotní surveillance – od pouhého monitoringu a sběru informací na jejich analýzu, hodnocení a sledování tendencí jejich vývoje, který by státní zdravotní správa poskytoval nezbytné odborné podklady pro plánování, implementaci, řízení a hodnocení služeb. Rovněž je potřebné vytvořit mechanismus výuky pracovníků veřejného zdravotnictví a poskytnutí možnosti jejich profesního růstu.

Vítám článek „Poslání a budoucnost *Public Health* v evropském kontextu“ mapující priority veřejného zdravotnictví. Autor tak připravil cestu pro detailnější analýzu na tomto poli umožňující lépe pochopit, jak mohou vlády reagovat na zdravotní hrozby a poskytovat občanům možnost zdravotnické volby.

Jistě jen vzhledem k limitovanému rozsahu článku chybí podrobnější popis vývoje pojetí klíčových témat v oblasti *Public Health* v mezinárodním kontextu, například demonstrováný na proměnách tematických priorit již relativně dlouhé řady konferencí EUPHA, který by byl jistě velmi zajímavý a prospěšný.

Na závěr dodávám několik poznámek, spíše miněných jako perspektivní náměty vážící se k situaci v České republice. Pro čtenáře by byl jistě zajímavý popis některých pro předmět článku významných domácích aktivit, organizací a institucí – například aktivity v oblasti sociální pediatrie, sociální psychiatrie, sociální gynekologie, podpory a rozvoje komunitní péče, sociální geriatrie a gerontologie nebo zhodnocení činnosti SZU, IZPE, a nevládních neziskových organizací činných v oblasti podpory zdraví. Zajímavým tématem je i dlouhodobý nedostatek konsenzu na kompetenční, institucionální a organizační uspořádání oblasti *Public Health* v České republice. V tomto směru by byla jistě přínosná i jasněji formulovaná doporučení pro řešení situace v České republice.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Nemoci mozku a současná společnost

Raboch J.

Psychiatrická klinika I. LF UK a VFN, Praha

### SOUHRN

Nemoci mozku představují jednu z největších zátěží rozvinutých společností současného světa. Největší ztráty především v oblasti nepřímých nákladů jsou způsobeny duševními poruchami. Ty začínají v časném věku, postihují z celoživotního pohledu polovinu populace a vedou často k narušení pracovní schopnosti. Řídící orgány Světové zdravotnické organizace i Evropské unie věnují této problematice zvýšenou pozornost a žádají zrovnoprávnění lidí postižených duševní poruchou včetně financování péče o ně. V České republice je věnováno na tento sektor méně než 4 % zdravotního rozpočtu, což je po Slovensku nejnižší podíl v evropském ekonomickém prostoru.

**Klíčová slova:** nemoci mozku, duševní poruchy, financování péče, Světová zdravotnická organizace, Evropská komise.

### SUMMARY

*Raboch J.: Brain Diseases and Modern-day Society*

Brain diseases represent one of the largest strains in the developed societies of the modern world. The major lost is in the indirect expenses caused by psychical disorders. Psychiatric diseases start frequently in childhood, affect from the life lasting view one half of the population and frequently result in disablement. Administrative of the World Health Organization and of European Union consider these problems highly important and require emancipation of psychically disabled, including the financial support for the care. Only 4% of the National Budget is directed to that sector in Czech Republic, which is the second lowest share (after Slovakia).

**Key words:** brain diseases, psychical disorders, financial support of the care, World Health Organization, European Commission.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 176–177.

Neuropsychiatrické poruchy představují dle velké studie podporované Světovou zdravotnickou organizací a Světovou bankou „Global Burden of Disease“ největší zdravotní zátěž ekonomicky rozvinutých společností současného moderního světa (1) měřenou roky života ztracenými předčasným úmrtím nebo strávenými pod negativním vlivem závažné nemoci (DALY – Disability Adjusted Life Years). Ve vyspělých zemích (Severní Amerika a Evropa) se jedná o 22,0 % celkových DALY (pro srovnání kardiovaskulární choroby tvoří 20,4 % ztrát, nádorová onemocnění 13,7 % a úrazy 10,3 %).

Tato skutečnost je dána několika faktory. Nemoci mozku začínají v časném věku (medián 14 let) a postihují z celoživotního pohledu takřka jednu polovinu obyvatelstva (2). Ani v nejvyspělejších státech světa nejsou správně diagnostikovány a včas léčeny. Dle posledních údajů z velké americké epidemiologické studie NCS-R (3) v prvním roce onemocnění depresivní poruchou pouze 37,4 % postižených kontaktuje odborníky a průměrné zpoždění zahájení léčby je 8 let.

V zemích EU trpí poruchami mozku v každém roce 27 % obyvatel (4). Bližší údaje o výskytu jednotlivých poruch uvádíme v tabulce 1. Pouze 25,7 % z nich naváže kontakty s příslušnými odborníky, ale pouze 21,2 % je adekvátně, komplexně léčeno. To představuje pouze 5 % všech postižených! Dle našich zkušeností z České republiky (5) pouze 13,4 % jedinců trpícími depresivními syndromy je správně léčeno a dostává antidepresiva.

Dle údajů „European Brain Council (6) trpělo v roce 2004 v Evropě 127 milionů lidí některým z mozkových onemocnění z celkového počtu 466 milionů obyvatel evropské populace. Ekonomické ztráty s tím spojené odhadli experti na 386 miliard Euro v roce 2004. Přímé zdravotní náklady tvořily 135 miliard Euro a zahrnovaly 78 miliard utracených za hospitalizace, 45 miliard za ambulantní péči a 13 miliard za léky. Nepřímé náklady způsobené ztrátami pracovní schopnosti a pracovní produktivity vlivem duševního postižení nebo předčasnou mortalitou představovaly největší částku – 179 miliard Euro. Přímé nezdravotní náklady (např. sociální služby, pečovatelská péče) tvořily 72 miliard. Duševní choroby představovaly největší položku – 62 % (239,5 miliard Euro). Následovaly neurologické choroby se ztrátami 83,9 miliard (22 %) a 7,5 miliard v případě neurochirurgických poruch (2 %). Samostatně byly hodnoceny demence, které jsou na pomezí mezi psychiatrií a neurologií a které způsobily ztráty 55,2 miliard (14 %). Uvedené skupiny chorob se mezi sebou lišily nejen absolutními náklady, ale také jejich strukturou. Pro duševní choroby, které představují jasně vedoucí příčinu ekonomických ztrát, jsou typické nepřímé výdaje (50 %), pro neurochirurgické poruchy pak přímé zdravotní náklady (54 %). Neurologická onemocnění mají všechny tři položky nejvyrovnanější.

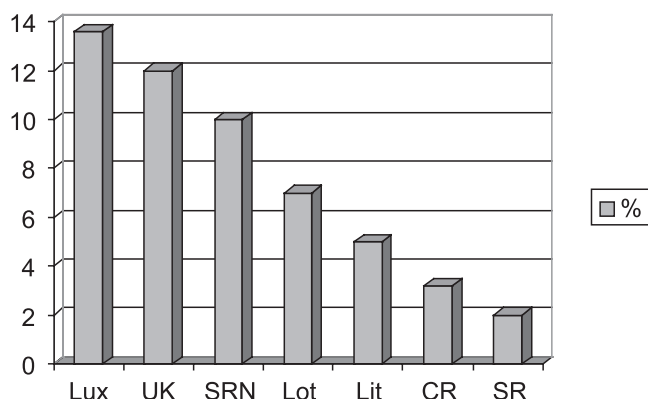
Náklady spojené s chorobami mozku byly v USA porovnávány s náklady spojenými s léčbou cukrovky (7) a nádorů (8) a byly shledány největšími.

prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.  
128 08 Praha 2, Ke Karlovu 11  
fax: +420 224 923 077, e-mail: raboch@mbox.cesnet.cz



**Tab. 1.** Odhadnutý výskyt duševních poruch v evropské populaci ve věku 18–65 let během posledních 12 měsíců (4)

Diagnóza	12měsíční prevalence
závislost na alkoholu	2,4
závislost na jiných návykových látkách	0,5
psychotické poruchy	0,8
depresivní porucha	6,9
bipolární porucha	0,9
panická porucha	1,8
agorafobie	1,3
sociální fobie	2,3
generalizovaná úzkostná porucha	1,7
specifické fobie	6,4
obsedantně kompulzivní porucha	0,7
somatoformní porucha	6,3
poruchy příjmu potravin	0,4



**Graf 1.** Procentuální podíl zdravotních rozpočtů určených na péči o pacienty s duševními poruchami (9)  
Lux – Lucembursko, UK – Velká Británie, SRN – Německo, Lot – Lotyšsko, Lit – Litva, ČR – Česká republika, SR – Slovenská republika

Ekonomické ztráty způsobené nemocemi mozku přepočtené na jednoho obyvatele se pohybují v Evropě průměrně kolem 829 Euro (6). Liší se ale výrazně mezi jednotlivými státy s západovýchodním gradientem. V Německu to je skoro 1400 Euro, zatímco v Litvě méně než 200 Euro (ČR je šestá od konce s výdaji kolem 400 Euro).

Z tohoto pohledu jsou významné a pro nás alarmující údaje publikované nedávno v Zelené knize Evropské komise (9). Procentuální podíl zdravotních výdajů určených na péči o pacienty s duševní poruchou je v České republice po Slovensku nejnižší v celém evropském ekonomickém prostoru (graf. 1).

V České republice byla pracovní skupinou Psychiatrické společnosti ČLS JEP vypracovaná Koncepce dalšího rozvoje oboru, která má za cíl zkvalitnit péči o duševní zdraví a přizpůsobit se trendům

moderních společností 21. století (10). Ta byla schválena sjezdem společnosti v roce 2000 a vědeckou radou Ministerstva zdravotnictví ČR v roce 2002. Tyto snahy však bez jasné politické podpory, „transformačních“ peněz i spravedlivého ohodnocení poskytované péče (WHO doporučuje zrovnoprávnění tělesných a duševních poruch!) nemohou být úspěšné (11). I proto v loňském roce vznikla na ministerstvu zdravotnictví Komise pro implementaci koncepce jako přímý poradní orgán ministra. Letošní Helsinská konference evropských ministrů zdravotnictví zaměřená výhradně na péči o duševní zdraví doporučila na následující pětileté období řadu kroků, které by měly být do roku 2010 realizovány (12). Na rok 2009 je stanoven termín pro „spravedlivé“ financování „mental health care“. Doufejme, že se to podaří i v naší zemi. Bylo totiž prokázáno, že optimální léčba duševních poruch dokáže v dlouhodobé perspektivě snížit zdravotní zátěž (DALY) hluboce postižených a trpících pacientů o více než jednu polovinu (13).

### LITERATURA

- Murray, Ch. J. L., Lopez, A. D.: The Global Burden of Disease. WHO, USA, 1996.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O. et al.: Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch. Gen. Psychiatry, 2005, 62, s. 593-602.
- Wang, P. S., Berglund, P., Olfson, M. et al.: Failure and delay in initial treatment contact after first onset of mental disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch. Gen. Psychiatry, 2005, 62, s. 603-613.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F.: Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. Europ. Neuropharmacol., 2005, 15, s. 357-376.
- Vaněk, J., Raboch, J., Vaněk, J.: The prevalence of depression in the Czech Republic. European Psychiatry, 2000, 15 (Suppl. 2), s. 397.
- Andlin-Sobocki, P., Jonsson, B., Wittchen, H. U., Olesen, J.: Cost of disorders of the brain in Europe. Europ. J. Neurol., 2005, 12 (Suppl. 1), s. 1-27.
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. Diabetes Care, 2002, 26, s. 917-932.
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures.
- Commission of the European Communities. Green Paper. Improving the mental health of the population. Towards a strategy on mental health for the European Union. Brusel, COM, 2005, 484.
- Raboch, J.: Postavení psychiatrie mezi ostatními obory. In: Transformace oboru psychiatrie. Praha, Academia Medica Pragensis, 2004, s. 16-27.
- WHO. The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope. World Health Organization, Geneva, 2001.
- WHO. Mental Health Action Plan for Europe. Helsinki, 2005.
- Vos, T., Haby, M. M., Barendregt, J. J. et al.: The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. Arch. Gen. Psychiatry, 2004, 61, s. 1097-1103.

Práce je podporována grantem WHO-Europe a MZ ČR, prioritní č. 4 „Duševní zdraví“.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Paranoidní syndrom, paranoidní reakce, paranoia

Pavlovský P.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

## SOUHRN

Pojem paranoidní se odvozuje od řeckého slova paranoia – šílenství. Jeho obsahem není jen pouhá vztahovačnost, nýbrž i řada povahových projevů, jako je hostilita, sklon k agresi, zlostnost, chybění smyslu pro humor, pocitu nadměrné důležitosti vlastní osoby a sklon k obviňování. Tyto vlastnosti se vyskytují i v rámci normální psychologie a klinického významu nabývají až vystupňováním intenzity a nápadnosti; vlivy exogenní hrají při rozvoji paranoidity zřejmě méně vážnou roli. Z biologických faktorů se uplatňují jako onemocnění somatická. Významná je nedoslýchavost nebo dlouhodobé zneužívání alkoholu a psychostimulací. Z dynamických faktorů se největší důležitost připisuje mechanismu projekce. Klinicky nevýznamné známky vztahovačnosti se mohou objevit v důsledku neobvyklé situace. Nebude-li paranoidní reakce klinické závažnosti, musíme zvažovat možný rozvoj bludu. Pojmu paranoidní by se mělo užívat pouze pro označení patologického stavu a neoznačovat jím prchavé reakce zvýšené ostražitosti a vztahovačnosti.

**Klíčová slova:** paranoidní syndrom, paranoický vývoj, biologické příčiny vzniku paranoidity, mechanismus projekce, vytváření bludu, paranoidní poruchy v MKN-10.

## SUMMARY

*Pavlovský P.: Paranoid Syndrome, Paranoid Reaction, Paranoia*

The term paranoid is derived from the Greek word paranoia meaning madness. It does not only mean self-reference, but there are various personality features as they are hostility, a tendency towards aggressiveness, irritability, a lack of sense of humour, feelings of overestimation of one-self and a tendency towards accusations. These features may appear also within normal psychology and they become clinically important after their increase of intensity and conspicuousness (loss of hearing, long-term abuse of alcohol and psychostimulants) and organic disorders of the brain may contribute to the development of paranoidity. A mechanism of projection is considered as a decisive factor from the point of view of dynamic psychiatry. Clinically unimportant signs of paranoidity can be observed due to unusual situations. If a paranoid reaction becomes more serious, formation of a paranoid delusion should be taken into account. In our concept the term paranoid and paranoidity should be used only as a psychopathological term.

**Key words:** paranoid syndrome, development of paranoia, biological cause of paranoidity, mechanism of projection, formation of delusion, paranoid disorders in ICD-10. *Pa.*

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 178–180.

Slovo paranoidní je v řeči psychiatrů zcela běžný pojem, není neznámé ani v řeči hovorové, kde získalo poněkud pejorativní přídech. Přes všeobecnou známost je však pojem paranoidní obtížné přesně definovat a v odborné literatuře nacházíme ne zcela jednotné pokusy o jeho výklad, někdy i snahu se mu co nejvíce vyhnout. Základem je řecké slovo paranoia, které lze přeložit jako šílenství, pomínutí, zmatenost. Odvozené adjektivum paranoidní se mnohdy vykládá jako vztahovačný, což nepostihuje jeho význam v plné šíři. Jan Dobiáš zastával český překlad scestný, nelogický, zejména ve vztahu k myšlení. Spojení „paranoidní blud“ odmítal jako pleonasmus, neboť každý blud, ať už perzekuční, megalomaničtý nebo mikromanický, je paranoidní, protože je svým obsahem scestný (1).

Zdeněk Mysliveček ve výkladu paranoidity však přikládal značný význam vztahovačnosti, tedy pocitu, že ostatní lidé věnují subjektu v nějakém směru větší pozornost, než odpovídá skutečnosti nebo pravděpodobnosti, ať už ve smyslu příznivém nebo – a to častěji – ve smyslu negativním (2). Subjekt si vykládá indiferentní skutečnosti ve vztahu k vlastní osobě jako významné; domnívá se, že mu okolí nějakým způsobem křivdí,

dostatečně neuznává jeho práva, schopnosti a snažení, nedostatečně respektuje jeho postavení a úlohu ve společnosti, nechová se k němu tak, jak by si zasloužil. Tyto pocity jsou silně emočně akcentovány, vnímání okolí je úkorné a katathymně zkreslené. Paranoidní syndrom je v psychiatrii velmi častý, je však značně nespecifický, neboť se vyskytuje u řady duševních poruch. Myšlenkové zpracování v jeho rámci může být formálně bezvadné až do podoby systému bludů, jindy jde jen o tříšt nesourodých nápadů.

Při jeho popisu se řada autorů oprostuje od vymezení na pouhou vztahovačnost; Thomas Manschreck v obsáhlé učebnici psychiatrie od H. Kaplana a B. J. Sadocka (3) uvádí, že termín paranoidní se vztahuje k řadě projevů chování, které nemusí být vždy psychopatologické povahy a z tohoto důvodu je pojem dost nejasný. Pokud se některé nápadnosti v chování nazvou paranoidními, je třeba u nich konstatovat jejich nepřítomnost, popřípadě až velmi nápadné vystupňování. Radí k nim zlost, kritizující postoje, sklon k obviňování, zaujímání obranných postojů, pocitu nadměrné vlastní důležitosti, ostražitost, postoje nepřátelské až nenávislné, chybění smyslu pro humor, sklon k sudičství, tvrdošijnost, tenden-

MUDr. Pavel Pavlovský, CSc.  
128 08 Praha 2, Ke Karlovu 11  
fax: +420 224 923 077, e-mail: pavlovsky.pavel@vfn.cz

ce izolovat se od okolí, podezíravost, vztahovačnost, sklony k trucovitosti a agresivitě.

Paranoidní projevy velmi často vyplývají z určitých povahových nápadností, které zřejmě hrají větší roli než vlivy exogenní. V osobnosti takto reagujících jedinců nacházíme rysy přecitlivělosti, zvýšenou potřebu uznání, ješitnost. Často se vyskytují protichůdné tendence – na jedné straně velké ambice, na druhé pocity utrpeného ponížení, ať už jde o odmítnutí v lásce, profesionální neúspěch nebo postižení viditelným tělesným defektem. Paranoidita bývá častější ve vyšším věku, kdy se na jejím vzniku podílejí organické změny. Objevuje se však i v období dospívání v souvislosti se zvýšenou zranitelností, plachostí a sebedoceňováním.

### BIOLOGICKÉ PŘÍČINY

Z biologických příčin se uvádějí nejrůznější choroby neurologické a psychiatrické včetně poruch organického původu, důležitou roli hraje nedoslýchavost či úplná hluchota, která je z tohoto hlediska významnější než slepota. Významné je i chronické užívání alkoholu a psychostimulancií. K paranoidním interpretacím může vést i lehké snížení jasnosti vědomí nebo velké vyčerpání.

Podíl genetické vlohy je zřejmě multifaktoriální – v příbuzenstvu osob s paranoidními projevy nacházíme hypersenzitivitu, egocentrismus a rigiditu (4).

Vladimír Vondráček připisuje značnou roli ultrasenzibilitě, tedy zpracování vlastních pocitů; je-li tato funkce narušena, subjekt je dobře nerozlišuje, není schopen správně rozpoznat, že cítí, že myslí; není-li informace, zda vjem přichází ze zevního nebo vnitřního světa, správně zpracována, je narušena ultrasenzibilita myšlení, dochází ke změně prožívání ve smyslu depersonalizace (5). Na druhé straně může místo pocitů nejistoty dojít i k opačné poruše, která se projeví přesvědčeností. Vondráček nazývá přesvědčenost duševní funkcí, která hraje důležitou roli při sugesci a při řešení životních situací. Přesvědčenost je chorobně snížena například u obsedantů, nevývratná přesvědčenost je vlastností bludu.

### PARANOIDNÍ POSTOJE A REAKCE

Při výkladu vzniku paranoidních postojů z hlediska dynamické psychiatrie uvádí Zikmund Freud mechanismus projekce a potlačení.

Jiní autoři hovoří o projekované hostilitě, způsobu, jak se vyrovnat s ponížením, snaže získat novou rovnováhu při hledání vysvětlení podivností, které se v okolí odehrávají.

Meyer Gross rozebírá otázku **paranoidní reakce**, kterou rovněž vysvětluje mechanismem projekce (6); subjekt se domnívá, případně je přesvědčen, že druzí lidé prožívají stejné pocity jako on. Z vývojového hlediska je možné, že paranoidní výklad zevních událostí pomáhal jedinci v přežití. Některé paranoidní reakce jsou univerzální – patří k nim například pocit, že při vstupu do restaurace se oči přítomných obrátí na subjekt, nebo přátelé přestanou mluvit, jako by dávali najevo, že hovořili o něm. Podobné pocity jsou prchavé, korekce náhledu na situaci nastává zpravidla po krátké chvilce. Tyto pocity nemají ráz přesvědčení a nevedou tudíž k žádné akci. Vyplývají z momentální situace a psychického stavu; na něm se může podílet určitá neobvyklost situace – například nový oblek, nový účes nebo pocity viny v důsledku nějaké reálné události. Podílí se i způsob života v odloučení, celoživotní plachost a nedostatek sebedůvěry. Uvedené pocity se pohybují ještě v rámci normální psychologie, patologickými se stávají teprve tehdy, když nabývají na

intenzitě a důležitosti a ovlivňují život nositele. Pokud je zařadíme ještě do normální psychologie, zjišťujeme jasné vnitřní souvislosti a logiku; chybějí-li tyto vlastnosti, musíme uvažovat o rozvoji bludu.

Vzhledem k univerzálnosti a nespecifičnosti paranoidní reakce, kterou je mozek schopen reagovat na zátěžovou situaci nebo chorobný proces, Bonhoeffer ji zařadil mezi formy exogenního reakčního typu. Když ji chápeme ve smyslu ultrasenzibility, cítíme, že tu důležitou roli hrají hodnota a hodnocení – je narušen pocit bezpečí, lidská důstojnost, důležitost vlastní osoby, její vzhled; vytvoření bludného přesvědčení pak přináší pro subjekt úlevu v tom, že do nejasné, ohrožující situace se přináší pořádek a systém, který byl oťřesen primární poruchou myšlení.

### BLUDY

Z hlediska vzniku bludu mluvíme o bludech primárních a sekundárních. Za primární se považuje takový blud, který vzniká náhle, intuicí, v důsledku vlastní interpretace světa; pro objektivního pozorovatele chybí souvislost bludného přesvědčení s okolní situací, s náladou nemocného, s psychologickými podněty na rozdíl od bludu sekundárního, jehož vznik a obsah dovedeme snáze pochopit.

Blud je projevem určité dezorganizace osobnosti charakterizované nesprávnými interpretacemi okolních i vlastních vnitřních dějů. Při tvorbě bludu se setkáváme s Jaspersovým pojmem bludná nálada (Wahnstimmung), která vede ke krystalizaci bludu. Kurt Schneider operuje pojmy bludného vnímání (Wahnwahrnehmung) a bludného nápadu (Wahneinfall). V prvním případě subjekt přikládá zvláštní význam svému vnímání, takže zjišťuje určitý vztah ke své osobě, přičemž nelze zjistit žádný logický důvod této myšlenkové konstrukce. Bludný nápad se projeví náhlým, intuitivním přesvědčením, například o zvláštním poslání.

Používání pojmu paranoidní má v psychiatrii dlouhou historii a v současné nomenklatuře je značně zredukované. Kromě diagnózy paranoidní schizofrenie již žádná jiná psychotická porucha tento přívlastek nemá. Vymizela diagnóza paranoia, když byla nahrazena diagnózou trvalá porucha s bludy, pod kterou je možno zahrnout starší termíny „paranoidní psychóza“ a „paranoidní stav“ včetně paranoidního stavu involučního a k jejímž hlavním příznakům patří systemizované bludy nejrůznějšího rázu, nejčastěji však kverulantské; připouštějí se ojedinělé halucinace a spoluúčast patické nálady.

Ve starší literatuře uváděné diagnózy paranoidní reakce a psychogenní paranoidní psychóza se objevují jako jedna z klinických forem akutní psychotické poruchy s převahou bludů (F23.3). Časovým kritériem pro tuto diagnózu je trvání bludu po dobu nepřesahující tři měsíce.

Pod kód F24 vyhrazený pro indukované poruchy s bludy lze zařadit pojem indukované paranoidní psychózy, dřívější název „folie a deux“.

### SPECIFICKÁ PORUCHA OSOBNOSTI

Posledním příkladem duševní poruchy, která nese přívlastek paranoidní, je specifická porucha osobnosti s paranoidními rysy charakterizovaná trvalými vlastnostmi zmíněnými již výše – nadměrnou citlivostí k odstrkování a odbytí, tendencí k trvalé zášti, odmítáním odpustit urážky a bezpráví, sklonem k překrucování výroků druhých osob, tendencemi chybně interpretovat neutrální nebo přátelské akce druhých osob, opakovaným neoprávněným podezíráním, zejména pokud jde o sexuálního partnera, sklonem ke zdůrazňování důležitosti vlastního já a zabýváním se nepodloženým konspiračním vysvětlováním událostí kolem.

## ZÁVĚR

Máme-li zhodnotit postavení pojmu paranoidní v současné psychiatrické terminologii, doporučujeme jeho užívání s opatrností, a to pouze pro psychopatologický stav, tedy již poruchu, která má klinickou závažnost a která si vyžaduje pozornost psychiatra.

V případech prchavých projevů vztahovačnosti nebo jiných fenoménů, které je možno nalézt ve výčtu symptomů paranoidního syndromu, se raději užití slova paranoidní vzdáme. Musíme mít však stále na mysli, že jako lékaři musíme odlišit jevy spadající ještě do normální psychologie od projevů chorobných, tedy psychopatologických, což nabývá mimořádné závažnosti zejména tehdy, když jsme v pozici soudních znalců (7).

## LITERATURA

1. **Dobiáš, J.:** Myšlení a blud. Čs. Psychiat., 1971, 67, s. 5.
2. **Myslivoček, Z.:** Speciální psychiatrie. Praha, SZdN, 1959.
3. **Kaplan, H., Sadock, B. J.:** Comprehensive Textbook of Psychiatry. VI. Ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995.
4. **Hanzlíček, L.:** Psychiatrická encyklopedie. Díl V. Praha, VÚPs, 1982.
5. **Vondráček, V.:** Konání a jeho poruchy. 2.vyd. Praha, Avicenum, 1986.
6. **Gross M., Slater, E., Roth, M.:** Clinical Psychiatry. London, Bailliere Tindall, 1979.
7. **Kalvach, Z., Drástová, H.:** Soudně psychiatrické posuzování paranoidních syndromů. V. celostátní psychiatrický sjezd. Špindlerův Mlýn, 2004.

## KNIHY

### NEKUŘÁCKÉ VEŘEJNÉ PROSTORY A KRÁLOVSKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST (UK)

*Royal College of Physicians of London: Going smoke-free. The medical case for clean air in the home, at work and public places. London, UK, Royal College of Physicians, 2005, 197 s.*

Pasivní kouření prokazatelně poškozuje zdraví a působí předčasná úmrtí, v České republice řádově nejméně tolik jako autonehody. Působí i ztráty ekonomické a to všem (včetně provozovatelů restaurací) kromě tabákového průmyslu. „Tabákový průmysl“ přitom u nás představuje řádově stovky lidí – např. Philip Morris, který má 80 % našeho trhu s cigaretami, zaměstnává kolem 1500 osob. Přesto je u nás problém přijmout zákon zaručující nekuřácké veřejné prostory. Také v UK se o takové legislativě jedná – ostatně jako v celé EU.

Právě kvůli jasně prokázanému (evidence – based) vlivu pasivního kouření na zdraví to jsou právě lékařské společnosti, které by měly více informovat veřejnost a aktivně jasnými daty přijetí takového zákona podpořit. Příkladem nám může být Královská lékařská společnost, Royal College of Physicians, která vydala (2005) publikaci „Going smoke-free. The medical case for clean air in the home, at work and public places“.

Na 197 stranách najdeme věcnou přehlednou argumentaci. Co obsahuje ETS (environmental tobacco smoke, tabákový kouř v prostředí) a proč a jak poškozuje zdraví, vliv ETS na vznik rakoviny plic dalších nádorových onemocnění, podíl ETS na ischemických srdečních nemocech a cévních mozkových příhodách, chronické obstrukční plicní nemoci, astmatu a dalších respiračních nemocech, syndromu náhlého úmrtí novorozence, akutních respiračních onemocněních dětí, podíl na onemocnění ucha či vliv na plod.

Přehledně je zmapována expozice pasivního kouření v UK i přehled současné legislativy

v UK a USA. Je vysvětleno, proč jakákoli časověná opatření (ventilace, oddělené prostory) nejsou účinná. Zvláštní kapitola je věnována pasivnímu kouření v domácnostech, což se legislativně obtížně ovlivňuje – je uvedena Charta práv dítěte, možnosti intervence a informování rodičů.

I když se dopad nekuřáckých veřejných prostor obtížně přesně vyjadřuje, nepochybně má velký význam pro zlepšení zdraví jak jednotlivce, tak celospolečensky a nekuřácké veřejné prostory jsou důležitou součástí komplexního přístupu společnosti ke zdraví.

Jsou vyčísleny počty obětí pasivního kouření v UK (celkem 12 200 ročně, většina v důsledku expozice doma, z toho nejméně 500 úmrtí v důsledku expozice v práci, z toho nejméně 50 v pohostinství).

Expozice ETS v domácnosti poškozuje především malé děti a znalosti rodičů jsou v tomto směru velmi malé. Nepomáhá ani kouření jen v některých částech domácnosti nebo větrání. Nekuřácké veřejné prostory ovlivňují nepřímo i kouření v domácnostech – snižují expozici ETS doma.

Nekuřácké veřejné prostory jsou veřejnosti přijímány jednoznačně pozitivně a jsou nejjednodušším způsobem prevence poškození zdraví tabákovým kouřem. Snižují spotřebu cigaret (ti, kdo nepřestanou kouřit, kouří méně) i počet kuřáků včetně snížení počtu těch, kdo s kouřením začínají. Nekuřácké prostředí má dokonce jasně rostoucí podporu veřejnosti (to platí i pro ČR, kde si nekuřácké veřejné prostory přeje přes 80 % obyvatel!).

Zvláštní kapitola uvádí přehled soudních procesů kvůli expozici ETS a uzavírá, že ačkoli současná legislativa je problematická, povinnosti zaměstnavatelů je zabránit expozici ETS a zejména v budoucnu mohou být shledáni vinnými z poškození zdraví svých zaměstnanců.

Argumenty pro nekuřáckou legislativu jsou uvedeny na úrovni vlivu na zdraví (individuálně i celospolečensky), z hlediska ex-kuřáků, podpo-

ry zdraví, rovnoprávnosti, veřejného zájmu, obtěžování a lidských práv.

Ekonomický dopad, jednoznačně pozitivní (mimo tabákový průmysl) je vysvětlen celospolečensky, pro zaměstnavatele i speciálně pro pohostinský průmysl, na jehož ekonomiku má nekuřácké prostředí dlouhodobě malý, nicméně stále pozitivní dopad.

Důležitá je reakce tabákového průmyslu, který jasně rozpoznal podstatnou hrozbu dlouhodobého snižování svých zisků nemožností kouřit ve veřejných prostorách, stejně jako obtížnost argumentace proti takovému zákonu. Právo dýchat čistý vzduch lze totiž těžko upírat a argument o omezení svobody hovoří jasně proti možnosti znečišťovat vzduch, který dýchá někdo jiný. Interní dokumenty tabákového průmyslu ukazují promyšlenou strategii jak takové legislativě zabránit: Zdiskreditovat vědecky podložené výsledky, oponenty ETS označovat za extremisty, zvýrazňovat výhody ventilace a technických řešení, varovat před ekonomickými ztrátami nekuřáckých podniků. Tuto činnost dělají organizace, které nejsou přímo spojené s tabákovým průmyslem, ale jsou jeho „prodlouženou rukou“. Přes ně ovlivňuje tento průmysl odborníky a politiky.

Dále se publikace zabývá nekuřáckými prostory v institucích pro dlouhodobý pobyt – psychiatrické léčebny, hospice, pečovatelské domy, hotely nebo vězení.

Poslední kapitolou je příklad Irska, kde byly nekuřácké veřejné prostory uzákoněny 30. ledna 2003, implementovány 29. března 2003 a v březnu 2004 zhodnocen efekt tohoto zákona. Ten má jasnou podporu veřejnosti (93 % populace včetně 80 % kuřáků) a je dodržován.

Publikace je (za poplatek) na [www.rcplondon.ac.uk](http://www.rcplondon.ac.uk) nebo ji lze objednat na adrese Royal College of Physicians, 11 St. Andrews Place, Regent's Park, London NW1 4LE, UK.

*Eva Králíková  
128 00 Praha 2, Studničkova 7*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Nové otázky a jejich řešení u poruch příjmu potravy

Papežová H.

Psychiatrická klinika I. LF UK a VFN, Centrum pro poruchy příjmu potravy, Praha

SOUHRN

Poruchy příjmu potravy tvoří kontinuum patologického jídelního chování, kde jeden pól tvoří anorexia nervosa s extrémní malnutricí a druhým extrémem je psychogenní přejídání a atypické formy PPP často spojené s obezitou. Celosvětový epidemický nárůst obezity a jejích následků někdy může vést k bagatelizaci problémů poruch příjmu potravy a obavám obezitologů, že primární prevence poruchy příjmu potravy povede proti jejich úsilí a konceptu prevence obezity. Protože ve výzkumu se tyto oblasti navzájem velmi obohacují, hledáme možnosti zlepšení spolupráce na poli klinickém a preventivním. Spočívají v lepším poznání „společných“ rizikových faktorů a účinnější cílené prevenci a návaznosti terapie. Uvádíme některé nové poznatky diskutované v posledním roce u nás i v zahraničí.

**Klíčová slova:** rizikové faktory, možnosti prevence a léčby, média a mezioborová spolupráce.

SUMMARY

*Papežová H.: New Questions and Their Solution in Eating Disorders*

Eating disorders represent a continuum in the pathological feeding behaviour with anorexia and severe malnutrition as one extreme and with psychogenic overeating and atypical forms of Eating disorders accompanied with obesity as the second extreme. World-wide epidemical spread of obesity and consequences of obesity frequently results in neglect of eating disorders problems and in apprehension of obesitologists that the Eating disorders prevention could challenge their efforts in the prevention of obesity. Because the scientific approach can enrich both fields, possibilities to improve cooperation between them in the fields of clinical and preventive care are studied. They are based on the recognition of common risk factors and in the more effective and aimed prevention and therapy. Some new discoveries in this field are discussed.

**Key words:** risk factors, possibilities of prevention and care, media and interdisciplinary cooperation. Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 181–183.

## ROZPOZNÁNÍ RIZIKOVÝCH FAKTORŮ A MEZIOBOROVÁ KOMUNIKACE

V literatuře je nejčastěji udáváno, že 5 % adolescentních dívek a mladých žen má poruchy příjmu potravy (PPP), anorexii, bulimii a jejich atypické formy. Těm je věnována větší pozornost (jednotlivé formy PPP mohou přecházet jedna v druhou). Už 65 % jedenáctiletých dívek si myslí, že mají nadváhu. Nespokojenost s vlastním tělem je vede k držení různých redukčních diet, i když nadváhu nemají. Z amerických studií získáváme překvapující informace, že v období let 1972 až 1997 se zdvojnásobil na 45 % také počet mladých mužů nespokojených se svými svaly a postavou, s narůstající následnou skrytou jídelní patologií a užíváním anabolických preparátů (1). V dospělém věku pak je alarmující nadváha, kterou má v České republice 2/3 populace a obezita u 30 %. Celosvětově stoupá procento diabetiků o 7–10 % a podle odhadů se má v příštích 25 letech zdvojnásobit. Právě pro epidemický nárůst obezity se zdá být nebezpečí úmrtí a další následky u anorexie „zanedbatelné“ oproti společenských a zdravotním následkům obezity (přestože ničí mladé dívky a jejich příbuzné a mortalita je nejvyšší u psychických onemocnění). Objevují se obavy, že celopopulační opatření k redukci PPP mohou podporovat výskyt obezity a diabetu (2). Vzhledem k tomu, že prevence v oblasti obezity zatím ve světě jejímu nárůstu a jejím následkům nezabránila, ani ji nezastavila, je nut-

né mezioborově spolupracovat na preventivních opatřeních k aktivním změnám postojů k životnímu stylu, kde je nutná psychologická znalost motivačních vzorců i hodnotového zaměření populace (vlivu stresu na jídelní chování). U anorexie a bulimie se v západních zemích v posledním desetiletí strmý nárůst pravděpodobně zmírnil. Je otázkou, zda je to důsledek kvalitnější prevence cílené na vymezené rizikové skupiny adolescentní populace, riziková povolání a školy a rizikové sportovce. Z pohledu obezitologického mohou být u PPP považovány přehnané nebo hraniční reakce na první hmotnostní nárůst v dospívání a rané dospělosti za časný projev metabolického syndromu (obezity a diabetu). Mohou predikovat hmotnostní vzestup a vznik diabetu. Obézní mají často anamnézu astenie v dospívání (2). Existují práce, které potvrzují, že dívky, které drží redukční diety, dosahují v dospělosti vyšší hmotnosti než ty, které s dietami neexperimentují. Odborníci v oblasti PPP jsou proto přesvědčeni, že právě celopopulační opatření k redukci příjmu potravy (propagované neadekvátně médií a dietním průmyslem, motivované komerčními zájmy) vedou k „dietám“, které jsou zaměřovány za zdravý životní styl, mohou právě u rizikové populace vést k neadekvátním stravovacím návykům a následně celému spektru poruch příjmu potravy anorexie a bulimie, obezity i diabetu. Právě různé výklady odborníků pojmu dieta mohou přispět k chybným výkladům v médiích a v populaci a k považování dietního chování za normální stravování.

MUDr. Hana Papežová, CSc.  
128 08 Praha 2, Ke Karlovu 11  
fax: +420 224 923 077, e-mail: papezova.hana@vfn.cz

## MÉDIA, IDEÁLY A REALITA

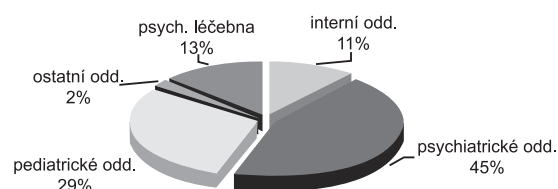
Současné, ideální BMI "propagované médii je často tolik nízké (BMI pod 17,5 představuje diagnostické kritérium pro anorexii), že nelze získat normálním příjmem potravy. Nereálné cíle štíhlosti nevedou k dodržování normálního zdravého životního stylu (jak se nás o tom snaží přesvědčit někteří organizátoři soutěží MISS), protože převážně navozují *nespokojenost s vlastním tělem a zvýšenou pozornost dietnímu chování postupující na úkor jiných životních hodnot*. Nespokojenost s vlastním tělem je považována za jeden z důležitých rizikových faktorů pro vznik onemocnění. Často se rozšiřuje i na nespokojenost v jiné životní oblasti a vede k začarovanému kruhu neadekvátního jídelního chování u stále mladších dívek, které mají jak normální váhu a/nebo k hladovění i přejídání u dívek s premorbidní nadváhou (3). Média často propagují i „virtuální“ úspěchy ve zvládnutí obezity. (Dívka se zdravotnickým vzděláním, napsala jak úspěšně shodila 40 kg během 6 měsíců. Bohužel v článku již nebylo řečeno, že zhubnutí bylo následkem drastického hladovění, zvracení a užívání projímadel. Dívka je v plném invalidním důchodu, sociálně izolovaná, depresivní, po několika sebevražedných pokusech, zatím neschopná spolupracovat při léčbě ze strachu z přibrání na normální váhu.)

Regulace příjmu potravy je vrozený, složitý mechanismus, zabezpečující rovnováhu mezi příjmem a výdejem energie, a to podle potřeby energie, podle nutriční skladby jídla, podle chuti, hedonických potřeb. Primárně tento podnět vyvolává pozitivní emoce (pocit sytosti). Přirozená schopnost vnímání hladu a chuti k jídlu může být od malička poškozována nevhodným postojem pečující osoby, především matky (léčíme již druhou i třetí generaci v rodinách s poruchami příjmu potravy). Jídlo postupně nevhodně slouží k vyjádření (a zdánlivé kontrole) problémů a potřeb v jiné oblasti. Mladé dívky pak subjektivně vidí přínos anorexie v pozornosti, kterou navozuje v počátku onemocnění jejich hubnutí. Anorexie (i jiné manipulace s jídlem) jim pomáhá ovládnout nebo sdělit jinak nepřijatelné (především negativní) emoce (4).

## INTERAKCE GENŮ A PROSTŘEDÍ

Na 5. mezinárodní a mezioborová konference o poruchách příjmu potravy (Praha-březen 2005) zhodnotila jedna z předních odbornic poslední poznatky o interakci rizikového prostředí a genetických faktorů u PPP. Genetické vlohys jsou vyjádřeny skutečností, že u příbuzných postižených PPP se vyskytuje onemocnění 7–12x častěji. Statistické údaje však představují pravděpodobnost, ne nevyhnutelnost vzniku PPP. Proto autorka zdůrazňuje, že odborníci by se měli zaměřit na hledání *protektivních faktorů* (5) v klinické praxi. Jedním z prokazatelných rizik pro PPP jsou osobnostní rysy: perfekcionismus, snížené sebehodnocení, narcistický deficit (porucha zdravého narcismu, pocit hodnoty sebe sama). Jedinci hodnotí sebe očima druhých, mají strach ze znehodnocení, odmítnutí, výsměchu a zvýšeně podléhají vnějším hodnotám, hodnotí se podle ideálních postav z veřejných médií (modelky, herečky, sportovkyně). Reparačně mohou působit preventivní programy pro adolescenty a mladou populaci zaměřené na vnitřní, nevýkonové hodnoty a zvýšení sebevědomí na základě individuálních dovedností a schopností a zvládnutí stresu (6).

*Zvýšené zaujetí jídlem* postupně vede k tomu, že jídlo působí jako averzivní podnět a vyvolává znechucení, stává se fobickým podnětem (například tuky) nebo návykovou látkou (například čokoláda). Skladba i frekvence příjmu potravy přestává odpovídat energetickým a nutričním potřebám, ale moduluje náladu a úzkost. Stres a úzkost vedou u predisponovaných osob k výběru méně zdravé stravy, snížení obav z nadváhy, redukci chuti k jídlu (7). Pracovní



Graf 1. Hospitalizace pacientů s PPP v ČR podle typu zařízení (Dragomirecká et al., 2005)

stres vede ke zvýšené konzumaci na tuky bohaté stravy. U dietujících jedinců stres významně navozuje výraznější zvýšení příjmu potravy než u lidí, kteří diety nedrží (8).

Kvalitní a dostupná péče ovlivňuje průběh a vyústění onemocnění. Dnešní klinická doporučení jsou založená na důkazech, hierarchicky kódována podle úrovně průkaznosti a veřejně přístupná (NICE – www.nice.org.uk) a ve Velké Británii závazná a kontrolovaná auditem. Z mnoha příčin se klinická praxe klinických doporučení zcela nedrží. Jednou z příčin je dostupnost a organizace zdravotní péče. Léčba PPP je nákladná a podmínky specializovaných zařízení nejsou příznivé. Pacienti jsou hospitalizováni v nepsychiatrických zařízeních (graf 1.) s různou znalostí specifické problematiky PPP a často nemají následnou péči. Často jsou pacientkám neodborně schváleny „zdravé stravovací návyky“ a nasazena okamžitě antidepresiva. Doporučeno je počítání kalorií místo komplexního vyšetření (obsedantního myšlení na jídlo, změn ve vnímání vlastního těla, neadekvátního dietního chování se střídáním hladovění a přejídání, excesivního cvičení a řady následků ve vztazích pracovních o osobních) a specializovaného psycho-terapeutického přístupu.

Palčivý problém s dostupností adekvátní a diferencované péče pro poruchy příjmu potravy je celosvětový. V BBC NEWS v únoru 2005 Susan Ringwood z Eating Disorders Association uvedla, že podle šetření v populaci v Anglii, většina pacientů s PPP doporučenou péči nedostává. Sledováno bylo 1700 pacientů a jejich příbuzných; 55 % případů nebylo léčeno specialistou, 42 % bylo rozpoznáno pozdě praktickými lékaři. Pomoc byla nejbližší 150 mil a pouze 17 % mladých lidí bylo léčeno v zařízeních vyhovujících jejich věku. Třetina lokalit neměla specializované centrum. U nás specializovaných zařízení, která vznikla koncem minulého desetiletí převážně v univerzitních psychiatrických zařízeních, nyní spíše ubývá, nebo se jejich provoz redukuje.

## NOVÉ FORMY PÉČE

Multifamily treatment je skupinová rodinná terapie pro několik rodin s dětmi a adolescenty trpícími anorexií (AN) (9). Spočívá ve vytvoření terapeutického vztahu, konfrontaci symptomu v rámci rodiny, mapování individuálních a rodinných potřeb a prevence relapsu. Dlouhodobě je dle literatury 60–90 % pacientek zcela vyléčeno. U nás byla skupinová rodinná terapie zavedena v Centru pro poruchy příjmu potravy 1. LF UK a VFN v roce 2004 pod vedením Dr. Eislera z Maudsley hospital v Londýně (10). Dr. Eisler se výukovými programy, supervizí a výzkumem tohoto přístupu zabývá v celém světě.

## ZÁVĚR

Závěrem lze říci, že naše poznatky o PPP narůstají velmi rychle, ale jejich reálný dopad na organizační změny v dostupnosti klinické praxe a mezioborovou komunikaci v rámci preventivních opatřeních je zatím minimální.

**Zkratky**

AN – anorexie  
 PPP – poruchy příjmu potravy

**LITERATURA**

1. **Pope, H. G., Philips, K. A., Olivardia, R.:** The Adonis komplex. How to identify, treat, and prevent body obsession in men and boys. A Touchstone Book, Eds. Simon and Schuster, NY 2002, s. 286.
2. **Svačina, Š.:** Obezitologický pohled na poruchy příjmu potravy. Čes. a slov. Psychiatr., 2005, 101, s. 354-356.
3. **Papežová, H., Uhlíková, P., Kmoch, V.:** Možnosti a limity prevence poruch příjmu potravy. II. konference Primární prevence rizikového chování. Praha, listopad 2005 (Abstrakt).
4. **Serpell, L., Neiderman, M., Haworth, E. et al.:** The use of the Pros and Cons of Anorexia Nervosa (P-CAN) Scale with children and adolescents. , 2003, 54, s. 567-571.
5. **Bulik, C. M.:** Genes and Environment in Eating Disorders: What Pa-
- tients, Families & Practitioners Need to Know. Čes. a slov. Psychiatr., 2005, 53-54 (Suppl. 1), s. 14-15.
6. **Franko, D. L., Mintz, L. B., Villapiano, M. et al.:** Food, mood, and attitude: Reducing risk for eating disorders in college women. Health Psychol., 2005, 24, s. 567-578.
7. **Wardle, J., Rapoport, L., Miles, A. et al.:** Mass education for obesity prevention: the penetration of the BBC's 'Fighting Fat, Fighting Fit' campaign. Health Educ. Res., 2001, 16, s. 343-355.
8. **Oliver, G., Wardle, J.:** Perceived effects of stress on food choice. Physiol Behav., 1999, 66, s. 511-515.
9. **Dare, C., Eisler, I.:** A multi-family group day treatment programme for adolescent eating disorder. European Eating Disorders Review, 2000, 8, s. 4-18.
10. **Tomanová, J., Papežová, H.:** Multi Family Therapy v Čechách – první zkušenosti kurzu vícerodinné terapie mentální anorexie. 5. mezinárodní a mezioborová konference o poruchách příjmu potravy. Čes. a slov. Psychiatr., 2005, 101 (Suppl. 1), s. 53-54.

Podpořeno grantem IGA NF 7549-3 a VZ 0021620816.

**KNIHY**

**Huptych, M.:**  
**KDO PIJE VLČÍ MLÍKO ANEB JAK SE LÉČILO ZA STARODÁVNÁ**  
**Léčebné návody, pověrečné léčení, čáry, zařikávací od 14. do 19. století.**

Praha, Argo, 2005, ilustracemi doprovodil autor, 248 s., cena neuvedena. ISBN 80-720-3705-6.

*Kdo pije v mládí vlčí mlíko, bude velmi silný.*  
 Při svém amatérském bádání po terapeutických postupech minulých civilizací jsem sice dospěl až do Babylonu, odkud jsem si kromě poučení „Oko za oko“ odnesl také návod, jak léčit ústřel (stačí 30x opakovat zařikávací rista pista sista xista a bolesti pomínou), ale tak systematickou sbírku, jakou předkládá autor, mohu jen závidět. Okouzlen poezií zařikávací a léčebných návodů propátral stovky dobových materiálů počínaje léčebnými příručkami, národopisnými časopisy a konče smolnými knihami, utřídil, v pramenech dle možnosti doplnil i lokalitu návodu a otisknul. Některé z praktik mají logiku, „S prstouch křeče přejdou, dyš si starej děda mákne na holku“, jiné nesou náznaky pečeti empirie, „Kůra z borového dřeva na prach silučená a zasypaná uzdravuje vlka v zadku z chůze přílišného, zvláště aby s tou kůrou stříbrný klejt a kadidlo smichal“, většina je však z ryzí oblasti bílé magie, „Říkání na boule: Ty boule vošklivá, nedělej se veliká, a zmíšej (=zmiz), jdi do díry, kde krtek reje, ať tě tam co nedědál zareje a zmíšej a nerost víc, jako neroste kvítí na síti, ať ta boule víc neroste nic. Bůh

*Otec, Syn a Duch Svatý. Amen nikdá.*“ Ve vysvětlivkách se mimo jiné dovíme, že „nároky“ jsou varlata (těžko však uvěřit, že odtud je odvozeno i rčení „má velké nároky, nemá na to nároky“.)

Sbírka logicky začíná těhotenstvím a cirkumpartálním obdobím (Novorozenci nechá se obličej obličat psem, aby dobře viděl; když se děvčátko protáhne pánskými kalhotami, nebude nestydaté; děcku se má nalíti na hlavu kořalka, aby nemělo rezavé vlasy), pokračuje šestinedělím (Dokud není šestinedělka vychoděná do kostela, nesmí ani do síně; lehko by se někoho lekla a ztratila by mateřský pokrm; také k máchadlu vyběhnout, sousedky hned ji ženou domů: „Jedinej, vosobo, neješ šest neděl kolem, chceš, aby tě tam hastrman stách! Ježíš Marjánkou! Ty nemáš, vosobo, rozum žádnéj! Kam to lezeš!“ České Kladsko), dětskými chorobami (Pokouš-li se o dítě psotník, dej mu něco červeného na hlavu a podej mu užívat nastrouhaného alabastru s vodou) a posléze probírá další neduhy a choroby (Ječné zrno se ztratí, plivne-li kdo nemocnému 3x znenadáni do oka). Zajímavá je parciální záměna rolí: „Hubená žena stloustne, přelehne-li na manželovo místo.“ Za zvláště moudré lze považovat epidemiologické opatření: „Nejprve dobré, aby člověk, může-li býti, nebyl tam, kde je mor.“

Laická doporučení posléze střídají rady lékařské (Koňák jako všeobecný lék) a končí vcelku optimistickým pitavalem knih smolných, kde soudy snad přihlédly více k dobré vůli čarodějek než k jejich přečinům vůči

požadavkům církve a „také toto doznání vzavše v potaz konšelé litoměřičtí patrně neuznali Lidmily čarodějkou; zachovali ji při životě a propustili z šatlavy (1633), či jinou nechali na pranýři tři hodiny státi, potom s dostatečným napomenutím, aby se toho víckrát nedopouštěla, vězení toho, v němž zůstává, osvobozena má býti (1641).“

Poetický text provázejí poetické koláže autora a pokud s biskupem Hradilem skutečně jednou založíme České království, v němž mám přislíbenou hodnost správce zdravotnictví a čarodějnictví, bude mým prvním činem udělení vědecké hodnosti Miroslavu Huptychovi, už jen za vynikající literární rešerši, která několikanásobně předčila bohaté sbírky profesora Vondráčka (jež jsem měl tu čest vidět skutečně na vlastní oči, tenkrát ještě bez reportérů TV).

Osobně si myslím, že by tato knížka měla stát vedle Harrisonovy učebnice interny, Hugova velkého lékařského slovníku, posledního vydání repetitoria a posledního vydání učebnice příslušného oboru v knihovně každého lékaře, nikoli jako ironický pohled na minulost, ale jako memento, jak budou na naši vědu a praxi nahlížet generace příští (pokud se toho dožijí), a také jako naděje, že naše (často mylné) počínání jednou posoudí Bůh stejně milosrdně, jako litoměřičtí konšelé čarování paní Lidmily.

Radkin Honzák  
 128 00 Praha 2, Albertov 7

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Fotodynamická terapie v dermatologickém použití – další rozvoj metody

Ettler K.

*Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK, Hradec Králové*

## SOUHRN

V práci je souhrnně charakterizováno dermatologické využití fotodynamické diagnostiky a terapie. Je zde popsán princip, provedení, fotosenzibilizátory, indikace a také nežádoucí účinky.

**Klíčová slova:** fotodynamická léčba, fotodynamická diagnostika, kožní nádory.

## SUMMARY

*Ettler K.: Photodynamic Therapy Used in Dermatology – Further Method Development*

Dermatological use of photodynamic therapy and photodynamic diagnostics is reviewed in this paper. Principle, practice, photosensitisers, indications and side effects are described.

**Key words:** photodynamic therapy, photodynamic diagnostics, skin tumours.

*Et.*

*Čas. Lék. čes, 2006, 145, pp. 184–187.*

**F**otodynamická léčba (PDT) znamená léčebné použití viditelného světla (o vlnové délce 600–800 nm) a fotosenzibilizátoru (derivátu hematoporphyrinu) za přítomnosti kyslíku k destrukci kožních útvarů, nejčastěji nádorů (1).

Účelem každé terapie je zasáhnout poškozenou tkáň a přitom ušetřit normální zdravé buňky.

Fototerapie (termín fotodynamická terapie se používá při zapojení singletového kyslíku do procesu destrukce) se skládá ze dvou složek: světla a světlem aktivovaných látek –fotosenzibilizátorů (2). Použité látky jsou relativně inertní ve tmě, ale po absorpci světla určité vlnové délky vzniká fotochemická reakce toxického typu. Při fototerapii PUVA se podáváný fotosenzibilizátor (psoralen) akumuluje neselektivně v celé kůži a následně UVA záření neselektivně penetruje celým kožním povrchem – a tak terapie je limitována přijatelným stupněm fototoxického poškození chorobně nezměněné kůže (3). Udržení dosaženého léčebného efektu vyžaduje opakovaná léčebná sezení.

Od fotodynamické terapie se naproti tomu vyžaduje cílené úplné zničení nemocné tkáně, čehož lze dosáhnout jen maximální selektivitou (4). Světlem lze velmi přesně ozářit vybranou lézi jen na kožním povrchu a tělních dutinách (gastrointestinálně) (GIT), endobronchiálně, peritoneálně, intravesikálně, eventuálně i intratrhálně, a to za použití speciálních flexibilních světlovodů (zpravidla endoskopicky).

## Z HISTORIE

Začátkem 20. století popsal Oscar Raab letální účinek akridinové oranže na paramécia v přítomnosti slunečního světla (5). V roce 1903 prof. von Tappeiner v Mnichově zahájil první pokusy s léčbou na člověku a zavedl pojem fotodynamická reakce. Při svých pokusech s dr. Jesionkem používal zejména 5% eosin nebo erythrosin při léčbě pityriasis versicolor, psoriázy, molluscum contagio-

sum, syphilis, lupus vulgaris nebo kožní rakoviny. Pro nevelkou úspěšnost a zejména těžké vedlejší účinky byla léčba zastavena. K zavedení hematoporphyrinů (HP) přispěl heroickým pokusem na sobě v roce 1912 Friedrich Meyer-Betz, který po injekci 0,2 g HP sice ozářil malé ložisko Finsenovou lampou, ale po sluneční expozici v následujících dnech výrazně otekl v obličeji a na rukou.

Oživení pokusů s léčbou kožní rakoviny pomocí HP nastalo ke konci sedmdesátých let 20. století. Thomas Dougherty tak léčil 25 nemocných, u kterých hlavním problémem byla přetrvávající fotosenzitivita po HP několik týdnů. Lokální aplikace HP však nebyla možná, protože poměrně velké molekuly HP (tetrapyrrolový kruh) nepronikly do kůže. Rozhodujícím přelomem bylo pak použití kyseliny delta-aminolevulinové (ALA) jako prekurzoru HP v roce 1990 Kennedym et al., jejíž relativně malá molekula snadněji pronikla epidermis, akumulovala se v metabolicky aktivních buňkách, kde docházelo ke zvýšené syntéze HP. ALA a MAL (metylester ALA) dnes představují nejužívanější fotosenzibilizátory v dermatologii pro PDT.

Také v České republice v 90. letech minulého století vznikla Společnost pro fotobiologii, jejíž duší byl prof. M. Jirsa. Propagoval vlastní cestu s použitím TPPS<sub>4</sub>. Tento fotosenzibilizátor se v jiných zemích nepoužíval pro proklamovanou neurotoxicitu (6). Unikátně čištěný TPPS<sub>4</sub> (7) byl na několika dermatologických pracovištích v České republice poté zkoušen, ale zánikem Lachema Brno skončila i tato studie. Do současnosti probíhají studie s ALA na vybraných pracovištích, od 1. července 2005 je registrovaný MAL (Metvix® creme 2 g).

## PRINCIP PDT

Účinkem absorbovaného světla dochází ke vzniku excitovaného stavu molekul fotosenzibilizující látky (v našem případě hematoporphyrinu). K dalšímu průběhu fotodynamické reakce je však nezbytně

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.  
500 05 Hradec Králové, Sokolská 581  
fax: +420 495 836 350, e-mail: ettler@fnhk.cz



nutná přítomnost kyslíku. Viditelným světlem aktivované molekuly hematoporphyrinu excitují samotný kyslík, který se stává vysoce reaktivním. Následně vytvořené produkty jako superoxidový anion, peroxidové a hydroxylové radikály souhrnně označované jako ROS („reactive oxygen species“) způsobují poškození tkáně na úrovni různých buněčných struktur, což je podstatou fotodynamického efektu, využívaného při PDT. Podstatné je, že ke zvýšené akumulaci porfyrinů dochází ve tkáních s vyšší metabolickou aktivitou – například v nádorech či v ložiscích zánětu (např. psoriázy). ROS přednostně poškozují neovaskulární a vaskulární elementy, což vede k destrukci tumorózní tkáně způsobené sekundárním nedostatkem kyslíku a živin (1, 2, 4, 8).

### ABSORPČNÍ SPEKTRUM

Podle základního fotobiologického zákona Grotthusova a Draperova platí, že jen světlo absorbované je biologicky účinné a proto při PDT léčbě musí být přesně stanoveny jak vlastnosti fotosenzibilizátoru, tak vlastnosti k léčbě použitého světla. Hematoporphyriny, které se při PDT nejčastěji používají jako fotosenzibilizátory, mají velmi typické absorpční spektrum s maximem (Soretův vrchol) ve 405 nm a poté řadu vrcholů až poslední v 635 nm. Fialové světlo 405 nm proniká do kůže nehluboko (1 mm), pak se rušivě uplatní 2 hlavní primární endogenní chromofory v kůži pro viditelné světlo – hemoglobin a melanin. Hemoglobin má absorpční vrcholy ve 425, 544 a 577 nm, a proto je zapotřebí použít při PDT k ozáření vlnové délky větší než 600 nm, aby došlo k významné penetraci světla skrz dermální kapilární pleteně. Při vlnových délkách kratších než 600 nm hloubka penetrace do kůže je nízká a navíc se uplatňuje i absorpce melaninem. Při vlnových délkách nad 1200 nm se zase stává absorpce molekulární vodou rušivě mohutná. A tak rozmezí 600–1200 nm představuje „terapeutické okénko“, které dovoluje významný průnik světla do tkáně. U vlnových délek větších než 850–900 nm nemají fotony dostatečnou energii k účasti na fotochemické reakci. Proto pro fotosenzibilizátory při fotodynamické léčbě zůstávají použitelné látky absorbující pouze světlo vlnové délky od 600 do 800 nm. Prakticky to znamená, že pro provedení fotodynamické terapie je nutná aplikace určitého fotosenzibilizátoru o známých vlastnostech a následně ozáření zdrojem červeného světla 600–800 nm (9).

### FOTOTENZIBILIZÁTOR

Fotosenzibilizátor by měl být za běžných podmínek netoxický, stabilní se schopností selektivně se vychytávat v cílových buněčných strukturách. Zpočátku ve světě nejrozšířeněji používaný polymer hematoporphyrinu – Photofrin – má při systémovém použití řadu omezení – fotosenzitivita dlouhodobě přetrvává a selektivita pro nádorovou tkáň není dokonalá. Proto jsou v dermatologii v současné době přednostně používány fotosenzibilizátory tzv. druhé generace s menšími vedlejšími účinky a vyšší selektivitou. Pro praxi je použitelný preparát Levulan-Kerastick (20 % ALA hydrochlorid v ampuli) nebo Metvix krém (obsahující stabilnější methylester ALA) (10).

Vzhledem k vysoké ceně ALA a MAL (kolem 4000 Kč za 1 g krému) je snahou v České republice najít levnější, ale neméně účinný fotosenzibilizátor. Vývoj TPPS<sub>4</sub> ustal, nyní se na plzeňské kožní klinice (11) zkouší třezalkový (Hypericum) extrakt; v budoucnu se snad objeví další.

Z hlediska bezpečnosti a snadné přístupnosti kožního povrchu se pro dermatologické použití při fotodynamické terapii jeví jako nejvhodnější lokální aplikace fotosenzibilizátoru.

Tomuto požadavku vyhovuje delta-aminolevulová kyselina

(ALA), která je vlastně první v kaskádě prekurzorů při syntéze hemu. Po okluzní aplikaci ALA v gelu či masti dosáhneme významného lokálního zvýšení protoporphyrinu IX, ten pak působí jako fotosenzibilizující substance, která je ale přitom tělu vlastní a netoxická. Výhodou PDT je její bezpečnost (nedochází k ovlivnění celkového metabolismu porfyrinů), dále žádoucí kosmetický efekt, kdy prakticky nedochází k jizvení. A nespornou výhodou je možnost kombinovat PDT s jinými terapeutickými postupy – radioterapií, kryoterapií. Nevýhodou je časová náročnost a někdy nutnost opakovat léčebné sezení (9).

### ZDROJ SVĚTLA

Jako zdroj záření jsou nejlepší barvivové, laditelné, argonovým světlem buzené lasery, eventuálně i diodové lasery. Koherentní záření má nespornou výhodu v tom, že jej lze zavádět flexibilními světlovody do tělních dutin a působit velmi cíleně na malá (bodová) ložiska. To však může být nevýhodou pro dermatologii, kde lze použít i zdroje nekoherentního světla – rtuťové a xenonové lampy s předřazeným filtrem propustným pro červené světlo (1) (např. PDT 1200L Waldmann). Hlavním směrem dalšího rozvoje PDT zářičů pro dermatologii se zdají být zdroje vybavené LED (světelné diody). Jsou stabilní a mají dlouhou životnost, zvětšují velikost ozářeného pole až na 10x25 cm (Aktilite™, OmniluxPDT™). Do budoucna se počítá i s vývojem celotělových zářičů (kabin) (10).

### LÉČEBNÉ INDIKACE

Indikační seznam diagnóz pro PDT je v dermatologii i jiných medicínských oborech široký.

V dermatologii se PDT používá pro terapii zejména aktinických keratóz, povrchového basaliomu (12), m. Bowen, mycosis fungoides, Kaposiho sarkomu spojeného s HIV infekcí (u Kaposiho sarkomu doporučena jako senzibilizátor indocyaninová modř). Povzbudivé jsou i výsledky s léčbou kožních T lymfomů, kde PDT mimo jiné ovlivňuje vazebnou kapacitu transferrinu, rovněž byla prokázána i vyšší citlivost leukemických buněk k PDT (13). Léčba metastáz maligního melanomu (referovaná Jiráskovou et al. (14) při TPPS<sub>4</sub> – PDT) se při ALA- PDT neosvědčila (15).

Lze předpokládat, že k akumulaci fotosenzibilizátoru bude docházet i v ložiscích některých chronicky zánětlivých dermatóz – jako je psoriáza, akné (16), lichen ruber, neurodermitis circumscripta, numulární ekzém, prurigo nodularis apod. Mimo indikací v dermatologické onkologii lze úspěšně použít PDT k terapii i nezhooubných kožních onemocnění, jako jsou condylomata accuminata, vulgární veruky a psoriáza (17, 18) a zejména aktinická keratóza (dnes považovaná za spinaliom *in situ* s dobrou prognózou).

PDT je použitelná i v případech chorob s poruchou pojiva (morfea, lichen sclerosus, keloidy, sklerotizující GvHD), experimentálně u hypertrichóz a alopetia areata (19).

Zatímco fotochemoterapie PUVA představuje potenciální riziko mutagenity a fotokarcinogenity s vyšším výskytem spinaliomů, u PDT tento efekt nebyl popsán.

### FOTODYNAMICKÁ DIAGNOSTIKA (PDD)

Fotodynamického jevu lze s prospěchem využít v některých případech, kde je obtížné klinicky verifikovat přesný rozsah nádorového procesu – často basaliomu – a vzhledem k tomu, že nádorové buňky zvýšeně akumulují molekuly hematoporphyrinu a jiných fotosenzibilizátorů, lze toho využít k jejich detekci. Při ozáření v nádoru akumulovaných porfyrinů světlem o vlnové délce kolem 400 nm dochází

k jejich červené fluorescence, a tak lze podle místa fluorescence přesně určit rozsah nádorově změněné tkáně. V praxi pro tento účel je použitelné Woodovo světlo (9).

Zatímco u aktinických keratóz a bazaliomu je fluorescence po podání ALA vcelku zřetelná, u virových bradavic je nespolehlivá a k detekci rozsahu melanomu nebo pigmentových névů se PDD-ALA vůbec nehodí (20).

## METODIKA PDT

PDT s lokální aplikací fotosenzibilizátoru lze použít u všech osob, které neměly v anamnéze fotosenzitivní obtíže (21). Vhodnější je zařazení spíše dospělých vzhledem k dlouhým ozařovacím dobám. Také kožní útvary silnější než 3 mm nejsou pro PDT vhodné, neboť nedochází k hlubšímu průniku světla. ALA se používá v zevní aplikaci v gelu nebo krému. Gel s 20 % ALA se aplikuje 3 hodiny před ozářením na léčebné ložisko v okluzi.

Expozicí světlem z červené oblasti (v dávce 60–200 J/cm<sup>2</sup>) jsou nádorové či zánětlivé buňky selektivně destruovány. Léčbu lze v závislosti na klinickém efektu opakovat.

## VÝSLEDKY PDT V SOUČASNOSTI

### Hlavní indikace ALA a MAL – PDT

#### Basaliom

PDT přináší výhodu zejména při mnohočetných lezích, které se vyskytují z chirurgického pohledu v komplikovaných lokalitách (např. v obličeji) a kde je kladen důraz na kosmetický výsledek. Nevýhodou jsou nodulární útvary (omezený průnik světla do tkáně), které však lze předem ošetřit abrazí či kyretáží.

V mnoha studiích, které sledovaly nemocné 3–36 měsíců po PDT, byla úspěšnost u povrchového bazaliomu 87 % (22) na rozdíl od 53 % u nodulárního bazaliomu (23). Předchozí seřiznutí („debulking“) bazaliomu může zvýšit úspěšnost PDT až na 92 % (24).

Při srovnání PDT s kryoterapií ve prospěch PDT svědčí zejména lepší kosmetický výsledek a kratší doba hojení (25). Při srovnání s chirurgickou excizí je při hodnocení za 2 roky sice mírně vyšší počet recidiv po PDT (10 % vs. 2 % po chirurgické excizi), ale mnohem lepší kosmetický efekt (výborný v 85 % po PDT oproti 33 % po excizi) (26).

Přestože PDT je považována nyní za účinnou léčbu bazaliomu, doporučuje se dát přednost chirurgické excizi v případě pigmentovaného a sklerodermiformního bazaliomu, stejně tak i nodulárního tlustšího 3 mm (pokud není předem seřiznut).

#### Aktinické keratózy (AK)

Jsou dnes řadou dermatologů klasifikovány jako spalioma *in situ*. Typickými nositeli jsou starší lidé v aktinicky exponovaných místech (hlava, hřbety rukou, popř. záda). Většinou se jedná o mnohočetné útvary, a tak indikace k PDT je zde velmi vhodná. Výhodou je také dobrá odpovídatost (71–100 %) AK již na jedno léčebné sezení MAL-PDT. U AK lze mimo červeného světla (635 nm) k PDT použít i modré (417 nm). MAL-PDT v jednom sezení použitá u AK vykazovala 69% úspěšnost ve srovnání se 75% u kryoterapie, ale kosmetické výsledky byly lepší (96 % vs. 81 %) (27).

U příjemců transplantátu se většinou vyvíjejí mnohočetné AK, které navíc vykazují vysoké riziko dalšího progresu ve spaliom. Proto PDT u těchto osob je dobrým řešením situace.

U PDT léčby AK se pro snížení nežádoucích účinků (bolesti) může zkrátit inkubace ALA na 1–2 hod. spolu s ošetřením 40% ureou a 3% lidocain hydrochloridem. (Tato opatření neměla vliv na terapeutický výsledek.) (28)

#### M. Bowen

Bylo provedeno 14 otevřených a 3 randomizované studie. V poslední z nich (29) ALA-PDT prokázala po ročním sledování 82% úspěšnost ve srovnání se 42% vyléčení po 5-fluorouracilu.

#### Zánětlivá kožní onemocnění

Akné může být léčena modrým světlem, protože *Propionibacterium acnes* produkuje porfyriny, zejména koproporfyryn III. Zlepšení po ALA-PDT sice nastává (30), ale je provázeno řadou nežádoucích účinků – bolestí, tvorbou krust, erytémem a hyperpigmentací.

*Psoriáza* akumuluje ALA v ložiscích. Bolest a nižší odpověď na PDT léčbu ve srovnání s UVB fototerapií (31) zatím brání zařazení PDT do běžné léčby psoriázy.

*Virové bradavice* mají 56–100% odpověď na ALA-PDT, ale léčba je opět provázena bolestí.

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PDT

#### Perzistující kožní fotosenzitivita

Více jak 25 % nemocných vykazuje po i.v. injekci 1 mg Photofrinu II na kg tělesné hmotnosti výraznou fotosenzitivitu 3 týdny až 3 měsíce, někdy s otoky a puchýři. Při použití nižších dávek se redukuje úměrně tíže a incidence fotosenzitivity. Při lokální aplikaci fotosenzibilizátoru (např. TPPS<sub>4</sub>) může přetrvávat fotosenzitivita ošetřeného ložiska několik dní. Při použití ALA fotosenzitivita ložiska poměrně rychle vyprchává (již druhý den ji nelze fototerapeuticky využít, nicméně slunění je nežádoucí a doporučuje se fotoprotekce).

#### Místní edém

Může se objevovat několik dní po terapii, zvláště při použití v obličeji. Stav je zpravidla zvládnutelný podáním kortikoidu celkově ve středních dávkách (odp. 40–60 mg Prednisonu denně).

#### Bolestivost

Bolest je nejčastějším vedlejším příznakem PDT. Zpravidla více se objevuje po vícenásobné léčbě, většinou dobře reaguje na analgetika, popř. lokální anestetika – doporučuje se podat před zahájením léčby (16). Častěji bývá přítomna při ozáření laserovým zdrojem. S bolestivostí souvisí i přehřívání ozařované kůže. Doporučuje se proto provádět účinné chlazení kůže (některé zdroje jsou vybaveny výkonnými ventilátory), v extrémním případě i s použitím kryo-spraye (tekutý N<sub>2</sub>).

#### Povrchová infekce

Zpravidla bývá málo infekčních komplikací včetně herpetických výsevů – zřejmě díky antimikrobiálnímu působení PDT (32). Častější v místech, kde se léze po PDT hojí několik týdnů. Většinou ustoují po lokální antibiotické terapii.

#### Neurologické komplikace

Vzácně se vyskytují po použití TPPS<sub>4</sub> parestzie ustupující do 6 měsíců od terapie. Neurologické komplikace přicházejí v úvahu hlavně při parenterálním podání (33), a proto o širšího zavedení do léčebné praxe bylo ustoupeno. Lachemou vyráběný preparát TPPS<sub>4</sub> (7) byl originálním patentovaným postupem čištěn (v experimentu na zvířatech nezpůsobil poruchu vodivosti motorického neuronu), a tak byl považován za bezpečný (do léčebné praxe však nebyl zařazen, mimo jiné pro ukončení existence firmy Lachema).

#### Pigmentace

Preventivně se doporučuje následná fotoprotekce, nevystavování se oslnění. Vzhledem k tomu, že u porfyrií bývá jako systémový fotoprotektivní prostředek účinný beta-karoten, lze ho použít i po PDT (10).

## ZÁVĚR

PDT se v zemích EU a USA slibně rozvíjí a obohacuje tak léčebné možnosti dermatologů a onkologů, také však stále větší uplatnění nachází i v korektivní dermatologii. V České republice všeobecné zavedení tohoto postupu poněkud pokulhávalo. Zejména proto, že žádný z fotosensibilizátorů nebyl u nás registrován (nyní se svolením revizního lékaře možný předpis 16% MAL v přípravku Metvix® crème). V České republice je ALA v současnosti k dispozici (výrobce Science for Life, s.r.o., Praha) v gelovém přípravku s 20% koncentrací (a její použití je schváleno SÚKL na 3 pracovištích v rámci probíhající klinické studie).

PDT znamená další léčebný postup (nejen v dermatologii), který je relativně selektivní hlavně při nádorových procesech, méně již při zánětlivých změnách. Příznivý kosmetický výsledek a neinvazivní přístup jsou zárukou jejího dalšího rozšíření.

### Zkratky

AK	– aktinická keratóza
ALA	– kyselina delta-aminolevulová, prekurzor protoporphyrinu IX a hemu
EU	– Evropská unie
GIT	– gastrointestinální (zažívací) trakt
GvHD	– Graft-versus-Host Disease, nemoc z reakce štěpu proti hostiteli
HIV	– human immunodeficiency virus, původce AIDS
HP	– hematorporfyriny
LED	– light emitting diodes, světelné diody
MAL	– metylester kyseliny delta-aminolevulové
PDD	– fotodynamická diagnostika
PDT	– fotodynamická léčba
PUVA	– fotochemoterapie, kombinace psoralenů a následného ozáření UVA
ROS	– reactive oxygen species, reaktivní kyslíkaté radikály
SÚKL	– Státní ústav pro kontrolu léčiv
TPPS <sub>4</sub>	– fotosenzibilizátor meso-tetra-p-sulfofenyl-porphin
USA	– Spojené státy americké
UVA	– část spektra ultrafialového záření, 320–400 nm
UVB	– část spektra ultrafialového záření, 290–320 nm

## LITERATURA

- Ettler, K., Nožičková, M.: Fotodynamická léčba v dermatologii. *Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové*, 1999, 44, s. 25-30.
- Salva, K. A.: Photodynamic Therapy: Unapproved Uses, Dosages, or Indications. *Clin. Derm.*, 2002, 20, s. 571-581.
- Hönigsmann, H., Fitzpatrick, T. B., Pathak, M. A., Wolff, K.: Oral Photochemotherapy with Psoralens and UVA (PUVA): Principles and Practice. In: *Dermatology in General Practice*, New York, Martin Dunitz, 1996, s. 1728-1742.
- Jirásková, M., Jirsa, M.: Fotodynamická terapie. *Čs. Derm.*, 1998, 73, s. 208-212.
- Raab, O.: Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusoria. *Z. Biol.*, 1900, 39, s. 524.
- Sacchini, V., Melloni, E., Marchesini, R. et al.: Topical administration of tetrasodium-meso-tetraphenylporphinesulfonate (TPPS) and red light irradiation for the treatment of superficial neoplastic lesions. *Tumori*, 1987, 73, s. 19-23.
- Jirsa, M., Kakáč, B.: Způsob čištění a odsolení meso-tetra-p-sulfofenyl-porphinu. *Čs. Patent PV 7488-87*, 1990.
- Jirásková, M., Jirásek, L., Štork, J. et al.: Fotodynamická diagnostika a terapie v dermatologii. *Čas. Lék. čes.*, 2003, 142, s. 493-499.
- Beng, K.: Basic Principles of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. In: *Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnosis in Dermatology*. Amsterdam, Elsevier Science, 2001, s. 259-270.
- Ettler, K.: Zpráva z 3. Euro-PDT symposia v Regensburgu 2002. *Čs. Derm.*, 2003, 78, s. 180-181.
- Kacerovská, D., Pizinger, K., Resl, V. et al.: Srovnání účinnosti dvou fotosenzibilizátorů ve fotodynamické terapii kožních nádorů. *Čs. Derm.* (v tisku).
- Wennberg, A.-M., Larkö, O.: Photodynamic therapy of basal cell carcinoma. In: *Calzavara-Pinton, P.-G., Szeimies, R.-M., Ortel, B.: Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnosis in Dermatology*. Amsterdam, Elsevier Science, 2001, s. 235-248.
- Hrkal, Z., Grebeňová, D. et al.: Využití fotodynamické terapie k odstraňování reziduálních leukemických buněk z autologních transplantátů hematopoetických progenitorových buněk. *Čas. Lék. čes.*, 2002, 141 (Suppl. 1), s. 41-46.
- Jirásková, M.: Fotodynamická terapie (PDT). *Čs. Derm.*, 2001, 76, s. 32-40.
- Ibbotson, S. H.: Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.*, 2002, 146, s. 178-188.
- Morton, C. A.: Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer – and more? *Arch. Derm.*, 2004, 140, s. 116-120.
- Bissonnette, R., Tremblay, J.-F., Juzenas, P. et al.: Systemic Photodynamic Therapy with Aminolevulinic Acid Induces Apoptosis in Lesional T Lymphocytes of Psoriatic Plaques. *J. Invest. Derm.*, 2002, 119, s. 77-83.
- Boehncke, W.-H.: Topical photodynamic therapy for psoriasis. In: *Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnosis in Dermatology*. Amsterdam, Elsevier Science, 2001, s. 259-270.
- Szeimies, R.-M., Landthaler, M., Karrer, S.: Non-oncologic indications for ALA-PDT. *J. Derm. Treat.*, 2002, 13 (Suppl. 1), s. 13-18.
- Fritsch, C.: Diagnostic use of the PDT principle. 12th Congress EADV, Barcelona, 15.-18. 10. 2003.
- Morton, C. A. et al.: Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Brit. J. Derm.*, 2002, 146, s. 552-567.
- Marmur, E. S., Schmults, C. D., Goldberg, D. J.: A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol. Surg.*, 2004, 30, s. 264-271.
- Morton, C. A., Brown, S. B., Collins, S. et al.: Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br. J. Dermatol.*, 2002, 146, s. 552-567.
- Thissen, M. R. T. M., Schroeter, C. A., Neumann, H. A. M.: Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br. J. Dermatol.*, 2000, 142, s. 338-339.
- Wang, I., Bendsoe, N., Klinteberg, C. A. F. et al.: Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br. J. Dermatol.*, 2001, 144, s. 832-840.
- Rhodes, L. E., de Rie, M., Enström, Y. et al.: Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch. Dermatol.*, 2004, 140, s. 17-23.
- Szeimies, R. M., Karrer, S., Radakovic-Fijan, S. et al.: Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective randomized study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 47, s. 258-262.
- Touma, D., Yaar, M., Whitehead, S. et al.: A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Arch. Dermatol.*, 2004, 140, s. 33-40.
- Salim, A., Leman, J. A., McColl, J. H. et al.: Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br. J. Dermatol.*, 2003, 148, s. 539-543.
- Itoh, Y., Ninomiya, Y., Tajima, S., Ishibashi, A.: Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical delta-aminolaevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. *Br. J. Dermatol.*, 2001, 144, s. 575-579.
- Radakovic-Fijan, S., Blecha-Thalhammer, U., Schleyer, V. et al.: Topical aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy as a treatment option for psoriasis? Results of a randomized, observed-blinded study. *Br. J. Derm.*, 2005, 152, s. 279-283.
- Zeina, B., Greenman, J., Purcell, W. M., Das, B.: Killing of cutaneous microbial species by photodynamic therapy. *Brit. J. Derm.*, 2001, 144, s. 274-278.
- Winkelman, J. W., Collins, G. H.: Neurotoxicity of tetraphenylporphine sulfonate TPPS<sub>4</sub> and its relation to photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.*, 1987, 46, s. 801-807.

KOMENTÁŘ

## K článku Ettlera M. „Fotodynamická terapie v dermatologickém použití“

Předložený článek je jedním z řady sdělení, která se zabývají tuto tematikou (jen v Časopisu lékařů českých je třetím v posledních devíti letech). Pojednává o léčbě některých neoplastických nebo virových chorob na bázi tzv. fotodynamického efektu, kdy se po aplikaci fotosenzibilizujícího prostředku vytvářejí po ozáření světlem vhodné vlnové délky za přítomnosti kyslíku reaktivní kyslíkaté radikály, které poškozují do různé hloubky kůže.

Po obsáhlém historickém úvodu se autor věnuje charakterizaci záření příslušných vlnových délek, která se liší co do hloubky jejich penetrace do kůže, a na základě mnoha literárních pozorování poukazuje na vlnové délky v rozmezí 600–800 nm jako na příznivé pro metodu fotodynamické terapie (PDT).

Jen hypotetické jsou autorovy úvahy o vhodnosti jednotlivých používaných fotosenzibilizátorů. Přes veškerý pokrok v této oblasti za posledních přibližně dvacet let, kdy se PDT ve světě rutinně užívá, jsou praktické možnosti v této zemi z finančních důvodů omezeny jen na aplikaci jediného, velmi drahého zahraničního preparátu.

Základní sloučeninou, ze které všechny fotosenzibilizátory v dermatologii prakticky využitelné pro PDT nyní vycházejí, je kyselina 5-aminolevulová (ALA) a její deriváty. Je tomu tak vzhledem ke skutečnosti, že kyselina budí fotoreakce ve vhodné spektrální oblasti záření, vzhledem ke krátkodobému trvání fotocitlivosti a dále pak vzhledem k lokalizaci fotosenzibilizační reakce u nemocného při místní aplikaci 5-ALA nebo jejího derivátu pouze na léčené místo. Sama 5-ALA jako porfyrinový prekurzor není fotosenzibilizačně aktivní a musí se v tkáni metabolizovat na porfyriny.

Překvapivé v této souvislosti je, že autor sdělení pomíjí možnost urychlení a zesílení senzibilizační reakce aplikací desferioxaminu (Desferal®), který mechanismem chelatace železa zvýší místní koncentraci hlavního fotosenzibilizačně působícího katabolitu 5-ALA - protoporfyrinu v tkáni.

Rozsah indikací pro PDT není příliš široký – hlavními indikacemi jsou povrchní bazaliom a m. Bowen, dále keratosis actinica, některé případy mycosis fungoides, condylomata accuminata, případně verrucae vulgares. Zkoušení této metody léčby pro jiné indikace se ukázalo být ošidné, a to nejen pro bolestivost a častou nutnost opakovat léčebná sezení, ale i pro edematózní a zánětlivé změny měkkých tkání. Velmi kontroverzní výsledky přineslo pokusné léčení pigmentových afekcí.

V porovnání s jinými fyzikálními metodami léčení exofytických hyperkeratotických afekcí je PDT jistě velmi dobrou alternativou kyretáže, abrazí, sněžení tekutým dusíkem a podobných procedur. PDT se může velmi dobře uplatnit i při odstraňování afekcí lokalizovaných na těch částech kožního povrchu, které jsou nepřístupné chirurgické excizi.

Škoda, že autor v kontrastu ke stejně zaměřenému sdělení M. Jiráskové a spoluautorů (Čas. Lék. čes., 2003, 142, s. 493-498) neuvádí své pacienty a vlastní léčebné zkušenosti u nich.

prof. MUDr. Lubor Malina, DrSc.  
Katedra dermatovenerologie IPVZ  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2  
e-mail: l.malina@c-box.cz

### Akné může být zhoršeno i nesnáze ve škole

Stále se zvětšuje evidence o molekulárních mechanismech o expresi receptorů pro různé neuroendokrinní mediátory v mazových žlázách. Lidské sebocyty exprimují funkční receptory pro melanocortiny,  $\beta$ -endorfin, VIP, neuropeptide Y

a CGRP. Po připojení ligandu tyto receptory modulují produkci zánětlivých cytokinů, proliferaci, diferenciaci, lipogenezu a androgenní metabolismus v sebocytech. Tyto neuroendokrinní faktory mediují autokrinně, parakrinně i endokrinně topicky i centrálně vyvolaný stres do mazových žláz s konečným projevem v průběhu akné.

### Literatura:

**Zoubulis, C. C. et al.:** Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. *Experimental Dermatology*, 2004, 13/s4, s. 31-35.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Současné možnosti diagnostiky a léčby ženské androgenetické alopecie

Duchková H.

Kožní oddělení – Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

### SOUHRN

Ženská androgenetická alopecie patří do skupiny nejzvících, difuzních, telogenních, hormonálně podmíněných alopecií s genetickou dispozicí. U androgenetické alopecie dochází k progresivní, androgeny zprostředkované miniaturizaci geneticky předurčených vlasových folikulů. Genetické faktory se uplatňují především u žen bez výskytu zvýšené koncentrace androgenů v séru. Patologicky zvýšená koncentrace sérových androgenů bývá při současných příznacích virilizace. Proces vypadávání vlasů začíná ve čtvrté dekádě života, někdy dříve. Vyskytuje se v postmenopauzálním období, po proběhlém těhotenství, při nasazení nebo vysazení perorální antikoncepce a u žen užívajících inhibitory aromatázy.

**Klíčová slova:** ženská androgenetická alopecie, diagnostika, celková a místní léčba.

### SUMMARY

*Duchková H.: Contemporary Alternatives in the Diagnostics and Therapy of Female Androgenetic Alopecia*

Female androgenetic alopecia belongs to the family of scar-less, diffuse, telogenic, hormonally determined alopecias with hereditary disposition. In the androgenetic alopecia, progressive, androgen mediated miniaturization of genetically predestined hair follicles develops. Genetic factors play a role namely in females without the higher serum androgen level. Pathologically high level of serum androgens is usually accompanied with signs of virilization. Hair dropping starts in the fourth decade or earlier. It occurs in the postmenopausal period, after a pregnancy, after the onset or termination of peroral contraception, in women treated by aromatase inhibitors.

**Key words:** female androgenetic alopecia, diagnostics, general and local therapy.

*Du.*

*Čas. Lék. čes, 2006, 145, pp. 189–194.*

### DEFINICE

Jedná se o difuzní vypadávání vlasů hormonálně podmíněně. Vyskytuje se v postmenopauzálním období, po proběhlém těhotenství, při nasazení nebo vysazení perorální antikoncepce a u žen užívajících inhibitory aromatázy (1). Jeden typ souvisí se zjevnou endokrinní poruchou, se zvýšenou koncentrací androgenů, druhý typ bez zjištěných laboratorních abnormalit. Oba typy představují psychické zatížení, se kterým se ženy obtížně vyrovnávají (2).

### KLINICKÝ OBRAZ

Androgenetická alopecie u žen probíhá jako mírná, středně závažná a závažná podle stupně prořidnutí vlasů na temeni hlavy. Ludwig uvádí třístupňovou klasifikaci ženské androgenetické alopecie. Prohloubení frontálních koutů a posunutí frontotemporální hranice svědčí pro mužský typ alopecie (asi u 1/3 žen) (obr. 1), difuzní prořidnutí vlasů v oblasti parietální, se zachováním frontální hranice svědčí pro ženský typ alopecie.

U žen nikdy nedochází k úplné holohlavosti (tab. 1) (3–7).

### PROCES RŮSTU VLASŮ, VLASOVÝ CYKLUS

Je důležité, aby byl lékař seznámen s fyziologií vlasového cyklu, který je klíčem k pochopení mechanismu abnormálního vypadávání vlasů, vysvětlení příčin vypadávání vlasů a určení prognózy. Znalost vlasového cyklu umožňuje zjistit, zdali se jedná o „opravdové“ vypadávání vlasů nebo o fyziologické vypadávání vlasů související s věkem.

Hustota vlasů kštice není v průběhu života konstantní, v souvislosti s věkem dochází k významnému prořidnutí. U žen s androgenetickou alopecií je třeba počítat s předpokládanou hustotou vlasů (věk).

Vlas se tvoří ve vlasovém folikulu, který je zanořený v kůži skalpu. Každý folikulus má svůj vlastní „život“ a svůj vlastní rytmus růstového cyklu. Osmdesát procent vlasů je v růstové fázi (anagen) a zbytek, to je 20 %, je předurčen k vypadnutí (telogen). Anagenní fáze trvá asi 3 roky, může trvat ale i 10 let. V průběhu regrese, v telogenní fázi, vlasový folikulus již neprodukuje vlasy, vlasový stvol vysychá, folikulus se posunuje směrem k povrchu kůže skalpu. Vlas v telogenní fázi je charakterizovaný úplnou absencí buněčné aktivity. Lze ho lehce eliminovat při česání nebo mytí vlasů. Za 2 až 5 měsíců, dosud ne ze zcela jasných důvodů,

**Tab. 1.** Laboratorní nálezy u ženského a mužského typu androgenetické alopecie a u alopecie spojené s hirsutizmem

Laboratorní parametry	ženský typ (obr. 1)	ženský typ s hirsutizmem	mužský typ (obr. 2) (frontotemporální recese)
DHEA-S	normální nebo zvýšený	normální nebo zvýšená hodnota	zvýšená hodnota
Tyroxin	normální	normální nebo zvýšená hodnota	zvýšená hodnota
TeBG			
*Testosteron- estradiol-binding globulin	normální	snížená hodnota	snížená nebo normální hodnota
prolaktin	normální	zvýšený	zvýšený

\*Testosteron – estradiol binding globulin/kvociet: Posun poměru ve prospěch testosteronu znamená snížení globulinu (SHBG – sex hormon binding globulin), který váže pohlavní hormony – androgeny. Tím dochází ke zvýšení metabolicky aktivního volného androgenu.

vlasový folikulus vstupuje do nové anagenní fáze a vrací se do původní pozice. Tento cyklus se opakuje u každého člověka 20–30x. Dermální papila, ovoidní masa buněk mezenchymálního původu, obklopující vlasový folikul, reguluje růst vlasů. Zajišťuje cévní zásobení.

Vzhledem k tomu, že vlasový folikulus je v anagenní fázi hluboko zanořen v podkoží (0,4 mm), není prakticky napadnutelný zevně působícími látkami. Poruchy růstu vlasů způsobují především systémové příčiny (hormony, nutrice, chronicky probíhající závažné choroby a podobně). Jakékoliv poškození anagenního vlasového matrixu vnitřními příčinami způsobuje předčasné ukončení anagenní fáze s přechodem poškozeného folikulu do telogenní fáze. Jestliže vyvolávající noxa postihne větší procento anagenních folikulů, vzniká více vlasů v telogenní fázi, mluvíme o telogenním efluviu. Toto může být synchronní – vlasy vypadnou náhle (příkladem je poporodní efluvium), nebo asynchronní – vlasy vypadávají postupně – příkladem je androgenetická alopecie (8, 9).

### TELOGENNÍ EFLUVIUM A ANDROGENETICKÁ ALOPECIE

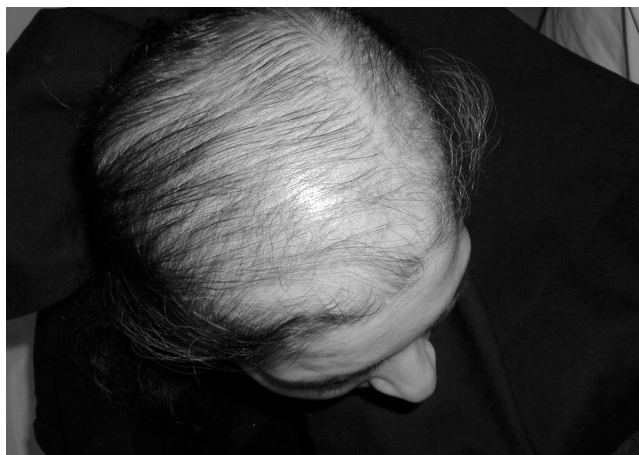
Androgenetická alopecie je klasickým příkladem telogenního asynchronního efluvia. Průběh alopecie je plíživý, nenápadný tak, jak nenápadně a postupně jsou postiženy jednotlivé vlasové folikuly. Proces padání vlasů může probíhat i několik let.

### PŘÍČINY ANDROGENETICKÉ ALOPECIE

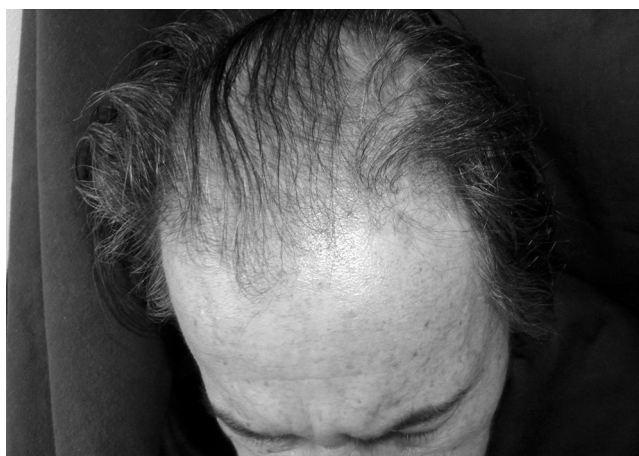
#### *Příčiny hormonální*

Mezi hlavní příčiny patří vlivy hormonální. Účast androgenních hormonů v etiologii androgenetické alopecie je nejdéle známá. Předpokládá se dysbalance mezi mužskými hormony – androgeny a ženskými hormony – estrogeny – ve prospěch androgenů. Androgenní hormony se váží na androgenní receptory vlasových folikulů a inhibují růst vlasů (androgenní receptor = protein transkripční faktor). Hormon způsobující padání vlasů je – dihydrotestosteron (DHT), který je do své aktivní podoby přeměněn z testosteronu. Tuto přeměnu umožňuje enzym 5 $\alpha$ - reduktáza. DHT zkracuje fázi aktivního růstu vlasu a zvětšuje podíl miniaturního „chmýří“ a miniaturních folikulů.

Další hormonální příčinou vypadávání vlasů u žen může být



**Obr. 1.** Ženský typ androgenetické alopecie



**Obr. 2.** Mužský typ androgenetické alopecie

menopauza a aplikace inhibitorů aromatázy. V menopauze dochází k fyziologickému poklesu estrogenů v krvi.

Aplikace inhibitorů aromatázy brzdí konverzi androgenů v estrogeny. Aromatáza je enzym, který přeměňuje androgeny – androstendion, testosteron a nepřímo i dehydroepiandrosteron na estrogeny – estron a estradiol. Mezi inhibitory aromatázy patří například

Formestan, Fadrozol, Letrozol, Anastrozol, Exemestan – preparáty používané u žen s karcinomem mamy (6, 10).

Difuzní alopecii mohou způsobovat také poruchy štítné žlázy, nadledvinek a hypofýzy (obr. 2).

#### **Příčiny cévní**

Buňky dermální papily a její cévní zásobení je úzce spjato s růstem vlasů. Přestože důležitost vaskularizace je již delší dobu známa, vliv růstových angiogenních faktorů (VEGF – vascular endothelial growth factor, růstový faktor cévního endotelu) na regulaci vlasového růstu se potvrdil teprve nedávno (11, 12).

#### **Diferenciální diagnóza**

Od androgenetické alopecie odlišujeme difuzní alopecii, trichotillomanií (vytrhávání vlasů), postmenopauzální frontální fibrotickou alopecii, difuzní typ ložiskové alopecie a symptomatické akutní nebo chronické telogenní efluvium.

Nejčastěji se jedná o symptomatickou reverzibilní difuzní telogenní alopecii vznikající většinou hematogenním způsobem. Častěji se vyskytuje u žen než u mužů.

#### **Telogenní efluvium**

Telogenní efluvium vzniká nejčastěji po náhlých emocionálních nebo fyzikálních stresech, infekcích, lécích. Často po porodech. Příčiny se mohou kombinovat.

#### **Stresové situace**

Akutní a chronické vypadávání vlasů se pozoruje po intenzivních emocionálních stresech. Významnou úlohu mají neuropeptidy, které ovlivňují za určitých okolností růst vlasů a jednotlivé fáze vlasového cyklu. Neuropeptidy patří mezi neurotransmitery peptidového charakteru ovlivňující nervovou činnost.

Neuropeptidy jsou tvořeny v centrální nervové soustavě (CNS). Mohou být produkovány některými endokrinně aktivními nádory.

#### **Vitamíny**

Vlasový cyklus může být ovlivněn deficitem nebo předávkováním některých vitamínů (vitamin A).

#### **Léky**

Léky mohou potencovat androgenetickou alopecii nebo mohou způsobit difuzní alopecii. Patří mezi ně: beta blokátory – propranolol, antimitoticky působící léky, metotrexát, terfenadin, interferony (alfa, gama), sulfasalazin, heparin a další.

#### **Těhotenství nebo potrat**

Těhotenství je častou příčinou alopecie. Vlasy většinou vypadnou za 3–4 měsíce po porodu. Difuzní alopecie je způsobena náhlým poklesem estrogenů a progesteronu. Ve většině případů dochází ke zlepšení do jednoho roku.

#### **Extrémní ztráta váhy**

Deficience bílkovin (redukční dieta) má za následek růst jemných a řídkých vlasů („crash diets“). U pacientů s redukční dietou bývá často snížení hladiny T3.

#### **Perorální kontraceptiva**

Je známo, že androgenní účinek je závislý na množství volných androgenů v krvi. Nepříznivé účinky hormonální kontracepce jsou způsobené zbytkovou androgenní aktivitou některých preparátů. Rozhodující vliv má progestin. Větší vazebná schopnost progestinů starší generace k androgennímu receptoru může způsobit vypadávání vlasů a také mírnou formu akné. U preparátů s progestiny 3. generace jsou tyto nežádoucí účinky vzácné. Progestiny 3. generace, mezi něž patří gestoden, desogestrel a norgestimát, mají zcela minimální androgenní aktivitu.

Lze shrnout, že některá kontraceptiva obsahující malé dávky androgenů mohou způsobit v průběhu aplikace vypadávání vlasů. Jiná kontraceptiva napodobují situaci v těhotenství, kdy anagenní fáze je udržovaná estrogény a progesteronem. Po ukončení těhotenství a analogicky po vysazení antikoncepce s estrogény dochází k náhlému poklesu hladiny estrogenů a s tím související vypadávání vlasů.

Kontraceptiva s účinnou látkou nortestosteronového řádu by se při androgenetické alopecii neměla používat (13).

## **ANDROGENETICKÁ ALOPECIE ASOCIOVANÁ SE SYNDROMY A NÁDORY**

#### **Hyperandrogenní syndrom**

Mezi dermatologické projevy hyperandrogenního syndromu patří hirsutismus, opětovné objevení projevů akne vulgaris, seborrhea a androgenetická alopecie.

Oproti klasické androgenetické alopecii charakterizované plíživým průběhem vzniká androgenetická alopecie u hyperandrogenního syndromu náhle (14).

#### **Syndrom polycystických ovaríí**

Je charakterizován neplodností, hirsutismem, menstruačními poruchami – amenoreou, alopecií. V laboratorních testech zjišťujeme zvýšené hodnoty testosteronu, luteotropního hormonu (LH) a snížené hodnoty SHBG (sex hormon binding globulin). Důležitým kritériem je zvýšená hladina androgenů (15, 16).

#### **Adrenogenitální syndrom**

Je podmíněn defektem enzymu 21 hydroxylázy a 11b hydroxylázy. Tvorba kortikosteroidů v nadledvinkách je inhibovaná. Útlum tvorby kortikosteroidů v nadledvinkách vyvolá zpětnou vazbou stimulaci ACTH, tvorbu prekurzorů steroidů – progesteronu a zvýšení hodnot testosteronu.

#### **Nádory ovaríí a hypofýzy**

Incidence androgeny produkujících tumorů je na štěstí velmi malá.

## **LABORATORNÍ TESTY U ŽEN S ANDROGENETICKOU ALOPECIÍ**

1. DHEA-S (dehydroepiandrosteron-sulfát), 2. testosteron (celkový i volný), 3. prolaktin a 4. tyroxin.

#### **DHEA-S**

Výhradním zdrojem DHEA-S jsou nadledvinky. Zvýšené hodnoty mohou znamenat adrenální tumor. Je proto nutno provést další vyšetření – počítačovou tomografií (CT) nadledvinek (17).

#### **Testosteron**

Zdrojem testosteronu u žen jsou nadledvinky a ovaria. Zvýšená hodnota u žen může znamenat ovariální tumor nebo syndrom polycystických ovaríí, eventuálně tumor nadledvin.

#### **Prolaktin**

Jedná se o hormon adenohipofýzy. Prolaktin snižuje tvorbu estrogenů (17β – estradiolu). U hyperprolaktinémie jsou sérové koncentrace estrogenů obvykle nízké, někdy až v rozmezí typickém pro menopauzální ženy.

Za normálních okolností je sekrece prolaktinu trvale inhibovaná prolaktin inhibičními faktory hypothalamu. Nejdůležitějším prolaktin inhibičním faktorem je dopamin, který se tvoří v hypothalamických neuronech. Dopamin se dostává k laktotropním buňkám hypo-

fyzárním portálním oběhem. Pokud dojde k pĚrušení spojení portálněho oběhu mezi hypothalamem a hypofýzou, napřěklad nádorem, dopamin se k laktotropním buňkám hypofýzy nedostane. Laktotropní buňky hypofýzy se osvobodí od inhibiěního vlivu dopaminu a dochází k hyperprolaktiněmii.

Zvýšeně hodnoty prolaktinu se nacházejí v těhotenství, u kojících žen, po pohlavním styku také u 20 % žen s diagnózu hyperandrogenněho syndromu (syndrom polycystických ovarěí) a u hypothyreózy nebo hypertyreózy. Arteficiálně zvýšení prolaktinu způsobil je stres, také fyzická aktivita pĚed odběrem krve. Zvýšení nacházíme u některých nádorů hypofýzy (prolaktinomy), dále po aplikaci lěků, jako jsou tricyklická antidepresiva, reserpin, metyldopa a další.

V pĚípadě zvýšených hodnot prolaktinu a podezĚní na prolaktinom je třeba vyšetřit hypofýzu magnetickou rezonancí. CT je méně citlivá.

**Tyroxin**

Jeho zvýšená hodnota znaěí onemocnění štětně žlázy nebo ovarěální tumor (poznámka: ovarěální tumory vylučují kromě jiných hormonů také tyroxin).

U většiny žen s androgenetickou alopecií většinou nenacházíme abnormality v laboratorních testech. Ĉastěji jsou u žen s frontoparietálněí regresí vlasové hranice (frontálněími kouty) a pĚi náhlě difuzní ztrátě vlasů. Abnormálněí hodnoty bývají také u žen se souěasnými poruchami menstruaěního cyklu.

**VYŠETŘENÍ VLASŮ**

Klasický trichogram patĚí mezi dnes již málo pouŹívané metody, pĚedevšěm pro bolestivost pĚi uvolňování vlasů (50 vlasů!). Moderněí je trichometrický program vyuŹívající softwarový modul microDERM® hair, který funguje jako doplněk digitálněího dermatoskopu – Visiomed microDERM. VyuŹívá jeho hardwarovou platformu a databázové funkce. Podstatným prvkem systému je kamera zajišťující pořězení sněmku za standardizovaných podměnek. Proto není možné program pouŹít s libovolným digitálněími fotoaparátem. Algoritmy segmentace obrazu a digitálněí obrazové ana-

lyzy jsou zaloŹeny na biometrických postupech analytickěí části programu microDERM.

Pomocí algoritmů obrazové analýzy nalezneme na sněměích vlasy, z nichŹ se kaŹdý „ohraniěí“. KaŹdý z takto ohraniěených vlasů se stává samostatnou poloŹkou. Pro kaŹdý vlas je urěena jeho délka a tloušěka (kamerou lze urěit rozměry vlasu). Dále se urěí poěet vlasů na obraze.

Tento postup se opakuje v odstupu 48 hodin i u druhěho sněmku. Výsledky obou se porovnají. V časovém odstupu se porovnává ěetnost urěitě délky vlasu. Jinými slovy napřěklad zjistíme, kolik vlasů má délku 1 mm na prvním sněmku a kolik na druhěm. Nebo kolik má délku 1,1 mm na prvním a na druhěm sněmku. Tomu se řěká vytvořění histogramu. Histogram urěí kaŹdou délku, která se na sněměích vyskytuje. Ze známěho poětu vlasů pĚed a po se vypoěte poměr anagen/telogen. Androgenetická alopecie má větší zastoupení telogenněích vlasů (7, 18) (graf 1 a 2).

**LĚĈBA ANDROGENETICKěÍ ALOPECIE**

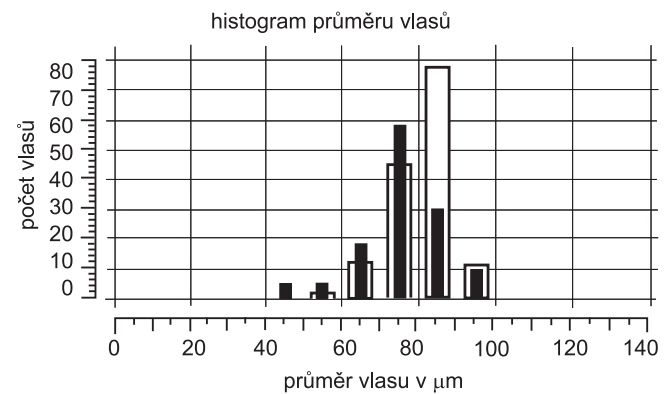
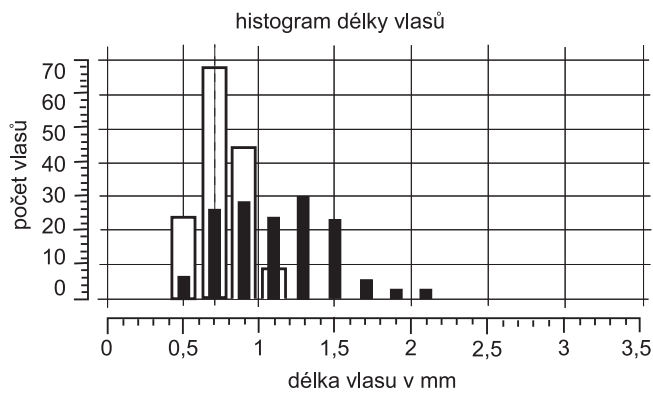
**LěĈba celková**

**Antiandrogeny**

Antiandrogeny inhibují enzymatickou konverzi testosteronu na DHT a kompetitivně blokují androgenněí receptory, buď zcela, nebo ěásteěně blokují účinnost testosteronu. Antiandrogeny jsou pĚegnavně účinné gestagenněí aktivitou. Jedná se o steroidní látky (cyproteron, chlormadinon a spironolakton) nebo nesteroidní látky (flutamid). Některě z těchto farmak, kromě ěistě antiandrogenněí ěinnosti, sniŹují i tvorbu pĚirozených androgenů pĚímým zásahem do jejich biosyntězy (cyproteron acetát – CPA) CPA je antagonist a androgenněích receptorů, který patĚí mezi nejsilnější antiandrogeny. CPA se aplikuje v dávkě 50–200 mg/die/1–10 den menstruaěního cyklu.

CPA pouze zpomaluje vypadávání vlasů, nezpůsobil je jejich nový rŹst. Podle některých autorů je jeho účinnost větší pokud hodnoty sérověho ferritinu jsou nad 40 µg/l.

Mezi vedlejší účinky antiandrogenů patĚí poruchy menstruaěního cyklu, pocit napětěí v prsou, nauzea a deprese.



první sněmek	rovnávací sněmek
poěet vlasů	145 (7)
na cm <sup>2</sup>	114
poěet vlasů	147 (25)
na cm <sup>2</sup>	129

zvětšení	15x
poěet vlasů	130
anagen/telogen	88/12 %

Graf 1 a 2. PĚíklady trichometrickěího vyšetřění (MicroDERM® hair, Visiomed)



**Estrogeny**

Estrogeny působí nepřímo jako antiandrogeny. Zvyšují hodnoty cirkulujícího SHBG, který redukuje (vychytává) cirkulující volný testosteron. Estrogeny zpomalují progresi androgenetické alopecie, neexistují ale dosud doklady o tom, že indukují růst nových vlasů.

**Kombinované přípravky obsahující estrogenní a gestagenní složku**

Monoterapie CPA je u alopecii méně účinná než léčba kombinací.

Zjistilo se, že se účinnost CPA zvyšuje jeho kombinací s estrogeny. CPA působí jako antiandrogen, estrogeny zvyšují koncentraci SHBG.

Etynylestradiol zcela nahradí mestranol a je vhodným estrogenem kombinované hormonální kontracepce (DIANE obsahuje 2 mg CPA a 35 µg etynylestradiolu).

**Kontraindikace perorální antikoncepce**

Perorální antikoncepce se nedoporučuje u žen, které mají v anamnéze trombozy, hypertenzi, u kuřáček, u výrazně obézních žen, při děletrvajícím cestování. Může agravovat migrénu, mírně zvyšuje riziko karcinomu prsu (13, 19).

**Spironolakton**

Přímo inhibuje interakci androgenů s androgenními receptory, inhibuje syntézu androgenních hormonů. Zpomaluje vypadávání vlasů, pravděpodobně nestimuluje růst vlasů nových. Aplikuje se v dávce 100–200 mg/d u žen starších 30 let.

**Místní léčba**

**Minoxidil**

Minoxidil je pyrimidinový derivát původně vyvinutý pro léčbu hypertenze. U osob s androgenetickou alopecii bylo prokázáno, že krevní zásobenění folikulů a papily je 2,6x nižší než u kontrolní skupiny. Angiogeneze se po aplikaci minoxidilu zvyšuje, v tom zřejmě spočívá princip léčby.

Léčba minoxidilem předpokládá živé folikuly. Pouze ty je možné stimulovat, jsou také schopny hypertrofovat. Minoxidil může u žen způsobit hypertrichózu (20).

**Kyselina retinová**

Existují dvě hypotézy na možný mechanismus působení retinové kyseliny při léčbě alopecie. Buď retinová kyselina podporuje růst vlasů, nebo zvyšuje percutánní absorpci jiného léku – například minoxidilu, který potom lépe proniká k vlasovým folikulům. Hypotézy nejsou dosud potvrzeny. Doporučuje se aplikovat retinovou kyselinu (emulze) večer (světlem se inaktivuje), minoxidil v odlišnou dobu – ráno (21).

**Azelainová kyselina**

Azelainová kyselina patří mezi nasycené dikarboxylové kyseliny. Je součástí řady potravinových komponent, hrubozrnných obilovin, zvířecích produktů. Azelainová kyselina působí jako „scavenger“ volných radikálů a inhibuje různé enzymy včetně 5α reduktázy. Těto inhibici se přičítá efekt při léčení androgenetické alopecie.

**Fluridil**

Biomedicínské laboratoře Biophysica v Kalifornii vyvinuly třídu látek, které inaktivují androgenní receptory. Mezi tyto látky patří nový lokální antiandrogenně působící prostředek potlačující expresi androgenních receptorů – fluridil. Podle Sovaka za 6 týdnů denní aplikace ustává vypadávání vlasů a k růstu nových vlasů dochází u 60 % probandů již za 3 měsíce. Výhodou tohoto

preparátu je, že se nevstřebává. Práce Sovaka v naší studii potvrdíme (22) (graf 3).

**Substituční léčba**

Stopové prvky, vitaminy, exotické rostliny, aminokyseliny, „soft laser“, masáže skalpu a další nebyly nikdy prověřeny v solidních klinických studiích u nemocných s androgenetickou alopecii. Přesto se často i z terapeutických rozpaků aplikují a jejich účinky se prověřují.

**Stopové prvky**

Hodnocení výsledků hladiny stopových prvků pouze z krve je nedostatečné.

Interpretace výsledků jednoho vyšetření z krve je obtížná. Pokud má organismus některého prvku nedostatek, snižují se jeho zásoby v tkáních včetně v kůži a ve vlasech. Snižování některého prvku ve vlasech tedy velmi pravděpodobně znamená jeho deficienci, výrazné zvýšení naopak možnou intoxikaci. Vlasy se většinou nevyšetřují, ačkoliv by mohly dát přesnější obraz o stavu stopových prvků v tkáních.

Při aplikaci prvků ve vyšších dávkách může dojít k chronické intoxikaci, a to po překročení adaptačních možností organismu. Někdy k tomu dochází při předávkování železa nebo zinku. Při předávkování zinku může navíc dojít k narušení metabolismu mědi. Příkladem vytěsnění mědi zinkem je jeho terapeutické použití u Wilsonovy choroby (23).

**Železo**

Vyšetření ferritinu – jeho sérové koncentrace odrážejí množství železa v buňkách. Telogenní efluvium u žen je někdy spojené se sníženou koncentrací ferritinu pod 70 µg/ml. Deficience železa často souvisí s deficiencí proteinů.

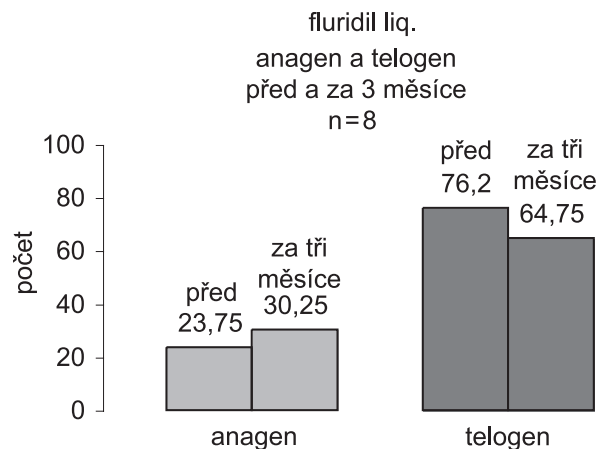
**Měď**

Ceruloplasmin – (enzym obsahující měď) umožňuje navázání plazmatického železa, a tím syntézu transferinu (nosiče železa). Snížené hodnoty ceruloplasminu interferují se sníženou aktivitou železa.

**Zinek**

Zinek (síran zinečnatý) má antiandrogenní efekt, blokuje enzym 5α reduktázu, která způsobuje intracelulární přeměnu testosteronu na jeho androgenně účinnější analog DHT.

Zinek v plazmě nám však nedává ucelený obraz o jeho celkovém množství, protože obsah v plazmě představuje pouze 0,1 % celotělových zásob. Při zjištění velmi nízkých hodnot zinku v krvi nemu-



Graf 3. Vzestup anagenu/pokles telogenu po aplikaci fluridilu

sí vždy tento nálezh svědčit pro celotělový deficit. Může jít pouze o jeho redistribuci z plazmy do jiných tkání, i do vlasů. V současné době neexistuje žádný jednoduchý test na zjištění celotělového deficitu zinku.

#### Souhrn – stopové prvky

Ze závěru našich předešlých studií vyplynulo, že u difuzních alopecií, mezi nimiž byla převaha androgenetických alopecií, byly snížené hodnoty mědi, železa a zinku ve vlasech. Opakované stanovení zinku ve vlasech potvrdilo jeho dlouhodobý deficit. Samotná aplikace nedostatkového zinku však nenavodila zlepšení prořidnutí vlasů.

Je nutno akceptovat, že studium často velmi složitých vztahů mezi jednotlivými prvky je stále ještě v začátcích. Neuvážená aplikace jednoho z esenciálních prvků může působit deficit jiného neméně důležitého prvku (23–25).

#### Vitamin B<sub>12</sub>

Hodnota vitamínu B<sub>12</sub> v séru se snižuje v průběhu aplikace antiandrogenů. Vitamin B<sub>12</sub> by neměl klesnout pod 350 ng/l (6).

### ZÁVĚR

Škoda, že abnormální úbytek vlasů je často přičítán šampónům a kondicionérům namísto pokusu o správnější určení diagnózy. Klinická diagnóza ženské androgenetické alopecie je sice obtížná, daleko obtížnější je však léčba. U mužského typu této alopecie je nutno vyloučit hyperandrogenní syndrom. Při rozhodování o způsobu léčby dáváme většinou přednost místní léčbě – tedy lékům s antiandrogenním působením nebo lékům stimulujičím angiogenezi. Celková léčba mívá vedlejší účinky a většinou pouze zastaví vypadávání vlasů.

Pacientům je důležité vysvětlit, co znamená kontinuální vypadávání vlasů. Je nutné zdůraznit, že jakákoliv terapie představuje velmi pomalý proces vedoucí většinou pouze k zastavení ztenčování nebo vypadávání vlasů.

#### Zkratky

ACTH	– adrenokortikotropní hormon
CNS	– centrální nervové soustava
CT	– počítačová tomografie
CPA	– cyproteron acetát
DHEA-S	– dehydroepiandrosteron-sulfát
DHT	– dihydrotestosteron
LH	– luteotropní hormon
SHBG	– sex hormon binding globulin
VEGF	– růstový faktor cévního endotelu (vascular endothelial growth factor)

### LITERATURA

1. **Zanello, S. B. et al.:** Expression of the circadian clock genes and period 1 in human skin. *J. Invest. Dermatol.*, 2000, 115, s. 757-760.
2. **Tosti, A. et al.:** Management of androgenetic alopecia. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 1999, 12, s. 205-214.

3. **Hoffmann, R. et al.:** Current understanding of androgenetic alopecia. Part II: clinical aspects and treatment. *Eur. J. Dermatol.*, 2000, 10, s. 410-416.
4. **Chumlea, W. et al.:** Family History and Risk of Hair Loss: Amy Johnson – Levonas et al. *Dermatology. Basel*, 2004, 209, s. 33.
5. **Ludwig, E.:** Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) arising in the female sex. *Br. J. Dermatol.*, 1977, 97, s. 249-256.
6. **Vizula, R.:** Inhibitory aromatázy a maligní onemocnění prsu. *Trendy ve farmakoterapii. Příloha Zdravotnických novin, číslo 3/2002*, s. 12-14.
7. **Duchová, H.:** Androgenetická alopecie. *Čes.-slov. Derm.*, 2004, 79, s. 24-32.
8. **Voght, A. et al.:** Die Biologie des menschlichen Haarfollikels. *Hautarzt*, 2003, 54, s. 692-698. Online publiziert 26. Juni 2003.
9. **Paus, R. et al.:** The biology of hair follicles. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 14, s. 91-97.
10. **Schmidt, J.:** Hormonal Basis of Male and Female Androgenetic Alopecia: Clinical Relevance *Skin Pharmacol.*, 1994, 7, s. 61-66.
11. **Lachgar, S. et al.:** Vascular endothelial growth factor is autocrine growth factor for hair papilla cells. *J. Invest. Dermatol.*, 1996, 106, s. 17-23.
12. **Lachgar, S. et al.:** Loss of Vascular Endothelial Growth Factor in human Alopecia Hair Follicles. *J. Invest. Dermatol.*, 1995, 104 (Suppl.), s. 18-20.
13. **Cibula, D. et al.:** Základy gynekologické endokrinologie. Praha, Avicenum-Grada Publishing s.r.o., 2002.
14. **Coenen, C. M. et al.:** Changes in androgens treatment with low – dose contraceptives. *Contraception*, 1996, 53, s. 171-176.
15. **Miller, J. A. et al.:** Low sex hormone binding globulin levels in women with diffuse hair loss. *Br. J. Dermatol.*, 1982, 106, s. 331-336.
16. **Burger, H. G. et al.:** A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydrotestosterone sulfate, and sex hormone – binding globulin levels through the menopause transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, s. 2832-2838.
17. **Stárka, L. et al.:** Androgenní nedostatečnost u žen. *Lékařské listy* 2002, 29, 12.-13. červenec.
18. **Hoffmann, R.:** Trichoscan, Ein neues Werkzeug für die digitale Haarzahlung. *Hautarzt*, 2002, 53, s. 798-804.
19. **Kuhl, M.:** *Drugs*, 1996, 51, s. 188-215.
20. **Savin, R. C. et al.:** Minoxidil, Update on its Clinical Role. *Dermatology therapy*, 1993, 11, s. 55-64.
21. **Ferry, J. J. et al.:** Influence of tretinoin on percutaneous absorption of minoxidil from an aqueous topical solution. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1990, 47, s. 439-446.
22. **Sovak, M. et al.:** Fluridil, a Rationally Designed Topical Agent for Androgenetic Alopecia. *Dermatol. Surg.*, 2002, 28, s. 678-685.
23. **Rejnek, J., Janoš, P., Duchková, H.:** Stanovení stopových kontaminantů v biologických materiálech metodami atomové absorpční spektrometrie a vysokoúčinné kapalinové chromatografie. *Sborník abstrakt grantového semináře. Ped. fakulta UJEP, Ústí nad Labem*, 1999, s. 25-32.
24. **Rejnek, J., Duchková, H., Kolský, V.:** Lidské vlasy – alternativní materiál pro stanovení obsahu některých kovů v lidském organismu. *Posterové sdělení. Sjezd chemických společností. Olomouc*, 13.-16. 9. 1993. In: *Chem. Listy*, 1999, 87, 9a, s. 187.
25. **van Neste, D.:** Clinical relevance of new methods for hair growth – hair loss monitoring in human skin *in vivo*. *J. EADV*, 2003, 17 (Suppl. 3) – 12th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, 15.-18. October, Barcelona, 2003.

Za spolupráci děkuji MUDr. Olze Filipovské, doc. J. Rejnekovi CSc. a RNDr. Erice Horákové.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Plánované laparoskopické výkony v klinické praxi

<sup>1,2</sup>Gürlich R., <sup>1</sup>Sixta B., <sup>1</sup>Oliverius M.

<sup>1</sup>Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

<sup>2</sup>1. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

## SOUHRN

V posledním desetiletí zažíváme nebyvalý rozvoj laparoskopické techniky operování. V současné době na základě prospektivních studií můžeme objektivně porovnat přínos laparoskopie ve srovnání s laparotomickou technikou. Řada výkonů (laparoskopická cholecystektomie, laparoskopická operativa bráničního hiátu, bariatrická chirurgie) je považována za „zlatý standard“. Z výsledků těchto studií jednoznačně plyne i oprávněnost použití laparoskopie v onkochirurgii. V přehledovém článku přinášíme současně informace o možnostech využití laparoskopie v břišní chirurgii. **Klíčová slova:** laparoskopie, miniinvasivní technika.

## SUMMARY

*Gürlich R., Sixta B., Oliverius M.: Present Status of Abdominal Laparoscopy*

Several recent randomized studies have proved that laparoscopic technique is feasible, safe and has been associated with better cosmetics, less pain, faster recovery, lower incidence of infectious complications, and shorter postoperative stay. However, these advantages are not substantial for patients with malignant diseases. New published randomized trials (laparoscopic gastrectomy, colectomy, nephrectomy) have proved that long-term survival data did not show any detrimental effect of laparoscopy in comparison with historic studies of open resections.

**Key words:** laparoscopy, miniinvasive treatment.

Gu.

Čas. Lék. čes, 2006, 145, pp. 195–200.

Laparoskopická operativa zaznamenala v posledním desetiletí obrovský rozmach. Od svého počátku, v roce 1987, kdy Mauriat jako první vykonal laparoskopickou cholecystektomii, můžeme pozorovat proměnu laparoskopie ve třech hlavních směrech:

1. Období překotného rozšiřování laparoskopie bylo vystřídáno objektivním zhodnocením přínosu laparoskopické techniky na základě prospektivních randomizovaných studií.

2. Standardně jsou využívány technické modifikace laparoskopické techniky: a) rukou asistovaný přístup – výkonu pomáhá ruka operátora, kterou může operátor přes sterilní rukáv pracovat v břišní dutině; b) laparoskopicky asistovaný přístup – kombinace otevřené a laparoskopické techniky; c) ve světě dochází k rozšiřování robotické chirurgie.

3. Dlouhodobé výsledky prospektivních, randomizovaných studií opravňují použití laparoskopie u některých onkochirurgických výkonů. Všeobecné výhody miniinvasivní techniky operování jsou opakovaně prokázány a patří k nim menší tkáňové trauma, nižší pooperační bolest, lepší kosmetický efekt, kratší doba hospitalizace. K obecným nevýhodám patří: vyšší finanční náklady na přístrojové i materiálové vybavení. Tato nevýhoda je ale vyrovnána v celkovém součtu výhodami laparoskopické techniky ve srovnání s laparotomickým přístupem.

Řada laparoskopických výkonů je v současné době prováděna téměř všemi chirurgy – je to laparoskopická cholecystektomie (LCHE), laparoskopická apendektomie (LAPE) a transperitoneální plastika tříselné kýly (TAPP). Je však řada výkonů, které by měl provádět pouze erudovaný operátor s dostatečnými zkušenostmi a dostatečným počtem prováděných výkonů. Stále platí, že zvolení

operační techniky je závislé zejména na chirurgovi a jeho zkušenostech a výběr laparotomické techniky není chybou. Těž konverze laparoskopického výkonu v laparotomický není „ostudou“ chirurga, ale zodpovědným přístupem a snahou zamezit riziku peroperační „iatrogenní“ komplikace. Laparoskopie s sebou nese i řadu rizik, která jsou v poslední době stále častěji diskutována. K nim patří zejména „měkčí“ indikační kritéria k operaci (např. LCHE) a v některých případech i menší důraz na důkladné předoperační vyšetření. Tato tendence se odrazila v počátcích laparoskopie absolutním nárůstem počtu operací. Současně stoupá riziko přehlédnutí závažnějšího patologického nálezu v dutině břišní při nedostatečném předoperačním vyšetření (indikace k LCHE při přehlédnutí závažnějšího patologického nálezu v dutině břišní).

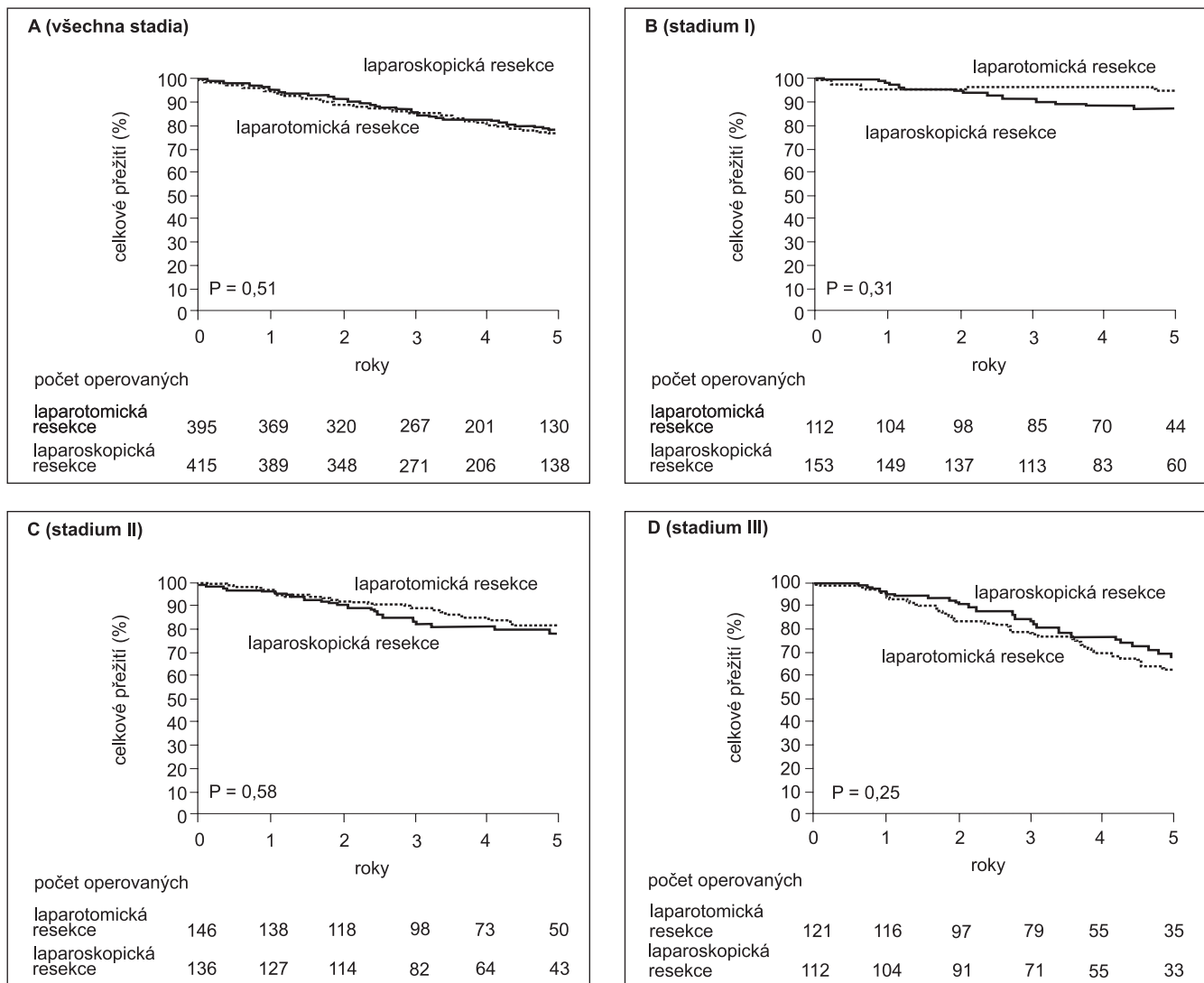
Protože se na našem pracovišti věnujeme laparoskopickým výkonům v celém rozsahu, nabízíme v přehledovém článku současné názory na laparoskopické výkony v dutině břišní.

## OPERACE NA BŘIŠNÍM JÍCNU

### *Antirefluxní chirurgie*

Laparoskopie ve srovnání s laparotomickým výkonem umožňuje pro operátora lepší přehled v bráničním hiátu. Při dalších srovnáních obou technik byla u laparoskopického výkonu prokázána nižší pooperační morbidita a kratší doba hospitalizace (1). Selhání u otevřené fundoplikace je uváděno u 9–30 % nemocných, u laparoskopické u 2–17 % (vysvětlením může být stále ještě krátká doba sledování) (2). Počet konverzí je dlouhodobě uváděn pod 10 %.

doc. MUDr. Robert Gürlich, CSc.  
140 21 Praha 4, Vídeňská 1958/9  
fax: +420 261 362 822, e-mail: robert.gurlich@ikem.cz



**Graf 1.** KRC – přežití nemocných dle stadií – srovnání laparoskopické a laparotomické resekce, převzato z (47)

**Tab. 1.** Literaturou uváděný výskyt metastáz v místě vstupu portů (46)

Autor	rok	počet operovaných	metastázy v místě portů	%
Lumley et al.	1996	103	1	1,0
Fleshman et al.	1996	372	4	1,1
Vukasin et al.	1996	480	5	1,1
Croce et al.	1997	134	1	0,9
Leung et al.	1999	217	1	0,65
Poulin et al.	1999	172	0	0,0
Schiedeck et al.	2000	399	1	0,25

Klinickými studiemi bylo jednoznačně prokázáno, že přerušení krátkých cév žaludku nemá žádnou výhodu proti technikám bez přerušení (Nissen vs. Nissen-Rossetti). Nejednoznačné jsou indikace a srovnání 360° Nissen-Rossettiho plastiky se zadní (Dor) či přední (Thal, Toupet) plastikou. V současné době publikované randomizované studie srovnávající Nissenovu 360° fundoplikaci s částečnou přední plastikou uzavírají, že v dlouhodobých výsledcích není signifikantní rozdíl v epizodách pálení žáhy, ani v sub-

jektivním hodnocení efektu operace pacienty. Nissenova plastika má méně recidiv refluxu, ale častější dysfagie (3).

Nejužívanější plastikou je stále fundoplikace dle Nissen-Rossettiho. Indikace k operaci jsou zejména: dlouhodobý reflux s malým účinkem inhibitorů protonové pumpy, reflux s komplikacemi (Barrettův jícn). Relativní kontraindikací pro laparoskopickou fundoplikaci jsou nemocní s předcházejícím operačním výkonem v nadbříšku, obézní pacienti s brániční kýlou větší než 5 cm a pacienti se zkrácením jícnu. Ve specializovaných centrech je dlouhodobá spokojenost nemocných s operací uváděna v rozmezí 87–96 % (4). Laparoskopická technika v této indikaci je všeobecně přijatým standardním operačním postupem

#### Operace na žaludku

Laparoskopicky provedená kardiomyotomie pro achalázii i vagotomie umožňuje chirurgovi snazší manipulaci a větší přehled v bráničním hiátu než při laparotomii. V dnešní době je indikace vagotomie stále raritnější. Laparoskopicky provedená pyloromyotomie pro hypertrofickou stenózu pyloru je vhodnou indikací pro miniinvazivní techniku. Laparoskopickou distální resekci žaludku první popsal Kitano v roce 1991 (5). V současnosti byla publikována řada studií prokazujících výhodnost laparoskopické techniky resekce žaludku. J.-H. Lee při porovnání laparoskopicky asistované resekce žaludku s lymfadenektomií pro časný karcinom žaludku s laparotomií zjistil, že lapa-

roskopický výkon má méně plicních komplikací a menší pooperační bolest (6). V roce 2005 publikoval Huscher výsledky své prospektivní, randomizované studie srovnávající laparoskopickou a laparotomickou subtotální resekci žaludku. Nenašel signifikantní rozdíl v počtu odstraněných lymfatických uzlin, operační morbiditě a mortalitě, ani v 5letém přežití nebo intervalu bez recidivy onemocnění (DFS). Jako výhodu laparoskopie prokázal nižší peroperační ztrátu krve, kratší hospitalizaci a rychlejší obnovu perorálního příjmu (7). Rukou asistovaný laparoskopický výkon usnadňuje operaci (8). Někteří autoři publikovali možnost laparoskopické resekce žaludku s D2 lymfadenektomií, jiní laparoskopickou totální gastrektomií nebo proximální resekci žaludku. Tyto výkony jsou technicky možné, ale pro svoji obtížnost v současné době patří spíše k experimentálním a ojedinělým. Většina světových center se shoduje na indikaci k laparoskopii ve stadiu T1N0 až T2N1 u nádorů uložených v distální části žaludku (5).

### **Bariatrická chirurgie**

Laparoskopická technika v bariatrické chirurgii zaznamenala v posledních letech nebyvalý rozkvět. Operační postupy snižující váhu můžeme rozdělit do dvou základních typů:

1. restriktivní operace nebo operace způsobující ztrátu váhy primárně redukcí kalorického příjmu;
  2. malabsorpční výkony, které redukují absorpci přijaté výživy.
- Operace způsobující malabsorpci můžeme provést buď jako: 1. jejunoileální bypas; 2. biliopankreatickou diverzi; 3. biliopankreatickou diverzi s ponecháním duodena.

### *Jejunoileální bypas*

První spojkovou operací byl jejunokolický bypas. Spojkové operace se postupně opouštějí pro jejich závažné pooperační metabolické komplikace (průjmy, renální a jaterní selhání).

### *Biliopankreatická diverze*

Biliopankreatická diverze spočívá v resekci žaludku s vytvořením dlouhé „Roux Y“ kličky (doporučena jen 50 cm dlouhá společná klička ilea). Výsledkem je rychlý úbytek váhy způsobený redukcí kalorického příjmu, zmenšením obsahu žaludku a rychlejším vyprazdňováním žaludku. Ve studii Scopinaro uvádí pokles váhy u 77 % operovaných s počáteční váhou menší než 120 % ideální váhy a u 72 % u operovaných s počáteční váhou větší než 120 % ideální váhy. Operační mortalitu uvádí 0,8 % a výskyt proteinové malnutrice u 12 % operovaných.

### *Biliopankreatická diverze s ponecháním duodena*

Modifikací je biliopankreatická diverze s ponecháním duodena. Tato modifikace redukuje výskyt ulcerací v anastomóze, má nižší výskyt průjmů a proteinové malnutrice. Restriktivní výkony způsobují zmenšený perorální příjem. Ze žaludku je vytvořen malý rezervoár a z něj teprve postupuje potrava do ponechaného zbytku žaludku (9). Pouch je vytvořen naložením adjustabilní nebo neadjustabilního kroužku. Po bandážích žaludku dochází ke ztrátě hmotnosti, ale nižší ve srovnání s RYGB. V současné době je za „zlatý standard“ bariatrické chirurgie považován Roux-en-Y gastric bypas (RYGB).

### **Apendektomie**

Po laparoskopické apendektomii (LAPE) ve srovnání s laparotomickou apendektomií (APE) byla prokázána menší pooperační bolest, nižší výskyt ranných infekcí a lepší kosmetický efekt, rychlejší návrat do plného života, ale stejná doba hospitalizace (10). K nevýhodám LAPE patří delší doba operačního výkonu a vyšší přímé náklady na operaci. Jednoznačně je laparoskopická apendektomie výhodná u mladých žen, u obézních a pacientek s nejasnými bolestmi v podbříšku. Laparoskopie umožňuje současnou důkladnou revizi orgánů malé pánve i resekci Meckelova divertiklu při velmi dobrém výsledném kosmetickém efektu (11).

### **Operace tlustého střeva**

Laparoskopická technika operace tlustého střeva se na rozdíl například od LCHE rozšiřovala relativně velmi pomalu. Příčinou byla jednak relativně dlouhá doba výuky této techniky a rozšířený názor, že peroperační a pooperační komplikace, stejně tak jako operační mortalita, je u laparoskopie vyšší než u laparotomie. U onkologických výkonů byla zásadní námitka nedostatečná onkologická radikalita a vysoký výskyt metastáz ve stěně břišní v místech vstupu portů. Postupně bylo prokázáno, že výskyt peroperačních a pooperačních komplikací u laparoskopie není vyšší než u laparotomie a počet konverzí u erudovaného týmu pro resekci tlustého střeva je kolem 4,5 % (12). Proto indikace laparoskopického resekcího výkonu pro benigní léze, polypy, nespecifické záněty střeva byla všeobecně přijímána. Laparoskopická rektopexie při prolapsu rekta je v současnosti metodou volby. V pozdějším období byly v celém světě publikovány výsledky studií srovnávajících laparoskopickou techniku s laparotomickou pro zhoubný nádor tlustého střeva (tab. 1, graf 1). Lumley ve své práci u 154 nemocných s kurativní resekci tlustého střeva pro karcinom prokázal peroperační mortalitu 1 %, celkovou rekurenci nádoru 6 % včetně dvou metastáz v místě vstupu portu a 5letý medián přežití byl pro stadium A 91 %, pro stadium B 83 % a pro stadium C 74 % (13).

Prospektivní studie z posledních let prokázaly:

1. Při laparoskopické resekci tlustého střeva a rekta pro malignitu není operační morbidita a mortalita signifikantně rozdílná od laparotomie (14).
2. Lokální rekurence se neliší od laparotomické techniky.
3. Výskyt metastáz v incích břišní stěny po vstupu portů není vyšší než výskyt metastáz v jizvě po laparotomii.
4. Pětileté přežití a disease free interval (5 let) byly u obou technik stejné.
5. Nebyl zjištěn rozdíl v počtu vyšetřených uzlin u obou technik (15).

Prokázanou výhodou laparoskopického přístupu je snížení výskytu infekce v ráně (1,8 % vs. 7–18 %) ve srovnání s laparotomií (12, 16). Modifikací čistě laparoskopického přístupu je laparoskopická technika s rukou asistovaným výkonem. Je možné shrnout, že v současné době se stává laparoskopická resekce tlustého střeva pro malignitu na pracovištích s laparoskopickým programem standardním chirurgickým výkonem (17).

## **OPERACE HEPATOPANKREATOBILIÁRNÍ**

Laparoskopická cholecystektomie je jednoznačně metodou volby u tohoto onemocnění (90 % cholecystektomií) a i celkově bylo těchto výkonů na světě provedeno nejvíce. Elektivní cholecystektomie je indikována u symptomatické cholecystolitiázy. Akutní operace je indikována u akutní cholecystitidy s cholecystolitiázou, ale i u akalkulózní cholecystitidy.

Z výsledků randomizovaných studií je prokázáno, že LCHE ve srovnání s CHE má kratší dobu hospitalizace, méně ovlivňuje imunologický stav, menší pooperační bolest, rychlejší návrat do normálního života, lepší kosmetický efekt (18). Riziko LCHE zahrnuje zejména poranění žlučovéhoodu. Incidence poranění žlučovéhoodu je mírně vyšší u LCHE než u laparotomické cholecystektomie a v současné době je uváděna v rozmezí 0,1–0,8 % (19, 20).

Incidence těchto poranění je vyšší u akutní cholecystitidy a závisí na erudici operátora. Na tomto počtu se podílí přímé, bezprostřední peroperační poranění žlučových cest (prerušeni žlučových cest, zaklipování žlučových cest) i vznik pooperačních striktur žlučových cest (nejčastěji následkem přímého nebo nepřímého tepelného poškození žlučovéhoodu a následné fibrotizace stěny). U těžké pericholecystitidy a při rozsáhlých srůstech v nadbříšku může být LCHE riziková až neproveditelná. Indikací konverze LCHE v ote-

věnou operaci mohou být rozsáhlé nitrobřišní srůsty, anatomické odchylky nebo nejasná anatomická situace při preparaci. Absolutní indikací ke konverzi je suspektní poranění žlučovodu (21). Riziko přehlédnutí velké intraabdominální patologie. V rámci uváděných „měkkých“ indikačních kritérií k LCHE jsou nemocní často neúplně vyšetřeni a není předoperačně odhalen závažnější patologický nále. U 0,6 % nemocných byla přehlédnuta při LCHE velká nitrobřišní patologie (ca colon). Proto je důležité uvážlivě indikovat nemocné k LCHE při typické symptomatologii. Při atypické symptomatologii je nezbytné podrobné vyšetření.

#### Výkony na žlučových cestách

Němá choledocholitiáza se vyskytuje asi v 10 %. Při operaci můžeme žlučové cesty vyšetřit peroperační cholangiografií nebo peroperačně provedeným ultrasonografickým vyšetřením.

Peroperační laparoskopická ultrasonografie má vyšší specifitu než peroperační cholangiografie pro kameny v extrahepatických žlučovodech se srovnatelnou senzitivitou (senzitivitu 92/93 % a specifitu 100/97 %) (22). Ultrasonografie nezatěžuje nemocného ani personál radiací. Peroperačně zjištěnou choledocholitiázu můžeme řešit využitím operačního cholangioskopu s operačním kanálem pro košíčkovou sondu nebo elektrohydraulickým lithotriptorem nebo pulzním laserem. Výhoda laparoskopického přístupu je v tom, že cholecysto i choledocholitiáza je vyřešena v jedné době. Na druhé straně je zřejmé, že laparoskopický přístup je přímo závislý na technickém vybavení pracoviště a erudici chirurgů.

První studie ukazují, že efektivnost i mortalita a morbidita ERCP a laparoskopické chirurgie je shodná. Při hodnocení nejvýhodnějšího postupu při řešení choledocholitiázy můžeme vlastní postup velmi obtížně srovnávat s existujícími studiemi. Ty srovnávají následující postupy: 1. rutinní předoperační ERCP a následně LCHE; 2. LCHE s laparoskopickou cholangiografií a revizí žlučovodu; 3. LCHE s cholangiografií a pooperačním ERCP; 4. LCHE bez dalšího vyšetřování (23). Z těchto metodik je nejlacinější varianta pouhá LCHE, ale má i nejvíce chyb (němá choledocholitiáza). Nejúčinnější, ale nejdražší je rutinní předoperační ERCP a následně LCHE. Jako optimální kompromis je LCHE s laparoskopickou cholangiografií a revizí žlučovodu (23). Při srovnání dvou postupů řešení choledocholitiázy: a) nejprve při endoskopické retrográdní cholangiografii (ERCP) vyřešíme choledocholitiázu a následně provedeme LCHE, b) provedení LCHE se současným laparoskopickým řešením choledocholitiázy.

Cushieri v roce 1999 publikoval závěry prospektivní randomizované studie. Uzavírá, že pro první metodu jsou vhodné nemocní v závažnějším celkovém stavu (ASA III), nemocní s akutní pankreatitidou nebo cholangitidou. Prokázal, že oba způsoby mají stejnou účinnost při řešení choledocholitiázy, stejnou morbiditu i mortalitu. Laparoskopické řešení choledocholitiázy má kratší dobu hospitalizace. Jednoznačně nepreferuje transcystický způsob oproti přímé revizi společného žlučovodu. Výhodou transcystického přístupu je kratší doba hospitalizace (24).

#### Chirurgie pankreatu

Počátek využití laparoskopické techniky při operativě pankreatu patřil diagnostickým výkonům při karcinomu hlavy pankreatu. Následovaly laparoskopické výkony pro pseudocystu pankreatu s drenáží do žaludku, duodena nebo jejunu. Ojedinelé byla ověřena možnost retroperitoneální nekrosectomie při nekrotizující pankreatitidě. První zprávy o laparoskopické resekcii pankreatu ve světě publikoval Gagner (25). Následovaly zprávy o laparoskopické enukleaci inzulinomu a distální resekcii pankreatu pro inzulinom a pro neuroendokrinní tumory (26). V posledních dvou letech přibývá zpráv o laparoskopických distálních resekcích výkonech šetřící slezinu (27). V současné době je hlavní indikací distální laparoskopické resekcce pankreatu, cystické a neuroendokrinní tumory

pankreatu. Laparoskopicky provedená hemipankreatoduodenektomie však stále patří k experimentálním výkonům. Čeští autoři publikovali první zkušenosti s využitím laparoskopického přístupu u chorob pankreatu při laparoskopickém stagingu karcinomu pankreatu (28), následně enukleaci nesidiomu (29) a distální resekcii pankreatu (30).

#### Chirurgie jater

Technický vývoj i zvyšující se erudice laparoskopistů umožnily využití laparoskopické techniky operování u onemocnění jater. První laparoskopické výkony na játrech zahrnovaly diagnostický staging nádorů, biopsie nádorů a fenestrace neparazitárních jaterních cyst. V klinice je již zavedená na vybraných pracovištích laparoskopicky asistovaná radiofrekvenční ablace nádorů jater. Mnohem později byly publikovány první laparoskopicky provedené resekcce jater (31).

Při těchto výkonech se maximálně uplatňují současné moderní technologie (ultrazvuková disekce, argonový laser, tkáňová lepidla apod). Stále však platí, že je nezbytný výběr nemocných vhodných k laparoskopické resekcii. Obecně se považují za vhodné lokality malé léze (<5 cm) v periferních segmentech (s. II, III, IVa, V, VI). Naopak tumory zadních a horních segmentů (VII, VIII, IVb a I) nejsou vhodné k indikaci laparoskopické resekcce (31).

Výsledky velkých center zabývajících se laparoskopickou chirurgií jater jsou velmi povzbudivé. Morino uvádí nulovou mortalitu, mortalitu 6,6 % a signifikantně nižší (479 l vs. 320 ml) krevní ztrátu ve srovnání s laparotmickým přístupem (31).

#### OPERACE V OBLASTI TŘÍSLA

Plastika tříslené kýly patří k nejčastějším chirurgickým výkonům. Výskyt recidiv se výrazně snížil zavedením plastik bez napětí „tension free“ při použití sítky (15 % vs. 5 %) (32).

Pro transperitoneální plastiku sítkou (TAPP) plastiku kýly s použitím sítky předním přístupem. Plasty předním přístupem bez použití sítky (kromě Shouldiceho techniky) mají větší počet recidiv. Někteří autoři v publikovaných randomizovaných studiích porovnávají TAPP s přední plastikou sítkou v krátkodobém hodnocení (2 roky) nenašli signifikantní rozdíl v komplikacích ani ve výskytu recidiv. Při laparoskopické technice se v některých studiích vyskytovaly častěji závažnější komplikace (poranění velkých cév). Současně se ale při laparoskopickém výkonu vyskytoval menší počet malých komplikací (hematom a infekce v ráně). Celková anestezie a vyšší cena je u laparoskopické techniky vyvážena kratší dobou hospitalizace a rychlejší rekonvalescencí (33). V dlouhodobém sledování bylo prokázáno, že laparoskopická plastika je spojena s menším výskytem pooperačních bolestí v třísle (34).

Srovnání TAPP s novějšími metodami (plug, PHS aj.) není možné pro nedostatek nezbytných údajů. Ve srovnání laparoskopické plastiky a mesh plug – obě splňují předpoklady bezpečnosti a spolehlivosti výkonu, především beznapětovou, pevnou a přitom elastickou plastiku zadní stěny. Plug systém překlene pevně a elasticky velké defekty a na rozdíl od TAPP je možno jej implantovat v lokálním znecitlivění.

Na rozdíl od dosud publikovaných výsledků byla v současné době publikována randomizovaná studie, prokazující při srovnání TAPP a plastiky sítkou předním přístupem, že laparoskopická technika měla více recidiv u primárních kýl a více komplikací v ráně. Tyto rozdíly nebyly při plastikách recidivujících kýl. Rozdíl v návratu k „normální“ fyzické aktivitě byl ve prospěch laparoskopické techniky o jeden den (35).

Proto řada pracovišť v současnosti uznává oboustranné a recidivující tříselné kýly za jednoznačnou indikaci pro laparoskopickou techniku. Z českých chirurgů největší soubor operovaných publikoval Czudek (36).

### Ventrální kýly

Ventrální kýla v jizvě je komplikací asi u 2–11 % operovaných (37). Laparotomická technika přímé sutury okrajů kýly nebo implantace sítky k okrajům defektu má rekurenci 25–52 %. Stoppa svoji technikou implantace sítky dosáhl incidence rekurence 14,5 %.

Thoman zavedením laparoskopické implantace sítky (LIVH – laparoscopic ventral hernia repair) do běžné praxe prezentuje incidenci rekurence 11 %, Bower dokonce 2 % (37, 38).

LIVH je bezpečnou metodou reparace ventrálních kýl, výhodnou zvláště u morbidně obezních (36).

### Splenektomie

Nejčastější indikací k laparoskopické splenektomii (LS) je zejména idiopatická trombocytopenická purpura (ITP). Laparoskopická splenektomie je preferovaná operační technika pro benigní hematologická onemocnění. Hlavní indikací je ITP, trombotická trombocytopenická purpura (TTP) a Feltyho syndrom. V současné době jsou vhodnou indikací k LS i hematologická maligní onemocnění, vyžadující splenektomii (lymfomy apod.). Technickým omezením jsou zvláště velké sleziny pro náročnější přístup k hlavním cévním svazkům. Konverze laparoskopické splenektomie u splenomegalie je uváděna až 41 % (Berman), novější publikace, při (rukou asistované laparoskopie) kolem 15 % (39). Metoda rozhodně vyžaduje vysokou erudici operátora i perioperační péči na vysoké úrovni.

### Laparoskopická adrenalectomie

Laparoskopická adrenalectomie (LA) byla prvně popsána v roce 1992. Po více než 10 letech je považována za „standardní“ operační techniku (40). Hlavní indikací k tomuto výkonu jsou benigní tumory endokrinně aktivní. V porovnání s laparotomickou technikou je u laparoskopické nižší pooperační morbidita, kratší pooperační gastroparéza, kratší hospitalizace, menší pooperační bolest a rychlejší návrat k „normální“ fyzické aktivitě (41). V průběhu vývoje techniky operace se změnila i kontraindikace k výkonu. Za relativní kontraindikaci je dnes považována obezita, feochromocytom, velké benigní tumory, předchozí nitrobřišní operační výkon nebo malignita. Jednoznačnou kontraindikací zůstávají velké maligní nádory s prorůstáním do okolních tkání.

Indikací LA pro malignitu jsou menší tumory (<6 cm) bez prorůstání do okolí nebo cévní stopky. K LA se používají oba přístupy (transperitoneální i retroperitoneální). Není jednoznačně preference jedné techniky. Obecně pro malé levostranné tumory bývá používán retroperitoneální přístup, pro pravostranné transperitoneální. Pro feochromocytom a malignitu většinou transperitoneální přístup. V současnosti některá pracoviště provádějí techniku laparoskopické, tkáň šetřící chirurgie – parciální resekce nadledviny. Indikací k parciální resekcii nadledviny jsou malé, benigní léze (např. aldosteron produkující léze) nebo k enukleaci (malé adenomy při Connově syndromu).

### Laparoskopická nefrektomie

Laparoskopická radikální nefrektomie (LRNE) byla prvně publikována v roce 1991.

Indikací k laparoskopické nefrektomii jsou tumory ve stadiu T1-2, velikosti do 8–10 cm. V současné době se adrenalectomie jako součást radikální nefrektomie provádí jen u nádorů objemných, nádorů přilehlých k oblasti nadledviny, s trombem v renální žíle a při makroskopickém postižení nadledviny (42). Dostatečná onkologická radikalita miniinvazivního přístupu byla potvrzena v řadě studií (43). Laparoskopická parciální nefrektomie je vyhrazena pouze pro přísně indikovanou skupinu nemocných s malým, periferně a povrchově uloženým tumorem.

### Odběr ledviny od živého dárce

Laparoskopický výkon může být proveden buď transperitoneálně, retroperitoneálně, nebo rukou asistovaně. Pro odběr štěpu od živého dárce je důležitým kritériem také bezpečnost pro dárce a vhodnost odebraného štěpu. Při srovnání bezpečnosti laparotomické a laparoskopického odběru ledviny není signifikantní rozdíl mezi oběma technikami. Výskyt komplikací je u obou technik podobný, i když se jedná o různé komplikace. Po laparotomickém odběru je více plicních komplikací, febrilit, pozvolnější obnova peristaltiky a větší pooperační bolest. Po laparoskopické technice je více cévních komplikací. Ranné komplikace nemají signifikantní rozdíl ve výskytu. Modifikací laparoskopického odběru je rukou asistovaný laparoskopický odběr (HALDN). Operační čas, který je u laparoskopického výkonu ve srovnání s laparotomickým signifikantně delší, rukou asistovaný odběr zkracuje. HALDN zkracuje ve srovnání s laparoskopií i dobu teplé ischemie a snižuje riziko poškození štěpu (44, 45).

### Diagnostická laparoskopie

Pro diagnostiku nitrobřišních patologických nálezů jsou metodou volby moderní, neinvazivní zobrazovací vyšetření. Laparoskopie je vhodnou metodou stagingu nádorového onemocnění pro možnost explorační, vizualizace a biopsie tumorů. Výtežnost laparoskopie zvyšuje peroperační laparoskopická ultrasonografie.

Laparoskopie se může uplatnit v těchto indikacích:

- intra abdominální tumory – umožňuje provést biopsii za kontroly zraku i při použití peroperační ultrasonografie,
- jaterní onemocnění – laparoskopická biopsie je indikována pokud není standardní biopsií získán požadovaný výsledek,
- ascites – při nejasné etiologii (zejména u sekundárního – karcinóza peritonea),
- akutní břicho – akutní apendicitis, dosažení lepší revize nitrobřišních orgánů s možností terapeutického zásahu. Jednoznačně je laparoskopie výhodná při diferenciální diagnostice syndromu pravého podbříšku u mladých žen.

## KVALITA ŽIVOTA PO OPERACI

Evropská asociace endoskopických chirurgů v roce 2004 publikovala výsledky randomizovaných studií porovnávajících kvalitu života po laparoskopických a laparotomických výkonech. Na základě randomizovaných studií je prokazatelné časnější zlepšení kvality života po těchto laparoskopických výkonech ve srovnání s laparotomickými: operace pro GERD, cholecystektomie, kolorektální karcinom, tříselná kýla, obezita, hysterektomie. Nerandomizované studie potvrzují výhodnost laparoskopické techniky u těchto výkonů: splenektomie, prostatektomie, malignity ledvin, benigní kolorektální onemocnění (46).

### Zkratky

APE	– laparotomická apendektomie
ERCP	– endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie
GERD	– gastro esophageal reflux disease
HALDN	– rukou asistovaný laparoskopický odběr
CHE	– cholecystektomie
ITP	– idiopatická trombocytopenická purpura
LA	– laparoskopická adrenalectomie
LAPE	– laparoskopická apendektomie
LCHE	– laparoskopická cholecystektomie
LIVH	– laparoskopická implantace sítky (laparoscopic ventral hernia repair)
LRNE	– laparoskopická radikální nefrektomie
LS	– laparoskopická splenektomie
RYGB	– Roux-en-Y gastric bypass
TAPP	– transperitoneální plastika tříselné kýly
TTP	– trombotická trombocytopenická purpura

LITERATURA

1. **Ackroyd, R., Watson, D. I., Majeed, A. W. et al.:** Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br. J. Surg.*, 2004, 91, s. 975-982.
2. **Bammer, T.:** Five-to eight-year outcome of the first laparoscopic Nissen fundoplication. *J. Gastrointest. Surg.*, 2001, 5, s. 42-48.
3. **Baigrie, R. J., Cullis, S. N., Ndhuni, A. J., Cariem, A.:** Randomized double-blind trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus anterior partial fundoplication. *Br. J. Surg.*, 2005, 92, s. 819-823.
4. **Hunter, J. G.:** Advanced Laparoscopic Surgery. *Am. J. Surg.*, 1997, 173, s. 14-18.
5. **Kitano, S., Iso, Y., Moriyama, M., Sugimachi K.:** Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg. Laparosc. Endosc.*, 1994, 4, s. 146-148.
6. **Lee, J.-H., Han, H.-S.:** A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer Early results. *Surg. Endosc.*, 2005, 19, s. 168-173.
7. **Huscher, C. G., Mingoli, A., Sgarzini, G. et al.:** Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of randomized prospective trial. *Ann. Surg.*, 2005, 241, s. 232-237.
8. **Dostalík, J., Martínek, L., Satinský, I. et al.:** Laparoskopická totální gastrektomie – naše první zkušenosti. *Rozhl. Chir.*, 2003, 82, s. 353-356.
9. **Fried, M. et al.:** The Role of Laparoscopy in the Treatment of Morbid Obesity. *Obesity Surgery*, 1998, 8, s. 520-523.
10. **Pederson, A. G.:** Randomised clinical trial of laparoscopic versus open appendicectomy. *Br. J. Surg.*, 2001, 88, s. 200-205.
11. **Holéczy, P., Novák, P., Malina, J.:** Prínos laparoskopické apendektomie. *Lek. Obz.*, 1996, 45, s. 77-79.
12. **Degiuli, M., Mineccia, M., Bertone, A. et al.:** Outcome of laparoscopic colorectal resection. *Surg. Endosc.*, 2004, 18, s. 427-432.
13. **Lumley, J., Stitz, R., Stevenson, A. et al.:** Laparoscopic colorectal surgery for cancer: intermediate to long-term outcomes. *Dis. Colon. Rectum.*, 2002, 45, s. 867-872.
14. **Leung, K. L., Kwok, S. P., Lam, S. C. et al.:** Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet*, 2004, 363, s. 1187-1192.
15. **Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group.** A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 2050-2059.
16. **Franklin, M. E., Rosenthal, D., Abrego-Medina, D. et al.:** Prospective comparison of open vs laparoscopic colon surgery for carcinoma: five years results. *Dis. Colon. Rektum.*, 1996, 39 (Suppl. 10), s. S35-S46.
17. **Dostalík, J.:** Laparoskopická kolorektální chirurgie. *Presstempus*, 2004, s. 115-122.
18. **Gürlich, R., Maruna, P., Lindner, J., Fidler, F.:** Hodnocení laparoskopické a laparotomické cholecystektomie srovnáním dynamiky proteinů akutní fáze. *Rozhl. Chir.*, 1994, 73, s. 214-217.
19. **Satinský, I., Posolda, T.:** Laparoskopická cholecystektomie v České republice: národní studie. *Rozhl. Chir.*, 1995, 74, s. 180-184.
20. **Šváb, J., Pešková, M.:** Iatrogenní poškození žlučových při laparoskopické cholecystektomii. *Rozhl. Chir.*, 1996, 75, s. 41-46.
21. **Holéczy, P., Zboja, J., Novák, P.:** Biliárne komplikácie laparoskopické cholecystektómie, ich prevencia a liečba. *Lek. Obzor*, 1995, 44, s. 62-65.
22. **Tranter, S. E.:** Potential of laparoscopic ultrasonography as an alternative to operative cholangiography in the detection of bile duct stones. *Br. J. Surg.*, 2001, 88, s. 65-69.
23. **Urbach, D. R., Khajanchee, Y. S., Jobe, B. A et al.:** Cost-effective management of common bile duct stones. A decision analysis of the use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), intraoperative cholangiography, and laparoscopic bile duct exploration. *Surg. Endosc.*, 2001, 15, s. 4-13.
24. **Cuschieri, E., Lezoche, M., Morino, E. et al.:** E.A.E.S. multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal calculi. *Surg. Endosc.*, 1999, 13, s. 952-957.
25. **Gagner, M., Lacroix, A., Bolte, E.:** Laparoscopic adrenalectomy in Cushing Syndrome and pheochromocytoma. *NEJM*, 1992, 327, s.1033.
26. **Cuschieri, S. A., Jakimowicz, J. J.:** Laparoscopic pancreatic resections. *Semin. Laparosc. Surg.*, 1998, 5, s. 168-179.
27. **Fernandez-Cruz, L., Martinez, I., Gilabert, R. et al.:** Laparoscopic distal pancreatectomy combined with preservation of the spleen for cystic neoplasms of the pancreas. *J. Gastrointest. Surg.*, 2004, 8, s. 493-501.
28. **Fried, M., Pešková, M., Kasalický, M., Šváb, J.:** Advantages of laparoscopic surgery in advanced pancreatic tumors. *Acta Univ. Palacki Olomouc Fac. Med.*, 2000, 143, s. 82.
29. **Šváb, J., Škrha, J., Gürlich, R. et al.:** Laparoskopická diagnostika a léčba organického hyperinzulinismu – naše první zkušenosti. *Rozhl. Chir.*, 2005, 84, s. 70-74.
30. **Gürlich, R., Sixta, B., Oliverius, M. et al.:** Laparoskopická distální resekce pankreatu. *Rozhl. Chir.*, 2005, 84, s. 463-465.
31. **Morino, M., Morra, I., Rosso, E. et al.:** Laparoscopic vs open hepatic resection A comparative study. *Surg. Endosc.*, 2003, 17, s. 1914-1918.
32. **French Associations for Surgical Research, Oberlin, P., Boudet, M. J. et al.:** Recurrence after inguinal hernia repair: prognostic facts in a prospective study of 1706 hernias. *Br. J. Surg.*, 1995, 82 (Suppl. 1), s. 65.
33. **Onofrio, L., Cafaro, D., Manzo, F. et al.:** Tension-free laparoscopic versus open inguinal hernia repair. *Minerva Chir.*, 2004, 59, s. 369-377.
34. **Grant, A. M., Scott, N. W., O'Dwyer, P. J.:** MRC Laparoscopic Groin Hernia Trial Group. Five-year follow-up of a randomized trial to assess pain and numbness after laparoscopic or open repair of groin hernia. *Br. J. Surg.*, 2004, 91, s. 1570-1574.
35. **Neumayer, L., Giobbie-Hurder, A., Jonasson, O. et al.:** Veterans Affairs Cooperative Studies Program 456 Investigators. Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 29, s. 1819-1827.
36. **Czudek, S.:** Laparoscopic reconstruction in inguinal hernias. *Rozhl. Chir.*, 1997, 76, s. 90-96.
37. **Thoman, E., Phillips, E. H.:** Current status of laparoscopic ventral hernia repair. *Surg. Endosc.*, 2002, 16, s. 939-942.
38. **Bower, C. E., Reade, C. C., Kirby, L. W., Roth, J. S.:** Complications of laparoscopic incisional-ventral hernia repair The experience of a single institution. *Surg. Endosc.*, 2004, 18, s. 672-675.
39. **Walsh, R. M., Brody, F., Brown, N.:** Laparoscopic splenectomy for lymphoproliferative disease. *Surg. Endosc.*, 2004, 18, s. 272-275.
40. **Gagner, M., Pomp, A., Herrera, M. F.:** Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery.*, 1996, 120, s. 1051-1054.
41. **Šafařík, L.:** Laparoskopická transperitoneální adrenalectomie u hormonálně aktivních nádorů nadledvin. *Rozhl. Chir.*, 2002, 81, s. 127-132.
42. **Hora, M., Klečka, J. jr., Hes, O. et al.:** Miniinvasivní laparoskopická či retroperitoneoskopická radikální nefrektomie pro parenchymový tumor *Rozhl. Chir.*, 2005, 84, s. 246-252.
43. **Rassweiler, J., Tsivian, A., Kumar, A. V. et al.:** Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1,000 operations. *J. Urol.*, 2003, 169, s. 2072-2075.
44. **Rebecca, L., Tooher, M., Mohan Rao et al.:** A Systematic Review of Laparoscopic Live-Donor Nephrectomy. *Transplantation.*, 2004, 78, s. 404-414.
45. **Dostalík, J., Samlík, J., Martínek, L. et al.:** Manuálně asistovaná laparoskopická nefrektomie od živého dárce. *Rozhl. Chir.*, 2003, 82, s. 188-191.
46. **Yuko Kitagawa, Seigo Kitano, Tetsuro Kubota et al.:** Minimally invasive surgery for gastric cancer — toward a confluence of two major streams: a review. *Gastric. Cancor*, 2005, 8, s. 103-110.
47. **Chung, C. C., Tsang, W. W., Kwok, S. Y., Li, M. K.:** Laparoscopy and its current role in the management of colorectal disease. *Colorectal. Dis.*, 2003, 5, s. 528-543.
48. **Kaiser, A. M., Kang, J. C., Chan L. S. et al.:** Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for colon cancer: a prospective randomized trial. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.*, 2004, 14, s. 329-334.

Práce byla vypracována za přispění grantu IGA MZ NR 8162-3.



PŮVODNÍ PRÁCE

## Mutace v tumor supresor genu NBS1 u dospělých pacientů s malignitami

Seemanová E., <sup>1</sup>Hoch J., <sup>2</sup>Herzogová J., <sup>3</sup>Kawaciuk I., <sup>4</sup>Janda J.,  
<sup>5</sup>Kohoutová M., <sup>6</sup>Seeman P., <sup>7</sup>Varon R., <sup>7</sup>Sperling K.

*Oddělení klinické genetiky Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK, Praha*

<sup>1</sup>*Chirurgická klinika 2. LF UK a FNM, Praha*

<sup>2</sup>*Dermatologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha*

<sup>3</sup>*Urologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha*

<sup>4</sup>*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha*

<sup>5</sup>*Ústav biologie 1. LF UK, Praha*

<sup>6</sup>*DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FNM, Praha*

<sup>7</sup>*Institut für Humangenetik, der Humboldt Universität zu Berlin, Německo*

### SOUHRN

**Východisko.** Mutace v exonu 6 (657del5 a R215W) tumor supresorového genu NBS1 se vyskytují ve slovanské populaci až u 1 % populace. Mezi dospělými příbuznými pacientů s Nijmegen breakage syndromem, kteří byli heterozygoty mutace 657del5 byl opakovaně nalezen zvýšený výskyt maligních tumorů. Mezi dětskými pacienty s onkologickou problematikou jsme našli jen nepřesvědčivé zvýšení frekvence mutací NBS1 genu, takže se tyto mutace zřejmě ještě nepodílí významně na tumorech manifestovaných v dětství. Podíl heterozygotů mutací NBS1 genu mezi dospělými pacienty s malignitami může již představovat nezanedbatelný počet osob, u nichž léčebné schéma i další sledování by mělo respektovat jejich hyperradiosenzitivitu.

**Metody a výsledky.** Mutace v exonu 6 NBS1 genu jsme vyšetřili u 706 dospělých pacientů s různým typem maligního onemocnění a našli 5 heterozygotů mutace 657del5 (1:141), což není rozdílné od očekávaného výskytu 1:129–165 v populaci. Zvýšený výskyt NBS1 heterozygotů jsme však zjistili mezi pacienty s kolorektálním karcinomem (2/101 tj 1:50), a karcinomem mamky (1/60), s kožními karcinomy a melanomy (1/98), i když nesignifikantně, srovnáme-li však s incidencí heterozygotů 657del5 mutace mezi osobami 70letými a staršími (1:435), byl by výskyt heterozygotů NBS mezi dospělými pacienty s malignitami zvýšen signifikantně.

**Závěry.** Mezi pacienty s nonHodgkinským lymfomem byl výskyt 1/228, tedy překvapivě nízký, neboť mezi homozygoty NBS je NHL nejčastější a často letální komplikací. Ostatních typů malignit bylo v jednotlivých skupinách příliš málo a jen jeden heterozygot mutace R215W byl mezi nimi zjištěn. Identifikace heterozygotů mezi jejich potomky a dalšími příbuznými pacientů s malignitou, kteří jsou nositeli mutace nabízí možnost účinné prevence výskytu malignit zejména ochranou před ionizačními mutageny.

**Klíčová slova:** tumor supresorový gen NBS1, slovanská mutace 657del5 a R215W, výskyt heterozygotů mezi dospělými pacienty s malignitami.

### SUMMARY

*Seemanová E., Hoch J., Herzogová J. et al.: Mutations in Tumor Suppressor Gene NBS1 in Adult Patients with Malignancies*

**Background.** Mutations 657del5 and R215W in exon 6 of tumor suppressor gene NBS1 are found in 1% Slavic populations. Increased occurrence of cancer was repeatedly reported in adult relatives of patients with Nijmegen breakage syndrome. Among children with oncological problematic, nonsignificantly increased frequency of NBS1 heterozygotes was found, which seems not to play any important role in cancerogenesis in childhood. However, the proportion of NBS heterozygotes among adult patients with malignancies could be significant and their therapy and follow up should respect their hyperradiosensitivity.

**Methods and Results.** Mutations in exon were studied in 706 adult patients with malignancies. We found 5 NBS heterozygotes, which not more than the population prevalence (1:129–165). Increased frequency of NBS heterozygotes was found among patients with colon and rectal cancer (2/101), breast cancer (1/60), skin malignancies (1/98).

**Conclusions.** Surprisingly only one NBS heterozygote was found among 228 patients with nonHodgkin lymphoma, the malignancy which is a common complication in NBS homozygotes. Other types of malignancies were uncommon and only one R215W heterozygote was found. Comparison frequency of NBS heterozygotes with incidence NBS among person older than 70 years shows significant difference. Prevention of malignancies by avoidance from ionisation could be realized also in relatives of patients after identification of their genotype.

**Key words:** tumor suppressor gene NBS1, Slavic mutations 657del5 and R215W in exon 6, NBS heterozygotes among adult patients with malignancies. *Se.*

*Čas. Lék. čes, 2006, 145, pp. 201–203.*

Tab. 1. Typy malignit u dospělých pacientů

Tumor	počet pacientů	poměr pohlaví M:F	věk nad 50 let
kolorektální karcinom	101	54:47	83
non-Hodgkinský lymfom	228	anonymní	vzorky
kožní karcinom a melanom	98	41:57	72
karcinom prsu	60	pouze ženy	42
karcinom močového měchýře	38	26:12	30
karcinom štítné žlázy	22	10:12	18
karcinom plic	26	15:11	21
ostatní solidní maligní tumory (žaludku, uteru, ledvin, prostaty, mozku, pojiva)	133	68:65	97
celkem	706	214:264 (+ 228 anonymních)	363

Nijmegen breakage syndrom (NBS) je autozomálně recesivně dědičná porucha reparace DNA s hyperradiosenzitivitou a vysokým výskytem lymforetikulární malignity, která se nejčastěji zjišťuje ve slovanské populaci (1–3). Dosud všichni NBS pacienti se slovanskými předky byli homozygoty či složenými heterozygoty delece 5bp v exonu 6 (mutace 657del5) (1, 2).

Frekvence heterozygotů 657del5 je v naší populaci 0,5–1 % (4) a frekvence heterozygotů R215W byla u nás zjištěna 1:234 (5). Genealogické studie pacientů s NBS svědčily pro zvýšený výskyt malignit u heterozygotů středního a vyššího věku (6, 7), stejně jako heterozygotů jiného syndromu chromozomální instability a hyperradiosenzitivity Louis-Barové ataxia telangiectasia (8, 9). Proteinový produkt genu *NBS1* Nibrin je součástí komplexu MRE11/RAD50, podobně jako 350-kDA proteinový produkt *ATM* genu odpovědného za ataxia telangiectasia (2). Tento komplex zajišťuje opravy DNA (double strand breaks-DSBs), a proto nositelé mutací v *NBS1* a *ATM* genech nemají dostatečnou reparaci chromozomálních spontánních zlomů, ale zejména aberací, indukovaných radiací.

Ochrana před ionizujícím zářením heterozygotů tumor supresorového genu *NBS1* je nahlížena jako účinná prevence vývoje malignit. Detekce heterozygotů v rodinách pacientů s Nijmegen breakage syndromem a mezi onkologickými pacienty a jejich příbuznými má význam pro individuální léčebnou péči i prevenci sekundárních tumorů.

V této studii zjišťujeme výskyt heterozygotů mutací 657del5 a R215W mezi dospělými pacienty s malignitami v porovnání s výskytem heterozygotů mezi novorozenci a osobami staršími 70 let (10, 11).

### SOUBOR PACIENTŮ A POUŽITÉ METODY

V letech 2000–2004 jsme shromáždili suché krevní skvrny na skrinikových papírcích od 706 pacientů, léčených pro různé typy malignit především

na klinikách 2. lékařské fakulty UK a FNM v Praze. Tabulka 1 uvádí počet vyšetřených pacientů s jednotlivými typy tumorů.

Většina pacientů byla starších 50 let, průměrný věk ani medián však nelze vzhledem k 228 anonymním vzorkům pacientů s NHL zjistit. Poměr pohlaví pacientů nebyl významně posunut proti 1:1, s ohledem na anonymní vzorky pacientů s NHL však nelze více upřesnit.

Detekce mutace 657del5 byla zajišťována v Praze, zjištění mutace R215W v Berlíně. Použité metody se na obou pracovištích nelišily. Z každé krevní skvrny byl oddělen kousek velikosti 2 mm v průměru a použit pro analýzu mutace pomocí PCR-SSCP (polymerase chain reaction.single strand conformation polymorphism) v PCR reakci s fluorescenčně značenými primery, specifickými pro exon 6 *NBS1* genu, jak bylo opakovaně popsáno (7, 11). Všechny vzorky, u kterých byl prokázán aberantní posun, byly následně sekvenovány, a tak prokázána i druhá mutace R215W.

### VÝSLEDKY

Výskyt heterozygotů *NBS1* mutací 657del5 a R215W v exonu 6 u jednotlivých skupin pacientů s malignitami je uveden v tabulce 2.

Očekávaný výskyt heterozygotů by podle populačních dat (1:128–165 mezi novorozenci) byl v souboru 706 pacientů s malignitou 4,2–5,4 osob. Rozdíl mezi výskytem 5 heterozygotů 657del5 mutace mezi 706 dospělými pacienty s malignitou a výskytem heterozygotů v populaci novorozenců není významný (chi-square –test), a to ani rozdělíme-li soubor podle typu nádorů. Frekvence heterozygotů mutace 657del5 v *NBS1* genu je zvýšena proti očekávanému počtu podle populačních dat ve skupině pacientů s kolorektálním nádorem na hranici významnosti a nesignifikantně zvýšena ve skupině pacientů s karcinomem prsu a kožními tumory.

Pokud však srovnáme výskyt NBS heterozygotů mezi pacienty s malignitou a populací osob 70letých a starších (1:435), byl by rozdíl signifikantní i ve srovnání s výskytem v celém souboru dospělých pacientů starších 50 let.

Tab. 2. Heterozygoti NBS mezi pacienty s malignitou

Tumor	počet pacientů	počet NBS heterozygotů		frekvence	
		mutace 657del5	R215W	657del5	R215W
kolorektální karcinom	101	2	0	1:50	
NHL	228	1	nevyšetřeno	1:228	
kožní karcinom a melanom	98	1	0	1:98	
karcinom prsu	60	1	0	1:60	
ostatní	219	0	1		1:219
celkem	706	5	1	1:141	1:483

**Tab. 3.** Charakteristika heterozygotů mutace 657del5 a R215W ve skupině pacientů s malignitou

Pacient	pohlaví	věk (roky)	typ tumoru
MB	F	71	kolorektální karcinom
VB	M	65	kolorektální karcinom
VŠ	F	63	karcinom prsu
XX	?	?	NHL
MS	M	43	melanom
MŽ	F	30	m. Hodgkin

MB až MŽ – monogramy pacientů, F – žena, M – muž, NHL – non Hodgkin lymfom

### DISKUZE

Zvýšená četnost maligních nádorů mezi příbuznými pacientů s NBS a AT, kteří byli heterozygoty zárodečných mutací v *ATM* a *NBS1* genech byla opakovaně popsána (6, 8, 9, 12, 13).

Se stoupajícím věkem klesající frekvence NBS heterozygotů v populaci mohla ukazovat na ztrátu NBS heterozygotů úmrtím na malignitu (10, 11). Toto zjištění a snadnost identifikace mutace s predominantním výskytem ve slovanské populaci (2) v NBS genu vedly ke studiu frekvence heterozygotů mezi pacienty s nádorem i v nádorových tkáních (14) heterozygotů germinálních mutací. Steffen et al. v roce 2004 (13) v souboru více než 1000 onkologických pacientů zjistil signifikantně více heterozygotů mutací 657del5 i R215W, než by odpovídalo výskytu v populaci. Zejména významně zvýšený výskyt byl ve skupině pacientů s melanomem, karcinomem prsu, kolorektálním karcinomem a NHL. *NBS1* gen byl potvrzen jako tumor supresorový gen (14, 15.) ověřením ztráty heterozygotie (LOH) nebo zjištěním amplifikace genu v nádorové tkáni. Výsledky z našeho menšího souboru dospělých pacientů s malignitou jsou tedy ve shodě s těmito nálezy, pokud se týče zakladatelské mutace 657del5 s výjimkou skupiny pacientů s NHL, kterou zjistil Souček et al (16). Jediného heterozygota pro mutaci R215W jsme detekovali mezi 483 vyšetřenými pacienty s malignitou, ačkoli frekvence této mutace v populaci novorozenců byla zjištěna 1:234 a očekávaný počet by byl 2. V souboru polských onkologických pacientů byl výskyt této mutace významně zvýšen (13). Rozdíly mohou být vysvětleny malou velikostí souboru, zejména po rozdělení podle jednotlivých typů tumorů.

Výskyt heterozygotů obou mutací *NBS1* genu – 657del5 a R215W – je ve slovanské populaci 1 % (2, 4). I středně zvýšené riziko malignit těchto hyperradiosenzitivních jedinců pak může představovat vznik mnoha nových malignit ročně.

DNA hyperradiosenzitivita nositelů mutací *NBS1* genu poskytuje možnost účinné prevence vývoje malignity, případně posunutí manifestace do vyššího věku nositele mutace zejména ochranou před ionizujícím zářením, kontrolou hladin chromozomalní instability a dostatečnou dávkou antioxidantů. Detekce mutace v *NBS1* genu u dospělých onkologických pacientů hraje pro prevenci sekundárních malignit méně významnou roli než u léčených dětských pacientů, může však být významným preventivním opatřením pro jejich potomstvo a jiné zainteresované příbuzné, a to jak pro zlepšení vlastní klinické prognózy, tak i genetické prognózy jejich reprodukce.

#### Zkratky

AT – ataxie telangiectasie  
 LOH – ztráta heterozygotie  
 NBS – Nijmegen breakage syndrom  
 NHL – non Hodgkin lymfom  
 PCR-SSCP – polymerase chain reaction.single strand conformation polymorphism

### LITERATURA

1. International Nijmegen Breakage Syndrome (NBS) Study Group Nijmegen Breakage Syndrome. Arch. Dis. Child., 2000, 82, s. 400-406.
2. Varon, R., Vissinga, C., Platzer, M. et al.: Nibrin, a novel DNA double strand break repair protein is mutated in Nijmegen breakage syndrome. Cell, 1998, 93, s. 467-476.
3. Seemanová, E., Seeman, P., Jarolím, P.: Syndromy chromosomální instability. Čas. Lék. čes., 2002, 141, s. 16-22.
4. Varon, R., Seemanová, E., Chrzanowska, K. et al.: Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation 657del5 in three Slavic populations. Europ. J. Hum.Genet., 2000, 8, s. 900-902.
5. Seemanová, E., Pohanka, V., Seeman, P. et al.: NBS na Slovensku. Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 538-542.
6. Seemanová, E.: An increased risk for malignant neoplasms in heterozygotes for a syndrome of microcephaly, normal intelligence, growth retardation, remarkable facies, immunodeficiency and chromosomal instability. Mutat. Res., 1990, 238, s. 321-324.
7. Seeman, P., Gebertová, K., Paděrová, K. et al.: Nijmegen breakage syndrome in 13% age-matched Czech children with primary microcephaly. Pediat. Neurology, 2004, 30, s. 195-200.
8. Swift, M., Morrelli, D., Massey, R. B., Chase, C. L.: Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia telangiectasia. N. Engl. J. Med., 1991, 325, s. 1831-1836.
9. Gatti, R. A., Tward, A., Concannon, P.: Cancer risk in ATM heterozygotes: a model of phenotypic and mechanistic differences between missense and truncating mutations. Molec. Genet. Metab., 1999, 68, s. 419-423.
10. Seemanová, E., Jarolím, P., Janda, J. et al.: Heterozygosity for the NBS found mutation in cancer patients of Czech origin. Europ. J. Hum.Genet., 2002, 10 (Suppl. 1), s. 69-70.
11. Seemanová, E., Koutecký, J., Radvanská, J. et al.: Nositelé mutací NBS1 genu mezi pacienty dětské onkologie. Čes. slov. Pediat., 2004, 59, s. 242-245.
12. Wisniewska, A., Wojciechowska-Lacka, A., Witzak, A. et al.: Heterozygous carriers of the 657del5 mutation of the NBS1 gene in probands from families with aggregations of malignant tumors. Čas. Lék. čes., 2002, 141, č. 8, příloha s. VIII.
13. Steffen, J., Varon, R., Mosor, M. et al.: Increased cancer risk of heterozygotes with NBS1 germline mutations in Poland. Int. J. Cancer, 2004, 111, s. 67-71.
14. Stumm, M., Varon, R., Tönnies, H. et al.: FISH-analysis detects amplification and deletion of the NBS1 gene in tumor samples from NBS heterozygotes. Medgen, 2002, 14, s. 276.
15. Cersaletti, K. M., Morrison, V. A., Sabath, D. E. et al.: Mutations and molecular variants of the NBS1 gene in non-Hodgkin lymphoma. Genes Chromosomes Cancer, 2002, 35, s. 282-286.
16. Souček, P., Gut, I., Trněný, M. et al.: Multiplex single-tube screening for mutations in the Nijmegen Breakage Syndrome (NBS1) gene in Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma patients of Slavic origin. Europ. J. Hum. Genet., 2003, 11, s. 416-419.

Práce byla podpořena grantem MZ ČR IGA/NH 6439-3 a VZ FNM.

PŮVODNÍ PRÁCE

## Vývoj incidence postpunkční cefalei po spinální anestezii pro císařský řez v Olomouci v letech 2003–2004

Lubušký M., <sup>1</sup>Berta E., Procházka M., <sup>1</sup>Marek O., Kudela M.

*Gynekologicko-porodnická klinika LF UP a FN, Olomouc*

<sup>1</sup>*Klinika anestezie a resuscitace LF UP a FN, Olomouc*

### ABSTRAKT

**Východisko.** Analýza výskytu postpunkční bolesti hlavy u pacientek po císařském řezu provedeném ve spinální anestezii na gynekologicko-porodnické klinice v Olomouci v letech 2003–2004.

**Metody a výsledky.** Byla provedena retrospektivní analýza výskytu postpunkční bolesti hlavy po císařských řezech vedených ve spinální anestezii v roce 2003. Následně byla přijata opatření (užití jehel Whitacre nebo Atraucan) s cílem snížit výskyt této komplikace. V roce 2004 byly již pacientky sledovány prospektivně. V roce 2003 bylo provedeno ve spinální anestezii celkem 54 císařských řezů – 16,3 % (54/331). Při subarachnoidální blokádě (SAB) byly použity jehly Quincke 22G – 35,2 % (19/54), Quincke 25G – 50 % (27/54), Atraucan 26G – 14,8 % (8/54). Postpunkční cefalea se vyskytla v 9 případech – 16,6 % (9/54) (22G – 7x, 25G – 2x), k nástupu potíží došlo s odstupem 24–65 hodin po výkonu (medián 41,7). V 7 případech – 77,7 % (7/9) – 12,9 % (7/54) (22G – 5x, 25G – 2x) bylo nutno provést epidurální „krevní záplatu“ (epidural blood patch – EBP), výkon byl proveden s odstupem 7 – 45 hodin po nástupu potíží (medián 28,4). Věk pacientek při porodu byl 22–43 let (medián 29,3). V roce 2004 bylo provedeno ve spinální anestezii celkem 36 císařských řezů – 8,4 % (36/426). Při subarachnoidální blokádě (SAB) byly použity jehly Whitacre 27G – 63,9 % (23/36), Atraucan 26G – 13,9 % (5/36), Quincke 25G – 11,1 % (4/36), Quincke 22G – 11,1 % (4/36). Postpunkční cefalea se vyskytla ve 3 případech – 8,3 % (3/36) (25G – 1x, 22G – 2x), k nástupu potíží došlo s odstupem 24–54 hodin po výkonu (medián 36,0). Epidurální „krevní záplatu“ nebylo nutno provést. Věk pacientek při porodu byl 22–39 let (medián 28,5).

**Závěry.** Incidence postpunkční bolesti hlavy u těhotných žen a u žen v šestinedělí je významně vyšší než u ostatní populace. Puncce subarachnoidálního prostoru vhodnými jehlami a dostatečná erudovanost anesteziologa vedou ke snížení incidence postpunkční cefalei u císařských řezů prováděných ve spinální anestezii.

**Klíčová slova:** postpunkční bolest hlavy, epidurální krevní záplata, spinální anestezie, císařský řez.

### ABSTRACT

*Lubušký M., Berta E., Procházka M. et al.: Development of Incidence of Post-dural Puncture Headache in Patients Undergoing Caesarean Section in Spinal Anaesthesia at the Department of Obstetrics and Gynecology in Olomouc during 2003–2004*

**Background.** Paper gives the analyse of the incidence of post-dural puncture headache in patients undergoing caesarean section in spinal anaesthesia at the Department of Obstetrics and Gynecology in Olomouc in 2003–2004. **Methods and Results.** Post-dural puncture headache following caesarean section in spinal anaesthesia in 2003 was retrospectively analysed. Subsequently, measures to reduce the incidence of this complication (use of Whitacre and Atraucan needles) were implemented. 2004 patients were followed prospectively. 54 caesarean sections – 16.3 % (54/331) were performed in spinal anaesthesia in 2003. Following needles were used to establish spinal blockade: Quincke 22G – 35.2 % (19/54), Quincke 25G – 50 % (27/54), Atraucan 26G – 14.8 % (8/54). Post-dural puncture headache occurred in 9 cases – 16.6 % (9/54) (22G – 7x, 25G – 2x), the onset of symptoms occurred after 24 to 65 hours after the spinal blockade (mean 41.7). It was necessary to perform epidural blood patch (EBP) in 7 cases – 77 % (7/9) – 12.9 % (7/54) (22G – 5x, 25G – 2x). Epidural blood patch (EBP) was performed after 7 to 45 hours after the onset of symptoms (median 28.4). The age of patients at the time of delivery ranged between 22 to 43 years (median 29.3). 36 caesarean sections – 8.4 % (36/426) were performed in spinal anaesthesia in 2004. Following needles were used to establish spinal blockade: Whitacre 27G – 63.9 % (23/36), Atraucan 26G – 13.9 % (5/36), Quincke 25G – 11.1 % (4/36), Quincke 22G – 11.1 % (4/36). Post-dural puncture headache (PDPH) occurred in 3 cases – 8.3 % (3/36) (25G – 1x, 22G – 2x), the onset of symptoms occurred after 24 to 54 hours after spinal blockade (median 36.0). It was not necessary to perform epidural blood patch. The age of patients at the time of delivery ranged between 22 to 39 years (median 28.5).

**Conclusions.** Incidence of post-dural puncture headache (PDPH) is significantly higher in pregnant women and in puerperal period compared to general population. The use of appropriate needles for spinal blockade and adequate level of anaesthesiologist's skills lead to lower incidence of post-dural puncture headache (PDPH) after caesarean section performed in spinal anaesthesia.

**Key words:** post-dural puncture headache, PDPH, epidural blood patch, spinal blockade, caesarean section. Lu.

Čas. Lék. čes, 2006, 145, pp. 204–208.

**S**ubarachnoidální (spinální) anestezie spočívá v aplikaci vhodného lokálního anestetika do subarachnoidálního prostoru. Lokální anestetikum blokuje přenos vzruchů nervovými strukturami a vyvolává tak kvalitní anestezii s rychlým nástupem účinku. Hlavní nevýhodou je invazivita výkonu, protože hrot jehly musí proniknout tvrdou plenou (a pavučnicí), v níž zanechá po skončení punkce otvor. Únik mozkomíšního moku do epidurálního prostoru otvorem po punkci vede k poklesu tlaku mozkomíšního moku a může vyvolat bolesti hlavy. Velikost úniku moku zásadně ovlivňují tloušťka jehly a tvar jejího hrotu.

Cílem studie byla analýza výskytu postpunkční bolesti hlavy (PDPH – post-dural puncture headache) u pacientek po císařském řezu provedeném ve spinální anestezii na gynekologicko-porodnické klinice v Olomouci v letech 2003–2004.

**SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY**

Byla provedena retrospektivní analýza výskytu postpunkční bolesti hlavy po císařských řezech vedených ve spinální anestezii v roce 2003. Následně byla přijata opatření (užití jehel Whitacre nebo Atraucan) s cílem snížit výskyt této komplikace. V roce 2004 byly již pacientky sledovány prospektivně.

**VÝSLEDKY**

V roce 2003 bylo provedeno ve spinální anestezii celkem 54 císařských řezů – 16,3 % (54/331). Při subarachnoidální blokádě (SAB) byly použity jehly Quincke 22G – 35,2 % (19/54), Quincke 25G – 50 % (27/54), Atraucan 26G – 14,8% (8/54). Postpunkční cefalea se vyskytla v 9 případech – 16,6 % (9/54) (22G – 7x, 25G – 2x), k nástupu potíží došlo s odstupem 24–65 hodin po výkonu (medián 41,7). V 7 případech – 77,7 % (7/9) – 12,9 % (7/54) (22G

**Tab. 1.** Incidence postpunkční cefalei (PDPH) v závislosti na průměru a typu jehly užitých při spinální anestezii v roce 2003

Tvar hrotu	gauge	n	PDPH	EBP
Quincke	22	19/54 (35,2 %)	7/19 (36,8 %)	5/7 (71,4 %)
	25	27/54 (50 %)	2/27 (7,4 %)	2/2 (100 %)
Atraucan	26	8/54 (14,8 %)	0	0
Whitacre	27	0	0	0

EBP – epidurální „krevní záplata“, PDPH – postpunkční bolest hlavy

**Tab. 2.** Incidence postpunkční cefalei (PDPH) v závislosti na průměru a typu jehly užitých při spinální anestezii v roce 2004

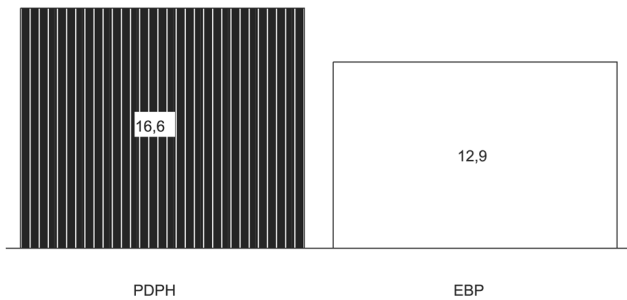
Tvar hrotu	gauge	n	PDPH	EBP
Quincke	22	4/36 (11,1 %)	2/4 (50 %)	0
	25	4/36 (11,1 %)	1/4 (25 %)	0
Atraucan	26	5/36 (13,9 %)	0	0
Whitacre	27	23/36 (63,9 %)	0	0

EBP – epidurální „krevní záplata“, PDPH – postpunkční bolest hlavy

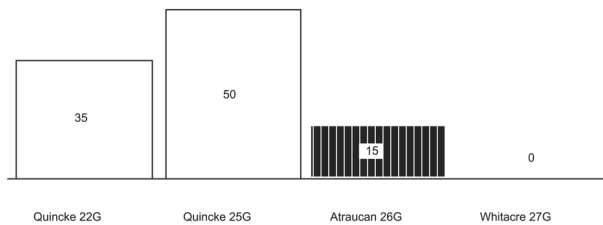
– 5x, 25G– 2x) bylo nutno provést epidurální „krevní záplatu“ (EBP – epidural blood patch), výkon byl proveden s odstupem 7–45 hodin po nástupu potíží (medián 28,4). Věk pacientek při porodu byl 22–43 let (medián 29,3).

V roce 2004 bylo provedeno ve spinální anestezii celkem 36 císařských řezů – 8,4 % (36/426). Při SAB byly použity jehly Whitacre 27G – 63,9 % (23/36), Atraucan 26G – 13,9 % (5/36), Quincke 25G – 11,1 % (4/36), Quincke 22G – 11,1 % (4/36). Postpunkční cefalea se vyskytla ve 3 případech – 8,3 % (3/36) (25G – 1x, 22G – 2x), k nástupu potíží došlo s odstupem 24–54 hodin po výkonu (medián 36,0). Epidurální „krevní záplatu“ nebylo nutno provést. Věk pacientek při porodu byl 22–39 let (medián 28,5).

**1** 2003 – výskyt PDPH a EBP - %  
SAB při císařském řezu – 16,3 % (54/331)  
věk pacientek 22–43 let (medián 29,3)

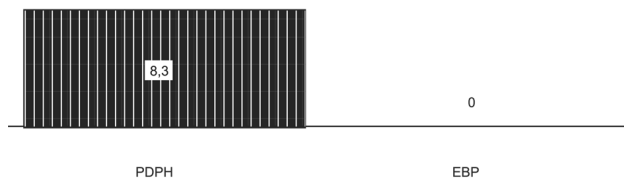


**2** typy jehel užitých při SAB – %

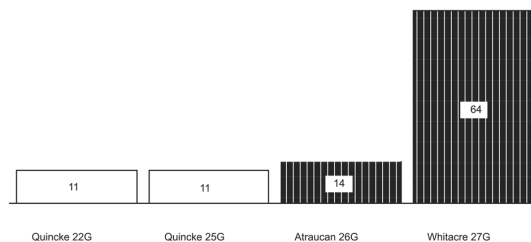


**Graf 1 a 2.** 2003 – incidence postpunkční cefalei (PDPH) po spinální anestezii (SAB) pro císařský řez a zastoupení jednotlivých typů jehel užitých při výkonu  
EBP – epidurální „krevní záplata“

**3** 2004 – výskyt PDPH a EBP – %  
SAB při císařském řezu – 8,4% (36/426)  
věk pacientek 22–39 let (medián 28,5)



**4** typy užitých jehel při SAB – %



**Graf 3 a 4.** 2004 – incidence postpunkční cefalei (PDPH) po spinální anestezii (SAB) pro císařský řez a zastoupení jednotlivých typů jehel užitých při výkonu  
EBP – epidurální „krevní záplata“

Analýzu výskytu postpunkční bolesti hlavy s eventuální nutností provést epidurální „krevní záplatu“ ve vztahu k typu jehly užitě při subarachnoidální blokádě ukazují tabulky 1 a 2. Celkovou incidenci PDPH a EPH v letech 2003–2004 zobrazují graf. 1 a 3. Zastoupení jednotlivých typů jehel užitých při SAB udávají graf 2 a 4. Vzhledem k velikosti souboru nebylo možno provést podrobnější statistické zhodnocení.

## DISKUZE

### Charakteristika postpunkční bolesti hlavy

PDPH vzniká následkem perforace dury mater a arachnoidei. Tato perforace vzniká nejčastěji záměrnou punkcí subarachnoidálního prostoru při provedení subarachnoidální blokády. Vzácněji se může vyskytnout i po epidurální blokádě, zde však perforace dury mater není záměrem, naopak jde o komplikaci při zavádění epidurální Tuohyho jehly.

Postpunkční bolest hlavy má charakteristické vlastnosti, kterými se odlišuje od jiných typů bolesti hlavy v poporodním období (až 39 % rodiček uvádí po porodu bolesti hlavy, které nesouvisí s punkcí tvrdé pleny) (1). Postpunkční bolest hlavy se rozvíjí nejčastěji s odstupem několika dní po punkci tvrdé pleny. V 90 % případů dochází k nástupu obtíží do 3 dnů (2) a v 66 % se objeví již do 48 hodin (3). Výjimečně se může cefalea objevit s odstupem 5–14 dní či okamžitě po punkci, zde je však třeba pomýšlet na další možné příčiny. Délka trvání obtíží se popisuje od několika hodin do několika měsíců, velmi vzácně mohou bolesti přetrvávat. Potíže mají největší intenzitu v průměru 4 dny, pak bolesti zpravidla spontánně, avšak pomalu odezní (v 72 % případů do 7 dnů) (4, 5).

### Etiopatogeneze postpunkční bolesti hlavy

PDPH má poměrně složitou a multifaktoriální etiologii. Za normálních okolností se mozek i mícha „vznášejí“ v mozkomíšním moku uzavřeném v obalu mozkomíšních plen. Takto je centrální nervový systém (CNS) spolehlivě chráněn před mechanickými inzulty. Normální tlak mozkomíšního moku v lumbální oblasti činí 5–15 cm H<sub>2</sub>O (0,5–1,5 kPa), měřeno vleže, ve stoje překračuje 40 cm H<sub>2</sub>O (4 kPa). Naproti tomu tlak v epidurálním prostoru zůstává v případě obou poloh prakticky nezměněn a je téměř shodný s tlakem atmosférickým. Je tedy zřejmé, že za normálních okolností existuje mezi subarachnoidálním a epidurálním prostorem poměrně značný tlakový gradient.

Základní příčina postpunkční bolesti hlavy spočívá v perforaci míšních obalů a následném úniku mozkomíšního moku do epidurálního prostoru. To vede ke snížení tlaku mozkomíšního moku (6), protože mozkomíšní mok uniká rychleji (až 4,5 ml/s), než probíhá jeho tvorba (0,35 ml/min), zejména je-li při punkci použita jehla o průměru větším než 25G (7, 8).

Rychlé zmenšení objemu mozkomíšního moku má vliv na mozkovou tkáň. Dochází k trakci anatomických struktur (intrakraniální cévy, nervy a tentorium), což způsobuje bolest. Změnami napětí tentoria dochází k iritaci n. trigeminus, n. abducens, n. glossopharyngeus, n. vagus a eventuálně prvních tří krčních nervů.

Dalším možným zdrojem bolesti je cévní dilatace v intrakraniálních oblastech. Intrakraniální tlak v neměnném, kostmi lebky vymezeném intrakraniálním prostoru je určen součtem objemů tří kompartmentů: krve (5–8 % objemu), nervové tkáně (85 % objemu) a mozkomíšního moku (7–10 % objemu). Vyjdeme-li z Monroe-Kellieho doktríny (6), je součet těchto objemů konstantní. Snížení objemu mozkomíšního moku tedy vyvolá reflexní dilataci mozkových cév, což vede k dráždění perivaskulárních nociceptivních receptorů a vzniku bolesti, která svým charakterem připomíná migrénu (6).

### Klinický obraz postpunkční bolesti hlavy

Postpunkční bolest hlavy bývá lokalizována okcipitálně, obvykle se šíří symetricky frontálně a výrazně se zhoršuje vertikalizací. Právě zhoršení obtíží při vertikalizaci je *conditio sine qua non* pro diagnózu postpunkční bolesti hlavy. Úleva nastává vleže, přičemž většina postižených žen udává, že podobnou bolest hlavy ještě nezažila (9). Dalšími, již méně specifickými symptomy, mohou být nauzea, vomitus, vertigo, poruchy vidění (5) a sluchu (10), reflexní spasmus krčního a zádového svalstva, pseudomeningismus, deprese, parestzie a bolesti končetin (11).

### Specifika postpunkční bolesti hlavy v peripartálním období

Incidence postpunkční bolesti hlavy u těhotných žen a u žen v šestinedělí je zhruba 2x vyšší než u ostatní populace (12). Vyšší incidence je způsobena multifaktoriálními vlivy, ale jako hlavní rizikové faktory se jeví především ženské pohlaví a nízký věk rodiček.

Ženy v peripartálním období jsou navíc náchylnější ke změnám intravaskulárního objemu a k dehydrataci (krevní ztráta, omezený příjem tekutin v průběhu porodu, zvýšená diuréza po porodu), mají sklon k naucei a ke zvracení. Uvedené faktory způsobují pomalejší regeneraci mozkomíšního moku. Během porodu přechodně stoupá intratekální tlak. Zvýšený abdominální tlak během těhotenství vede k vyšší distenzi epidurálních cév, což způsobuje vzestup tlaku v epidurálním prostoru a jeho zmenšení. Po porodu, po odlehčení tlaků na cévní systém v dutině břišní, objem krve v epidurálních cévách klesá. Tím klesá i tlak v epidurálním prostoru a zvyšuje se gradient tlaků mezi intra- a extradurálním prostorem, což může únik moku rovněž nepříznivě ovlivnit.

### Incidence postpunkční bolesti hlavy v peripartálním období

Incidence postpunkční bolesti hlavy závisí především na typu jehly (tvaru hrotu a průměru jehly) užitě při punkci subarachnoidálního prostoru (13), na věku a pohlaví pacienta (rizikovými faktory jsou nízký věk a ženské pohlaví) (14) a na erudici anesteziologa (2, 15). Zásadní vliv na incidenci postpunkční bolesti hlavy po spinální anestezii v peripartálním období má užití jehel s malým průměrem, které zanechávají takový otvor v dura mater, který nevede ke klinicky významnému úniku likvoru. Na druhou stranu jehly o průměru 29G a menší jsou zatíženy vyšším procentem selhání při aplikaci subarachnoidální blokády a jejich užití je technicky obtížnější (16–18). S ohledem na rovnováhu mezi rizikem vzniku postpunkční bolesti hlavy a možností technického selhání při zavádění jehly do spinálního prostoru se jeví jako optimální průměr 25G, 26G a 27G (19).

Podle tvaru hrotu rozeznáváme jehly s řezacím hrotem „cutting bevel needles“ (Quincke) a hrotem tužkovitým „pencil point needles“ (Sprotte, Whitacre), které pronikají skrz dura mater s menším rizikem vzniku defektu vedoucího k rozvoji postpunkční bolesti hlavy (7). Nevýhodou jehel typu „pencil point“ s lokalizací otvoru na straně ve vzdálenosti více než 0,5 mm od hrotu je častější výskyt parestezií (20). Příčinou je zřejmě právě vzdálenost otvoru od hrotu, protože hrot jehly je nutno zavést minimálně 0,5 mm do subarachnoidálního prostoru, než se otvor dostane do kontaktu s likvorem. Přitom může hrot jehly snáze způsobit podráždění v oblasti cauda equina. Ve prospěch této hypotézy svědčí i méně častý výskyt parestezií při použití jehel s krátkým zešikmením hrotu a jehel typu Atraucan (20), které se navíc snáze zavádějí do subarachnoidálního prostoru a mají rovněž nízkou incidenci postpunkční bolesti hlavy (20).

Morfologii hrotů jehel užívaných při SAB demonstruje obrázek 1. Incidenci postpunkční bolesti hlavy v závislosti na typu jehly užitě při spinální anestezii pro císařský řez nebo v bezprostředním poporodním období přehledně zobrazuje tabulka 3.

**Tab. 3.** Incidence postpunkční cefalei (PDPH) v závislosti na průměru a typu jehly použité při spinální anestezii v peripartálním období

Tvar hrotugauge	PDPH (%)	EPB (%)	n	autor	typ výkonu
Quincke 25	8,7	66	200	Vallejo, 2000 <sup>33</sup>	SC
	20	37,5	40	Ross, 1993 <sup>34</sup>	SC
Sprotte 22	1,59	33,3	189	Sears, 1994 <sup>35</sup>	SC, sterilizace
	1,2 (?)	100 (?)	173	Hopkinson, 1997 <sup>36</sup>	SC
	1,61	33,3	186	Sears, 1994 <sup>35</sup>	SC, sterilizace
	2,8	0	200	Vallejo, 2000 <sup>33</sup>	SC
	4		150	Campbell, 1993 <sup>37</sup>	SC
Whitacre 25	9,6	20	104	Ross, 1993 <sup>34</sup>	SC
	0	0	170	Hopkinson, 1997 <sup>36</sup>	SC
	0,66		150	Campbell, 1993 <sup>37</sup>	SC
	3,1	0	200	Vallejo, 2000 <sup>33</sup>	SC
	4		110	Pan, 2004 <sup>38</sup>	sterilizace
Atraucan 26	4,3		46	Sharma, 1995 <sup>20</sup>	sterilizace
	3,9		110	Pan, 2004 <sup>38</sup>	sterilizace
	4		50	Sharma, 1995 <sup>20</sup>	sterilizace
	5	55	200	Vallejo, 2000 <sup>33</sup>	SC

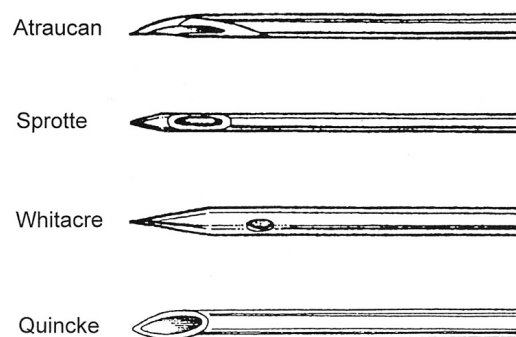
EBP – epidurální „krevní záplata“, PDPH – postpunkční bolest hlavy, SC – císařský řez

Ostatní faktory jako například orientace hrotu při průniku skrz dura mater ovlivňují incidenci postpunkční bolesti hlavy méně významně. Nicméně četné klinické a laboratorní studie podporují hypotézu, že orientace zešikmení hrotu při užití jehel typu „cutting bevel needle“ (Quincke) rovnoběžně s podélně probíhajícími kolagenovými vlákny dura mater (21, 22) vede k protěti menšího počtu vláken. Důsledkem je menší otvor v dura mater s nižším rizikem úniku mozkomíšního moku a rozvoje postpunkční bolesti hlavy. Novější studie anatomie tvrdé pleny však nepopisují longitudinální orientaci jejích vláken, popisují několik vrstev vláken, z nichž každá obsahuje kolagen i elastická vlákna bez specifické orientace (23, 24).

### Terapie

Vznikne-li PDPH, je nutné, aby lékař s pacientkou pohovořil a srozumitelně jí vysvětlil pravděpodobnou příčinu potíží, možnosti léčby a prognózu. Konzervativní postup je metodou první volby. Symptomy se zmenšují uložením neděvky do vodorovné polohy. Pacientka obvykle sama takovou polohu vyhledává. Vodorovná poloha sice obtíže zmírňuje, ale nemá preventivní ani terapeutický efekt (25). Dalšími kroky jsou perorální a intravenózní hydratace s cílem stimulovat tvorbu mozkomíšního moku (infuze krystaloidů cca 30 ml/kg tělesné hmotnosti na 3–4 hodiny) a farmakologická léčba. Symptomaticky je možné podat analgetika (paracetamol, nesteroidní antiflogistika (NSAID), eventuálně opioidy), případně antiemetika. Léčivem se specifickým účinkem je zejména kofein v dávkách 300–500 mg 2x denně intravenózně nebo perorálně (26, 27). Toto centrální stimulant způsobuje mimo jiné cerebrální vazokonstrikci. Jeho klinický efekt je však natolik sporný, že jeho užití bylo i vzhledem k možným vedlejším účinkům vesměs opuštěno. Některé studie uvádějí účinnost komprese břicha pevným obvazem na dobu 24 hodin (28). Zvýšení intraabdominálního tlaku se přenáší i do epidurálního prostoru a může vést ke zmírnění bolesti hlavy. Tento mechanický manévř je však pro neděvku značně nepohodlný až nepříjemný, komplikuje i péči o dítě a zejména představuje zvýšené riziko tromboembolie ze sníženého žilního návratu. V praxi se téměř nepoužívá.

Pokud nenastane do 2–3 dnů zlepšení, je nutno stav léčit aktivně. Úpravy tlaku mozkomíšního moku je možné dosáhnout zvýšením tlaku v epidurálním prostoru aplikací autologní krve (epidural



**Obr. 1.** Morfologie hrotů jehel užívaných při SAB

blood patch). Výkon spočívá v podání asi 20–30 ml čerstvé krve bez protisrážlivých činidel do epidurálního prostoru nejlépe v místě předchozí neúspěšné punkce. Úspěšnost zákroku je 70–98 % (29). Úleva bývá okamžitá a trvalá, výjimečně je nutno výkon opakovat. Vynikající účinnost této metody spočívá v rychlém zvýšení tlaku v epidurálním prostoru, ve vyrovnání tlakového spádu a v trvalém zakrytí otvoru v tvrdé pleni koagulovanou a později organizovanou krví. Kontraindikace „krevní záplaty“ představuje septikémie nebo lokální infekce v místě vpichu, poruchy koagulace a akutní rozvoj neurologických poruch míchy. Na druhé straně je možné výkon úspěšně provést i u HIV pozitivních pacientek (30). Podání „krevní záplaty“ není kontraindikací pro podání epidurální nebo subarachnoidální analgezie/anestezie v pozdějším období (31). Krev se z epidurálního prostoru resorbuje za několik dní a nezanechává v místě aplikace téměř žádné změny. Dlouhodobé komplikace jsou ojedinělé.

Nejsou-li přítomny kontraindikace, je spinální anestezie v případě císařského řezu metodou volby. Preference celkové anestezie v našem souboru pacientek byla částečně podmíněna opatřeními v pooperačním období. Zejména klid na lůžku po dobu 24 hodin po spinální anestezii byl pro rodičku z praktického hlediska nevhodný. Je navíc dostatečně prokázáno, že časná mobilizace pacientky vede ke zvýšení incidence postpunkční bolesti hlavy (32). Vysoká četnost této komplikace byla dalším důvodem preference celkové anestezie. Hlavním opatřením vedoucím ke snížení její incidence ve druhém sledovaném období bylo užití optimálních typů jehel (průměr, tvar hrotu).

## ZÁVĚR

Incidence PDPH u těhotných žen a u žen v šestinedělí je významně vyšší než u ostatní populace. Punkce subarachnoidálního prostoru vhodnými jehlami a dostatečná erudovanost anesteziologa vedou ke snížení incidence postpunkční cefalei u císařských řezů prováděných ve spinální anestezii.

### Zkratky

CNS – centrální nervový systém  
 EBP – epidurální „krevní záplata“ (epidural blood patch)  
 NSAID – nesteroidní antiflogistika  
 PDPH – postpunkční bolest hlavy (post-dural puncture headache)  
 SAB – subarachnoidální blokáda

## LITERATURA

1. **Stein, G., Morton, J., Marsh, A. et al.:** Headaches after childbirth. *Acta Neurol. Scand.*, 1984, 69, s. 74-79.
2. **Reynolds, F.:** Dural puncture and headache. *Br. Med. J.*, 1993, 306, s. 874-876.
3. **Leibold, R. A., Yealy, D. M., Coppola M., Cantees, K. K.:** Post-dural-puncture headache: characteristics, management, and prevention. *Ann. Emerg. Med.*, 1993, 22, s. 1863-1870.
4. **Costigan, S. N., Sprigge, J. S.:** Dural puncture: the patients' perspective. A patient survey of cases at a DGH maternity unit 1983-1993. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1996, 40, s. 710-714.
5. **Vandam, L. D., Dripps, R. D.:** Long-term follow up of patients who received 10098 spinal anesthetics. *JAMA*, 1956, 161, s. 586-591.
6. **Grant, R., Condon, B., Hart, I., Teasdale, G. M.:** Changes in intracranial CSF volume after lumbar puncture and their relationship to post-LP headache. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1991, 54, s. 440-442.
7. **Cruickshank, R. H., Hopkinson, J. M.:** Fluid flow through dural puncture sites. An in vitro comparison of needle point types. *Anaesthesia*, 1989, 44, s. 415-418.
8. **Ready, L. B., Cuplin, S., Haschke, R. H., Nessly, M.:** Spinal needle determinants of rate of transdural fluid leak. *Anesth. analg.*, 1989, 69, s. 457-460.
9. **Weir, E. C.:** The sharp end of the dural puncture. *Br. Med. J.*, 2000, 320, s. 127-128.
10. **Lybecker, H., Andersen, T.:** Repetitive hearing loss following dural puncture treated with autologous epidural blood patch. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1995, 39, s. 987-989.
11. **Schabel, J. E., Wang, E. D., Glass, P. S.:** Arm pain as an unusual presentation of postdural puncture intracranial hypotension. *Anesth. Analg.*, 2000, 91, s. 910-912.
12. **Pařízek, A. et al.:** Porodnická analgésie. Praha, Grada Publishing, 2002, s. 303.
13. **Dittman, M., Schafer, H. G., Ulrich, J., Bodn-Taylor, W.:** Anatomical re-evaluation of lumbar dura mater with regard to postspinal headache. Effect of dural puncture. *Anaesthesia*, 1988, 43, s. 635-637.
14. **Flaatten, H., Rodt, S. A., Rosland, J., Vamnes, J.:** Postoperative headache in young patients after spinal anaesthesia. *Anaesthesia*, 1987, 42, s. 202-205.
15. **Dittman, M., Schafer, H. G., Renkl, F., Greve, I.:** Spinal anaesthesia with 29 gauge Quincke point needles and post-dural puncture headache in 2378 patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1994, 38, s. 691-693.
16. **Flaatten, H., Rodt, S. A., Vamnes, J. et al.:** Postdural puncture headache. A comparison between 26-gauge and 29-gauge needles in young patients. *Anaesthesia*, 1989, 44, s. 147-149.
17. **Geurts, J. W., Haanschoten, M. C., van Wijk, R. M. et al.:** Post-dural puncture headache in young patients. A comparative study between the use of 0.52 mm (25-gauge) and 0.33 (29-gauge) spinal needles. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1990, 34, s. 350-353.
18. **Hoskin, M. F.:** Spinal anaesthesia – the current trend towards narrow gauge atraumatic (pencil point) needles. Case reports and review. *Anaesth. Intens. Care*, 1998, 26, s. 96-106.
19. **Kang, S. B., Goodnough, D. E., Lee, Y. K. et al.:** Comparison of 26-G and 27-G needles for spinal anesthesia for ambulatory surgery patients. *Anesthesiology*, 1992, 76, s. 734-738.
20. **Sharma, S. K., Gambling, D. R., Joshi, G. P. et al.:** Comparison of 26-gauge Atraucan and 25-gauge Whitacre needles: insertion characteristic and complications. *Can. J. Anaesth.*, 1995, 42, s. 706-710.
21. **Green, H. M.:** Lumbar puncture and the prevention of post puncture headache. *JAMA*, 1926, 86, s. 391-392.
22. **Patin, D. J., Eckstein, E. C., Harum, K., Pallares, V. S.:** Anatomic and biomechanical properties of human lumbar dura mater. *Anesth. Analg.*, 1993, 76, s. 535-540.
23. **Fink, B. R., Walker, S.:** Orientation of fibers in human dorsal lumbar dura mater in relation to lumbar puncture. *Anesth. Analg.*, 1989, 69, s. 768-772.
24. **Reina, M. A., de Leon-Casasola, W. A., Lopez, A. et al.:** An *in vitro* study of dural lesions produced by 25-gauge Quincke and Whitacre needles evaluated by scanning electron microscopy. *Reg. Anest. Pain. Med.*, 2000, 25, s. 393-402.
25. **Jones, R. J.:** The role of recumbancy in the prevention and treatment of postspinal headache. *Anesth. Analg.*, 1974, 53, s. 788-795.
26. **Sechzer, P. H.:** Post-spinal anesthesia headache treated with caffeine. Evaluation with demand method Part II. *Curr. Ther. Res.*, 1979, 26, p. 440-448.
27. **Sechzer, P. H., Abel, L.:** Post-spinal anesthesia headache treated with caffeine. Evaluation with demand method Part I. *Curr. Ther. Res.*, 1978, 24, s. 307-312.
28. **Mosavy, S. H. Shafei, M.:** Prevention of headache consequent upon dural puncture in obstetric patient. *Anaesthesia*, 1975, 30, s. 807-809.
29. **Crawford, J. S.:** Experiences with epidural blood patch. *Anaesthesia*, 1980, 35, s. 513-515.
30. **Tom, D. J., Gulevich, S. J., Shapiro, H. M. et al.:** Epidural blood patch in the HIV-positive patient. Review of clinical experience. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center. *Anesthesiology*, 1992, 76, s. 943-947.
31. **Hebl, J. R., Horlocker, T. T., Chantigian, R. C., Schroeder, D. R.:** Epidural anesthesia and analgesia are not impaired after dural puncture with or without epidural blood patch. *Anesth. Analg.*, 1999, 89, s. 390-394.
32. **Spriggs, D. A., Burn, D. J., French, J. et al.:** Is bed rest useful after diagnostic lumbar puncture? *Postgrad. Med.*, 1992, 68, s. 581-583.
33. **Vallejo, M. C., Mandell, G. L., Sabo, D. P., Ramanathan, S.:** Post-dural puncture headache: a randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients. *Anesth. analg.*, 2000, 91, s. 916-920.
34. **Ross, A. W., Greenhalgh, C., McGlade, D. P. et al.:** The Sprotte needle and post-dural puncture headache following caesarean section. *Anaesth. Intens. Care*, 1993, 21, s. 280-283.
35. **Sears, D. H., Leeman, M. I., Jassy, L. J. et al.:** The frequency of postdural puncture headache in obstetric patients: a prospective study comparing the 24-gauge versus the 22-gauge Sprotte needle. *J. Clin. Anesth.*, 1994, 6, s. 42-46.
36. **Hopkinson, J. M., Samaan, A. K., Russell, I. F. et al.:** A comparative multicentre trial of spinal needles for caesarean section. *Anaesthesia*, 1997, 52, s. 1005-1011.
37. **Campbell, D. C., Douglas, M. J., Pavy, T. J. et al.:** Comparison of the 25-gauge Whitacre with the 24-gauge Sprotte spinal needle for elective Caesarean section: cost implications. *Can. J. Anaesth.*, 1993, 40, s. 1131-1135.
38. **Pan, P. H., Fragneto, R., Moore, C., Ross, V.:** Incidence of postdural puncture headache and backache, and success rate of dural puncture: comparison of two spinal needle designs. *South Med. J.*, 2004, 97, s. 359-363.
39. **Turnbull, D. K., Shepherd, D. B.:** Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br. J. Anaesth.*, 2003, 91, s. 718-729.



PŮVODNÍ PRÁCE

## Chronická bolest po operaci prsu

Málek J., Kurzová A., <sup>1</sup>Ambruš M., <sup>2</sup>Vedral T., <sup>3</sup>Lysý M., <sup>4</sup>Príkazský V.

*Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV, Praha*

*<sup>1</sup>Radioterapeuticko-onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha*

*<sup>2</sup>Klinika chirurgie 3. LF UK a FNKV, Praha*

*<sup>3</sup>Oddělení radioterapie –, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem*

*<sup>4</sup>Centrum preventivního lékařství 3. LF UK a Státní zdravotní ústav, Praha – Centrum epidemiologie a mikrobiologie*

### ABSTRAKT

**Východisko.** chronická bolest bývá následkem různých operací v 7–80 % případů. Jedním z nejméně sledovaných typů je chronická bolest po operaci zhoubného nádoru prsu, jejíž výskyt je dle zahraničních studií u 40–50 % operovaných. Protože tato problematika nebyla v České republice dosud sledována, byla provedena retrospektivní prevalence studie s cílem zjistit rozsah jevu a identifikovat rizikové faktory pro jeho vznik.

**Metody a výsledky.** Po souhlasu etické komise byl vytvořen anonymní dotazník, který byl distribuován pacientkám po operaci prsu dispenzarizovaným v různých onkologických pracovištích nebo sdružených v patientských organizacích. Při 100% návratnosti bylo zpracováno 330 dotazníků. Chronickou postmastektomickou bolest (déle než 3 měsíce po operaci) udávalo 69 (20,9 %) respondentek. Bolest byla trvalá v 17 a občasná ve 46 případech, v 6 dotaznicích nebylo uvedeno. Intenzita bolesti v Lickertově verbální škále byla nejčastěji popsána jako mírná nebo střední. Predikátory vzniku chronické postmastektomické bolesti byl mladší věk (pod 55–60 let,  $p=0,0098$ ), menší radikalita výkonu (tumorektomie vs. mastektomie,  $p=0,0017$ ), silná pooperační bolest ( $p=0,0002$ ) a použití radioterapie ( $p=0,0174$ ). Pozorovali jsme trend k výskytu chronické bolesti i při použití chemoterapie ( $p=0,0778$ ).

**Závěry.** Respondentky v našem souboru udávaly chronickou postmastektomickou bolest výrazně méně často než respondentky zahraničních studií. Příčina tohoto jevu není ani přes podrobnou analýzu možných příčin jasná.

**Klíčová slova:** rakovina prsu, operace, chronická bolest.

### ABSTRACT

*Málek J.: Chronic Post-mastectomy Pain*

**Background.** Surgery results in chronic pain in 7–80 percent. One of the most studied is chronic post-mastectomy pain. The prevalence was 40–50 percent in studies performed abroad. As this problem has not yet been studied in the Czech Republic, a retrospective prevalence study was performed to assess the extent of the problem and risk factors for development of chronic post-mastectomy pain.

**Methods and Results.** After ethic committee approval an anonymous questionnaire was developed and distributed in various oncology department and patients' organisations. Response rate was 100 percent, 330 questionnaires were processed. Chronic post-mastectomy pain (lasting longer than 3 months after surgery) was described by 69 (20.9 percent) women. The pain was permanent in 17 and transient in 46 cases, not specified in 6 cases. The pain intensity was predominantly mild or moderate. Risk factors were younger age (below 55–60 years,  $p=0.0098$ ), less extensive surgery (tumorectomy vs. mastectomy,  $p=0.0017$ ), intensive post operative pain ( $p=0.0002$ ) and radiotherapy ( $p=0.0174$ ). Trend in chemotherapy ( $p=0.0778$ ) was observed.

**Conclusions.** The prevalence of chronic post-mastectomy pain was lower in our study comparing to studies in other countries. The reason remains obscure in spite of detailed analysis.

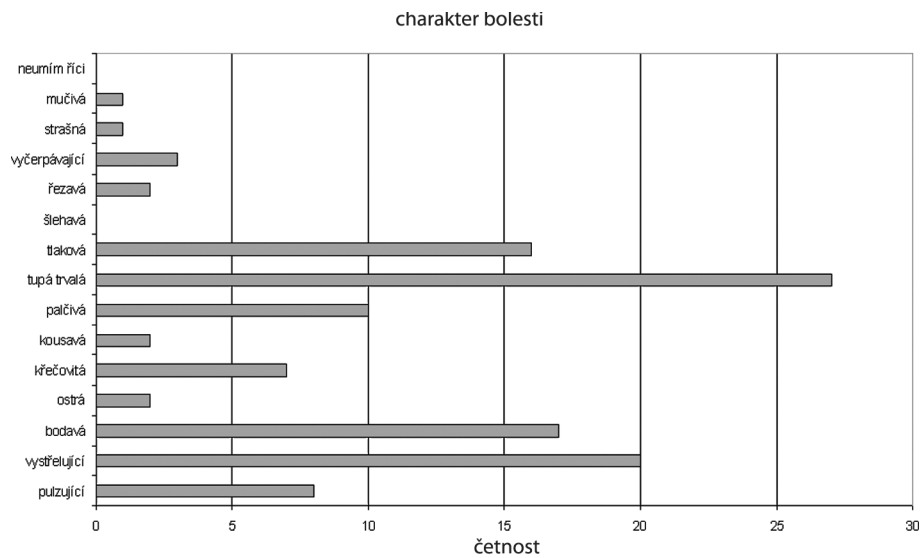
**Key words:** breast cancer, surgery, chronic pain.

*Má.*

*Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 209–212.*

Postupnou orientací nikoliv jen na pouhý výsledek terapie, ale i na následnou kvalitu života se objevují zprávy o významném počtu pacientů, kteří po úspěšné operaci trpí v jejím důsledku chronickou bolestí (1). Zhoubný novotvar mléčné žlázy (dále karcinom prsu) je nejčastější maligní onemocnění žen v České republice, Evropě a USA (zdroj ÚZIS). Většina pacientek je léčena chirurgicky. Původně se předpokládalo, že chronická bolest po operaci prsu je vzácná, ale s rozvojem epidemiologie bolesti byly publikovány práce, že velký počet žen trpí chronickou bolestí, fantomovými pocity a poruchami čítí. Chronická bolest může působit psychický stres a omezovat běžné denní aktivity. Výskyt chronické postmastektomické bolesti byl různými autory popsán nejčastěji mezi 40–50 % všech operovaných (2). Bolest může začít kdykoliv po operaci a trvá déle, než je běžná doba hojení, tj. minimálně 3 měsíce po operaci. Příčina bolesti není zcela jasná, nejčastěji se uvažuje o poškození nervů. Charakter je nejčastěji popisován jako pálivý, šlehavý nebo přirovnáván k průchodu elektrického proudu. Přes rostoucí zájem o problematiku nebyl v České republice tento problém sledován. Podobně jako u jiných příčin chronické bolesti nelze mechanicky

nická bolest může působit psychický stres a omezovat běžné denní aktivity. Výskyt chronické postmastektomické bolesti byl různými autory popsán nejčastěji mezi 40–50 % všech operovaných (2). Bolest může začít kdykoliv po operaci a trvá déle, než je běžná doba hojení, tj. minimálně 3 měsíce po operaci. Příčina bolesti není zcela jasná, nejčastěji se uvažuje o poškození nervů. Charakter je nejčastěji popisován jako pálivý, šlehavý nebo přirovnáván k průchodu elektrického proudu. Přes rostoucí zájem o problematiku nebyl v České republice tento problém sledován. Podobně jako u jiných příčin chronické bolesti nelze mechanicky



Graf 1. Charakteristika bolesti

Tab. 1. Participující instituce

Instituce	počet respondentek
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady Praha	117
Masarykova nemocnice Ústí nad Labem	104
Krajská nemocnice Pardubice	20
Nemocnice Havlíčkův Brod	4
Krajská nemocnice Liberec	14
pacientské organizace	71

Tab. 3. Intenzita bolesti

Intenzita bolesti	počet respondentů
bez bolesti	261
mírná	18
střední	27
silná	6
krutá, nesnesitelná	1
mírná a střední	6
střední až silná	7
mění se od mírné do kruté podle typu a lokalizace bolesti	4

Tab. 2. Demografie

Charakteristika	průměr	standardní odchylka
věk	62,6	10,4
hmotnost (kg)	73,2	13,6
výška (cm)	164,0	8,1
body mass index	27,4	7,5

Tab. 4. Lokalizace bolesti

Lokalizace	počet respondentek
prs a/nebo jizva	35
podpaží a paže	15
oboje	16
neuveдено	3

přenášet výsledky ze zemí s jiným kulturním a sociálním a ekonomickým zázemím. Z tohoto důvodu jsme zahájili předkládanou studii. Podle již klasického doporučení Crombie et al. (3) bylo cílem studie nejen zjistit prevalenci tohoto jevu, ale i najít rizikové faktory vzniku, a navíc i získat přehled o potřebě, využívání a kvalitě analgetické terapie.

### SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Po souhlasu etické komise byl vytvořen anonymní dotazník, který vycházel z revize již publikovaných prací a byl rozdělen na několik částí. Po zaznamenání souhlasu respondentky s účastí ve studii obsahoval v obecné části základní demografická data, typ operace (odstranění celého prsu, části prsu, samotného nádoru, vynětí uzlin z podpaží) a následně onkologické terapie (chemoterapie a radioterapie). Další část se týkala anamnézy intenzivní pooperační bolesti, přítomnosti chronické bolesti (tj. trvající déle než 3 měsíce po operaci), její lokalizace, trvání (trvalá vs. občasná a jejího trvání) a charakteru (dle zkrácené české verze McGill's Pain Questionnaire

(4)) a intenzity (mírná, střední, silná, nesnesitelná). Poslední část se týkala používání analgetik a jejich účinnosti. Dotazník byl nabídnut k vyplnění pacientkám léčeným v různých onkologických pracovištích a prostřednictvím občanského sdružení Mamma Help! i ženám po operaci prsu různých pacientských sdružení (tab. 1). Po poučení o dobrovolnosti měla každá respondentka možnost bez kontroly ošetřujícím personálem (v případě onkologických pracovišť) anonymně dotazník vyplnit a vyplněný, nebo nevyplněný v případě nesouhlasu se zařazením do studie vložit do uzavřené schránky. Kromě výskytu bolesti a jejího bližšího popisu (viz výsledky) jsme se zaměřili i na zjištění nebo potvrzení některých potenciálních predikčních faktorů BOP publikovaných zahraničními autory: věk, body mass index (BMI), typ operace, subjektivní pocit deprese, ozařování, chemoterapie.

Data byla statisticky zpracována statistickým softwarem BMDP (5). Pro statistickou analýzu byl použit dvouvýběrový t-test pro srovnání průměrného věku a BMI v různých studiích. Dále chi-kvadrát test (resp. Fisherův přesný test) v kontingenčních tabulkách pro test nezávislosti výskytu bolesti na jednotlivých predikčních faktorech. Za statisticky významné byly považovány hladiny významnosti testů  $p < 0,05$ .

Tab. 5. Počet respondentek s bolestí podle typu operace

Typ operace	počet respondentek	respondentky bez bolesti (%)	respondentky s bolestí (%)
totální mastektomie	225	187 (83,1)	38 (16,9)
parciální mastektomie	40	31 (77,5)	9 (2,5)
tumorektomie	57	35 (61,4)	22 (38,6)
neuvedeno	8	8 (100)	0 (0)
celkem	330	261	69

### VÝSLEDKY

Všech 330 distribuovaných dotazníků se vrátilo vyplněných, návratnost byla 100%. Demografická charakteristika souboru je uvedena v tabulce 2. Většina respondentek (225) měla totální mastektomii, 40 respondentek kvadrantektomii nebo parciální mastektomii, 57 tumorektomii a 8 typ operace neudalo. U všech respondentek byla provedena revize axilly. Chemoterapie byla uvedena ve 185 a radioterapie ve 271 dotaznicích. Chronická bolest v souvislosti s operací se vyskytla u 69 (20,9 %) respondentek. Lokalizace a intenzita bolesti jsou uvedeny v tabulce 3 a 4. Bolest byla trvalá v 17 případech, občasná ve 46 případech, v 6 dotaznicích nebylo uvedeno. Intenzita bolesti ve čtyřbodové verbální škále (mírná, střední, silná, nesnesitelná bolest) byla nejčastěji mírná nebo střední. Charakteristiky bolesti jsou uvedeny v grafu 1. Bolest byla vyvolána nebo zhoršena fyzickou námahou, ale nikoliv pocitem deprese (subjektivní hodnocení respondentky). Pouze 37 % respondentek s bolestí užívá nějaká analgetika (nejčastěji nesteroidní analgetika antiflogistika a tramadol) nebo fyzikální léčbu; použitá léčba byla dostatečná pro kontrolu bolesti v 69 % případů. Pacientky se silnou a nesnesitelnou bolestí byly vesměs léčeny na specializovaných pracovištích léčby bolesti opioidy a adjuvantní terapií.

Predikátory vzniku chronické postmastektomické bolesti byl mladší věk (pod 55–60 let;  $p=0,0098$ ), radikalita výkonu (tumorektomie vs. mastektomie,  $p=0,0017$ ) (tab. 5), silná pooperační bolest ( $p=0,0002$ ) a použití radioterapie ( $p=0,0174$ ). Pozorovali jsme trend k výskytu chronické bolesti i při použití chemoterapie ( $p=0,0778$ ).

### DISKUZE

Prevalence chronické postmastektomické bolesti v naší studii byla 20,9 %. Tyto výsledky jsou nižší než v zahraničních publikacích. Přesto, že jsme si vědomi toho, že z matematického a statis-

tického hlediska jsou studie nesrovnatelné vzhledem k chybějícím údajům nebo jinému nastavení kritérií v zahraničních studiích, provedli jsme výlučně pro názornost jejich statistický přehled. Difference je vesměs vysoce významná (tab. 6). Vysvětlení pro to, proč se prevalence chronické postmastektomické bolesti dle naší studie tak významně liší, je obtížné. Možností je několik.

#### Rozdílná demografická charakteristika souboru

Různí autoři (6–9) popsali inverzní vztah mezi prevalencí chronické postmastektomické bolesti a věkem respondentek. U nejmladší skupiny (30–49 let) byla prevalence až 65 % a snížila se na 26 % u skupiny nad 70 let. U našich respondentek starších 70 let byla prevalence chronické postmastektomické bolesti pouhých 8,8 %. Jiní autoři vztah mezi věkem a prevalencí chronické postmastektomické bolesti nenašli, nebo ho nepopsali (tab.5). Průměrný věk v našem souboru byl 62,6 roku, což je obecně vyšší než v zahraničních studiích, ale prevalence postmastektomické bolesti je přesto nižší než u nejstarší skupiny ve Smithově studii (7). Další závislost, která byla uvedenými autory popsána, je vztah mezi BMI, ale průměrný BMI v našem souboru nebyl od skotské populace ve Smithově studii příliš vzdálen (27,4 vs. 26,2) a navíc vyšší BMI bylo popsáno jako rizikový faktor (7).

#### Odstup od doby operace

Dle literatury se postmastektomická bolest s časem příliš nemění (10, 11). Tasmuth et al. (12), která se tímto faktorem zabývala, našla nejvyšší výskyt bolesti hned po operaci; mezi 6. a 12. měsícem po operaci se snížila pouze bolest v paži, výskyt v ostatní lokalizaci se nezměnil. Většina dalších zahraničních studií byla prováděna 6–10 měsíců po operaci, což je podobné i našemu souboru.

#### Design studie

Náš dotazník vznikl po pečlivé revizi adaptací publikovaných zahraničních prací. Jediným nedostatkem našeho dotazníku byly chybějící dotazy na ztrátu citlivosti a přítomnost lymfedému, což je však mimo původní předmět výzkumu a i v části zahraničních publikací

Tab. 6. Fiktivní srovnání našich výsledků s dalšími studiemi

Citace	prevalence v % (významnost)	počet respondentů	poznámky
Wallace, M. et al., 1996	31 ( $p<0,001$ )	<282	pouze mastektomie
Tasmuth, T et al., 1995	50 ( $p<0,001$ )	467	střední věk 57–61 let
Kroner, K. et al., 1992	35,4 ( $p<0,01$ )	120	střední věk 54
Hack, T. F. et al., 1999	31,1 ( $p<0,01$ )	222	průměrný věk 57,1, SD11,7
Tasmuth, T. et al., 1997	>39, resp.>22	293	různý typ a lokalizace operace
Stevens, P. E. et al., 1994	20 NS	95	průměrný věk 52
Bormeth, S. et al., 2003	>50 ( $p<0,001$ )	180	průměrný věk 55,3, SD 8,78
Amichetti, M. et al., 2003	43,8 ( $p<0,001$ )	324	střední věk 59
Caffo, O. et al., 2003	39,7 ( $p<0,001$ )	570	střední věk 60
Smith, W. C. S. et al., 1999	43 (83 včetně další bolesti) ( $p<0,001$ )	408	65% prevalence <50 let, 26% prevalence >70 let
naše výsledky	20,9	330	

chybí. Navíc v dotazníku bylo místo pro popis dalších potíží a jedna pacientka uvedla nebolestivý lymfedeém paže. V tomto ohledu jsme použili běžnou metodiku, která by výsledky neměla zkreslovat.

### Metodologie

Abychom se vyhnuli bias studie, distribuovali jsme dotazníky v různých městech a institucích (hlavní město, krajské a okresní město, pacientské organizace). Výsledek nebyl místem sběru ovlivněn. Rozsahem náš vzorek tvoří více než 5 % ročně operované populace s danou diagnózou.

### Chirurgická technika

Příčina chronické postmastektomické bolesti je pravděpodobně multifaktoriální. Nejčastěji se předpokládá poranění nervů, zejména během revize axily (7). Především poranění interkostobrachiálního nervu by mělo být zodpovědné za bolest v paži. Všechny naše respondentky měly provedenu revizi axily, takže bychom měli shledat vyšší výskyt chronické bolesti ve srovnání s dosavadními publikacemi, nikoliv nižší. Většina autorů ve shodě s naším zjištěním našla vyšší výskyt bolesti po méně radikálních operacích, pouze Smith et al. (7) vztah mezi typem operace výskytem chronické postmastektomické bolesti nepopsal. Je pravda, že nyní se již nepoužívají rozsáhlé výkonu typu Halstedovy operace z konce 19. století, ale interval mezi naší studií a zahraničními publikacemi není tak velký, aby chirurgický pokrok rozdíl vysvětlil.

### Různé kulturní a sociální zázemí naší populace

Rozdílné vnímání bolesti v různých populacích je stále ještě předmětem diskuze. Přesto po vyloučení předchozích faktorů se zdá tento vysvětlení jako nejpravděpodobnější.

Charakteristika bolesti je popisována především výrazy označujícími senzorycké deskriptory (4), což může být interpretováno jak chronická bolest s malou psychickou nadstavbou. V popisech můžeme vidět dvě odlišné skupiny (graf 1). Prvá koresponduje s deskriptory neuropatické bolesti, druhá skupina výrazů popisuje více méně tkáňové poškození. To odpovídá již publikovanému rozsáhlému přehledu (10). Ani naše další zjištění neodporují předchozím studiím, ačkoliv jejich výsledky nejsou vždy jednotné. Příkladem je rozsah chirurgického traumatu. Většina autorů (6) ve shodě s našimi výsledky popsala vyšší incidenci chronické postmastektomické bolesti po konzervativních přístupech (parciální mastektomie, prs šetřící výkon), další práce (13) našla výsledek opačný (radikální mastektomie ve srovnání s méně rozsáhlými výkony zvyšuje incidenci chronické bolesti), konečně jiné práce (12, 14) žádný vztah nenašla, ačkoliv byl popsán pozitivní vztah mezi počtem vyjmutých axilárních uzlin a postmastektomickým syndromem (14). Ani vliv následné onkologické léčby nedává jednoznačné výsledky. Hack et al. (14) popsali, že pouze chemoterapie a nikoliv radioterapie je predikátorem postmastektomické bolesti. Tasmuth et al. (9) předpokládali, že jak radioterapie, tak chemoterapie zvyšují prevalenci postmastektomické bolesti, což nebylo potvrzeno dalšími autory, kteří popsali pouze vliv radioterapie (15) nebo vůbec žádný vztah (8, 11). Naše výsledky potvrzují pozitivní vliv radioterapie ( $p=0,0174$ ) s podobným trendem u chemoterapie ( $p=0,0778$ ), ale používání obou metod je ovlivněno dalšími faktory, které jsou mimo možnosti analýzy z našeho dotazníku. Práci týkající se vlivu akutní pooperační bolesti na výskyt chronické bolesti není mnoho, ale ačkoliv některé vztah nepotvrdily (16), ostatní naše výsledky potvrdily. To může být i další možnou příčinou nízké prevalence postmastektomické bolesti u respondentek, protože výsledky probíhající studie o postmastektomické bolesti (dosud nepublikovaná data) naznačují, že intenzita bolesti po operacích prsu je obecně nízká.

### ZÁVĚR

Závěrem lze shrnout, že intenzita chronické postmastektomické bolesti v naší populaci je nižší než ve srovnatelných zahraničních studiích. Příčinou může být buď obecně jiné vnímání bolesti v naší populaci, nebo kvalitně léčená akutní pooperační bolest. Predisponujícími faktory vzniku chronické bolesti po operaci prsu pro zhoubný nádor je nižší věk, nižší radikalita výkonu, silná pooperační bolest, použití radioterapie, pozorovali jsme trend k výskytu chronické bolesti i při použití chemoterapie.

### Zkratky

BMI – body mass index  
BOP – bolest po operaci prsu

### LITERATURA

1. **Macrae, W. A.:** Chronic pain after surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2001, 87, s. 88-98.
2. **Kwekkeboom, K.:** Postmastectomy pain syndromes. *Cancer Nurs.*, 1996, 19, s. 37-43.
3. **Crombie, I. K., Davies, H. T., Macrae, W. A.:** The epidemiology of chronic pain: time for new directions. *Pain*, 1994, 57, s. 1-3.
4. **Knotek, P., Blahuš, P., Šolcová, I., Piřha, J.:** Standardised Czech version of short form McGill Pain Questionnaire (Czech). *Bolest*, 2000, 3, s. 113-117.
5. **BMDP statistical software, version PC-90.** Berkeley, University of Caroline Press, 1990.
6. **Caffo, O., Amichetti, M., Ferro, A. et al.:** Pain and quality of life after surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2003, 80, s. 39-48.
7. **Smith, W. C., Bourne, D., Squair, J. et al.:** A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome. *Pain*, 1999, 83, s. 91-95.
8. **Staps, T., Hoogenhout, J., Wobbes, T.:** Phantom breast sensations following mastectomy. *Cancer*, 1985, 56, s. 2898-2901.
9. **Tasmuth, T., von Smitten, K., Hietanen, P. et al.:** Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann. Oncol.*, 1995, 6, s. 453-459.
10. **Jung, B. F., Ahrendt, G. M., Oaklander, A. L., Dworkin, R. H.:** Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain*, 2003, 104, s. 1-13.
11. **Kroner, K., Knudsen, U. B., Lundby, L., Hvid, H.:** Long-term phantom breast syndrome after mastectomy. *Clin. J. Pain*, 1992, 8, s. 346-350.
12. **Tasmuth, T., von Smitten, K., Kalso, E.:** Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br. J. Cancer*, 1996, 74, s. 2024-2031.
13. **Wallace, M. S., Wallace, A. M., Lee, J., Dobke, M. K.:** Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain*, 1996, 66, s. 195-205.
14. **Hack, T. F., Cohen, L., Katz, J. et al.:** Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, s. 143-149.
15. **Bormeth, S., Budischewski, K., Mose, S. et al.:** Pain in patients with breast-conserving cancer treatment and radiotherapy. *Zentralbl. Gynakol.*, 2003, 125, s. 23-29.
16. **Amichetti, M., Caffo, O.:** Pain after quadrantectomy and radiotherapy for early-stage breast cancer: incidence, characteristics and influence on quality of life. Results from a retrospective study. *Oncology*, 2003, 65, s. 23-28.

*Děkujeme občanskému sdružení Mamma Help! a kolegům z dalších pracovišť za pomoc při distribuci dotazníků.*

*Studie byla podporována grantem IGA MZČR NL 7682-3.*

## K článku autorů Málka J. et al. „Chronická bolest po operaci prsu“ *Možné příčiny nízkého výskytu chronické neuropatické bolesti po operaci prsu zjištěné u českých žen*

Práce J. Málka a spolupracovníků je věnovaná závažnému problému chronické pooperační bolesti, která navazuje na chirurgickou a onkologickou léčbu karcinomu prsu, nejčastějšího nádorového onemocnění žen. Vychází z výsledků standardně připravené dotazníkové akce. Výsledky autorů, kteří zaslali dotazník 330 ženám po operaci nádoru prsu, z nichž odpovědělo všech 330 žen odoperovaných a následně dispenzarizovaných na onkologických či chirurgických pracovištích v pěti českých nemocnicích nebo v organizacích pacientek po operaci prsu, jsou značně překvapivé a vyvolávají řadu otázek.

Na některé z nich poukazují autoři ve svém sdělení a pokoušejí se na ně nalézt odpověď. Zcela neobvyklá je 100% návratnost zasláných dotazníků. Vymyká se běžné maximálně 50% návratnosti dotazníků zasílaných pacientům trpícím nejrůznějšími chorobami. Již tato okolnost, která může vypovídat o vysoké kooperabilitě a patrně i pozitivní motivaci pacientek, by zasluhovala vysvětlení a komentář autorů. Může se jednat o jeden z projevů „jiného“ postoje či nezvykle vstřícných postojů tázaných pacientek, případně je důsledkem dalších faktorů, charakterizujících skupinu 330 českých žen po mastektomii. Ty se – jak na to opakovaně upozorňují autoři sdělení – významně odlišují v hodnocení výskytu a intenzity pooperační bolesti od údajů získaných v dotazníkových studiích prováděných u obdobných skupin žen ve státech EU či v zámoří.

Chronická bolest, rozvíjející se po operaci prsu, je považována většinou autorů za neuropatickou bolest. Na vzniku a rozvoji neuropatické bolesti se vedle lokálních mechanických vlivů a pooperačního jizvení, které vedou k různě rozsáhlému a závažnému postižení periferních nervů, především senzitivních, spolupodílejí jak postradiační poškození nervů, tak neurotoxické působení většiny cytostatik, zejména cisplatin. Nezanedbatelné je u jedinců trpících chronickou neuropatickou či neuralgiformní bolestí, ať již při nádorových chorobách, či toxicko-metabolického nebo pozánětlivého původu, psychické ladění. Často jsou sužováni subdepresivitou nebo depresivitou, které mají nepochybně významnou složku psychogenní, přičemž nezřídka přitěžuje i narušení meziosobních vztahů a zhoršení komunikace. Tito pacienti jsou častými návštěvníky onkologických a neurologických ambulancí a v posledním desetiletí i pracovišť zabývajících se léčbou chronické bolesti, u níž je významná i somatizovaná deprese. Nadále jsou nedostatečně léčeni a jejich léčba nevyužívá dostupných a účinných léků (1).

Docent Málek a kolektiv poukazují na překvapivé zjištění, že u početné skupiny českých žen po závažné operaci pro nádorové onemocnění se nerozvíjí oproti souborům žen po operaci prsu pro nádor v některé zemi EU v tak vysokém procentu chronická neuropatická bolest.

Nabízí se proto mimo jiné otázka, jak velké procento žen po mastektomii bylo v dotazované skupině v dlouhodobé neschopnosti nebo v invalidním důchodu? Dále pak není bez důležitosti, kolik žen se po mastektomii pro nádor vrátilo do zaměstnání, aniž by se významně zhoršila kvalita jejich života a aniž by je sužovaly projevy somatogenní či sociogenní deprese nebo deprivace.

Autoři věnovali pozornost i podávání běžných analgetik a některých anodyn, která však až na částečnou výjimku, kterou představuje tramadol, nemohou významněji neuropatické bolesti mírnit. Nejsou však alespoň stručně uvedeny údaje hodnotící rozdíly účinků jednotlivých přípravků. Tato pozorování chybí a v diskuzi pak nejsou zmíněny důvody, proč nebyly podávány dnes již běžně podávané přípravky, řazené mezi neuromodulační látky, určené primárně k léčbě záchvatových onemocnění, jež jsou ve stále širší míře užívány k léčbě neuropatické bolesti metabolického, pozánětlivého, neurálního či mechanického původu. Nadále je používán – byť v omezené míře carbamazepin, dobrou službu může prokázat valproát. Za standardní antineuralgický přípravek, užívaný k léčbě neuropatické bolesti u diabetiků či neuropatické bolesti spojené s podáváním cytostatik, jsou považovány gabapentin, pregabalin a v poslední době i topamirát. Tyto léky však nenahradily tricyklická antidepresiva – amitriptylin, imipramin, nortriptylin, dosulepin. V posledním desetiletí jsou k mírnění neuropatické a neurální bolesti podávána i antidepresiva, ovlivňující metabolismus serotoninu, někdy i noradrenalinu – citalopram, fluoxetin a zejména pak venlafaxin, jemuž je věnována narůstající pozornost.

Jako srovnávací kontrolní skupina, která by případně mohla potvrdit platnost překvapivé hypotézy o lepší toleranci bolesti – ať již po operacích nádorů prsu, či jiném nádorovém onemocnění provázeném neuropatickou bolestí, se u některých skupin českých pacientek či pacientů nabízejí jedinci trpící chronickými páteřními potížemi a bolestmi, které navazují jak na neúspěšnou konzervativní, tak chirurgickou léčbu. Je však třeba poukázat na to, že Bruce et al. neprokázali statisticky významné rozdíly v rozvoj pooperační bolesti nastupujících u pacientů prodávajících různorodé chirurgické zákroky (2).

Neurologové, neurochirurgové a algologové se totiž stále častěji setkávají s rychle rostoucí skupinou pacientů, kteří uvádějí, že po neurochirurgické či spondylochirurgické operaci páteře či meziobratlových plotének, jejichž indikací bývá nejčastěji iritačně zánikový kořenový syndrom kompresivního původu, se jejich zdravotní stav a zejména různorodé, špatně snášené bolesti postupně zhoršují (3). Zdá se, že pro stanovení očekávaného rozvoje „selhání operace páteře“ platí obdobný vztah, jaký byl podle údajů ÚZISu prokázán při průkazné vyšší incidenci a prevalenci chorob pohybového a opěrného ústrojí v regionech s vyšší nezaměstnaností a nižší příjmovou hladinou. Je zřejmé, že v České republice přibývá jedinců, kteří se pro stesky na chronické pooperační potíže, které jsou nakonec považovány za důsledek

doc. MUDr. Martin Bojar, CSc.  
Neurologická klinika dospělých 2. LF UK a FNM  
150 05 Praha 5, V Úvalu 84  
fax: +420 224 436 801, e-mail: martin.bojar@lfmotol.cuni.cz

buď chybné indikace, nebo neúspěšné operace, stávají chronickými pacienty center bolesti. Nebo se promění jak bez operace, nebo po operaci v uchazeče o přiznání invalidního důchodu. Riziko „selhání operace“ či rozvoje toxicko-metabolicko neuropatie po operaci a komplexní léčbě nádoru není zanedbatelné. Často se totiž nedoceňují psychosociální či další rizikové psychosociální faktory jako možná kontraindikace operačního řešení. Dříve či později totiž tito pacienti dospívají pro úporné bolesti „od páteře“, zpravidla však pro depresi a špatnou kvalitu života při dlouhodobé pracovní neschopnosti k přiznání zprvu částečného, někdy i plného invalidního důchodu. Mezi touto početnou skupinou „vertebrogenických“ pacientů jsou zastoupeny hojně, podle zkušeností komentátora nepochybně disproportionálně ženy, vykonávající zpravidla manuální, nekvalifikovaná zaměstnání, nacházející se v tíživé osobní situaci, nebo práci „marně“ hledající a registrované na Úřadu práce. Překvapující je, že ve skupině dotázaných žen po prodělané mastektomii se takovéto kandidátky v hojnějším počtu zřejmě nevyskytovaly, přičemž však není vyloučeno, že ženy, u nichž se jednalo o snesení prsu pro potvrzené maligní onemocnění, se neocitnou pod tak silným sociálním a posudkovým tlakem jako ženy trpící recidivujícími „banálními“ bolestmi zad, následky operací páteře. U této skupiny onemocnění se běžně připouští psychosomatická komponenta a jsou zvažovány ekonomicko-sociální motivační důvody, které mohou podmiňovat relativně vysoké procento invalidních důchodů přiznaných pro chronické bolesti při onemocnění pohybového aparátu nebo majících původ v „selhání operace páteře“.

Překvapivý výsledek však může mít skutečně do značné míry původ ve způsobu, jakým byly vybírány pacientky, dále též ve složení skupiny a věkově sociálních faktorech, o nichž se zčásti zmiňují autoři v diskuzi.

#### LITERATURA

1. **Stevens, P. E., Dibble, S. L., Miaskowski, C.:** Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experiences. 1995, 61, s. 61-68.
2. **Bruce, J., Poobalan, A. S., Smith, W. C., Chambers, W. A.:** Quantitative assessment of chronic postsurgical pain using the McGill Pain Questionnaire. Cline J. Pain, 2004, 20, s. 70-75.
3. **Carpenter, J. S., Sloan, P., Andrykowski, M. A. et al.:** Risk factors for pain after mastectomy/lumpectomy. Cancer Pract., 1999, 7, s. 66-70.

### Lobotomie jako ultimum refugium

Kniha *The Lobotomist*, jejímž autorem je novinář Jack El-Hai, se věnuje historii lobotomie, neboli leukotomie a jejímu největšímu zastánci a propagátorovi Freemanovi.

Lobotomie byla navržena v roce 1935 portugalským neurologem Egasem Monizem. Metoda spočívala v chirurgickém přerušení nervových vláken vedoucích z frontálního laloku do dalších částí mozku. Zpočátku se používala u závažných depresí, později u schizofreniků trpících agitovaností a paranoidními bludy. Lékaři věřili, že choroba je vyvolána chybnými nervovými spojeními, a proto doufali, že přerušením těchto spojení pomocí lobotomie s následnou spontánní novotvorbou jiných spojení, dojde ke zlepšení stavu a k submisivitě pacienta. V roce 1937 zveřejnil Freeman údaje o svých 20 pacientech, kteří se podrobili lobotomii. Studie vzbudila velmi rozporné reakce. Část lékařské veřejnosti ji akceptovala, u druhé části vyvolala rozhořčení a odsouzení lobotomie jako brutální a škodlivé metody. Pozici odpůrců lobotomie posílil i případ mírně mentálně retardované sestry J. F. Kennedyho, Rosemary Kennedy, z roku 1941. U ní

došlo k prudkému zhoršení kognitivních funkcí po výkonu. Lobotomie vstoupila i do historie literatury a filmu. V roce 1962 napsal Ken Kesey román „Přelet nad kukaččím hnízdem“, jenž byl později zfilmován. V románu byl rebelující hrdina podroben lobotomii, po níž upadl do katatonického stavu. Pohled na lobotomii byl tedy velmi kontroverzní. Kontroverzní byl i pohled na její propagátory. V roce 1949 byl Moniz oceněn Nobelovou cenou za fyziologii za objevení této léčebné procedury a Freeman sám byl vášnivým zastáncem metody. Ovšem některé jeho přístupy byly velmi diskutabilní. Šlo například o teatralnost, s jejíž pomocí popularizoval lobotomii. Vážnější byl fakt, že Freeman nepublikoval žádné klinické studie, a proto je obtížné interpretovat výsledky jeho práce. Jako doklad úspěchů využíval i děkovných dopisů, tedy ve vědecké práci nástroj poněkud pochybný. Velmi diskutabilní jsou Freemanova rozhodnutí provádět lobotomie u pacientů bez jejich souhlasu a též okolnosti, za nichž výkony realizoval. Počátkem 60. let minulého století provedl lobotomii u mladého chlapce, který trpěl pouze úzkostnými stavy. Jindy provedl výkon u agitovaného pacienta dokonce v motorestu za asistence policie. Tyto skutečnosti vedly některé Freemanovy odpůrce,

že jej srovnávali s doktorem Mengelem. S odstupem několika desetiletí se věc již nezdá tak ostře vyhraněná.

Autor knihy po zevrubném prozkoumání Freemanovy práce a jeho přednášek dochází k závěru, že i když pozdější Freemanovy excesy zřejmě přesahovaly rámec lékařské etiky, jeho ranou práci je třeba chápat jako průkopnickou. U části pacientů se stav pacienta prokazatelně zlepšil. Je nutno chápat, že lobotomie byla dobová záležitost, kdy tehdejší diagnostika a léčebné možnosti psychiatrie byly před érou neuroleptik velice skromné. Autor článku navíc připomíná, že i některé novější průkopnické metody, jako jsou radikální výkony v onkochirurgii, implantace umělého srdce a prvotní orgánové transplantace, mohou vyvolat podobné protichůdné názory na jejich etickou hodnotu, jako tomu bylo v dobách lobotomie.

#### Literatura:

**Lerner, B. H.:** Last-Ditch Medical Therapy – Revisiting Lobotomy. N. Engl. J. Med., 2005, 353, s. 119-121.

O. Louthan

KAZUISTIKA

## Perkutánní sakroplastika v léčbě insuficientní fraktury křížové kosti

Ryška P., <sup>1</sup>Málek V., Renc O., <sup>1</sup>Řehák S., <sup>2</sup>Hrubešová J.

*Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové*

<sup>1</sup>*Neurochirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové*

<sup>2</sup>*Klinika anesteziologie a resuscitace LF UK a FN, Hradec Králové*

### SOUHRN

Stresová (insuficientní) fraktura křížové kosti je výrazně bolestivé onemocnění, jehož léčba je diskutována a není jednodušná. Fraktura postihuje převážně starší ženy s osteoporózou. V klinickém nálezů dominuje výrazná bolestivost v oblasti sacra, která při konzervativní terapii může přetrvávat dlouhou dobu a vést k postupné imobilizaci pacientů se spojenou komorbiditou. Neurologický deficit je přítomen u 2 % pacientů. Autoři prezentují souhrn výsledků publikovaných prací a demonstřují vlastní případ ošetřený pomocí perkutánní sakroplastiky.

**Klíčová slova:** perkutánní sakroplastika, insuficientní fraktura, sakrum, PMMA cement.

### SUMMARY

*Ryška P., Málek V., Renc O. et al.: Percutaneous Sacroplasty in Sacral Insufficiency Fracture Treatment*

Stress (insufficient) sacral bone fracture is a seriously painful disease with discussed and disunited therapy. Older women suffering from osteoporosis create the main group in which this fracture occurs. Clinically, serious pain in sacral area is the most common symptom. This pain may last for a long time when treated conservatively and it can lead to patient's immobilization with related comorbidity. In 2% of patients, neurological complications can be observed. Authors present summary of published studies and demonstrate an own case treated using percutaneous sacroplasty.

**Key words:** percutaneous sacroplasty, insufficiency fracture, sacral area, PMMA cement.

Ry.

*Čas. Lék. čes, 2006, 145, pp. 215–217.*

**I**nsuficientní fraktura sacra (IFS) je vzácné onemocnění, často spojené s výraznou bolestivostí, která imobilizuje pacienta na delší dobu a může vést ke komorbiditě. Maximum výskytu je u žen starších 60 let (1). Zlomenina může vzniknout při jen minimálním traumatu, námaze nebo spontánně. V diagnostice IFS většinou selhává klasická skiografie. Jako nejvhodnější metoda se ukazuje vyšetření magnetickou rezonancí či scintigrafií, kde prokážeme edém kosti podél lomné linie, která může být velmi drobná (2–4). Neexistuje jednotný léčebný postup, u naprosté většiny pacientů je postup konzervativní s klidem na lůžku a současnou analgetickou terapií, která je v naprosté většině případů dlouhodobá. Incidence neurologických komplikací je kolem 2 % (5).

### KAZUISTIKA

Devětapadesátiletá pacientka s osteoporózou, diagnostikovanou pomocí kostní denzitometrie, prodělala porotickou kompresivní frakturu pátého bederního obratle, která byla ošetřena pomocí bipedikulární vertebroplastiky v říjnu 2004. Pacientka byla po vertebroplastice zcela bez bolesti či jiných obtíží. V květnu 2005 při úklidu bytu po malování pocítila krutou bolest v oblasti křížové kosti, která nereagovala na běžnou analgetickou terapii, pád nejuje. Provedena magnetická rezonance (MR)

bederní páteře v červnu 2005 neprokazující komplikace vertebroplastiky či nové fraktury. Retrospektivní analýza snímků po příchodu pacientky na naši ambulanci v září 2005 prokázala suspekci na edém horní poloviny křížové kosti. Proto byla doplněna ještě vyšetření křížové kosti na MR a na výpočetní tomografii (CT), která naši suspekci na stresovou frakturu potvrdila. Na vyšetření CT byly patrné lomné linie probíhající mediálně od SI skloubení v pars lateralis křížové kosti s okolní kondenzací (obr. 1). Jedna z drobných linií vlevo zasahovala do prvního křížového foramina. Provedená MR prokázala edém křížové kosti lokalizovaný do horní části pars lateralis.

### Operační technika

Ošetření bylo provedeno pod CT kontrolou na přístroji Sensation 6 (Siemens, Erlangen, Německo). Výkon jsme provedli v analgosedaci frakcionovaným podáním 2,5 mg dormica intravenózně (i.v.) infuzí a v lokální anestezii 10 ml 0,5% marcainu. Pacientka byla během celého výkonu v pronační poloze. Poté jsme na CT pomocí RTG kontrastních značek vybrali vhodnou trajektorii vpádu jehly do oblasti laterální části křížové kosti. Údery kladivem jsme zavedli dvě široké plnicí jehly, směr jehel byl od vstupu mediálně a mírně kaudálně. Polymetylmakrylátový (PMMA) cement jsme podávali v celkovém množství 5 ml. Vlastní podání cementu jsme kontrolovali na CT.



**Obr. 1.** CT křížové kosti před výkonem

Oboustranně je patrná kondenzace pars lateralis křížové kosti s liniemi lomu mediálně od SI skloubení.



**Obr. 2.** Zavedení plnicích jehel do laterální části křížové kosti

Přístup byl oboustranný, mediálně od SI štěrbin a mírně kaudálně (obr. 2). Vzhledem k rozložení edému jen do horní části křížové kosti jsme považovali za dostačující provést výkon pouze z horního přístupu. Po výkonu byly rány sterilně kryty a pacientka ležela 4 hodiny v klidu na zádech na lůžku. Čtyři dny po výkonu byla v klinicky dobrém stavu propuštěna domů.

### VÝSLEDKY

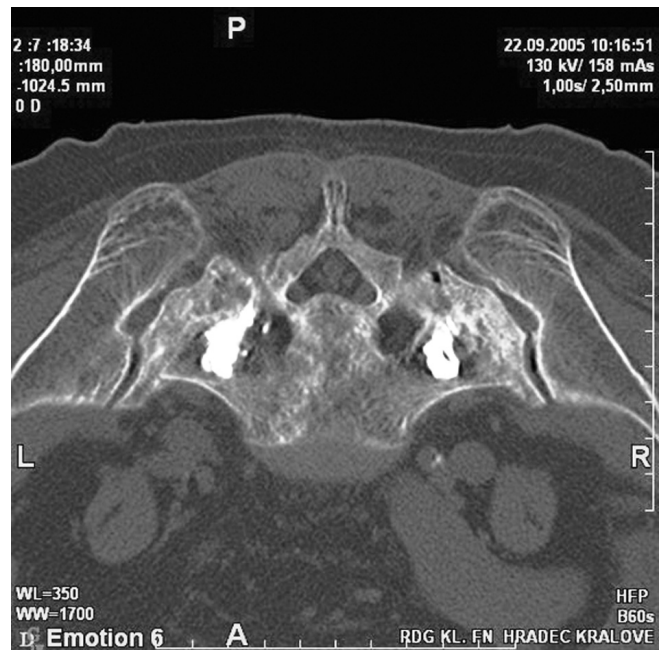
Technicky se výkon zdařil oboustranně s následným podáním 5 ml PMMA cementu.

Výkon byl komplikován malým únikem cementu do prvního sakrálního foramina vlevo (obr. 3), který byl provázený bolestmi v dermatomu S1, a minimálně i do měkkých tkání dorzálně od křížové kosti. Bolesti odezněly při současném podání 3x4 mg dexametazonu i.v. do 24 hodin a poté se již neobjevily. Pacientka udává promptní zlepšení statických bolestí křížové kosti s ústupem bolesti, kterou jsme hodnotili pomocí visual analog scale (VAS před výkonem 9/10, 4 dny po výkonu 3/10, 1 týden po výkonu 0/10). Jiné komplikace jsme nezaznamenali. Celkově výkon trval 60 minut.

### DISKUZE

#### Operační technika

Perkutánní sakroplastika pod CT kontrolou byla v nám dostupné literatuře popsána pouze v několika případech (6–8). Dle naší zkušenosti se domníváme, že pro zavedení jehel do křížové kosti je ideální zobrazení v axiální rovině s přesnou vizualizací foramin křížové kosti v rovině trajektorie plnicí jehly. Ze skioskopických metod nám toto umožňuje pouze třidimenzionální (3D) rotační angiografie. S výhodou při inzerci jehly je použití CT skioskopie. Pro vlastní plnění cementu by bylo nejvhodnější plnění provést v 3D rotační angiografii. Toto technické vybavení však nemáme na našem pracovišti k dispozici.



**Obr. 3.** Stav po oboustranné sakroplastice

Vlevo je patrný minimální únik cementu do prvního křížového foramina. Jinak dobrá distribuce cementu.

#### Etiologie

Nejčastější příčinou je primární (senilní) osteoporóza skeletu spojená i s demineralizací křížové kosti. Mezi další příčiny patří sekundární osteoporóza při kortikoidní terapii, revmatoidní artritida a velmi důležitá je i znalost případné radioterapie dané oblasti, která může být jedním z vyvolávajících momentů (9).

V našem případě byla příčinou primární osteoporóza v kombinaci s větší fyzickou zátěží při úklidu domácnosti. Rozsáhlá metaanalýza Finielse (1), ve které bylo zahrnuto 508 pacientů, prokázala, že maximum výskytu je u žen nad 60 let, trauma bylo v anamnéze jen u třetiny pacientů. V další menší sestavě (3) bylo trauma pouze u jedné pacientky z deseti.



### Klinický obraz a diagnostika

Klinicky se IFS projevuje lokální bolestivostí sakra, kyčelního kloubu a oblasti SI štěrbin, méně často se může projevit radikulární bolestí, sfinkterovými obtížemi či neurologickým deficitem (1, 10). Neurologický deficit se vyskytuje u 2 % fraktur (5). Diagnostika je zejména na zobrazovacích metodách. Prostý skiagram pánve je ve většině případů bez patologického nálezu, v některých případech prokážeme koincidentální zlomeninu ramének kosti stydké. Velmi výhodná se jeví kostní scintigrafie, kde se pro IFS popisuje charakteristický obraz písmene „H“ na sakru (1, 4, 7). Provedená CT prokáže nejčastěji počínající sklerotizaci v oblasti křížové kosti, případně linii lomu probíhající nejčastěji mediálně od SI skloubení. CT vyšetření však neprokáže edém kosti. V současnosti asi nejlepší metodou pro případnou diagnostiku je MR. Vyšetření je nutno provádět vždy v T1 a T2 sekvencích doplněných o sekvenci STIR či T2 sekvenci s potlačeným signálem tuku. V diferenciální diagnostice je nutno pomýšlet i na možnost tumorózní expanze či zánětu (sacroileitis).

U naší nemocné jsme k diagnostice využili vyšetření pomocí CT i MR. Za výhodu CT považujeme možnost zobrazení i drobné linie lomu zasahující do oblasti foramen a případné kondenzace v oblasti křížové kosti. Výhodou magnetické rezonance je dobré zobrazení edému křížové kosti, který nás může upozornit na případnou CT okultní lomnou linii. Jako nejvhodnější pro vlastní provedení sakroplastiky bychom považovali využití jak CT (pro vlastní přesnou lokalizaci jehel) (11), tak 3D rotační angiografii pro vlastní plnění cementu.

### Terapie

Většina pacientů s prokázanou IFS je léčena konzervativně klidem na lůžku a analgetiky. K případné chirurgické léčbě jsou indikováni pacienti s progredujícím neurologickým nálezem a velkou dislokací (12). U perzistujících bolestí by měla být metodou volby perkutánní sakroplastika, zkouší se i možné využití modifikované kyfoplastiky (13), kdy k vlastnímu řízení výkonu byla použita neuronavigace.

### Komplikace

Celková frekvence publikovaných komplikací byla 33 % (7) až 66 % (6).

U naší pacientky byl únik cementu do prvního křížového foramina podmíněný z větší části drobnou linií lomu zasahující do tohoto foramina. Únik do foramina nebyl zatím v nám dostupné literatuře popsán. Symptomatika odezněla do 24 hodin od výkonu při současné kortikoterapii. Poté má pacientka již výrazné snížení statické bolestivosti sacra. Únik cementu do měkkých tkání byl popsán i v práci Pommersheima (6), v minimálním množství nemá klinické dopady. Nesetkali jsme se s únikem cementu do SI skloubení, tento byl popsán v sestavách Butlerové i Pommersheima u 33 % pacientů (6, 7). Nepozorovali jsme únik cementu do žilního systému. Z hlediska možných úniků cementu považujeme za naprosto nezbytné dokonalé kontinuální zobrazení během vlastního plnění cementu, toto zobrazení je limitované vzhledem k odlišné anatomii křížové kosti oproti obratlům hrudní a bederní páteře, kde je pro terapii fraktur využívána vertebroplastika. Jako nejvhodnější metoda se jeví nejspíše kombinace CT (pro

přesné zavedení plnicí jehly) a 3D rotační angiografie (pro vlastní plnění).

### ZÁVĚR

Insuficientní fraktura křížové kosti u starších pacientů je vzácná a diagnosticky často opomíjená možnost bolestí zad u starších pacientů, která vede k jejich dlouhodobě trvajícím obtížím. Perkutánní sakroplastika je intervenční výkon, který vede k okamžitému ústupu bolestí u pacienta a představuje tak atraktivní alternativu konzervativní terapie.

### Zkratky

CT	– výpočetní tomografie
IFS	– insuficientní fraktura sakra
MR	– magnetická rezonance
PMMA	– polymethylmetakrylátový
SI	– sakroiliakální

### LITERATURA

1. **Finiels, H., Finiels, P. J., Jacquot, J. M., Strubel, D.:** Fractures of the sacrum caused by bone insufficiency. Meta analysis 508 causes. *Presse Med*, 1997, 33, s. 1568-1573.
2. **Peh, W. C., Khong, P. L., Yin, Y. et al.:** Imaging of pelvic insufficiency fractures. *Radiographics*, 1996, 16, s. 335-348.
3. **Dasgupta, B., Shah, N., Brown, H. et al.:** Sacral insufficiency fractures: an unsuspected cause of low back pain. *Br. J. Rheumatol.*, 1998, 37, s. 789-793.
4. **De Smet, A. A., Neff, J. R.:** Pubic and sacral insufficiency fractures: clinical course and radiologic findings. *Am. J. Roentgenol.*, 1985, 145, s. 301-306.
5. **Finiels, P. J., Finiels, H., Strubel, D., Jacquot, J. M.:** Spontaneous osteoporotic fractures of the sacrum causing neurological damage. Report of three cases. *J. Neurosurg.*, 2002, 97, s. 380-385.
6. **Pommersheim, W., Huang-Hellinger, F., Baker, M., Morris, P.:** Sacroplasty: A treatment for sacral insufficiency fractures. *Am. J. Neurodiol.*, 2003, 24, s. 1003-1007.
7. **Butler, C. L., Given, C. A., Michel, S. J., Tibbs, P. A.:** Percutaneous sacroplasty for the treatment of sacral insufficiency fractures. *Am. J. Roentgenol.*, 2005, 184, s. 1956-1959.
8. **Garant, M.:** Sacroplasty: A new treatment for sacral insufficiency fracture. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2002, 13, s. 1256-1267.
9. **Blomlie, V., Lien, H. H., Iversen, T. et al.:** Radiation – induced insufficiency fractures of the sacrum – evaluation with MR imaging. *Radiology*, 1993, 188, s. 241-244.
10. **Weber, M., Hasler, P., Gerber, H.:** Insufficiency fracture of the sacrum – twenty cases and review. of the literature. *Spine*, 1993, 16, s. 2507-2512.
11. **Brook, A. L., Mirsky, D. M., Bello, J. A.:** Computerized tomography guided sacroplasty: a practical treatment for sacral insufficiency fracture: care report. *Spine*, 2005, 30, s. 450-454.
12. **Khanna, A. J., Kebaish, K. M., Ozdemir, H. M. et al.:** Sacral insufficiency fracture surgically treated by fibular allograft. *J. Spinal. Disord. Tech.*, 2004, 17, s. 167-173.
13. **Deen, H. G., Nottmeier, E. W.:** Ballon kyfoplasty for treatment of sacral insufficiency fractures. Report of three cases. *Neurosurg. Focus*, 2005, 18, s. 7.

## KOMENTÁŘ

## K článku autorů Ryška P., Málek V., Renc O., Řehák S., Hrubešová J. „Perkutánní sakroplastika v léčbě insuficientní fraktury křížové kosti“

Předložená publikace se zabývá dvěma postupně narůstajícími medicínálními problémy naší populace. Obě vyplývají z postupně se zvyšujícího průměrného věku člověka, a tedy i logickým nárůstem komplikujících onemocnění, jejichž četnost právě s postupujícím věkem narůstá. Druhým problémem je ne zcela správný způsob života, který je charakterizován snížením podílu aktivního pohybu a zvyšováním statické zátěže opory pohybového aparátu, skeletu.

Problematika diagnostiky a léčby klasických poruch skeletu vzniklých na podkladě traumatu je velice rozsáhlá, stejně jako práce poukazující na diagnostiku a léčení tzv. patologických zlomenin. Skupina stresových (spontánních) zlomenin je charakterizována porušením kontinuity skeletu chronickým přetížením, bez zjevného úrazového mechanismu. Vzhledem k charakteru kostní tkáně u zlomenin křížové kosti, výrazné kostní poróze, by je bylo též možné zařadit do skupiny zlomenin patologických.

Obtíže charakterizované postupně narůstajícími bolestmi v oblasti křížové kosti či dolní bederní páteře postihují ve stále větším počtu celou naši populaci. Někdy bývají i lékaři bagatelizovány, aniž by se hledala skutečná příčina jejich vzniku a zároveň se mohlo začít s adekvátní příčinnou léčbou.

Předložená práce ukazuje jednu z možných příčin obtíží v oblasti křížové a zároveň upozorňuje na diagnostické i léčebné obtíže. Prokázat stresovou zlomeninu křížové kosti je komplikované hned z několika důvodů. Nejprve na ni musíme myslet, provést řadu poměrně nákladných paraklinických vyšetření a poté indikovat ten nejvhodnější způsob léčby. Při výběru je nutné souhlasit s autory článku, že daleko nejčastějším je neoperativní postup léčby. Navrhovaný operační postup se zaváděním cementu výplní tkání je atraktivní, ale vykazuje i značné procento komplikací. Při operační léčbě byly navrhovány i jiné postupy, spongioplastika, prostá osteosyntéza šrouby za CT navigace apod. Ani tyto postupy však nesplnily původní očekávání ve smyslu pevné stabilizace a dobrého prohojení kostní tkáně.

Domnívám se, že autory předložená publikace o zkušenostech s operačním léčením spontánních zlomenin křížové kosti nesplňuje pouze úkol předvést atraktivní způsob léčení tohoto onemocnění, ale především upozorňuje na jeho výskyt, možnosti diagnostiky i léčení, současně i informuje širokou lékařskou veřejnost o možné příčině jedné z nejčastějších obtíží pokročilejšího věku, tedy bolestech v sakroiliákální oblasti.

Předloženou práci lze hodnotit velmi pozitivně.

prof. MUDr. Miroslav Zeman, DrSc.  
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN  
128 00 Praha 2, U Nemocnice 2  
fax: +420 224 918 642, e-mail: miroslav.zeman.1@lf1.cuni.cz

Neurosonologická sekce České neurologické společnosti ČLS JEP  
a Neurologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého  
a Fakultní nemocnice v Olomouci pořádají

ve dnech 4.–6. května 2006 v Olomouci

### 6. NEUROSONOLOGICKÉ DNY

Součástí konference budou i výukové kurzy:

- Ultrazvukové hodnocení patologických nálezů na karotidách
- Transkraniální barevně kódovaná sonografie – vaskulární patologie v barevném kódování
- Transkraniální sonografie – vyšetření substantia nigra u Parkinsonovy choroby v B-módu

*Bližší informace včetně pokynů k aktivní i pasivní účasti naleznete na [www.neurosono.upol.cz](http://www.neurosono.upol.cz)*

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

## Pivo a rakovina – nová zjištění

Nešpor K., <sup>1</sup>Csémy L.  
*Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha*  
<sup>1</sup>*Psychiatrické centrum Praha*

V předchozí informaci (1) jsme poukázali na skutečnosti, že Česká republika patří k zemím s nejvyšším výskytem rakoviny tlustého střeva a konečníku a zároveň má nejvyšší spotřebu piva na jednoho obyvatele na světě. Uvedli jsme také odkazy z odborné literatury, které svědčí pro kauzální souvislost mezi těmito dvěma skutečnostmi. Tato práce vzbudila pozornost v populárním tisku, ovšem některé reakce byly i pochybovačné. Nedávno se objevila práce (2), která přináší velmi přesvědčivá data.

Pracovníci dánských pivovarů mají od roku 1898 právo na 6 lahví po 0,33 litru piva za den (tj. necelé 2 litry). Autoři se zaměřili na pracovníky, kteří pracovali v pivovarech nejméně 6 měsíců mezi lety 1939 až 1963. Pak se podle zdravotních registrů zjišťoval výskyt rakoviny u těchto pracovníků v letech 1943 až 1999. Výskyt

rakoviny u pracovníků pivovarů byl signifikantně vyšší než ve srovnatelné populaci. Autoři uvedené vysvětlují nejen účinkem alkoholu, ale i obsahem kancerogenního nitrosaminu. Rakovina se vyskytovala častěji v dutině ústní, v trávicím systému, v respiračním systému, v močovém systému, v tlustém střevě a v konečníku.

### LITERATURA

1. Nešpor, K., Dientstbier, Z., Csémy, L., Zima, T.: Pivo a rakovina tlustého střeva a konečníku. Čes. a Slov. Psychiat., 2004, 100, s. 247.
2. Thygesen, L. C., Albertsen, K., Johansen, C., Gronbaek, M.: Cancer incidence among Danish brewery workers. Int. J. Cancer, 2005, 116, s. 774-778.

MUDr. Karel Nešpor, CSc.  
 181 02 Praha 8, Ústavní 91  
 fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz  
 internet: www.plbohnice.cz/nespor, www.muweb.cz/veda/nespor

### Ptačí chřipka a pandemie – potřeby a možnosti výzkumu

Pandemie ptačí chřipky zasáhla lidstvo jako povodeň. Rychle a explozivně vzrostla, prolétla lidskou populací a stáhla se, zanechavši závažné škody. Nemohla být zastavena, ale rychle kulminovala a pak vymizela skoro tak rychle, jak přišla. Akutní průběh lidských onemocnění ptačí chřipkou A (H5N1) v Asii je velmi varující. Poskytla však lidstvu čas, aby se připravilo na další či podobné pandemie. Člověk by neměl tento čas promarnit, zatímco bouře nabírá nové, možná i mohutnější síly.

Laboratorní a epidemiologické studie poskytly informace, že virus H5N1 se stal u drůbeže více patogenním a šíří se mezi savčí hostitele. V roce 2004 H5N1 způsobil 44 lidských případů ptačí chřipky a způsobil 32 úmrtí. U této epidemie byly šokující dva aspekty: jednak převažují

cí výskyt u dříve zdravých dětí a mládeže a jednak vysoká úmrtnost. Rizikovou skupinou byli obyvatelé asijských zemědělských oblastí, žijící v blízkosti velkého množství hospodářsky chované drůbeže. Popisovaná infekce splňovala všechny předpoklady pro to, aby se stala pandemií s výjimkou jediné – genetických změn viru nutných k tomu, aby byl umožněn efektivní mezilidský přenos. Epidemie se pandemií nestala, ale vysílala lidstvu velmi vážné, bezprecedentní varování.

Hrozba ukázala, že je nezbytně nutné získat další informace o zákonitostech podobných potenciálních pandemií. Již provedené výzkumy kmene H5N1 ukázaly sílu molekulární epidemiologie v jejich schopnostech monitorovat vznik a další vývoj epidemie. Je třeba urychleně získat další informace o těchto epidemiích v těchto okruzích: možnosti nemocniční léčby, klinický výzkum imunogenecity vakcín na pan-

demickou formu chřipky, včasná intervence zaměřená na zpomalení šíření pandemických virů a dále role ptáků a dalších zvířat v epidemiologii virů chřipky s pandemickým potenciálem a hodnocení rizika.

Virus ptačí chřipky H5N1 byl izolován z prasat chovaných na farmách v jižní Číně a také domácí kachny vylučují virus v jeho velmi patogenní formě. Domácí kachny jsou zřejmě z jedním tichých, nenápadných rezervoárů nemoci, ale není jisté, jestli se infekce udržuje jen u těchto kachen anebo jestli je třeba další drůbeže k tomu, aby se rezervoár udržoval.

### Literatura:

Stöhr, K.: Avian Influenza and Pandemics – Research Needs and Opportunities. N. Engl. J. Med., 2005, 352, s. 405-407.

O. Louthan

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

# Myšlenky a dílo prof. MUDr. Vladimíra Vondráčka, DrSc. ve vztahu k vývoji současné psychiatrie

Zvolský P.

Psychiatrická klinika I. LF UK a VFN, Praha

**J**e otázkou, zda do dnešní doby, zahlcené přívalem nových informací, ještě přísluší úvahy nad činností jedinců, kteří odešli a kteří nezanechali svým dílem stopu, řekl bych nobelovských rozměrů, ale můžeme je pamatovat spíše v celém integrovaném kontextu a originalitě jejich osobnosti a zaměření díla, jež ovlivnilo určitou část vědy nebo osudů oboru.

Převažuje jistě orientace na současnost, ale přesto se domnívám, že zamyšlení nad naší minulostí, ať již osobní, nebo odbornou není vždy zbytečné.

Osobnost prof. Vondráčka v rámci české psychiatrie a medicíny k nim jistě patří. Dobou svého narození (1895) i svým rodinným zázemím patří Vondráček ještě do doby viktoriánské a myslím, že některé viktoriánské hodnoty zastával celý život, i když mu nebránily v přizpůsobení se bouřlivým změnám, jež prodělaly společenské názory a ideologie v minulém století.

Narodil se v pražské měšťanské, dobře situované rodině a jako mnoho členů těchto vrstev v našem prostředí se stal prvním vysokoškolsky vzdělaným členem takové rodiny. Jeho osobnost byla formována rannou ztrátou matky. Byl vychován chůvou a jedinou tetou, která vedla otcovu domácnost a kterou měl rád, ale ta umírá ještě v jeho dětském věku, a dále převažuje v jeho okolí hlavně jen vážný mužský element, se kterým je ve zdvořilém, leč poněkud distancovaném vztahu. Ve svých pamětech sám píše – „mezi mnou a otcem byla vlastně propast dvou generací – 46 let“. Mužská část příbuzenstva byla dosti četná a rozvětvená, zdá se však, že dosti podivínská. Otce Vondráček ztrácí v době gymnaziálních studií v 17 letech a jeho poručníkem se stává otcův bratranec, zámožný a též podivínský kožešník, pro kterého Vondráček, zřejmě oprávněně, nemá jediné dobré slovo – „měl v sobě cosi žabího“ – jako poručník se o majetek svěřence nestaral, a tak byl sirotek znamenitě okraden.

Zdá se mi poměrně nápadný živý popis všech spolužáků ze všech úrovní škol a zejména z gymnázia a z medicíny, jakož i jejich sympatické podání a zmínky o několika zjevně pevných celoživotních přátelstvích. Zdá se, že v době studia na gymnáziu se Vondráčkův život rozjasňuje, možná, že vztahy k okolí mohly vyvážit chmurné Vondráčkovo dětství a mládí. Celý život měl pak čilé společenské a prakticky systematické a programové spolkové kontakty a velmi živý zájem o podhoubí pověstí a klípků z pražské společnosti. Z traumatizujícího dětství a mládí Vondráček vystupuje jako vyzrálá osobnost, jezdí rád na koni, chodí cvičit k Hoyerovi a bez váhání se zapisuje na medicínu, o které tvrdí, že ji chtěl dělat od svých čtyř let, a kterou skutečně s úspěchem a s cílevědomým střídání zaměření i praxe možno říci zasvěcuje celý život a nikdy svého rozhodnutí nelituje.

Jistě však byl Vondráček nápadnou osobností, jak svým vzrůstem a vzhledem, tak prezentací své osobnosti, která přispěla

k jeho úspěchu jako legendárního přednášeče. Vondráček promoval po válce, ještě v rámci vojenské služby byl přeložen do Vojenské posádkové nemocnice na Karlově náměstí na neurologickou kliniku prof. Jana Janského, který byl jeho přednostou, stejně jako přednostou soudní psychiatrie. Pracoval na oddělení psychiatrie, vedeném dr. Zunou, brzy však – od ledna 1920 – nastoupil ke své radosti v „Novém domě“ u prof. Heverocha v pražském Ústavu pro choromyslné. Poměrně brzy si uvědomil, že potřebuje prohloubit i jako psychiatr své vzdělání v interně a již v květnu 1920 nastoupil jako externista na I. interní klinice prof. Ladislava Syllaby.

Na konci první části jeho vzpomínek zdůrazňuje, že psychiatrie zůstala nadále jeho láskou, zvláště „malá psychiatrie“, obecná psychiatrie, část psychologie, „lékařská psychologie“, „psychiatrická psychologie“ a trochu filozofie.

Oficiálně je Vondráček považován za zakladatelskou osobnost psychiatrické sexuologie, lékařské psychologie, toxikologie a též dietologie (s prof. Prusíkem). Jeho rozsáhlé zájmy se odrazily v jeho akademické kariéře: 1933 – habilitace z farmakologie, 1938 – mimořádným profesorem farmakologie, 1939 – rozšíření venia docendi na lékařskou psychologii, 1948 – jmenování profesorem lékařské psychologie, 1958–1970 – přednosta Psychiatrické kliniky UK v Praze a až do konce života ředitel Výzkumné psychiatrické laboratoře při klinice.

Jak se odrazila jeho vyznání a rozmanitá zaměření a praxe ve Vondráčkově publikační činnosti během života? Uvedu jen jeho knižní monografie, které dobře souhrnně dokumentují jeho dílo a které je možno rozdělit přibližně do dvou skupin podle jeho oblíbených zaměření a témat:

- O příčinách nemocí (1)
- O klinickém významu vaziva a rozložení tuku (2)
- Otravy se zvláštním zřetelem k plynům, parám a látkám bojovým (4)
- Čtení o zdraví a nemocech (5)
- Klinická toxikologie: toxikologie léků, potravin, jedovatých živočichů, rostlin a jiných (15)
- Lékař vzpomíná (18)
- Lékař dále vzpomíná (19)
- Konec vzpomínání (20)
  
- Hysterie (6)
- Všeobecná psychiatrie: úvod do lékařské psychologie a všeobecné psychiatrie (7)
- Farmakologie duše (3)
- O těle, duši a duševní hygieně (8)

- Vnímání (9)
- Afekt vzteku (10)
- Lékařská psychologie a všeobecná psychiatrie (11)
- Lékařská psychologie (12)
- Speciální psychiatrie (13)
- Fantastické a magické z hlediska psychiatrie (14)
- Úvahy psychologicko-psychiatrické (16)
- Konání a jeho poruchy (17)

V rámci své, na naše poměry neobvykle pestré a rozmanité kariéry, se Vondráček habilitoval nejprve ve farmakologii. Stal se pak velmi známým, když vydal nejen pro odborníky, ale i pro kvalifikované laiky v roce 1935 knihu *Farmakologie duše*. Již tato prvá kniha nese rysy typické pro jeho psaní, náhlé odbočky, vynikající jeho polyhistorickými znalostmi nebo záblesky ironie nebo až trochu cynického sarkazmu a postřehy zvláštního úhlu nazírání.

V první kapitole píše Vondráček, že v každé farmakologii, psané podle působení farmak na orgánové systémy, nalezneme farmakologii nervstva, ale nikoli farmakologii duše. Pokusil se sebrati účinek farmak, pokud působí na duši. Poznamenává ihned, že slovem duše míní souhrn čtyř funkcí: 1. vnímání, 2. myšlení, 3. citění a 4. chtění. Slovem farmakon nerozumí jen lék, nýbrž každou látku reagující v živém organismu, tedy pokrm i nápoj. Farmaka působí na duši jednak přímo, chemicky, jednak nepřímo, psychologicky – tím Vondráček myslí, že působí vzhledem, vůní, chutí, hmatovým pocitem i zvukem. První oddíl knihy je věnován, abych tak řekl, vědeckému koníčku pana profesora, který ovšem bohatě odborně, publikáčně, vědecky a přednáškově využil. Obírá se v něm široce tím, že celý starověk a středověk věřil, že je možné působit farmakem na duši. Otvírá si tím cestu k podrobnému výčtu a popisu rituálního, náboženského a zejména čarodějnického užití farmak, hlavně ze skupiny solanaceí a s potěšením nás podrobně zasvěcuje do rituálů sabathu, černých mší a podobně.

Obsáhlou část knihy věnuje Vondráček toxikomaním, sklon k toxikomanii pokládá za vrozený, ovšem vymezuje jej jen insuficiencí vnitřního života, která hledá vhodné doplnění tohoto života. Nesetkají-li se takové typy v životě nikdy s příslušným „osobním“ farmakem, dožijí svůj život, aniž by se staly toxikomany. Probírá pak podrobně alkohol a alkoholismus s snad všechny tehdy známé toxikomanické látky. Pro nás je zajímavá kapitola o morfinu a opiu, kde prof. Vondráček seznamuje čtenáře s fakty, pro nás již většinou neznámými, od podrobného popisu výroby opia, od předpisů vaření, kde uvádí, kdy je třeba míchat železným a kdy dřevěným kopistem, až po výčet nejrůznějších druhů opia. Za nejjemnější je pokládán druh Chandoo, který je podrobován tří měsíční fermentaci plísňemi a získává tím zvláštní jemnou chuť. Nejlepší opium je indické, horší kvalitu má čínské a perské. Neobyčejně podrobně popisuje výrobu kuřáckého opia z opiových koulí a cituje obsáhlé pasáže z knihy Thomase de Quinceyho: Zpověď anglického požívače opia. Z lékařského hlediska chválí účinek opiové tinktury u depresí, kterou sám u svých pacientů používal. Popisy všech toxikomaní jsou neobyčejně podrobné a bylo by, myslím, zajímavé s nimi porovnat dnešní stav užívání a vyvolaných příznaků a pocitů.

Po kapitole věnované látkám, které v průběhu nahodilé otravy akutní nebo chronické působí psychické změny, se v další kapitole věnuje Vondráček farmakům, vhodným k experimentálnímu výzkumu psychopatologických stavů. Konstatuje, že pro psychiatrii by bylo výhodné, kdyby experimentálně dovedla vyvolat fenomény, respektive celé syndromy, se kterými se u nemocných setkáváme. Takové ideální farmakon by muselo vyvolat některý známý obraz psychózy nebo fenomén psychopatologický v dávce ne nebezpečné a jen pomíjivého účinku. I když takové farmakon ještě nemáme, přece byla objevena tři farmaka, která se mu blíží, a to harmin, mescalín a bulbocapnin. „Je to veliký zisk, že dvě vzdálené disciplíny,

farmakologie a psychiatrie si podaly ruce ke společné práci, z níž může vzejít mnoho pozitivního ...“ konstatuje tehdy Vondráček.

U mescalínu uvádí Vondráček zkušenosti našeho cestovatele A.V. Friče s peyotlem. Dále popisuje pokus Marinescův, který aplikoval 45letému malíři dávku 0,33 g mescalínu sulphurici, rozdělenou do 4 dávek v jedné hodině podrobně pak popsal jeho smyslové zážitky včetně maleb vizí a publikuje i obrazy vidin jeho létání. Za nejnadějnější považuje Vondráček bulbocapnin. Zde je zajímavá citace Hennera, který podával lidem 0,2–0,3 g bulbocapninu a pozoroval jejich zpomalení, akinézu, občasně jakoby katatonické rysy a zvláštní druh uklidnění – katelepsii. Henner pak podával bulbocapnin u obsesí a dobře se mu prý osvědčoval, Vondráček to opakoval, ale podobně dobré zkušenosti s ním neměl.

V této kapitole předstihuje Vondráček vývoj psychiatrického výzkumu a praxe o 20 až 30 let, kdy se objevilo experimentální i terapeutické používání LSD (etylamidu kyseliny lysergové), které jsme zažili. Pamatuji knihu doc. Jiřího Roubíčka o experimentálních psychózách, která mu zajistila habilitaci, a jeho práci s malířem Otou Janečkem, kterého nechal malovat pod vlivem LSD a tehdy uveřejnil o tom velmi úspěšný článek ve *Vesmíru*.

V posledních kapitolách knihy popisuje Vondráček tehdy běžné léky užívané v psychiatrii, kde dominuje skopolamin a nesčetné variace a kombinace barbiturátu a bromu. Není čas rozebírat dále ani stručně celé Vondráčkovy dílo v jeho rozmanitosti. Jen z přehledu monografií vidíme, že linie jeho zájmu je sice větvená, ale důsledná a kontinuální a věrně se drží jeho vytyčených zájmů, lékařské psychologie, obecné psychiatrie, farmakologie a sexuálních poruch. Přílišná mnohostrannost byla Vondráčkovi někdy vytýkána a jistě kontrastuje se stále se zužující specializací vědy. V tom směru nebyl Vondráček moderním vědcem, který by posunul obor vpřed v jedné oblasti, vědecky zachycené v množství impaktovaných publikací a právě proto nemohl zanechat Nobelovskou stopu. Byl představitelem generace výrazných individualit velkých kliniků a univerzitních pedagogů, jejichž vliv přesáhnul z konce monarchie a prvé republiky až do poválečné doby a působí ve vědomí jejich žáků dodnes. Dali solidní základy k budoucí integraci medicíny, která v kontrastu svých stále specializovanějších oborů se více a více koncepčně sjednocuje působením poznání molekulární biologie.

Jeho působení bylo násobeno nezapomenutelnými přednáškami, které po léta přednášel každoročně jako Vybrané kapitoly lékařské psychologie a které lákaly nejen mediky, ale i studenty ostatních fakult. Reflektujeme-li Vondráčkovy dílo v naší psychiatrii z dnešního hlediska, z dnešního stavu a vývoje psychiatrie a psychofarmakologie, jistě vyniká Vondráčkův farmakologický přístup a zdůraznění spolupráce farmakologie a psychiatrie, jak to naznačil v knize *Farmakologie duše*. V předstihu tušil význam drog pro experiment a studium psychopatologických fenoménů, i když nemohl mít představu o ohromném rozvoji psychofarmakologie, kterého se dožil a který plně akceptoval. Jistě v duchu klasické německé psychiatrie pečlivě pěstoval znalosti a definice obecné psychiatrie, jako základ zatím nikoli nozologické diagnózy poruch v psychiatrii, čímž v jistém smyslu předešel standardizační snahy diagnostických manuálů psychiatrie naší doby.

Proslov při posledním rozloučení s prof. Vondráčkem ukončil jeho nástupce prof. MUDr. Jan Dobiáš slovy: „Pane profesore nezapomene na Vás, protože jste nezapomenutelný.“

Nezapomněli jsme.

## LITERATURA

1. **Vondráček, V.:** O příčinách nemocí. Kdyně, Okresní sbor osvětový, 1923, 26 s.
2. **Vondráček, V.:** O klinickém významu vaziva a rozložení tuku. Praha, Spolek lékařů českých, 1926, 26 s. Thomayerova sbírka, sv. 139.

3. **Vondráček, V.:** Farmakologie duše. Praha, Lékařské knihkupectví a nakladatelství, 1935, 292 s.
4. **Vondráček, V.:** Otravy se zvláštním zřetelem k plynům, parám a látkám bojovým. Praha, Bursík a Kohout, 1935, 175 s.
5. **Vondráček, V.:** Čtení zdraví a nemocech. Praha, Mladá generace lékařů, 1941, 187 s.
6. **Vondráček, V.:** Hysterie. Praha, Spolek lékařů českých, 1944, 46 s. Thomayerova sbírka, sv. 221.
7. **Vondráček, V.:** Všeobecná psychiatrie: úvod do lékařské psychologie a všeobecné psychiatrie. Praha, Zdravotnické nakladatelství, 1945, 91 s.
8. **Vondráček, V.:** O těle, duši a duševní hygieně. Praha, Žikeš, 1948, 47 s. Knihy pro ženy, sv. 8.
9. **Vondráček, V.:** Vnímání. Zdravotnické nakladatelství, Praha, 1949, 321 s.
10. **Vondráček, V.:** Afekt vzteku. Praha, Zdravotnické nakladatelství, 1950, 19 s. Thomayerova sbírka přednášek a rozprav z oboru lékařského, sv. 272.
11. **Vondráček, V.:** Lékařská psychologie a všeobecná psychiatrie. 1. vyd. Praha, Státní pedagogické nakladatelství, 1959, 239 s.
12. **Vondráček, V.:** Lékařská psychologie. Praha, Státní zdravotnické nakladatelství, 1969, 187 s.
13. **Vondráček, V.:** Speciální psychiatrie. 4. vyd. Praha, Státní pedagogické nakladatelství, 1971, 313 s.
14. **Vondráček, V.:** Fantastické a magické z hlediska psychiatrie. 2. vyd. Praha, Avicenum, 1972, 472 s.
15. **Vondráček, V.:** Klinická toxikologie : toxikologie léků, potravin, jedovatých živočichů, rostlin a jiných. 5. přeprac.vyd. Praha, Avicenum, 1980, 820 s.
16. **Vondráček, V.:** Úvahy psychologicko - psychiatrické. 2.vyd. Praha, Avicenum, 1981, s. 225.
17. **Vondráček, V.:** Konání a jeho poruchy. Praha, Univerzita Kalova, 1982. 416 s.
18. **Vondráček, V.:** Lékař vzpomíná. Praha, Avicenum, 1973, 400 s.
19. **Vondráček, V.:** Lékař dále vzpomíná. Praha, Avicenum, 1978. 474 s.
20. **Vondráček, V.:** Konec vzpomínání. Praha, Avicenum, 1988, 328 s.

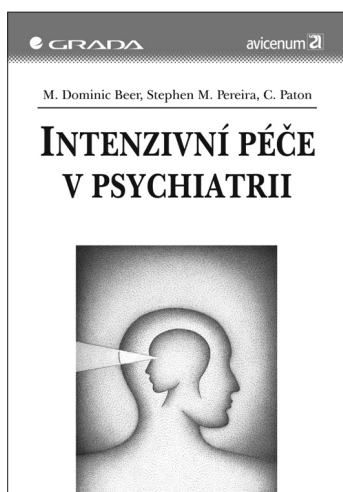
## VÝZVA REDAKCE

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

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

Děkujeme za porozumění a spolupráci.

*Redakční rada Časopisu lékařů českých*



## INTENZIVNÍ PÉČE V PSYCHIATRII

*Beer M. D., Pereira S. M., Paton C.*

Kniha anglických autorů podává komplexní pohled na systém psychiatrické intenzivní péče v zemích Spojeného království se zvláštním zřetelem zejména na její forenzní a etické aspekty. Jednotlivé části publikace se věnují terapeutickým intervencím, zhodnocením a zvládáním rizik, struktuře a vedení jednotek intenzivní psychiatrické péče. Podrobně jsou probírány otázky psychologického a psychofarmakologického přístupu k pacientům s akutně vzniklým neklidným chováním a otázky návazné dlouhodobé péče. Je diskutována účelnost postupů využívajících fyzické omezení nemocných. Publikace přináší též mnoho zajímavých podnětů, které mohou sloužit i jako podklady pro tvorbu národních standardů odborných postupů v této oblasti.

*Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 80-247-0363-7, 304 stran, cena 490 Kč.*

**Publikaci můžete objednat na adrese: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz**

**DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK**

## K článku M. Špály „Impakt faktor – dobrý sluha, ale špatný pán“

V roce 2005 oslavil impakt faktor od jeho první zmínky v časopise Science padesátiny. Impakt faktor při zjednodušeném pohledu je číslo, které přesně na tři desetinná místa rozliší dobrý výzkum od špatného, dobrého vědce od průměrného a dobrou instituci od špatné. To se bohužel někdy stává a je to špatně. Impakt faktor („činitel dopadu“) je výsledek statistických operací udávající, s jakou pravděpodobností bude publikace citována. Je to hodnota časopisu a nikoliv publikace či autora. Beze sporu však platí, že prestižní časopisy uveřejňují články vysoké úrovně, a proto jejich impakt je vysoký.

Míra citovanosti může být vztažena ke kvalitě článků, avšak při hlubším studiu zjistíme že řada prací (cca okolo 20 % článků) i v prestižních časopisů není citována. Můžeme si pak položit otázku, zda jsou to dobré práce?!

Impakt faktor se stává jednoduchým, kvantifikujícím údajem pro vědeckou produkci, průkaz vědeckého výkonu a v neposlední řadě parametr pro posuzování financování výzkumu.

Můžeme říci, že časopisy, respektive jejich editoři při určení oponentů a oponenti článků mají v rukou obrovskou moc – rozhodují nejen o uveřejnění článku. Nepřímo rozhodují o přidělení finančních prostředků od malých grantových projektů až po projekty rámcových programů EU. Rozhodují tak o dalším osudu autorů i vědeckých institucí.

Z hlediska posuzování vědecké činnosti IF nezohledňuje tvorbu monografií, které nejsou evaluovány, avšak jsou základním zdrojem informací o studované problematice a jsou také citovány avšak bez scientometrického přístupu. O učebnicích nemluvě.

Pokus o vytvoření českého citačního indexu je možná zajímavý, ale z mého pohledu trochu zbytečný. Může se jednat o snahu některých prokazovat kvalitu práce citovaností v českých časopisech, kde jsou někdy osobní zájmy a silné vazby k určitým ekonomickým subjektům. Lepší cestu vidím v zařazení prestižních českých časopisů do mezinárodních databází Scopus nebo Web of science. To je správný krok prokazující kvalitu časopisů a v nich publikujících autorů.

Objevují se nové další nástroje posuzování publikací a časopisů – citační denzita, citační poločas, koeficient příbuznosti, Erdősovo číslo (číslo E), index h a nová databáze Scopus s přibližně o 30 % větším počtem časopisů než Web of science. Každá vědní disciplína včetně scientometrie se rozvíjí a používá další nástroje. Ovšem většinou opět tyto nástroje pracují se sofistikovanými matematickými respektive statistickými postupy.

Jeden z trendů, který se objevuje v Evropě při posuzování pracovišť, je posouzení panelem expertů než zjednodušený pohled na čísla. Experti mohou posoudit vztah impakt faktorů v daném vědním oboru a také tvorbu monografií vydaných v třeba v prestižních zahraničních nakladatelstvích. Expertní posuzování se začíná objevovat i u nás při evaluačních návštěvách v rámci univerzit, ústavů akademie věd, při akreditačním řízení apod.

Vědecká práce a její posouzení přece není jen impakt faktor, i když si myslím, že je to důležitý ukazatel, ale také další parametry, jako je výchova postgraduálních studentů, tvorba monografií a učebnic, patentové řízení. Tento postup je náročnější než strohá řeč čísel, avšak dle mého názoru objektivnější.

DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK

## K článku M. Špály „Impakt faktor – dobrý sluha, ale špatný pán“

Nemám zásadní připomínky k článku. Jde o podrobný rozbor fenoménu „impakt faktor“ se všemi jeho klady a zápory. Využívám jen této příležitosti k několika poznámkám. Osobně považuji IF za určitý parametr ve smyslu semikvantitativním. Sdílím názor, že časopis s vysokým IF je náročný na kvalitu publikovaného sdělení. Určitě se vyznačuje vysokým procentem odmítnutých prací. Jinak řečeno, práce zde publikované lze považovat za nositele relevantních výsledků a názorů. Proto jsou zde publikované práce podle statistiky často citovány (individuální rozdíly mezi citovaností jednotlivých prací však existují a mohou být významné). Kéž by témata takových prací vznikla a byla realizována na pracovištích lékařských fakult (odtud korespondující autor a celý tým, nebo alespoň jeho část).

Zastávám spolu s dalšími názor, že ideálním způsobem evaluace vědeckého výkonu je náročné *individuální hodnocení konkrétních (tedy specifikovaných) dosažených výsledků typu peer review s maximálně možnou mezinárodní účastí*. Vyjádřil jsem to i s bližším komentářem v článku, který vyšel nedávno v Revue České lékařské akademie. Čísla IF jsem nazval skříninkovými. Pokud jsem jako proděkan pro vědu oficiálně zahajoval evaluaci vědeckého výkonu pracovišť na naší fakultě na počátku 90. let minulého století, hodnotil jsem práce podle toho, zda byly publikovány v časopisech s IF nebo bez něho. K dispozici byly již tehdy seznamy skupin časopisů srovnaných podle oborů a seřazených v dané skupině podle výše IF. Děлил jsem hodnocené práce podle toho, zda byly publikovány v dolní polovině nebo v horní polovině příslušné skupiny (tedy nezávisle na absolutní hodnotě a na rozdílech výší IF v jednotlivých oborových skupinách). Troufnil jsem si i dělit práce podle toho, zda byly výzkumně zaměřené nebo zda šlo o studie diagnosticky a/nebo terapeuticky zaměřené, protože oba tyto přístupy jsou, co do zaměření, odlišné. I zpětně na svém hodnocení nenačázím nic zásadně špatného. Dnes by to bylo možné s využitím Journal Citation Report v ISI Web of Knowledge (nad a pod me-

dianem IF), i když se hranice oborů na buněčné a molekulární úrovni poněkud stírají.

Pokud bych se tedy měl vyjádřit k „*vytvoření aktuálního hodnotícího systému odborné publikační činnosti, který by se opíral o reálné možnosti i jednoznačná východiska, aniž by byly dotčeny zájmy domácích autorů*“, (oslovení autorů komentáře k článku M. Špály redakční radou), mohu jen konstatovat, že mi pojem „zájem“ autorů není příliš jasný. Spíše bych chápal pojem zájem univerzitní či neuniverzitní instituce o výsledky výzkumu, které jsou závažné a zajímavé pro mezinárodní vědeckou komunitu a představují progres v příslušném oboru a též zhodnocení peněz daňových poplatníků (českých nebo evropských). Je to jako hodnotit výrobek podle toho, na jak náročném trhu se ho podařilo uplatnit (= výše IF časopisu) nebo kolikrát byl zakoupen (= citační ohlas a řekněme i – kdo ho koupil – tedy v jak významných publikacích byla práce citována), nebo zda se vůbec dá prodat. Výrobky, o které není zájem, se nevyrobějí, i když všichni pamatujeme doby, kdy tomu tak nebylo a na bezvýhodnost takového přístupu. Ani nenáročná odbytiště nepředstavovala, nepředstavují a nikdy nebudou představovat záruku rozvoje.

Problém evaluace výkonu současné vědy u nás je myslím v tom, že je značná tendence k zohlednění kvantity na úkor kvality. Práci vysoké kvality lze tak celkem snadno nahradit nevelkým kvantem málo významných případně i zcela nevýznamných. Nepodařilo se mi například prosadit pro kritéria habilitačních řízení nahrazení požadavek počtu publikací požadavkem vyjádření, jak dotyčný přispěl k rozvoji poznání ve svém oboru. To vše není nic jiného než politika jdoucí proti kvalitě. Všichni soudní vědí z běžného života, že takováto politika není perspektivní. Takže zcela na závěr: Snažme se publikovat v kompetitivním mezinárodním prostředí významné výsledky. Podporujme maximálně takovýto výzkum a dohodněme se na jeho nejefektivnějším a stimulačním hodnocení. Ochrannářská opatření mohou mít snad jen dočasný smysl.



## 9. celostátní konference DNA diagnostiky s mezinárodní účastí Praha, 8. a 9. prosince 2005

Tradiční, letos již 9. celostátní konference DNA diagnostiky s mezinárodní účastí se konala ve dnech 8. a 9. prosince v Lékařském domě v Praze.

Obvyklými problémovými okruhy byly: 1) diagnostické metody molekulární genetiky zaměřené na konkrétní onemocnění a doplněné několika příspěvky s náplní základního výzkumu a 2) otázky spojené se zajišťováním kvality genetického testování. Navíc byla zařazena problematika farmakogenetiky, která nabývá na významu v souvislosti s moderním směřováním medicíny k její personalizaci.

Ukazuje se stále nápadněji, že molekulární úroveň a genetický přístup k charakterizaci člověka zdravého i nemocného se stává samozřejmostí a odráží vyspělost jednotlivých oborů – jejich představitelů, a to nejen na národním, ale zvláště meziná-

rodním poli. A i když není vždy možné zařadit českou lékařskou genetiku a její praktickou podobu na nejpřednější místo ve světě či v Evropě, rozhodně nepatří mezi zaostalé. Pokud nějaké zpoždění vnímáme, je to někdy způsobeno zdržením na startovní čáře nebo tím, že náš běh je stále více méně překážkový, stále trpíme neadekvátním rozdělením prostředků, ale bohužel i tím, že ne vždy jsme přijímáni těmi vyspělejšími se vstřícností. V každém případě je příjemným zjištěním, že počet účastníků konference se každoročně zvětšuje a mohou se navzájem přesvědčit, že jsme schopni držet krok s těmi, kteří neměli ve své historii období „antigenetiky“. Jako vždy i tentokrát bylo smutným zjištěním, že ti, kterým by poznatky, které genetika přináší, mohly nejvíce prospět, se podobných setkání účastní spíše jen výjimečně.

### Elektrochemické studium tvorby aduktů s nukleovými kyselinami

Adam V. et al.

*Katedra analytické chemie PŘF MU, Brno*

Do životního prostředí vstupuje řada chemických sloučenin, které jsou spojeny s lidskou činností. Významnou skupinu těchto látek představují platinové kovy (jako například platina, osmium nebo ruthenium), které reagují s nukleovými kyselinami za vzniku DNA aduktů. Těto schopnosti je již po mnoho let využíváno při vývoji léků s antiproliferativním účinkem jako cisplatina, carboplatina a mnoho dalších, které se aplikují při léčbě rakoviny. Ačkoliv je cisplatina (cis-diaminodichloroplatina(II)) úspěšně používána v chemoterapii rakovinových onemocnění více než 25 let, její biochemický mechanismus účinku je stále nejasný.

Současným názorem popisujícím působení cisplatiny je, že léčivo cytotoxicky působí prostřednictvím vazby na jadernou DNA. Vzniklý DNA adukt narušuje obvyklou transkripci anebo DNA replikaci. Zatímco komplex oxidu osmičelého je možné využít jako sondy pro detekci změny DNA struktury (konformace, hybridizace). Oxid osmičelý vytváří stabilní pyridinový komplex, který se kovalentně váže na pyrimidinové báze DNA. Jako vhodný pyridi-

nový ligand je využíváno 2,2' – bipyridinu (bipy) a 1,10-fenanthrolinu (phen). Os-bipy vytváří komplex s jednořetězcovou DNA, zatímco Os-phen tvoří komplex jak s jednořetězcovou, tak dvouřetězcovou DNA.

Cílem práce bylo studovat pomocí elektrochemických metod interakce platinových kovů s DNA. Adukt DNA s Os-bipy poskytuje katalytický a redukční signál na rtuťové elektrodě. Díky tomuto postupu bylo možné studovat vzniklý DNA adukt v koncentracích pod 1 ng/ml. Pro studium vazby cisplatiny do DNA jsme navrhli metalothioneinový biosenzor. Detekční limit pro Pt-DNA komplex byl 312,5 ng/ml. Navržený platinový biosenzor je využitelný pro studium účinku platinových cytostatik na živé systémy. Sledování skutečné, terapeutické hladiny protirakovinového léčiva pomocí platinového biosenzoru může zvýšit účinnost léčby.

*Příspěvek vznikl za podpory GAČR 525/04/P132 a INCHEMBIOL 0021622412.*

### Cytochrom P450 2C9 a genový polymorfismus – význam v klinické praxi

Anzenbacher P., <sup>1</sup>Zuber R., Matal J., <sup>1</sup>Solichová P., <sup>1</sup>Stejskal D.

*Ústav farmakologie Lékařské fakulty UP, Olomouc  
<sup>1</sup>Oddělení laboratorní medicíny, Nemocnice Šternberk*

Cytochrom P450, forma 2C9 (CYP2C9) je jedním z jaterních enzymů podílejících se velmi významně na metabolismu léčiv. Typickými substráty jsou mj. antikoagulans S-warfarin, některá nesteroidní protizánětlivá léčiva (profeny) a rovněž některá perorální antidiabetika. CYP2C9 patří ke třem jaterním CYP, jejichž

prostorová struktura byla v posledních třech letech objasněna. Je rovněž známo 34 alel CYP2C9. Nejzávažnější důsledky (a největší rozšíření v kavkazské populaci) má přítomnost alel CYP2C9\*2 a CYP2C9\*3 se záměnami na úrovni proteinu Arg144Cys (11 %) a Ile359 Leu (7 %).

Klinický význam výskytu těchto genotypů v populaci vyplývá ze snížení celkové clearance (po p.o. podání) léčiv a s tím spojeným výskytem nežádoucích příhod. Jedná se zejména o krvácivé stavy a především o zvýšené hodnoty INR (po antikoagulanciích), hypotenzi (po podání irbesartanu), jaterní toxicitu (po diklofenaku) a o nebezpečí krvácení do GIT po podání NSAID.

V praxi oddělení laboratorní medicíny Nemocnice Šternberk jsou k vyšetření genotypu CYP2C9 indikováni především jedinci

s nestandardní odpovědí na podávání kumarinových antikoagulantů, s typickými projevy, jako je INR vyšší než 4 u nízkých dávek, krvácivé projevy, hematurie, meléna. Prevalence homozygotů CYP2C9\*3 je u těchto pacientů více než šestkrát vyšší než v normální populaci. Podobně je tomu i u genotypu CYP2C9\*2. Vlastní stanovení genotypu je založeno na PCR-RFLP a vychází z práce Yasara et al. (Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, 254, s. 628).

## Molekulární diagnostika genu NF1

Bendová Š., Maříková T., Křepelová A., Z. Mušová, <sup>1</sup>Petrák B.

*Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF a FN M, Praha*

*<sup>1</sup>Klinika dětské neurologie 2. LF a FN M, Praha*

Neurofibromatóza typu 1 je jedním z nejčastějších AD onemocnění s extrémě vysokou mutační mírou, postihující 1:3500 jedinců. Příčinnou onemocnění jsou rozličné mutace v tumor supresorovém genu NF1 (17q11.2) následované nedostatkem kódovaného proteinu. Centrální oblast neurofibrominu je homologní s částí GAP proteinu, ten vykazuje GTPázovou aktivitu a reguluje funkci Ras onkogenu. Vlivem mutací v NF1 genu dochází k negativnímu ovlivnění dráhy Ras onkogenu, a tím k nadměrné buněčné proliferaci. Mutační analýza je ztížena především velikostí genu (60 exonů) a vysokou variabilitou. Četnost vzniku *de novo* mutací je 50 %.

Z molekulárně genetických metod zavádíme přímou DNA diagnostiku NF1 genu s cílem detekce všech mutací a polymorfismů. Metoda zahrnuje PCR amplifikaci 60 exonů, následnou dHPLC analýzu a v případě pozitivního skríninku přímé sekvenování PCR produktu. Pacienti jsou dále testováni MLPA metodou s cílem detekce rozsáhlých delecí a duplikací.

Metodou MLPA bylo vyšetřeno 70 pacientů s negativním výsledkem. Na základě předchozí haplotypové analýzy byly vybrány 2 rodiny, u kterých byly potvrzeny rozsáhlé delecce exonů 14–49 a 29–49.

Metodou dHPLC a následným přímým sekvenováním PCR produktů byly u 10 pacientů prokázány tři dříve popsané polymorfismy c.96 + 41A > G, c.160 – 90C > T, c.2465 – 29G > A, tři nově nalezené polymorfismy nejasného významu c.1166 – 106C > A, c.282 G > A, c.176 A > T a jedna dříve popsaná mutace c.495\_498del TGTT. Dále byla detekována doposud nepopsaná mutace c.1\_2delATinsCC, která pravděpodobně znemožňuje zahájení transkripce a způsobuje haploinsuficienci zdravé alely. Následný nedostatek proteinu vede k projevům choroby.

*Podporováno grantem IGA MZ ČR č. NR 7926-3.*

## Syndrom LQT a mutační analýza genů, jejichž mutace způsobují tento syndrom

Bittnerová A., Kadlecová J., <sup>1</sup>Novotný T., <sup>1</sup>Semrád B., Gaillyová R.

*Oddělení lékařské genetiky FN, Brno*

*<sup>1</sup>Interní kardiologická klinika FN, Brno*

Syndrom LQT je dědičné kardiovaskulární onemocnění charakterizované odchylkou v srdeční depolarizaci, která vede k prodlouženému QT intervalu na EKG. Syndrom LQT byl poprvé popsán v roce 1957. Způsobuje arytmie, synkopy i náhlou smrt obvykle u mladých, jinak zdravých jedinců. Tyto poruchy jsou způsobeny hlavně změnami proteinů tvořících podjednotky iontových kanálů a dalších přidatných proteinů. Iontové kanály se podílejí na excitaci a opětne relaxaci neuronů a myocytů. Mutace v genech kódujících tyto iontové kanály způsobuje syndrom LQT. Bylo identifikováno již několik těchto genů a existuje celá řada genů kandidátních. Změny v šesti genech způsobují Romano-Ward syndrom, autozomálně dominantní formu syndromu LQT (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, ANK2, KCNE1 a KCNE2). Mutace v genech KCNQ1

a KCNE1 způsobují též Jervell a Lange-Nielsen syndrom, autozomálně recesivní formu LQT syndromu. Pro mutační analýzu genů KCNQ1, KCNH2 a KCNE1 používáme metodu SSCP (konformační polymorfismus jednořetězců) a automatické sekvenování. Navrhli jsme podmínky gelové SSCP analýzy 16 exonů genu KCNQ1, 15 exonů genu KCNH2 a 1 exonu genu KCNE1, kterými jsme schopni detekovat sekvenční změnu DNA. Touto metodou jsme identifikovali 17 mutací u 17 nepříbuzných probandů, z toho 12 mutací v genu KVLQT1 a 5 mutací v genu KCNH2, v genu KCNE1 jsme identifikovali 2 SNP G38S a D85N.

*Tato práce je podporována granty IGA MZČR NR7424-3 a NR803-3.*

## Terminologie parametrů kvality v genetickém testování

Brdička R., Vraná M., Otáhalová E.

Akreditovaná národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

<b>biologické referenční rozmezí</b> ( <i>biological reference interval</i> )		V molekulárně genetickém testování se nepoužívá.
<b>pozitivní kontrola</b> ( <i>positive control sample</i> )	Prokazuje přítomnost hledaného znaku (např. DNA s ověřenou přítomností prokazované změny, alelně specifická DNA, alelní žebřík apod.).	nutná
<b>pozitivní kontrola funkčnosti dané metody</b> ( <i>positive control of the function of all analytical steps</i> )	Prokazuje funkčnost jednotlivých kroků, např. amplifikace.	nutná
<b>negativní kontrola</b> ( <i>negative control sample</i> )	templát (vzorek), v němž chybí prokazovaný znak (např. normální DNA bez hledané odchylky)	nutná
<b>slepý vzorek</b> ( <i>blank</i> ) kontrola kontaminace = ( <i>non-template control = non-DNA control = contamination control</i> )	V reakční směsi je namísto templátu voda.	nutná
<b>validace</b> ( <i>validation</i> ) ( <i>reduced= verification</i> )	ověření věrohodnosti metody	nutná
<b>mez detekce</b> ( <i>detection limit</i> )	nejmenší detekovatelné množství analytu ve vzorku bez určení exaktní hodnoty	vhodná
<b>mez stanovitelnosti</b> ( <i>limit of quantification</i> )	nejmenší detekovatelné množství analytu ve vzorku s určením exaktní hodnoty	nutná u kvantitativních testů
<b>opakovatelnost</b> ( <i>repeatability</i> )	Stejný vzorek je analyzován opakovaně ve stejné laboratoři, za stejných podmínek = v sérii.	nutná
<b>reprodukovatelnost</b> ( <i>reproducibility</i> )	Stejný vzorek je analyzován stejným postupem např. v různých laboratořích, nebo ve stejné laboratoři, ale v různou dobu, nebo jinou osobou apod.	nutná
<b>specifičnost</b> ( <i>specificity</i> )	Je vyjadřována jako poměr mezi správnou negativitou ( <i>true negativity</i> ) a součtem správné negativity a falešné pozitivivity ( <i>false positivity</i> ).	vhodná, ale vyžaduje referenční materiál
<b>citlivost</b> ( <i>sensitivity</i> )	Je vyjadřována jako poměr mezi správnou pozitivitou a součtem správné pozitivivity a falešné negativity.	vhodná, ale vyžaduje referenční materiál
<b>nejjistota identifikace</b> ( <i>uncertainty of identification</i> )	Může být vyjadřována pomocí věrohodnostního poměru = citlivost/1- specifičnost.	vhodná při určování genotypu u repetitivních sekvencí
<b>nejjistota měření</b> ( <i>uncertainty of measurement</i> )	interval, v němž se nachází s deklarovanou mírou pravděpodobnosti skutečný výsledek měření	vhodná pro kvantitativní testy, ale obtížně stanovitelná
<b>robustnost</b> ( <i>robustness</i> )	odolnost metody proti odchýlkám v provedení	vhodná

Připraveno v rámci projektu OZP MZ ČR „Příspěvek ke standardizaci genetické diagnostiky vytvořením návrhů směrnic pro správnou laboratorní praxi a rozvíjením metod řízení jakosti“.

## Vyšetřování polymorfismů TPMT

Buzková H., Pechandová K., Perlík F. Slanař O.

*Oddělení klinické farmakologie 1. LF UK a VFN, Praha*

V Evropských populacích je thipurinmetyltransferáza (TPMT) polymorfní s výskytem přibližně 11 % lidí majících jednu funkčně deficitní alelu v genomu způsobující významné snížení katalytické aktivity enzymu. Kompletní deficit TPMT se vyskytuje u 0,3 % lidí.

Molekulární příčiny defektu TPMT jsou dobře popsány. Nejčastěji se vyskytují variantní alely označované *TPMT\*2*, *TPMT\*3A*, *TPMT\*3B*, *TPMT\*3C*. Současné analytické postupy umožňují 99% shodu výsledku genotypu se skutečnou aktivitou TPMT. Klinické projevy polymorfismu TPMT mohou být závažné

pro pacienty léčené azathioprinem, kteří jsou heterozygoté nebo homozygoté pro funkčně variantní alely. Z literárních údajů je známo, že funkční deficit TPMT predisponuje pacienty k toleranci signifikantně nižších dávek azathioprinu, než jsou dávky v doporučených terapeutických režimech, i k významně vyššímu riziku vzniku toxických nežádoucích účinků při podávání standardních dávek léčiva ve srovnání s pacienty bez variantních alel v genomu.

V prezentaci jsou shrnuty naše zkušenosti s vyšetřováním genotypu TPMT u pacientů léčených azathioprinem.

## Molekulárně genetické metody při diagnostice syndromů Prader-Willi a Angelman

Čalounová G., Křepelová A., Havlovicová M., <sup>1</sup>Zumrová A., Maříková T., Apltová L., Števo J., Goetz P.

*Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK, Praha*

<sup>1</sup>*Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FNM, Praha*

Syndromy Prader-Willi a Angelman jsou klinicky zcela odlišné jednotky, které spojuje chromozomální oblast 15q11–q13. Incidence obou syndromů (vznikají v 98 % *de novo*) je udávána kolem 1/15 000 nově narozených. Syndrom Prader-Willi je způsoben absencí paternálního genetického materiálu oblasti 15q11–q13. Absence maternálního genetického materiálu je příčinou Angelmanova syndromu. Expres některých genů v kritické oblasti je regulována tzv. genomovým imprintingem. Mechanismus poruchy u obou syndromů je heterogenní, ve většině případů se jedná o delece oblasti 15q11–q13, uniparentální dizomie a v menší míře jsou příčinou obou syndromů imprintingové defekty. Příčinou Angelmanova syndromu mohou být mutace v UBE3A genu. K průkazu obou syndromů se užívají metody v závislosti na typu a četnosti etiologických příčin. FISH analýza

odhalí rozsáhlé delece oblasti 15q11–q13. Analýza vysocepolymorfních lokusů je účinnější, odhalí nejen delece ale i uniparentální dizomie, ale závisí na informativitě v rodině. Metoda metylační analýzy oblasti SNRPN/SNURF odhalí nejen delece a uniparentální dizomie, ale i imprintingové defekty a navíc eliminuje závislost na informativitě v rodině. Zcela novou metodou je MS-MLPA (Methylation Sensitive – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) analýza, která odliší delece od uniparentálních dizomií a imprintingových defektů. Kombinace výše uvedených metod umožní verifikaci a detailní specifikaci kauzálních příčin obou syndromů.

*Práce je podporována grantem GAUK 61/2004 a výzkumným záměrem MZO-00064203.*

## Karnozin jako protektivní faktor u diabetické nefropatie

Černá M.

*Centrum biomedicinských oborů 3. LF UK, Praha*

Významná role oxidativního stresu a glykace proteinů v patogenezi mikrovaskulárních komplikací diabetické nefropatie je známa a dokumentována například nadměrnou proliferací renálních mezangiálních buněk, způsobenou AGE. Geny kódující karnozinazu sérovou CNDP1 a tkáňovou CNDP2, lokalizované v chromozomální oblasti 18q22.3, degradující anti-glykační činidlo karnozin, se staly dalšími možnými kandidáty genetické predispozice k diabetické nefropatii.

Cílem naší práce bylo identifikovat kauzální gen na 18. chromozomu a získat poznatky o mechanismu účinku produktu tohoto genu v rozvoji diabetické nefropatie. Studie zahrnovala sekvenční

analýzu obou genů, CNDP1 a CNDP2, a genotypizaci nalezených polymorfismů založenou na PCR a zahrnující štěpení restriktivním enzymem, fragmentační analýzu, TaqMan analýzu a dHPLC. Zároveň byla měřena koncentrace karnozinu a aktivita karnozinázy v séru. Ve 2. exonu genu CNDP1, kódující vedoucí peptid, bylo nalezeno trinukleotidové opakování asociované s diabetickou nefropatií. Nejkratší alelová forma, funkčně spojená s nižšími hladinami sérové karnozinázy, byla detekována jako faktor zabraňující rozvoji diabetické nefropatie.

*Výzkumný záměr MSM 0021620814.*

## Diagnostika retinální degenerace v populaci slovenských Rómov

Ficek A.

*Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava*

Dedičné retinálne degenerácie predstavujú geneticky a fenotypovo širokú skupinu ochorení, u ktorých geneticky podmienené abnormality v bunkách fotoreceptorov vedú k progresívnej strate videnia. V populácii slovenských Rómov, najmä vo východoslovenskom regióne, sa s mimoriadne vysokou početnosťou vyskytuje závažná, autozomálne recesívna forma retinálnej degenerácie s klinickým nástupom už v predškolskom veku. Celogenómovou analýzou pomô-

cou autozygotného mapovania, s využitím ABI Linkage Mapping set 2.5, sme našli a následne väzbovou analýzou potvrdili a ohrančili kritickú oblasť s neznámym génom na približne 13Mb. Sekvenovaním exónov kandidátneho génu z tejto oblasti sme u pacientov identifikovali substitúciu spôsobujúcu predčasnú termináciu translácie. Pre DNA diagnostiku ochorenia sme do praxe zaviedli jednoduchú priamu metódu na detekciu mutácie metódou ARMS Bi-PASA.

## Mutace 8363G>A v genu pro mitochondriální tRNA<sup>Lys</sup> u pacienta s Leighovým syndromem

Fornůsková D., Tietzeová E., Tesařová M., Hansíková H., Stibůrek L., Sládková J., Brantová O., Zeman J.

*Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha*

Mutace 8363G>A v genu MT-TK, spojená se závažnou mitochondriální poruchou, byla doposud popsána pouze u několika pacientů. Cílem naší studie bylo u našeho pacienta charakterizovat na morfologické a biochemické úrovni dopad přítomnosti mutace 8363GA v mitochondriální DNA (mtDNA) na funkci mitochondrií.

Ke studii byly použity bioptický vzorek kosterního svalu, krev a kultivované kožní fibroblasty. Ve všech vyšetřovaných tkáních pacienta byla zjištěna heteroplazmie vyšší než 95 %. V krvi u rodinných příslušníků byla zjištěna nižší hladina heteroplazmie: bratr (80 %), matka (72 %) a teta (80 %). Ultrastrukturální analýza kultivovaných kožních fibroblastů odhalila heterogenní směs abnormálních, částečně nabobtnalých mitochondrií s ojedinělými kristami odlišného tvaru ve srovnání s kontrolou. Zjištěny byly také změny v uspořádání mitochondriálního retikula. ADP stimulovaná spotřeba kyslíku v permeabilizovaných svalových

vláknech byla významně snížena po NADH-dependentních substrátech (pyruvát, glutamát). Spektrofotometrické měření specifické aktivity komplexů dýchacího řetězce odhalilo významné snížení aktivit komplexů I–III a IV ve svalové tkáni a komplexu IV v kultivovaných kožních fibroblastech. Cytochemie v kultivovaných kožních fibroblastech potvrdila mozaikovitě sníženou aktivitu komplexu IV. Nativní elektroforéza komplexů oxidativní fosforylace s následným Western blotem svalového vzorku prokázala u pacienta snížení proteinového zastoupení holoenzymu komplexu IV na 5% kontroly; hromadění subkomplexů detekováno nebylo.

Výsledky naší studie potvrzují, v souladu s klinickým stavem pacienta, patologii mtDNA mutace 8363G>A na úrovni tkání jedince.

*Podporováno GAUK 153/2004/c, GAČR 303/03/H065 a VZ 64165.*

## Komplexní diagnostika rodin s DMD

Gaillyová R., Ravčuková B., Fajkusová L., Kuglík P.

*Oddělení lékařské genetiky FN, Brno*

V rodinách, ve kterých byl na základě klinických testů diagnostikován pacient s DMD/BMD, se snažíme uplatnit komplexní přístup při analýzách na molekulární úrovni. Molekulárními a molekulárně-cytogenetickými metodami provádíme vyšetření nejen postižených členů rodiny, ale i žen, potenciálních přenašeček. U pacientů detekujeme delece celých exonů na úrovni DNA, izolované z periferní krve nebo další typy mutací analýzou RNA, izolované ze svalové biopsie. Pro vyšetření potenciálních žen-přenašeček máme možnost využít polymorfni místa v intronech dystrofinového genu pro nepřímou DNA analýzu, protein trunca-

tion test, real time PCR a v případě známé deleční mutace i metody fluorescenční in situ hybridizace. Výsledky získané těmito komplexními vyšetřeními můžeme následně využít pro případnou prenatální diagnostiku jako zatím jedinou možnou prevenci narození postiženého jedince. Kombinací všech dostupných vyšetření na molekulární úrovni se zvyšuje úspěšnost vyhledávání potenciálních žen-přenašeček i možnosti prenatální, případně preimplantační genetické diagnostiky. Možnost využití analýzy na úrovni DNA a metody FISH snižuje navíc nutnost svalové biopsie u žen-potenciálních přenašeček.

## Využití metody MLPA v diagnostice přenašečství u DMD

Hedvičáková P., Maříková T., Křepelová A.

*Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha*

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification je nová jednoduchá metoda, která umožňuje relativní kvantifikaci až 40 sekvencí nukleových kyselin v jedné reakci. Metoda rozliší sekvence, které se liší v jediném nukleotidu. Lze ji použít k detekci změn počtu kopií jednotlivých exonů. Potřebný je kromě komerčně dostupného kitu pouze termocykler s vyhříváním víkem, sekvenační elektroforetický systém a minimální množství – 20 ng lidské DNA. Pomocí této metody jsme zatím dovyšetřili 27 rodin a z nich 43 žen v riziku. Mezi matkami pacientů bylo 11 přenašeček, 10 matek nebylo přenašečkami. Dvakrát jsme zjistili

deleci, kterou systém multiplexní PCR detekovat nedokáže. U nových pacientek byl nález 18x negativní, u 6 manifestních přenašeček nalezena 4x delece a 2x duplikace, vyšetřili jsme jedenkrát amniocentézu s negativním výsledkem. Díky MLPA je možné snadno, rychle a spolehlivě stanovit přenašečství u pacientek z rodin s výskytem deleční formy Duchennovy muskulární dystrofie, což představuje v diagnostice tohoto závažného onemocnění významný pokrok.

MZO-00064203.

## Stanovení chimérizmu pomocí RQ-PCR – s citlivostí nejdál dojdeš (?)

Horký O., Dvořáková D., Mayer J.

*Centrum molekulární biologie a genové terapie IHOK FN, Brno*

Stanovení chimérizmu je nedílnou součástí sledování pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Přesné určení podílu dárcovské a příjemcovské krvetvorby a jeho dynamiky v čase patří k důležitým aspektům pomáhajícím nalézt optimální léčebný přístup (úprava imunosuprese, podání infuze dárcovských lymfocytů apod.) Z celé řady používaných metod je za zlatý standard kvantifikace chimérizmu většinou považována metoda kapilární elektroforézy fluorescenčně značených fragmentů – produktů STR (Short Tandem Repeats) nebo VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) PCR. Limit záchytu minoritní populace buněk touto metodou leží na hladině 1–0,5 %. S větší citlivostí (~0,1%) umožňuje detekovat chimérizmus meto-

da polymerázové řetězové reakce v reálném čase (RQ-PCR), postavená na technologii dvojité značené sondy (TaqMan™). S touto metodou, využívající polymorfismus typu SNP (Single Nucleotide Polymorphism) nebo pohlavně specifický polymorfismus, představujeme naše první zkušenosti. Metoda RQ-PCR se jeví zvláště vhodná pro sledování tzv. mikrochimérizmu (podíl autologní DNA pod 1 %). Díky své citlivosti například může, sledováním chimérizmu v jednotlivých buněčných liniích, sloužit i ke sledování minimální zbytkové choroby v těch případech, kdy jiný marker (např. fúzní gen) není k dispozici. Nieméně další role či význam smíšeného chimérizmu na takto malé hladině musí být dále vyhodnocen.

## Vyšetřování mutací genů k-ras a EGFR u archivovaných tkáňových vzorků onkologických pacientů

Hrabíková M.

*Laboratoř molekulární genetiky, Genomac International, s.r.o., Praha*

Detekce přítomnosti určitých somatických mutací má význam pro časnou diagnostiku a předpověď léčebné odpovědi u řady karcinomů. Mutaci k-ras lze například u karcinomu pankreatu zachytit již v časných formách. U nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) lze dle přítomnosti mutací genu EGFR odhadnout odpověď na léčbu biologickými preparáty na bázi tyrozin-kinázových inhibitorů. Cílem naší studie bylo zavést rutinní analýzu mutací

k-ras a EGFR v archivovaných tkáňových preparátech zahrnujících histologické parafinové bločky a cytologická sklíčka. Jednalo se především o optimalizaci metod laserové mikrodisekce nádorových buněk, izolace DNA s následnou PCR amplifikací a mutační analýzou za použití multikapilární elektroforézy v teplotním gradientu.

Podpořeno grantem IGA NR/8027-3.

## Korelace závažnosti klinického stavu u dětských septických pacientů s polymorfismy v genech pro TLR-4 a IL-6

<sup>1</sup>Jobová M., <sup>2</sup>Světlíková P., <sup>4</sup>Vidláková P., <sup>4</sup>Stejskalová A., <sup>5</sup>Klimovič M.,  
<sup>5</sup>Fedora M., <sup>2</sup>Bartošová D., <sup>2</sup>Hrstková H., <sup>2</sup>Klapačová L.,  
<sup>3</sup>Hubáček J., <sup>1,4</sup>Michálek J.

<sup>1</sup>*Dětská interní klinika FN, Brno*

<sup>2</sup>*Klinika dětských infekčních nemocí FN, Brno*

<sup>3</sup>*Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*

<sup>4</sup>*Laboratoř experimentální hematologie a buněčné imunoterapie FN, Brno*

<sup>5</sup>*Dětské anesteziologicko-resuscitační oddělení FN, Brno*

Septické stavy jsou charakterizovány komplexní neadekvátní aktivací imunitního systému. Sepse může vést k multiorgánovému selhání, které je jednou z nejčastějších příčin úmrtí na jednotkách intenzivní péče. TLR-4 (toll-like receptor-4) je transmembránový protein, důležitý v interakci s lipopolysacharidy bakterií, mající účinek především na endotelie a na makrofágy. Odpověď k lipopolysacharidům je velmi variabilní, souvisí s genetickým polymorfismem TLR. IL-6 (interleukin-6) je univerzální prozánětlivý cytokin. Polymorfismus genu pro IL-6 (G-174-C) může hrát významnou roli v průběhu septického stavu. Genetický polymorfismus a souvislost s tíží septického stavu u dětských pacientů dosud nebyl studován.

Cílem naší studie bylo zjistit souvislost mezi tíží septického stavu, hladinami vybraných aktivačních markerů, délkou hospitalizace a polymorfismy v genech pro TLR-4 a IL-6.

Do našeho souboru bylo zahrnuto 365 dětí ve věku od 0–18 let, hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici v Brně s febrilním nebo septickým stavem. Kontrolní skupinu tvořily genotypy zdravých jedinců. Z nesrážlivé krve byla izolována DNA a pomocí PCR byly studovány 2 polymorfismy v genu pro TLR-4 a 1 polymorfismus genu pro IL-6.

Výsledkem bylo nalezení významných rozdílů mezi skupinou pacientů a skupinou zdravých kontrol v genu pro TLR-4 (Asp-299-Gly) a TLR-4 (Thr399Ile). V mutaci genu pro IL-6 (G-174-C) nebyl nalezen signifikantní rozdíl. Tíže septického stavu stavu pozitivně korelovala s hladinami CRP, počtem subpopulací leukocytů a s délkou hospitalizace.

*Práce byla podpořena granty GAČR 301/03/D196 a IGA MZČR NR/8046-3.*

## Studium polymorfismů v kandidátních genech v populaci ADHD dětí

Kopečková M., Křepelová A., Paclt I., Goetz P.

*Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha*

Hyperkinetický syndrom se vyskytuje asi u 6–10 % dětské populace v poměru chlapců a dívek 3:1. K základním symptomům patří nadměrná aktivita, nepozornost a impulzivita, výjimkou nejsou ani další přidružené psychické poruchy. ADHD je onemocnění multifaktoriální, na jeho etiologii má podíl mnoho faktorů genetických i environmentálních, a geneticky heterogenní. V současné době je známo více než 30 genů různých polygenních systémů podílejících se na vzniku a vývoji onemocnění. Jednotlivé alely těchto genů mohou být v populaci relativně časté, protože nepředstavují klasické mutace, které vyřazují gen z funkce, ale polymorfismy, které jsou příčinou arteficiální aktivity produktu, ať už jde o transkripci, translaci, či o dysbalanci různých izoform výsledného proteinu. V naší laboratoři jsme se zaměřili především na geny kódující jednotlivé proteinové složky dopaminergního systému. Vyšetřujeme souvislost mezi poruchou pozornosti/hyperaktivním syndromem

a polymorfismy v genech pro dopaminové receptory (DRD2, DRD3, DRD4), dopaminový transportér (DAT1), dopamin-b-hydroxylázu (TaqI, G444A, G910T, 19bp ins/del) a serotoninový transportér (5-HTT). Sledujeme přítomnost rizikových alel v souboru 85 dětí s ADHD a hodnotíme vliv těchto rizikových alel na vývoj a závažnost onemocnění a výskyt dalších komorbidit. Získaná data jsou porovnána s kontrolní skupinou dětí, u nichž byly příznaky ADHD vyloučeny testem Connersové. Předběžné výsledky svědčí o souvislosti mezi TaqA1 polymorfismem (DRD2) a ADHD. Homozygoti pro tuto rizikovou alelu se ve vyšetřovaném souboru vyskytovali s výrazně vyšší frekvencí u postižených dětí než u kontrolní skupiny. U ostatních genů byly rizikové alely přítomny v nadpoloviční většině ve skupině dětí s ADHD.

*Podpořeno grantem MZO-00064203.*

## Detekce mutací PRSS1 a SPINK 1 genů u hereditární a idiopatické pankreatitidy

Koudová M., Anguelová J., Macek M. Jr.

*Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha*

Chronická pankreatitida (CP) je zánětlivé onemocnění pankreatu s degenerací acinárních buněk s rozvojem fibrózy a zevně/vnitřně sekretorické insuficience. V 1/3 případů není možno nalézt zjevnou

vyvolávající příčinu, tzv. „idiopatická“ CP (ICP). Hereditární pankreatitida (HP) je AD dědičné onemocnění způsobené mutacemi v genu PRSS1. Studie prokazují také vliv mutací genu SPINK1 na

možný rozvoj CP. V období I/1998–X/2005 jsme vyšetřovali u pacientů s klinickou dg. ICP (95) a HP (29) nejčastější mutace PRSS1 (R122H a N29I) a SPINK1 (N34S) genů. Mutace byly testovány pomocí PCR a následně restriční analýzy. Současně byla testována česká kontrolní populace (112F/115M, věk 18–45 let). Mutace R122H PRSS1 byla nalezena v 2/29 (6,8 %) HP, nebyla ve skupině ICP. V 6/29 (20,7 %) HP a 2/95 (2,1 %) ICP byla detekována mutace N29I PRSS1. Žádná z těchto mutací nebyla nalezena u kontrol.

Mutace N34S SPINK1 byla prokázána v 4/29 (13,8 %) HP, 10/97 (10,3 %) ICP a v 4/227 (1,8 %) kontrol. Všichni pozitivní pacienti

byli heterozygoti pro detekovanou mutaci, složený heterozygot nebyl nalezen. Výsledky ukazují, že vyšetřované mutace PRSS1/SPINK1 genů jsou asociovány s rozvojem ICP/HP u českých pacientů, ale vzhledem k nízké záchytnosti mutovaných alel předpokládáme přítomnost dalších mutací v těchto genech (skenovací metody – DGGE, SSCP) nebo v jiných (např. CFTR, UGT1A7), i nám dosud neznámých genech. Molekulární diagnostika je pro dif. dg. ICP/ HP nezbytná a u pozitivních případů musí být vždy následována klinickou dispenzarizací k prevenci komplikací (zvýšené riziko adenokarcinomu pankreatu u pacientů s HP) a genetickým poradenstvím.

## Mutace genu GTP-cyklohydrolázu 1 u nemocných s dopa-responzivní dystonií

Křepelová A., Kraus J., Kadlecová M.

*Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha*

Dopa-responzivní dystonie (DRD, Segawova choroba, MIM128230) je vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění podmíněné mutacemi v genu pro GTP-cyklohydrolázu 1 (GCH1). Onemocnění je charakterizováno zejména dystonií dolních končetin, nástupem v dětském věku, kolísáním intenzity projevů během dne a zpravidla dobrou terapeutickou odpovědí na levodopu. Onemocnění má neúplnou penetranci, ženy jsou častěji a výrazněji postiženy než muži. Gen GCH1 leží na chromozómu 14q21.1–q22.2, je dlouhý 30 kb, má 6 exonů a kóduje protein o 250 aminokyselinách. GTP cyklohydroláza je enzym podílející se na syntéze tetrahydrobiopterinu (BH4). Některé

mutace genu GCH1 jsou příčinou autozomálně recesivního deficitu BH4. Ve dvou rodinách s podezřením na dopa-responzivní dystonii jsme provedli mutační analýzu kódující oblasti genu GCH1 metodou PCR-amplifikace a přímého sekvenování. V první rodině jsme identifikovali mutaci c.468T>A (p.Tyr156Stop) u matky a dcery, v druhé rodině mutaci c.284C>T (p.Pro95Leu) u dcery a otce, jehož onemocnění mělo atypický průběh. Obě mutace jsou dosud nepopsané. DNA analýza byla podkladem pro cílenou farmakoterapii nemocných.

*Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZO 00064203.*

## Nukleotidová variabilita patogenů a její důsledky pro správnou DNA diagnostiku

Lengerová M., Volfová P., Lochmanová J., Ráčil Z., Dvořáková D., Mayer J.

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

V současnosti je PCR diagnostika jedním z nejčastějších přístupů k detekci mikroorganismů v klinickém materiálu. Na našem pracovišti jsme přítomnost lidského cytomegaloviru (CMV) v krvi prokazovali paralelně dvěma metodami, které detekují část major immediate-early (MIE) genu. Metodou kvalitativní PCR, která amplifikuje úsek mezi exony 2 a 4, a metodou kvantitativní real-time PCR, která amplifikuje část exonu 4.

V období od ledna 2004 do ledna 2005 jsme na přítomnost CMV otestovali vzorky od 363 hematologických pacientů, 64 z nich bylo alespoň jednou pozitivní citlivější real-time PCR metodou. U dalších 20 pacientů, u nichž byla opakovaně pozitivní jen méně citlivá kvalitativní PCR, jsme provedli sekvenční analýzu sledovaného úseku exonu 4 (nt 2719–2919, GenBank M21295) a stanovení genotypu glykoproteinu B (gB).

U těchto vzorků se v místě nasedání TaqMan sondy a reverz primeru nacházejí změny oproti sekvenci laboratorního kmene AD169. Nejsou náhodné a odrážejí reaktivaci kmene CMV příbuzného spíše s kmenem Towne. Korelace mezi sekvencí exonu 4, genotypem gB a klinickými daty nebyla prokázána.

Bez současného použití dvou různých PCR metod by 20 z 84 (23,8 %) CMV pozitivních pacientů bylo zhodnoceno jako falešně negativní a byli by v riziku rozvinutí fatální CMV infekce. V současné době jsme tyto dvě PCR metody nahradili novou real-time PCR metodou detekující část genu pro tegumentový fosfoprotein pp65. Tato metoda úspěšně stanovila virovou nálož ve všech CMV pozitivních vzorcích zahrnutých do předchozí studie a v současné době je používána na našem pracovišti k prospektivní diagnostice CMV.



## Sledování minimální zbytkové nemoci u pacientů s MCL

Mejstřík P.

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

Mantle cell lymfom (MCL) patří mezi non-Hodgkinské lymfomy (NHL) s krátkou střední dobou přežití pacientů i přes použití nových terapeutických postupů. Proto je důležité přesně a co nejcitlivěji detekovat hladinu maligních lymfocytů v krvi a kostní dřeni tzv. minimální zbytkovou nemoc (MRD). U MCL se k tomu využívá především charakteristická translokace t(11;14)(q21;q32), popřípadě klonální přestavby genů pro imunoglobulinové (Ig) řetězce. Vzhledem k tomu, že v důsledku translokace nevzniká žádný fúzní transkript, můžeme charakteristickou translokaci detekovat pouze na úrovni DNA. Pomocí klasické PCR můžeme tuto translokaci nalézt pouze u 30–40 % pacientů s MCL, u kterých se bod zlomu na 11. chromozómu nachází v oblasti tzv. major translocation clusteru (MTC). V naší laboratoři používáme na detekci této translokace dvoukolovou semi-nested PCR se dvěma primery navrženými do oblasti MTC a jedním univerzálním primerem vázajícím se na všechny joining regiony těžkého řetězce imuno-

globulinů (IgH). Výhodou této metody je vysoká citlivost a univerzálnost použitých primerů, nevýhodou pak její kvalitativní charakter. K přesnému stanovení MRD nám slouží real-time PCR (RQ-PCR) detekující nalezené translokace pomocí specifických primerů navržených pro jednotlivé JH regiony a univerzální TaqMan sondy.

Ke sledování MRD u pacientů s MCL, u kterých nejsme schopni detekovat charakteristickou translokaci, využíváme specifické klonální přestavby Ig genů. Na základě zjištění přesné sekvence si navrhuje pacient specifické primery do přechodových oblastí přestavěných genů. Výsledné PCR produkty pak sledujeme pomocí RQ-PCR se Sybr Greenem. Sledování dynamických změn hladiny maligních lymfocytů během remise onemocnění a vysoká citlivost použitých metod nám umožňují včas odhalit začínající relaps nemoci už na molekulární úrovni, dříve než se projeví cytologicky, hematologicky nebo klinicky.

## Využití eliminační voltametrie pro analýzu nukleových kyselin

Mikelová R. et al.

*Katedra teoretické a fyzikální chemie PŘF MU, Brno*

V analýze DNA se uplatňuje celá řada metod a postupů a v současné době stále nejvíce využívanou metodou detekce DNA je elektroforetická separace na agarózových a nebo polyakrylamidových gelech. Moderní technologie umožnily rozpoznání sekvence genomů řady organismů včetně člověka a nyní jsou takto získané poznatky aplikovány do studia lidských nemocí a zdraví. Je potřebné hledat nové postupy umožňující rychlou, levnou a senzitivní analýzu DNA. Možnou alternativu představují elektrochemické metody. Problematice elektroanalýzy nukleových kyselin věnována značná pozornost. Je to proto, že elektrochemie nabízí postupy v oblasti konstrukce levných a rychlých biosenzorů. Biosenzory jsou navrhovány pro detekci řady závažných genetických, ale i na genech závislých onemocnění. Nedávno byla eliminační voltametrie (Elimination Voltammetry with Linear Scan – EVLS) úspěšně použita pro zvýšení senzitivity v analýze nukleových kyselin. Byl sestaven nový EVLS DNA biosenzor, založený na technice adsorptivní přenosové

voltametrie (AdTSV) a EVLS. V našich experimentech byla DNA adsorbována (5 µl) na povrch pracovní elektrody po dobu 240 s a takto DNA modifikovaná elektroda po oplachu destilovanou vodou byla přenesena do pufrovaného roztoku v pracovní nádobce. Tímto způsobem byla testována série oligonukleotidů, která měla ve své primární struktuře různý počet redukovatelných bází. Ze závislosti voltametričeského signálu ODNs na měnící se rychlosti polarizace na době adsorpce a na prostředí byl vybrán nejvhodnější postup, pomocí něhož bylo možné rozlišit změny v primární struktuře ODNs s ohledem na záměnu i jediné nukleotidové báze (koncentrace ODNs ~ 30 nM). Z našich výsledků vyplývá, že elektrochemie stále představuje vhodný nástroj pro konstrukci jednoduchých, spolehlivých a přitom velice levných detektorů.

*Příspěvek vznikl za podpory GAČR 525/04/P132 a INCHEMIBOL 0021622412.*

## Etický kodex komerčního provádění genetických testů

Minárik M.

*Laboratoř molekulární genetiky, Genomac International, s.r.o., Praha*

Prudký vývoj v oblasti přístrojové techniky a komerčních kitů s sebou nese zvýšení dostupnosti celé řady molekulárně genetických vyšetření, a tím i otevření nových možností pro komerční nabídky provádění genetického testování. Předmětem sdělení je návrh etických zásad (etického kodexu), které by měly zohledňovat

jak současnou realitu v oblasti komerční nabídky a poptávky, tak i neopomenutelnou nutnost nastavení jistých pravidel v tomto druhu podnikání u nás. Hlavním smyslem je iniciace diskuze, ve které bude možno otevřeně prezentovat názory na danou problematiku z různých pohledů a pokus o nalezení všeobecného konsenzu.

## Reakce pacientů s chronickou myeloidní leukémií na Glivec a další inhibitory proteinkináz

Otáhalová E., Moravcová J., Klamová H., Haškovec C.

*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha*

Nejúčinnější konzervativní léčbou chronické myeloidní leukémie (CML) je Glivec (imatinib mesylate), specifický inhibitor tyrozinázové aktivity proteinu BCR-ABL. I zde se ale setkáváme s případy rezistentních pacientů. Jedním z nástrojů k předpovědi primární rezistence CML pacientů ke Glivecu je gen WT1 (Wilms tumor suppressor gene).

V naší laboratoři jsme sledovali 40 BCR-ABL pozitivních CML pacientů před a během léčby Glivecem. Před zahájením léčby jsme provedly krátkodobé *in vitro* kultivace primárních buněk s Glivecem (1 a 10  $\mu$ M) a inhibitory dalších proteinkináz – Src (Herbimycin, PP2), JAK (JAK inhibitor I, AG 490), PI3 a MAP (Wortmanin). Vlastností buněk byly dále charakterizovány stanovením exprese genů WT1, BCR-ABL a proliferčního faktoru Ki67 pomocí q-RT-PCR.

U 33 pacientů (83 %) došlo po inkubaci s Glivecem ke snížení

exprese genu WT1 v průměru na 30 % původní exprese, pozorovali jsme též pokles exprese genů BCR-ABL a Ki67. Všichni tito pacienti na léčbu klinicky odpověděli, dostali se do kompletní hematologické, 7 z nich kompletní cytogenetické remise. U zbývajících 7 pacientů (17 %) vlivem Glivecu nedošlo ke snížení exprese genu WT1 (v průměru 90% původní exprese). Pokles exprese WT1, BCR-ABL i Ki67 jsme zaznamenali po inkubaci primárních buněk těchto pacientů s inhibitory Src kináz. Tito pacienti klinicky na léčbu Glivecem neodpovídali, jejich stav se zhoršil. Výsledky potvrzují význam genu WT1 při určení primární rezistence CML pacientů na léčbu Glivecem. Dále naznačují, že jednou z možností rezistence je zapojení kináz rodiny Src na místo BCR-ABL v patogenezi buňky.

*Podporováno výzkumným záměrem ÚHKČT č. 02373601.*

## Mutační analýza genu MSH6 u pacientů s Lynchovým syndromem

Pavlíková K., Křepelová A.,

*Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN M, Praha*

Zárodečné mutace genu MSH6 jsou jednou z možných příčin Lynchova syndromu (hereditární nepolypózní kolorektální karcinom). Uvádí se, že mutace genu MSH6 tvoří 10 % všech zárodečných mutací u HNPCC. Protein MSH6 je součástí systému zodpovědného za opravy mutací v DNA, tzv. mismatch repair (MMR). Nefunkčnost proteinu vede ke hromadění bodových mutací v DNA a následně k rozvoji karcinogeneze. Pro MMR mají zásadní význam geny MLH1 a MSH2, které jsou již v Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol analyzovány rutinně. Od roku 2003 je dále prováděna mutační analýza genu MSH6. Bodové mutace jsou detekovány pomocí PCR, DGGE, příp. sekvenace, dHPLC a genové přestavby pomocí MLPA. Gen MSH6 byl takto analyzován u 13 pacientů, kteří splňují Amster-

damská kritéria a nebyla u nich detekována mutace v genech MLH1 nebo MSH2. U těchto pacientů byly identifikovány dvě dosud nepopsané mutace genu MSH6. Mutační analýza genu MSH6 byla dále provedena u 42 pacientů, kteří nejsou nositeli mutace MLH1 nebo MSH2 a vyskytoval se u nich karcinom endometria nebo vyšší věk nástupu kolorektálních tumorů. U této skupiny pacientů byla detekována dosud nepopsaná varianta, jejíž dopad na funkci proteinu je nejasný. V celém souboru pacientů bylo detekováno velké množství polymorfismů, které už byly dříve publikovány. Molekulární podstata ostatních případů HNPCC zůstává proto nadále nevyjasněná.

*GA UK č. 58/2005, IGA MZ ČR č. NR/8294-3.*

## Využití avidin-biotinové technologie pro studium hybridizace nukleových kyselin

Petřlová J. et al.

*Ústav chemie a biochemie MZLU, Brno*

Uhlíková pastová elektroda představuje velmi vhodný prostředek pro konstrukci DNA biosenzorů. V našich experimentech byla elektroda modifikována avidinem nebo streptavidinem. Modifikovanou elektrodu je možné využít pro specifickou vazbu biotinylované DNA. Při navrhování konstrukcí senzorů těchto typů je hlavním problémem nespecifická interakce bází nukleových kyselin s povrchem elektrody. Na povrch modifikované elektrody byla nejprve navázána biotinylovaná DNA (čas interakce byl 2 min). Po této době byla elektroda omyta v destilované vodě a 80% etanolu. Na takto připraveném DNA senzoru jsme nejdříve studovali jednoře-

tězové molekuly biotinylované DNA. Pozorovali jsme tři typy signálů, které se vzájemně doplňovaly, a to signál adeninu, guaninu a streptavidinu. Pokles signálu streptavidinu ukazuje na vazbu biotinylované DNA na povrch elektrody. V dalších experimentech jsme studovali změny signálů (adenin, guanin a streptavidin) v průběhu hybridizace. Z literatury je známo, že tento proces je charakterizován velmi malou změnou ve výšce signálů a často je naprosto nezbytné využít separačních technik (např. magnetické kuličky apod.). Pro ověření účinnosti naší metody jsme nejdříve připravili dsDNA přímo v roztoku. Pomocí uvedeného postupu jsme porov-

nali signály jednořetězcové biotinylované DNA a vzniklého hybridu DNA. Ze získaných výsledků byl patrný jasný rozdíl mezi pozorovanými signály. Proto jsme provedli obdobný experiment přímo v roztoku za využití modifikované elektrody. Podařilo se nám pozorovat pokles signálu o více než 30 % u dsDNA. Navíc byl stu-

dován vliv nekomplementární DNA. V přítomnosti nekomplementární DNA bylo pozorováno asi 20% ovlivnění sledovaných signálů detekované DNA.

*Příspěvek vznikl za podpory GA ČR 525/04/P132 a INCHEMBIOL 0021.*

## Charakterizace atypických přestaveb v oblasti 17p11.2-12 s duplikací PMP22 genu u rodin s CMT1A

Posádka J., Sakmaryová I., Zapke V., Mikešová E., Hühne K., Rautenstrauss B., Seeman P.

*DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie 2. LF UK, Praha*

Choroba CMT1A je nejčastější formou dědičné neuropatie a je způsobena většinou uniformní duplikací v oblasti 17p11.2-12 zahrnující dávkově senzitivní gen PMP22.

Charakterizovat rozsah atypické CMT1A duplikace v rodinách, u kterých výsledky vyšetření mikrosatelitových markerů a MLPA nesevředly pro duplikaci ve všech markerech v oblasti, přičemž real time PCR prokázala přítomnost 3 kopií PMP22 genu. Sestavit mapu poloh všech 36 dostupných a známých mikrosatelitových markerů v 1,4 Mb oblasti CMT1A.

Testovali jsme 3 nepříbuzné pacienty s rodinnými příslušníky pomocí 20 informativních polymorfních mikrosatelitových markerů z této oblasti. Mapa markerů byla sestavena zadáním sekvencí primerů všech markerů do database BLAST.

Sestavili jsme mapu všech známých mikrosatelitových markerů v oblasti 17p11.2-12 s jejich absolutními pozicemi. Pomocí mapy

j jsme specifikovali rozsah atypických přestaveb u vyšetřovaných rodin. U jedné vyšetřované rodiny jsme v oblasti CMT1A našli úseky s delecí, duplikací i normálním počtem kopií. Díky sestavené mapě markerů jsme zjistili, že u dvou dvojic nezávisle publikovaných markerů D17S2227 a Lat9A; a D17S2226 a Lat9B se jedná o identickou repetici v genomu.

U tří rodin jsme našli atypickou CMT1A duplikaci, což tvoří přibližně 1,5 % na našem pracovišti detekovaných CMT1A rodin. Výsledky jedné z vyšetřených rodin ukazují vzácnou možnost zřejmě velmi komplexního vzniku atypické CMT1A duplikace. Přesná charakterizace míst zlomů je předmětem naší další práce. Objev identity u dvou dvojic markerů D17S2227 a L9A a D17S2226 a L9B je významný pro diagnostiku CMT1A.

*Podpořeno z grantu IGA MZ ČR NR 8330-3 a VZ 00064203/6506.*

## Nové sestřihové mutace v PLP1 genu u pacientů s Pelizaeus Merzbacherovou chorobou

Sakmaryová, I., <sup>1</sup>Žaliová, M., <sup>2</sup>Sixtová, K., Paděrová, K., Seeman, P.

*Klinika dětské neurologie, DNA laboratoř 2. LF UK a FNM, Praha*

<sup>1</sup>*Klinika dětské hematologie a onkologie, laboratoř molekulární biologie 2. LF UK a FNM, Praha*

<sup>2</sup>*Oddělení dětské neurologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha*

Pelizaeus Merzbacherova choroba (PMD) je dědičnou poruchou centrální myelinizace způsobenou mutacemi proteolipid proteinu genu (PLP) lokalizovaném na X chromozómu. V 70 % jsou PMD pacienti nosiči duplikace PLP genu, ve 30 % jsou nosiči bodové mutace a přibližně v 1% je příčinou PMD delecce PLP1 genu.

*Pacienti:* DNA pacientů doporučených k vyšetření PLP1 genu, u kterých byla vyloučena duplikace PLP1 genu.

*Metody:* PCR amplifikace všech 7 kodujících exonů i přilehlých intronových oblastí a následná sekvenace produktů.

*Výsledky:* Přímým sekvenováním jsme detekovali tři dosud nepopsané splice site mutace. IVS 5+1 G na A resp. IVS 2+1 G na A zasahující první bázi intronu. 453\_453+6 del7 insA – indel mutace na konci třetího exonu a začátku intronu. IVS 5+1 G na A se projevuje klasickou formou PMD spojenou s MR, paleoce-

rebellárním syndromem a nystagmem. 453\_453+6 del7 ins A se projevuje konnatální těžkou formou. IVS 2+1 GnaA vede k tzv. „PLP1 null syndromu“. První 2 mutace vedou pravděpodobně k vynechání příslušného exonu (2 resp. 5), třetí k produkci zkráceného proteinu.

*Diskuze:* U lehčí formy PMD – tzv. „PLP1null syndromu“ je mírnější postižení u chlapců a je přítomna i periferní neuropatie, která normálně není součástí PMD. V rodinách lehčeji postižených pacientů s tzv. PLP1 null syndromem se vyskytují ženy, u kterých se v dospělosti manifestují projevy spastické paraparesy typ 2 (SPG2) na rozdíl od rodin s těžkým průběhem nemoci u chlapců na podkladě „těžké mutace“, kde může být u dívek v útlém věku postižení charakteru PMD, které se postupně upravuje.

*Podpořeno z VZ MZO 00064203/6506.*

## Facioskapulohumerální svalová dystrofie – molekulární podstata a diagnostika

Sedláčková J., Fajkusová L.

*Centrum molekulární biologie a genové terapie FN, Brno*

Facioskapulohumerální svalová dystrofie (FSHD) je třetí nejčastější dědičné svalové onemocnění s autozomálně dominantním charakterem. Většina FSHD pacientů má snížený počet 3,3 kb repetice, tzv. D4Z4 repetice, které se nacházejí na chromozómu 4q35. Patogeneze onemocnění je odlišná od většiny monogenních chorob.

FSHD je způsobena komplexem epigenetických mechanismů. Repetice D4Z4 leží v subtelomerní oblasti a snížením jejich počtu dochází k chromatinovým změnám a ke změně transkripční kontroly okolních genů. Patogenetický průběh není dosud zcela objasněn, bylo navrženo několik modelů vzniku tohoto one-

mocnění. Molekulární diagnostika je založena na detekci zkráceného EcoRI fragmentu, který obsahuje D4Z4 repetice. U zdravých kontrol je tento fragment dlouhý 41–350 kb, u FSHD pacientů je kratší než 38 kb. Molekulární diagnostika je komplikována přítomností podobných repetic na chromozómu 10 a častými přestavbami mezi chromozómem 4 a 10. V souboru 20 pacientů s podezřením na diagnózu FSHD byl u 11 prokázán kratší EcoRI fragment.

*Práce byla podporována grantem IGA MZ ČR NR/8087-3.*

## Vliv mutací GJB2 genu na závažnost ztráty sluchu – výsledky rozsáhlé multicentrické studie

Seeman P.

*DNA laboratoř, Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FNM, Praha*

Porucha GJB2 genu je nejčastější příčinou prelingvální ztráty sluchu. Díky vysoké frekvenci toho postižení se DNA testování GJB2 genu dostalo do rutinní diagnostiky ve většině vyspělých zemí. Ke zjištění vlivu jednotlivých mutací v GJB2 genu byla provedena rozsáhlá studie korelující genotyp v tomto genu s audiometrickými daty u 1531 osob ze 16 zemí se střední až hlubokou nesyndromovou ztrátou sluchu. Celkem bylo identifikováno 83 různých mutací a 153 různých genotypů, ze kterých bylo 56 homozygotně inaktivujících (I/I), 30 homozygotně neinaktivujících (NI/NI) a 67 složených heterozygotů inaktivu-

jících/neinaktivujících (I/NI) mutací. Závažnost a stupeň ztráty sluchu spojená s bialelicky inaktivujícími mutacemi (I/I) byla signifikantně výrazně těžší než u bialelicky neinaktivujících mutací (NI/NI). Nejtěžší ztráta sluchu byla spojena s genotypy 35delG/R143W, 35delG/GJB6delD13S1830, W24X/W24X a 35delG/W24X. Homozygoti pro 35delG měli značně rozdílnou ztrátu sluchu, což může ukazovat na vliv případných modifikujících genů.

*Podpořeno m.j. z grantu IGA MZ ČR NM 7417-3.*

## Zkušenosti s genotypizací CYP2D6 a CYP2C19

Slanař O.

*Oddělení klinické farmakologie Farmakologického ústavu 1. LF UK, Praha*

Cytochromy P450 2D6 a 2C19 se významným způsobem podílejí na metabolismu léčiv. Oba proteiny jsou v hepatocytech polymorfně exprimovány s následujícím výskytem jednotlivých fenotypů v české populaci pro CYP2D6: rychlí metabolizátoři 50 %, intermediární metabolizátoři 40 %, pomalí metabolizátoři 7 % a ultrarychlí metabolizátoři 3 %. Minimálně 10 % populace tedy patří do skupin lidí s extrémně nízkou nebo naopak velmi vysokou

aktivitou této metabolické cesty. Tito lidé jsou tak predisponováni buď pro výskyt nežádoucích účinků při kumulaci léčiv v organizmu, nebo naopak neúčinnosti léčby substráty CYP2D6 při nezvykle rychlém odbourávání těchto léčiv.

V přednášce jsou shrnuty zkušenosti s vyšetřováním polymorfismů těchto cytochromů pomocí tří rozdílných metod: PCR-RFLP, detekce pomocí FRET značených sond, a pomocí přístroje AmpliChip.

## Genetický polymorfismus LBP a BPI a jeho význam pro predikaci závažnosti septického stavu u dětí

Světlíková P., <sup>1</sup>Jobová M., <sup>2</sup>Vidláková P., <sup>2</sup>Stejskalová A., <sup>3</sup>Klimovič M.,  
<sup>3</sup>Fedora M., <sup>1</sup>Hrstková H., Bartošová D., Klapáčová L.,  
<sup>4</sup>Hubáček J., <sup>1,2</sup>Michálek J.

<sup>1</sup>Klinika dětských infekčních nemocí FN, Brno

<sup>2</sup>1. dětská interní klinika FN, Brno

<sup>3</sup>Laboratoř experimentální hematologie a buněčné imunoterapie FN, Brno

<sup>4</sup>Dětské anesteziologicko-resuscitační oddělení FN, Brno

<sup>5</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Sepse, těžká sepsa a septický šok jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí na jednotkách intenzivní péče – JIP.

Sepsa je charakterizována komplexní neadekvátní aktivací imunitního systému. Zprostředkovatelem této aktivace jsou endotoxiny, nejčastěji lipopolysacharidy Gram-negativních bakterií. LBP (lipopolysaccharide-binding protein, lipopolysacharidy vázající protein) a BPI (bactericidal/permeability increasing protein, baktericidní/permeabilitu zvyšující protein) jsou příbuzné endotoxin-vázající proteiny, které prostřednictvím monocytů a makrofágů, resp. polymorfonukleárů, mají opsonizující efekt na Gram-negativní buňky, a tak jsou součástí prozánětlivé imunitní odpovědi. Proto polymorfismy genů těchto proteinů by mohly významně ovlivnit míru rozvoje septického stavu.

Cílem naší studie bylo zjistit, zda některý z polymorfismů genů

pro BPI nebo LBP by mohl mít signifikantní souvislost s mírou závažnosti sepse, a v budoucnu tak přispět k odhalení nejvíce rizikových pacientů ve smyslu komplikovaného septického průběhu infekce.

Do našeho souboru je zahrnuto 365 dětí ve věku od 0–18 let, hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Brno s infekcí nebo horečkou. Kontrolní skupinu tvořily genotypy zdravých jedinců. Z nesrážlivé krve byla izolována DNA a pomocí PCR byly studovány 2 polymorfismy v genu pro BPI i LBP.

Výsledkem je nalezení významných rozdílů mezi skupinou pacientů a skupinou zdravých kontrol v genu pro BPI-Taq (G-545-C) a LBP-098 (Cys-98-Gly), oba na hladině významnosti  $p < 0,05$ .

Práce byla podpořena grantem GAČR 301/03/D196.

## Detekce fúzních partnerů MLL genu u pacientů s akutní myeloidní leukémií

Štruncová S.

Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematoonkologická klinika FN, Brno

Gen MLL (mixed lineage leukaemia, myeloid/lymphoid leukaemia) lokalizovaný na chromozómu 11q23 je u akutních leukémií často spojen s chromozomálními přestavbami zahrnujícími reciproké translokace, duplikace, inverze či částečné delece. Dodnes bylo identifikováno několik desítek partnerských genů ležících na různých chromozómech, jedná se většinou o transkripční faktory nebo geny asociované s cytoplazmatickou signální transdukcí. Výsledné fúzní proteiny způsobují změnu fyziologických vlastností Mll proteinu a jsou příčinou leukemické transformace prekurzorových hematopoetických buněk. Identifikace přestavb MLL genu v maligních buňkách patří mezi významné prognostické markery u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML). Detekce a charakterizace jeho fúzních partnerů má zásadní význam pro sledování

minimální zbytkové choroby (MRD) u pacientů během terapie a remise onemocnění.

Na našem pracovišti hledáme fúzní partnery promiskuitního genu MLL u pacientů s cytogeneticky popsány změnami chromozómu 11q23. Nejčastějšími partnery MLL genu jsou AF4, AF6, AF9, AF10, ENL a ELL, které se snažíme detekovat metodou multiplex RT-PCR. Na základě sekvenční analýzy výsledného PCR produktu a nalezení zlomového místa pak navrhuje specifické primery a TaqMan próby pro jednotlivé pacienty. Metodou RQ-RT-PCR pak kvantitativně stanovujeme expresi MLL fúzního genu, která nám umožňuje sledovat nejen účinnost terapie, ale především včas zachytit počínající relaps onemocnění již na molekulární úrovni, dříve než se projeví cytologicky, hematologicky nebo klinicky.

## Molekulární diagnostika v souboru 180 dětí s poruchou cytochrom c oxidázy

Tesařová M., Veselá K., Čapková M., Fornůsková D., Böhm M.,  
Hansíková H., Pronicka E., Zeman J.

*Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch, Klinika dětského a dorostového lékařství I. LF UK a VFN, Praha*

Deficit cytochrom c oxidázy (COX), terminálního komplexu dýchacího řetězce, byl identifikován u 180 dětí z České republiky, Slovenska a Polska. U 101 pacientů byl deficit COX izolovaný, u ostatních byla zjištěna snížená aktivita i dalších komplexů dýchacího řetězce. Nejčastějšími klinickými projevy s nástupem brzy po narození nebo v raném dětství bylo neprospívání (67 % pacientů), encefalopatie (90 %), hypotonie (73 %), Leighův syndrom (31 %), poruchy srdce (24 %) a hepatopatie (24 %). Dvě třetiny pacientů zemřely. Patogenní mutace v genech kódovaných mitochondriální (mtDNA) nebo jadernou DNA (nDNA) se podařilo doposud identifikovat u 75 pacientů. Nejčastějšími byly mutace SURF1 genu, ty byly zjištěny u 47 dětí s Leighovým syndromem, mutace 845-

846delCT byla nalezena v 89% nezávislých alel. U 9 pacientů s encefalomyopatií a/nebo kardiomyopatií byly nalezeny mutace ve SCO2 genu, všichni z nich byly nositeli jedné nebo dvou alel 1541G>A. Různé mutace v mtDNA byly zjištěny u 9 dětí: 3243A>G (6), 8363G>A (2 pacienti s Leighovým syndromem), 8344A>G (1) a 9205-9206delTA (1). Deficit COX představuje klinicky i geneticky heterogenní skupinu onemocnění s nepříznivou prognózou. Výrazná prevalence dvou mutací v nDNA spojená ve slovanské populaci svědčí pro regionální rozdíly v genetických příčinách deficitu cytochrom c oxidázy.

*Podpořeno výzkumným projektem VZ 64165 a grantem GA UK 19/2004/c.*

## Analýza fetální DNA v materiální plazmě s využitím STR lokusu

Vodička R., Vrtěl R., <sup>1</sup>Procházka M., Šantavá A., <sup>2</sup>Dušek L., <sup>2</sup>Vrbická D.,  
Singh A. R., Krejčířiková E., Schneiderová E., Šantavý J.

*Ústav lékařské genetiky FN, Olomouc*

<sup>1</sup>*Gynekologicko-porodnická klinika FN, Olomouc*

<sup>2</sup>*Centrum biostatistiky a analýz LF MU, Brno*

*Úvod.* Problematika rozlišení genotypů matky a plodu v maternální plazmě těhotných žen je v současnosti řešena většinou pomocí real-time systémů. V těchto případech je rozpoznání jednotlivých genotypů možné použitím specifické sondy, která by umožnila rozlišit jednotlivé genotypy. Nejčastější možnost rozlišení se nabízí u gonozomálních sekvencí, kdy plod je mužského pohlaví. Tato práce popisuje možnosti detekce a kvantifikace fetální DNA pomocí analýzy STR lokusů.

*Materiál a metodika.* K testování kvantifikačních možností kapilární elektroforézy (KE) byla použita arteficiální směs genotypů v rozsahu 0,2–100 %, které imitují genotyp matky a plodu. K detekci fetální DNA v maternální plazmě bylo použito 27 vzorků DNA těhotných žen různém týdnu gravidity (t.g.). Genotyp plodu byl potvrzován genotypizací biologického otce. Detekce byla prováděna v STR lokusech z 21. chromozómu z oblasti zodpovědné za Downův syndrom (DS) metodikou inovované (I) QF PCR s analýzou, která

umožňuje zachytit a kvantifikovat i velmi vzácné mozaiky.

*Výsledky.* Kvantifikace STR lokusů na KE byla posouzena na arteficiálních mozaikách a rozlišitelnost jednotlivých mozaik byla na úrovni několika procent. Fetální DNA byla detekována u 74 % testovaných vzorků.

*Diskuze.* Relativně nižší úspěšnost zachytu fetální DNA v MP by měla být podstatně zlepšena pomocí výtěžnějších izolačních postupů a využitím kvalitnějších polymeráz. Vlastní kvantifikace fetální DNA je možná již nyní, ale posouzení hodnot vzhledem ke kalibrační křivce normálních hodnot lze provádět až na základě vyšetření rozsáhlejšího souboru. Využití IQF PCR ke kvantifikaci a rozlišení maternálního a fetálního genotypu pomocí STR lokusů by mohlo mít význam v neinvazivní prenatalní diagnostice jako další možný marker pro výpočet rizika DS.

*Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR NR/7817-3.*

## Molekulární detekce *Pneumocystis jiroveci* v bronchoalveolární laváži hematoonkologických pacientů

Volfová P., Lochmanová J., Ráčil Z., Lengerová M., Minaříková D.,  
Dvořáková D., Mayer J.

*Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematoonkologická klinika FN, Brno*

*Úvod.* Pneumonie způsobená *Pneumocystis jiroveci* (PCP) je závažnou komplikací léčby hematoonkologicky nemocných. Zavedení detekce tohoto patogenu ze vzorků bronchoalveolární laváže

(BAL) metodou kvantitativní real-time PCR (RQ-PCR) významně zkrátí dobu vyšetření a na základě korelace počtu kopií a klinických příznaků bude možné stanovit riziko rozvoje PCP.

**Metody.** Metoda RQ-PCR pro detekci *Pneumocystis jiroveci* je založena na systému TaqMan s primery a sondou navrženými na oblast genu pro mitochondriální rRNA. Citlivost metody je <10 kopií plazmidu/PCR reakci a je srovnatelná s citlivostí původní kvalitativní nested PCR, která detekovala jiný úsek téhož genu.

**Výsledky.** Metodou RQ-PCR jsme přetestovali 102 vzorků BAL z období VI/99 – X/05, z nichž bylo 78 pozitivních a 24 negativních metodou nested PCR. U žádného vzorku nebyl při použití RQ-PCR zjištěn diskrepantní výsledek. U 29 pacientů byla vyhodnocena kore-

lace počtu kopií/PCR reakci (rozmezí 6–139 534) s klinickými projevy. U 15 pacientů z této skupiny byla potvrzena PCP (medián kopií 4766, rozmezí 12–139 534). U 6 pacientů byla kromě PCP zjištěna i jiná infekční agens (medián kopií 334, rozmezí 13–11 237). Osm pacientů PCP nemělo (medián kopií 70, rozmezí 6–138).

**Závěr.** Nahrazením nested PCR metodou RQ-PCR se zkrátila doba vyšetření z 6 na 4 hodiny od doručení vzorku do laboratoře. Ke stanovení počtu kopií svědčícího o probíhající závažné PCP bude nutné zhodnotit větší soubor pacientů.

## Analýza repetitivního genu TSPY u pacientů s poruchou plodnosti

Vrtěl R., Vodička R., Singh A. R., <sup>1</sup>Dušek L., Křížová K., Svačinová V., Šantavá A., Vrbická D., Krejčířiková E., Schneiderová E., Šantavý J.

Ústav lékařské genetiky FN, Olomouc

<sup>1</sup>Centrum biostatistiky a analýz LF MU, Brno

**Úvod.** Gen kódující testes-specifický protein (TSPY) patří mezi repetitivní nebo multikopiové geny nejčastěji lokalizované v nerekombinantní oblasti na chromozómu Y. Jedná se především o deleční interval 3 na krátkém raménku, ve kterém se vyskytuje v seskupeních, v nichž v každém je ve 20–40 kopiích. Patří mezi geny, které nemají své homology na chromozómu X. Gen má 2,8 kb, je složen ze 6 exonů a 5 intronů. Velikost kódující sekvence je 924 bp. Samotný protein je složen ze 308, popř. 294 aminokyselin vzhledem k sestřihové variabilitě. Fyziologická funkce bude s velkou pravděpodobností spočívat v začlenění TSPY proteinu do procesu spermatogeneze, neboť jeho exprese je výlučně testes-specifická. Oblast, ve které se kopie TSPY genu nacházejí, se překrývá s regionem zodpovědným za rozvoj gonadoblastomu. **Možná spojitost s testikulárními a prostatickými tumory,** potvrzuje význam dalšího studia role TSPY v procesu tumorigeneze.

**Cíl.** Cílem práce byla kvantifikace relativního počtu repetitivních genu

TSPY u infertilních pacientů a kontrolního souboru.

**Metodika.** K dnešnímu dni bylo vyšetřeno kolem 100 pacientů a 50 prokazatelně fertálních kontrol. Pro kvantifikační účely byla optimalizovaná metoda QF PCR s detekcí na kapilární elektroforéze.

**Výsledky.** V porovnání s kontrolním souborem bylo nalezeno u skupiny pacientů významné zvýšení počtu TSPY repetitivních kopií. Tyto výsledky byly ověřeny 2. nezávislou studií.

**Závěr.** Výsledkem bude využití zjištěného charakteru a struktury sekvencí a repetitivních odchylek pro návrh modelu funkce TSPY proteinu a pro detailnější popsání významu tohoto proteinu v procesu spermatogeneze a tumorigeneze. Získané poznatky by mohly mít i význam pro DNA diagnostiku a genetické poradenství u infertilních párů.

Práce je součástí výzkumu podporovaného grantem IGA MZ ČR NR/7821-3.

## Příští konference DNA diagnostiky se uskuteční 7. a 8. prosince 2006 v Praze.

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.  
Akreditovaná národní referenční laboratoř DNA diagnostiky  
Ústav hematologie a krevní transfuze  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1  
e-mail: molgen@uhkt.cz

### Osteopetróza

Osteopetróza je heterogenní, dědičné onemocnění, u něhož existuje defekt v resorpci kostní hmoty osteoklasty. Před sto lety popsal Albers-Schönberg nález u pacienta se zvýšenou kostní denzitou. Od té doby bylo popsáno několik typů osteopetrózy. Snížená osteoklastická aktivita má za následek též změny ve struktuře a tvaru kostí v důsledku změn v remodelačních procesech. U těžkých případů je kostní dutina vyplněna novou enchondrální kostí s malým zbytkovým prostorem pro hematopoetické buňky. Tyto abnormality přispívají ke zvýšené lámavosti takto změněné kosti. Incidence autozomálně recesivní osteopetrózy je asi 1 případ na 300 000 porodů, ale například v Costa Rice je

incidence 10x vyšší. Redukce prostoru pro kostní hematopoézu má za následek rozvoj extramedulární erytropoézy se splenomegalií. Trombocytopenie, anémie a infekční komplikace jsou nejčastější příčinou smrti během první dekády života.

Tři mutace, které byly spojeny s osteopetrózou, vyvolávají defekty v acidifikaci kostí. Nejčastější mutace, vyskytující se u 50–60 % nemocných, má za následek defekty v A3 podjednotce osteoklastické vakuolární H<sup>+</sup> – ATPázové protonové pumpy. Druhá nejvýznamnější postihuje CLCN7, gen kódující osteoklasty-specifický chloridový kanál. Tyto mutace se popisují u 10–15 % nemocných s těžkou autozomálně recesivní osteopetrózou. U malého počtu nemocných dochází k defektu funkce karboan-

hydrázy II. Je třeba uvést, že u významného procenta nemocných nebyl zjištěn žádný genetický defekt. V minulosti, před průkazem molekulárně biologických abnormalit, byly klinické charakteristiky jediným popisným prostředkem proto tuto entitu. Klasifikace založená na molekulárně biologických charakteristikách bude nepochybně přesnější. Lze též očekávat, že je zde místo pro transplantaci kmenových hematopoetických buněk u nemocných s těžkou osteopetrózou.

#### Literatura:

Tolar, J., Teitelbaum, S. L., Orchard, P. J.: Osteopetrosis. N. Engl. J. Med., 2004, 351, s. 2839-2849.

O. Louthan

## Obezitologie 2005

### Luhačovice, 20.–22. října 2005

### IV. slovenské obezitologické dni

### Nimnica, 24.–26. listopadu 2005

Setkání českých a slovenských obezitologů proběhla shodně v lázeňském prostředí; zatímco „putovní“ konferenci Obezitologie 2005 letos hostily Luhačovice, IV. slovenské obezitologické dni mají již tradiční útočiště v Kúpelech Nimnica nedaleko Púchova.

Výroční konference České obezitologické společnosti byla uspořádána po dvouleté přestávce, vyvolané konáním 13. evropského obezitologického kongresu na jaře loňského roku v Praze. Tradiční rozsah tří půldnů byl letos protažen do pátečního odpoledne, takže se do devíti bloků vešlo 47 odborných sdělení, pokrývajících 5 základních tematických okruhů: Obezita a metabolický syndrom, Nutrice a fyzická aktivita, Chirurgická léčba obezity, Obezita v dětství a Psychologické faktory, behaviorální léčba.

Každým rokem se spektrum přednášejících rozšiřuje, úroveň vyrovnává, a tak je stále těžší jmenovat jen některá sdělení. Letos vynikly přehledy „Metabolický syndrom 2005 – novinky v patogenezi, diagnostice a léčbě“ (T. Pelikánová, Praha), „Rané faktory v rozvoji adipozity“ (J. Pařízková, Praha) a „Intra-abdominal Adiposity: A Predictor of Metabolic and Cardiovascular Disease“ (M. Blüher, Köln, Německo, v rámci satelitního sympozia Sanofi-Aventis). Přínosná byla nepochybně diskuze vyvolaná sděleními o intragastrických balónech (Š. Svačina, Praha; K. Doležalová et al., Praha; E. Machytka et al., Ostrava), potvrzující pouze relativní přínos této metody jako přípravy k bandáži žaludku u extrémně obezích nemocných. O chirurgické léčbě obezity se i letos živě diskutovalo, otázkou již dávno není „zda“ a „jak“, ale „kdy“. Kazuistika recidivy extrémní obezity po náročné plastice břišní stěny (P. Sucharda a M. Kasalický, Praha) potvrdila potřebu indikovat bariatrický výkon včas i u nemocných, kteří zdánlivě bez problémů hubnou desítky kilogramů, a předejít tak opětovnému nárůstu hmotnosti. Neodmyslitelné místo již má psychologická sekce, která se letos tematicky prolнула s tematikou dětské obezity.

Přednáškový sál v areálu hotelu Fontána postačoval kapacitně, bohužel byly problémy s vytápěním a poslední den i s ozvučením. Společenský program dodržel tradici (prohlídka zámku v Buchlovicích, odborný výklad a varhanní koncert v bazilice na Velehradě a společenský večer ve vinárně tamtéž) a patří za něj díky především primáři Vladimíru Řehákovi (dobře známému zejména generacím diabetologů) a pracovnícím společnosti Guarant International; samozřejmě také všem sponzorům.

Zatímco v Luhačovicích bylo chladné až lezavé, ale přeci jen podzimní počasí, Nimnici zasypalo během noci více než deset centimetrů čerstvého sněhu. Atmosféra v sále však rozhodně nebyla chladná – diskutovalo se takřka ke každé práci, a i když počet sdělení i účastníků byl nižší než v Luhačovicích, neodjížděl jsem s pocitem, že by nimnická konference byla „menší“.

Slovenští obezitologové na rozdíl od českých, kteří se před léty vyčleni-

li z endokrinologické společnosti, tvoří dosud sekci Slovenské diabetologické společnosti. To bylo zřejmě důvodem, proč byl jeden za čtyř tematických bloků nazván „Praktická obezitológia z hľadiska diabetológie“, ačkoli se přednášky nijak nevymykaly z obvyklého spektra na obezitologických akcích; obezita a diabetes mellitus jsou takřka siamskými dvojčaty a nelze si představit program bez diabetologické tematiky.

V Nimnici odeznělo během půldruhého dne 37 přednášek, z toho 5 v rámci sympozií firem Abbott a SanofiAventis. Opět není snadné vybírat, za jmenování určitě stojí přehledné práce o léčbě obezích diabetiků, (B. Krahulec, Bratislava), o problematice poruch spánku (V. Donič et al., Bratislava) a dvě původní sdělení ze špičkových experimentálních pracovišť prof. I. Klimeše v Bratislavě a dr. J. Kopeckého v Praze: o adipocytokinech v subkutánní tukové tkáni přednášela D. Gašperíková, o efektu n-3 nenasycených mastných kyselin na metabolismus a sekreční funkci tukové tkáně P. Flachs.

Bohatá diskuze provázela 10 (!) sdělení v sekci „Chirurgická léčba obezity“. Vystoupili v ní zástupci všech slovenských pracovišť, na kterých se v současnosti bandáž žaludku provádí. Právě jejich množství je důvodem velmi nedostatečných počtů výkonů (na řadě pracovišť do 10!), když navíc Všeobecná zdravotná poisťovna odmítá hradit adjustabilní bandáž, takže i uchazečů z řad indikovaných pacientů je málo. Centralizace se jeví jako jediné řešení.

Zřejmě nejzajímavější komentáře provázely velmi dobře připravené sympozium společnosti SanofiAventis „Intra-abdominálna adipozita a s ňou spojené zdravotné riziká“. Většina diskutujících se shodla, že není daleko doba, kdy obezita bude definována především distribucí tukové tkáně (obvod pasu, poměr pas/boky) a teprve poté množstvím tukové tkáně (tedy hodnotou body mass indexu – BMI). Toto měnící se paradigma obezity, odrážející koncept metabolického syndromu, bylo v pozadí mnoha sdělení, i když pojem „metabolický syndrom“ se paradoxně objevil (na rozdíl od konference české) v názvu jediné přednášky. (Pro zájemce: Abstrakta přednášek vyšla v 10. čísle časopisu Interná medicína a snad budou dostupná na [www.samed.sk](http://www.samed.sk)).

Další, 5. slovenské obezitologické dni se budou konat opět v Nimnici, a to 23.–25. listopadu 2006. Obezitologie 2006 by se měla uskutečnit v říjnu 2006 v Brně.

*MUDr. Petr Sucharda, CSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1  
e-mail: petr.sucharda@lf1.cuni.cz*

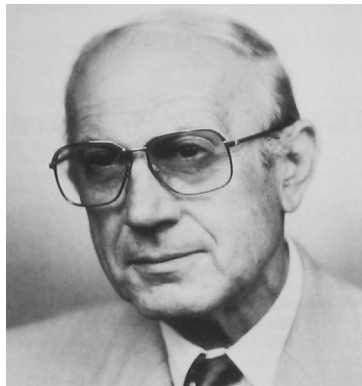


**OSOBNÍ ZPRÁVY**

**K ŽIVOTNÍMU JUBILEU  
PROF. MUDR.  
JOSEFA BILDERA**

Stomatologická veřejnost 16. června 2005 vzpomněla na slavnostním pracovním zasedání v Brně osmdesáté narozeniny prof. MUDr. J. Bildera, CSc.

Jubilant ukončil svá univerzitní studia v roce 1951 na lékařské fakultě brněnské univerzity. Jeho prvním působištěm bylo chirurgické oddělení v nemocnici v Českých Budějovicích, kde složil atestace prvního stupně z chirurgie. V roce 1956 se jako vítěz konkurzního řízení stává asistentem na chirurgické klinice v Plzni, kde po atestaci druhého stupně z chirurgie je jmenován zástupcem přednosty kliniky. Na tomto pracovišti byl pověřen výukou chirurgie posluchačů stomatologického směru, což ovlivnilo jeho další zaměření. V 1964 byl vyzván přednostou 2. stomatologické kliniky v Brně prof. MUDr. J. Švejdu, aby vybudoval na uvedené klinice oddělení maxilofaciální chirurgie. Záhy byl jmenován vedoucím tohoto oddělení a zástupcem přednosty pro pedagogickou činnost. V roce 1968 složil atestaci prvního stupně ze stomatologie a v téže roce obhájil kandidátskou disertační práci. V roce 1969 podal habilitační práci na téma „Onkologie v orofaciální oblasti“. Nepřízeň doby však způsobila, že habilitační řízení bylo ukončeno až v roce



1979. Za dobu vedení oddělení maxilofaciální chirurgie 2. stomatologické kliniky v Brně zde vybudoval špičkové odborné pracoviště a je uznáván za čelného představitele tohoto oboru v republice. V roce 1990 je jmenován profesorem stomatologie a přednostou 2. stomatologické kliniky v Brně. Jako uznávaný odborník, pedagog i organizátor je zvolen děkanem Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a v této funkci zůstává po dvě funkční období až do 31. ledna 1997.

Profesor Bildera se věnoval především orofaciální chirurgii, avšak jeho pozornost směřovala i k traumatologii, chirurgii čelistních anomálií a v poslední době i k implantologii. Jeho činnost publikační zahrnuje přes 160 prací, z nichž výrazný podíl byl uveřejněn v zahraničních

časopisech. Je spoluautorem učebních textů pro studenty lékařské fakulty, a to pěti skript a monografie „Preventivní stomatologie“.

Profesor Bildera je mezinárodně uznávaným odborníkem, je členem Evropské asociace kranio-maxilo-faciální chirurgie (EACMFS), je členem několika redakčních rad časopisů: Acta chirurgica Austriaca – Vídeň, Choroby hlavy a krku – Bratislava, Klinická onkologie – Brno, Praktické zubní lékařství – Praha. Po několik funkčních období byl zvolen předsedou Společnosti pro maxilofaciální chirurgii ČLS JEP. Působil ve vědeckých radách Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Masarykova onkologického ústavu v Brně.

Jeho pedagogická, vědecko-výzkumná a organizační činnost byla opakovaně oceněna na úrovni fakultní, univerzitní, celostátní i mezinárodní. Je čestným členem Společnosti pro maxilofaciální chirurgii, Stomatologické společnosti a České lékařské společnosti JEP. Při příležitosti jeho životního jubilea mu byla udělena čestná medaile České lékařské společnosti JEP.

Jako emeritní profesor LF MU udržuje spolupráci se Stomatologickou fakultou v Brně, kde jeho rozhledu, odborných znalostí, zkušeností i rad pracovníci této kliniky stále s prospěchem využívají.

Do dalších let přejeme panu profesorovi pevné zdraví, stálý pracovní elán a osobní pohodu.

*doc. MUDr. Otakar Brázda, CSc.  
120 00 Praha 2, Kateřinská 32*

**ZPRÁVY**

**SPOLEK  
LÉKAŘŮ ČESKÝCH  
V PRAZE**

**pořádá v dubnu, v květnu a v červnu 2006 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek je vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.**

**DNE 3. DUBNA 2006**

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

**Traplův večer**

**Neonatologie**

Koordinátor: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

1. J. Feyereisl: Úvod (5 min)
  2. Z. Straňák: Výsledky péče o extrémně nezralého novorozence (15 min)
  3. J. Miletín: Současné možnosti léčby akutní respirační insuficience u novorozenců (15 min)
  4. J. Melichar: Postavení mimotělní membránové oxygenace v léčbě respiračního selhání u donošených novorozenců (15 min)
  5. J. Kučera: Nové možnosti ultrasonografické diagnostiky v novorozeneckém věku (15 min)
- Diskuze

**DNE 10. DUBNA 2006**

Přednáškový večer Ortopedické kliniky dětí a dospělých 2. LF UK a FNM  
přednosta: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA  
Klinika anesteziologie a resuscitace 2. LF UK a FNM  
Centrální hematologické laboratoře VFN Praha

**Popelkův večer**

**Komplikace a jejich řešení v ortopedii**

Koordinátor: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc.

1. T. Trč: Úvod (5 min)
2. R. Hermannová: Rizika ortopedických operací z hlediska anesteziologa (10 min)
3. J. Schovanec, J. Mráček, T. Trč: Infekční komplikace-největší problém a jeho řešení (10 min)
4. T. Trč, J. Pečený: Specifické komplikace ortopedických výkonů a životnost implantátů (15 min)
5. J. Kvasnička: Tromboembolismus, jeho výskyt a prevence v ortopedii (15 min)

Diskuze

**DNE 24. DUBNA 2006**

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

**Kafkův večer**

**Večer věnovaný 50. výročí založení Kliniky dětské chirurgie**

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

1. J. Šnajdauf: Úvod (5 min)
2. J. Šnajdauf: Historie Kliniky dětské chirurgie (20 min)
3. R. Škába: Současné trendy v dětské proktologii (15 min)
4. K. Pýcha: Možnosti chirurgie v léčbě dětských nádorů (10 min)
5. M. Rygl: Hepatobiliární chirurgie v dětském věku (10 min)

Diskuze

**DNE 15. KVĚTNA 2006**

Přednáškový večer Fyziologického ústavu 1. LF UK  
přednosta: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

**Purkyňův večer**

**Večer mladých fyziologů**

Koordinátor: prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.

1. S. Trojan: Purkyňovo experimentální kolegium (5 min)
2. M. Milotová, M. Langmeier: Vliv alkoholu na vývoj neuronů hippocampu (8 min)

3. M. Kuchař, P. Jeřábková, J. Skřivan, M. Langmeier: Experimentální model audiogenní epilepsie (8 min)  
 4. V. Riljak, M. Langmeier, D. Marešová, J. Pokorný: Má nikotin neuroprotektivní potenciál? (8 min)  
 5. K. Jandová, M. Langmeier, D. Marešová, J. Pokorný, S. Trojan: Ovlivní magnézium hypoxií změněný počet nitrergních neuronů u potkanů v rané ontogenezi? (8 min)  
 6. D. Malczyk, M. Mlček, O. Kittnar: Model elektrického pole srdce (8 min)  
 7. M. Zborník, M. Mlček, O. Kittnar: Model hrudníku odvozený z CT zobrazení (8 min)  
 Diskuze

#### DNE 22. KVĚTNA 2006

Přednáškový večer Chirurgické kliniky 3. LF UK a FNKV  
 přednosta: doc. MUDr. Jan Fanta, DrSc.  
 Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV  
 Klinika nukleární medicíny 3. LF UK a FNKV  
 II. interní klinika 3. LF UK a FNKV  
 Nemocnice Na Homolce, Praha 5

#### Polákův večer

##### **Nové diagnostické a léčebné postupy v chirurgii**

Koordinátor: doc. MUDr. Jan Fanta, DrSc.  
 1. J. Fanta: Úvod (5 min)  
 2. J. Fanta, O. Lang, A. Vlachová, J. Votruba: Peroperační brachyterapie <sup>125</sup>I pro nemalobuněčný karcinom plic (10 min)

3. J. Pachl, J. Fanta: Plazmatické volné nukleární kyseliny v prognostice chirurgických nemocných (10 min)  
 4. V. Ducháč, L. Štukavec: Nový přístup k diagnostice a léčbě rektokél (10 min)  
 5. R. Vobořil: Novinky v diagnostice kolorektální rakoviny (10 min)  
 6. R. Ston: Moderní léčba nehojících se ran (10 min)  
 7. M. Dvořáček: Operace varixů dolních končetin laserem (10 min)  
 Diskuze

#### DNE 29. KVĚTNA 2006

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

#### Prusíkův večer

##### **200 let dokumentované endoskopie**

Koordinátor: MUDr. Karel Lukáš, CSc.  
 1. A. Žák: Úvod (5 min)  
 2. K. Lukáš: Historie endoskopie (15 min)  
 3. K. Hrubant, J. Těnaiová: Endoskopická léčba krvácení do trávicího traktu (8 min)  
 4. M. Bortlík: Mukoseptomie (8 min)  
 5. J. Petráň, R. Brůha: Transhepatální cholangioskopie (8 min)  
 6. M. Dvořák: Endosonografie (8 min)  
 7. T. Švestka: Kapslová endoskopie (8 min)  
 8. A. Novotný: Perspektivy (5 min)  
 Diskuze

#### DNE 5. ČERVNA 2006

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

#### 8. Večer Spolku slovenských lékařů Bratislava

##### **Imunitné procesy v reumatológii**

Koordinátor: prof. MUDr. Milan Buc, DrSc.  
 1. M. Buc: Úvod (5 min)  
 2. E. Záhová: Úloha IL-15 v patogenéze reumatoidnej artritídy (20 min)  
 3. M. Buc, J. Rovenský: Imunoterapia pri reumatoidnej artritíde a jej komplikácie (20 min)  
 4. J. Rovenský, M. Buc, V. Bošák, A. Tuchyňová: Obrovskobunková artritída (20 min)  
 Diskuze

*prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.  
 vědecký sekretář  
 prof. MUDr. František Kölbl, DrSc.  
 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.

## Prosím, věnujte pozornost tomuto sdělení!

Po dohodě redakce ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH s nakladatelským a tiskovým střediskem ČLS JEP počínaje číslem 1/2005 zpoplatňujeme publikaci článku 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 prezidiálním 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*

KNIHY

**Dvořáček, J., Babjuk, M. et al.:  
ONKOUROLOGIE**

*Praha, Koedícia Galén – Karolinum, 2005, 1. vyd., 589 s. ISBN 80-7262-349-4 (Galén), ISBN 80-246-1108-2 (Karolinum).*

Problematika urologické onkológie je v celosvetovom meradle veľmi aktuálna a intenzívne sa rozvíja. Svedčí o tom fakt, že aj napriek stúpajúcej incidencii väčšiny urologických malignít dochádza u niektorých z nich k zlepšeniu prežívania pacientov vďaka zavádzaniu nových diagnostických i terapeutických postupov. Preto sú urologické malignity dôležitou kapitolou onkológie z pohľadu onkológov, ale aj významnou kapitolou urológie z pohľadu urológov. Celosvetovo sa problematike onkourologie venuje mnoho vedeckých a odborných tímov, ktoré produkujú stále nové a nové poznatky. Tieto tímy vytvárajú, resp. v určitých časových periódach aktualizujú štandardné diagnostické a liečebné postupy. Je úlohou nás všetkých, ktorí sa tejto disciplíne venujeme, začleňovať tieto postupy do svojej každodennej medicínskej praxe.

Ucelený prehľad informácií o urologických nádoroch poskytuje najnovšia publikácia autor-

ského kolektívu skúsených odborníkov pod vedením prof. MUDr. Jana Dvořáčka, DrSc. a doc. MUDr. Marka Babjuka, CSc., ktorú pražské nakladateľstvá Galén a Karolinum predložili na jeseň 2005 medicínskej verejnosti.

Zostavovatelia vybrali na písanie jednotlivých kapitol skutočne erudovaných autorov, ktorí sa zhostili svojich úloh s najvyššou zodpovednosťou a profesionalitou.

V autorskom kolektíve sa takto ocitlo vyše 30 renomovaných odborníkov nielen z oblasti urológie, ale aj odborníkov z oblasti biológie a genetiky, endokrinológie, gynekológie, chirurgie, intenzívnej medicíny, onkológie a detskej onkológie, patológie a rádioterapie.

V celkove 11 kapitolách sa rozoberá veľmi detailne problematika molekulárnej biológie a genetiky urologických malignít, nádorov nadobličiek a retroperitonea, obličiek a horných močových ciest, močového mechúra, prostaty, uretry, penisu, testis, semenného povrazca a skróta. Autori sa venovali aj urologickým komplikáciám gynekologických a chirurgických malignít, urologickým nádorom detského veku a v nie poslednom rade významnej problematike paliatívnej terapie urologických nádorov.

Všetky lokality urologických malignít sa analyzujú z hľadiska epidemiológie, etiológie, patológie, symptomatológie, diagnostiky, klasifikácie, terapie podľa jednotlivých štádií, prevencie i prognózy.

Táto publikácia, ktorá bola venovaná nedávno zosnulému „bardovi“ českej urológie – prof. MUDr. Eduardovi Hradcovi, DrSc., je určite významným prínosom pre širokú odbornú čitateľskú obec.

**„Onkourologie“, ktorú možno považovať za cenný zdroj súčasných odborných poznatkov, by nemala chýbať v knižnici žiadneho urológa, najmä však takého, ktorý sa orientuje na diagnostiku a liečbu urologických malignít. Určite rád po nej siahne aj klinický onkológ, patológ, rádiodiagnostik i rádioterapeut. Môže byť tiež odporúčanou literatúrou pre poslucháčov lekárske fakult i pre frekventantov postgraduálneho medicínskeho vzdelávania v spomínaných špecializáciách a to nielen v českých zemiach, ale aj na Slovensku.**

*Dalibor Ondruš  
813 72 Bratislava, Špitálska 24, SR*

**Ferenčík, M., Rovenský, J.,  
Shoenfeld, Y., Macha, V.:  
IMUNITNÍ SYSTÉM – INFORMACE  
PRO KAŽDÉHO**

*Praha, Grada, 2005, 240 s., cena 345 Kč. ISBN 80-247-1196-6.*

První vydání výborného překladu knihy slovenských autorů (Yehuda Shoelinfeld je původem Slovák) „Imunitní systém – dobrý obránce, ale aj možný diverzant“ je na imunologickou učebnici poměrně útlá knížka, a proto se na první pohled může zdát, že nemůže splnit slib v názvu – informace pro každého. V knize ale na 236 stranách najdeme více informací než v řadě mnohem obsáhlejších učebnic, navíc je doplněna řadou didakticky pěkných obrázků a schémat. Nejsou zde podrobně probírány jednotlivé složky imunitního systému, ale základní údaje postačí k porozumění dalšího textu. Důraz je zde totiž kladen na popis funkcí imunitního systému, které jsou velmi dobře didakticky vysvětleny a probírány včetně velmi aktuálních nových poznatků.

Postupně se dozvídáme o podstatě imunitního systému, ale i života jako takového. V úvodu jsou vysvětleny i základní pojmy genetiky, což je pro studium imunologie velmi důležité a v běžných učebnicích imunologie toto téma nenajdeme. Popis imunitního systému je poměrně stručný, ale zcela postačující, výborně jsou zde vysvětleny HLA-molekuly. Další kapitolu tvoří popis funkcí imunitního systému, kde jsou stručně popsány notoricky známe skutečnosti a podrobněji rozebrány nové poznatky a také složitější problematiky. Zde je patrná velká pedagogická zkušenost autorů, kteří se zaměřují na problémová místa imunologie, například vysvětlení přeskupování genů. Měla jsem pocit, že si vybírali témata, se kterými mají, stejně jako já, největší potíže při výuce imunologie. V dalších kapitolách je rozebrán zánět a obrana proti jednotlivým typům patogenů, ale i nádorovým buňkám. V kapitole o imunodeficiencích jsou stručně popsány základní typy vrozených poruch imunity, které najdeme ve všech učebnicích, je tu věnováno více prostoru i jiným sekundárním imunodeficiencím, než je AIDS (SARS, nesprávná výživa). Kapitola autoimunitní choro-

by čerpá ze současných poznatků a teorií o vzniku těchto onemocnění včetně možné úlohy vakcinace. Najdeme zde i krátké charakteristiky nejdůležitějších autoimunitních chorob. Stejně tak kapitola o alergiích věnuje více pozornosti méně známým poznatkům, hypotézám o vzniku alergií. I při nevelkém stránkovém rozsahu je v knize zařazena velmi důležitá kapitola o prionech, což není v imunologických učebnicích zcela obvyklé. Nechybí tu ani velmi dobře napsaná část o možnostech ovlivnění imunitního systému – imunomodulaci.

Knih je opravdu určená všem. Začátečník v imunologii zde najde základní údaje zcela postačující k pochopení složitých funkcí imunitního systému. Ten, kdo se imunologii již učí, najde v knize vysvětlení pojmů, které dosud nemohl pochopit. Kdo si myslí, že imunologii umí, si také rád tuto knihu přečte, protože najde souhrn nových poznatků ze všech oblastí imunologie a notoricky známe věci ho nebudou příliš obtěžovat.

*Helena Marečková  
128 08 Praha 2, Karlovo náměstí 32*

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

**JOSEF PELNÁŘ**

(16. 11. 1872 Domažlice – 28. 10. 1964 Praha)

Ševcovský synek, v jehož žilách kolovala po otci krev Kozinova rodu, absolvoval gymnázium v rodném městě a v roce 1891 zahájil studia na pražské lékařské fakultě. Ještě před promocií (12. 5. 1897) fiškusoval na II. interní klinice u svého slavného rodáka prof. Josefa Thomayera, po němž ji posléze v roce 1921 převzal. Před tím ovšem prošel řadu pracovišť, na nichž sbíral zkušenosti, které pak dříve či později zúročil ve svém životním díle. Pracoval v ústavu patologické anatomie, ve fakultní poliklinice, v patologickém ústavu ve Lvově a v roce 1901–1912 byl asistentem psychiatrické kliniky. V březnu roku 1903 nastoupil jako asistent na II. interní kliniku, kde se v roce 1905 habilitoval, ale brzy poté ji musel opustit a věnovat se soukromé praxi, protože Thomayer byl názoru, že další setrvání na klinice by „nedělalo dobrotu“ (jiní přednostové nebyli tak přísní). Pelnář ovšem nadále ohlašoval na klinice docentské přednášky a v roce 1912 byl jmenován mimořádným profesorem. V roce 1921 pak získal s řádnou profesurou i přednostensství kliniky. Setrval zde až do konce svého profesního života a nakonec na své klinice v pozhnaném věku 92 let zemřel.

K nejtěžším obdobím jeho života patřily nepochybně obě světové války. Prvou prožil vzhledem ke své politické nespolehlivosti (sympatizant protirakouského hnutí Omladina) v lazaretech na srbské a italské frontě, na počát-

ku druhé světové války byl předčasně penzionován, jeden z jeho synů a několik žáků a pracovníků jeho kliniky bylo okupanty vězněno, tři z nich – docent A. Gjuric a asistenti F. Procháčka a V. Vacek – skončili svůj život na popravišti. I v těchto nelehkých dobách si Pelnář uchoval svůj pověstný smysl pro humor, pevnou zásadovost a upřímnost, pro což byl obdivován a milován jako málokdo z jeho kolegů.

Pelnář ovládal suverénně celou internu; v jejím rámci se badatelsky zaměřil především na nervové choroby (bývá počítán za jejího spoluzakladatele neurologie v našich zemích), choroby infekční a poruchy trávicí trubice. Jeho monografie Třes (1912) vyšla již za rok i v německém překladu a byla citována v evropském odborném tisku. Řada z jeho asi 170 publikací byla uveřejněna i v německých, francouzských a polských periodikách. Vycházel z tradic Thomayerových, ale svou kliniku vedl v duchu moderní medicíny. Pelnář měl například mimořádné porozumění pro konstituování nových specializovaných oborů. Na jeho klinice dostaly prostor endokrinologie, pracovní lékařství, letecká medicína, kardiologie, nefrologie, diabetologie, pneumofyziologie i hematologie. Od počátku 20. let minulého století uvažoval o vydání velkého syntetického díla – moderní učebnice vnitřního lékařství. Zprvu uvažoval, že to bude společná práce s přednostou I. interní kliniky, prof. L. Syllabou. Ten však byl plně koncentrován na své životní dílo o poklepu a poslechu a v roce 1930 zemřel. Pelnář pak zapojil do práce na Patologii a tera-

pii nemocí vnitřních mladší spolupracovníky (A. Vančuru, J. Charváta, V. Vondráčka, B. Prusíka, M. Netouška, J. Syllabu, J. Jedličku a J. Teisingera). V roce 1932 vyšel první svazek tohoto monumentálního díla „Nemoci infekční a parazitární“, jehož byl jediným autorem. Všechny čtyři díly se dočkaly i druhého vydání (1946–1953). Pelnář byl výborný pedagog, skvělý řečník i obávaný diskutér, tvůrce vlastní vědecké školy, z níž vyšla řada jeho vynikajících následovníků.

V meziválečném období patřil Pelnář k nejaktivnějším organizátorům lékařského života: spoluzaložil Purkyňovu společnost pro studium duše a nervstva, inicioval a organizoval internistické semináře a celostátní dny čs. internistů, doškolovací kurzy pro praktické lékaře, v letech 1926–1954 byl redaktorem Časopisu lékařů českých (vedle řady původních prací zde zveřejnil stovky svých slavných „špalíčků“, podepisovaných pouze šifrou, v nichž pohotově a vtípně glosoval dění v lékařském světě), pracoval v Čs. národní radě badatelské, byl předsedou Státní zdravotní rady aj.

Při oslavě svých sedmdesátin ve Spolku českých lékařů Pelnář sám přirovnal výstižně svůj bohatý život ke gobelínu, jehož kráse se lidé obdivují, aniž tuší rub plný uzlíků.

*doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.  
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK  
120 00 Praha 2, Kateřinská 32  
e-mail: dejiny@lf1.cuni.cz*



*Dříve, než se zítřek stane včerejškem,  
lidé často přehlédnou šance,  
které jim nabízí dnešek.*

ČÍNSKÉ PŘÍSLOVÍ