

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 150
2011, č. 6, s. 313–368
CLC EAL 150 (6)
313–368 (2011)

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

ROČNÍK 150/2011, č. 6

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
ČLS JEP
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

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

Doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.
Centrum alergologie a klinické imunologie
Nemocnice Na Homolce
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

MUDr. Norbert Gaier, CSc.
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN
Albertov 4, 128 00 Praha 2

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

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

Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví LF
MU
Kamenice 5, 625 00 Brno – Bohunice

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Přehledové články

- Lukáš K. Idiopatické střevní záněty – predikce průběhu a včasná léčba 315
- Dubská L, Vyskočilová M, Nenutil R, Valík D, Knořlíčková D, Fabian P, Kocáková I, Demlová R, Beránek M, Drastíková M, Vošmiková H, Bóday A, Horká K, Šimová J, Drábek J, Ehrmann J ml., Hajdúch M, Matějčková M, Šíma R, Tvrdík D, Povýšil C, Ryška A. Vyšetření mutačního statutu genu KRAS jako součást algoritmu léčby metastatického kolorektálního karcinomu 321
- Hrnčiariková D, Hrnčiarik M. Vliv víry na prožívání nemoci u seniorů, dotazníky spirituality 327

Původní práce

- Homolka J, Krejčich F, Holub J. Tuberkulóza v České republice v roce 2009 330
- Bielaková K, Weber P, Matějovská-Kubešová H, Ševčíková A, Vrba M, Kolářová M, Ambrošová P, Korbelova-Nagyová M. Onemocnění vyvolané *Clostridium difficile* u geriatrických nemocných 334

Speciální sdělení

- Nešpor K, Scheansová A. Alkohol, tabák a jiné návykové látky a reprodukční rizika 339

Kazuistika

- Eberlová L, Tolar J, Mikuláš J, Valenta J, Kočová J, Hirmerová J, Fiala P. Variabilita hlubokých žil stehna 344

Dějiny lékařství

- Vymětal J. Sto let od založení první psychologické laboratoře v českých zemích 347

Abstrakta

- Trenčiansky V. Janskolázeňské sympozium (Janské Lázně, 13. až 15. ledna 2011) 349

Diskuzní příspěvek

- Hirt M. Problémy s impakt faktorem 358

Sjezdy

- Bureš J. 15. hradecké gastroenterologické a hepatologické dny (Hradec Králové, 11. a 12. března 2011) 360
- Brdička R. Konference Konference Human Genome Meeting 2011 (Dubaj, 13.–17. března 2011) 361
- Kinkorová J. XXXII. imunanalytické dny, XI. mezinárodní konference CECHTUMA (Central European Tumor Markers) a II. workshop prediktivní, preventivní a personalizované medicíny (Karlovy Vary, 8. až 10. dubna 2011) 362

Osobní zprávy

- 364

- Zprávy 326, 333

- Knihy 359

- Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých 366

Laureáti Nobelovy ceny

- Čech P. Robert William Holley 367

CONTENTS

(No. 6, 3rd Juny 2011) Journal of Czech Physicians

Review Articles

- Lukáš K. Idiopathic inflammatory bowel disease – prediction and treatment 315
- Dubská L, Vyskočilová M, Nenutil R, Valík D, Knořlíčková D, Fabian P, Kocáková I, Demlová R, Beránek M, Drastíková M, Vošmiková H, Bóday A, Horká K, Šimová J, Drábek J, Ehrmann J ml., Hajdúch M, Matějčková M, Šíma R, Tvrdík D, Povýšil C, Ryška A. KRAS mutation testing in therapeutic algorithm for treatment of metastatic colorectal carcinoma 321
- Hrnčiariková D, Hrnčiarik M. The influence of faith on illness experience in the elderly; spiritual assessments 327

Original Articles

- Homolka J, Krejčich F, Holub J. Tuberculosis cases in the Czech Republic in 2009 330
- Bielaková K, Weber P, Matějovská-Kubešová H, Ševčíková A, Vrba M, Kolářová M, Ambrošová P, Korbelova-Nagyová M. The disease caused by *Clostridium difficile* in geriatric patients 334

Special Articles

- Nešpor K, Scheansová A. Alcohol, tobacco and other addictive substances and reproductive health 339

Case Report

- Eberlová L, Tolar J, Mikuláš J, Valenta J, Kočová J, Hirmerová J, Fiala P. Variability of the deep femoral venous system 344

History of Medicine

- Vymětal J. One hundred years since the foundation of the first psychological laboratory in Czech region 347

Abstracts

- Trenčiansky V. Symposium in Janske Lazne (Janské Lázně, January 13 to 15, 2011) 349

Discussion

- Hirt M. Problems with impact factor 358

Congresses

- Bureš J. 15th Hradec Gastroenterologic and hepatologic days (Hradec Králové, March 11 to 12, 2011) 360
- Brdička R. Conference Human Genome Meeting 2011 (Dubai, March 13–17, 2011) 361
- Kinkorová J. XXXII. Immunanalytical Days, XI. International conference on tumor markers CECHTUMA and 2nd Workshop of the Predictive, Preventive and Personalized Medicine (Karlovy Vary, April 8 to 10, 2011) 362

Personal News

- 364

- News 326, 333

- Books 359

Instruction to the Authors

- 366

Nobel Prize Laureates

- Čech P. Robert William Holley 367

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2011

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.

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

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5. Rozšiřuje v ČR: Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR): Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O.Box 2, 142 01 Praha 4, myris@myris.cz, 234 035 205, v SR Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O.Box 183, Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel.: 004212444 588 16, 00421 244 458 821, fax: 00421 244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

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

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – J. Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP,

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

Registrační značka MK ČR E77.

Rukopisy zasílejte na adresu: Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz

Rukopis byl předán do výroby 25. 5. 2011. Zasláné příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem,

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

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

Idiopatické střevní záněty – predikce průběhu a včasná léčba*

Karel Lukáš

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

SOUHRN

Nejsilnějšími prediktory průběhu nemoci jsou u Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy věk v čase diagnózy, lokalizace nemoci a kouření. Mladý věk v začátku je spojen s agresivnějším průběhem jak Crohnovy nemoci, tak ulcerózní kolitidy. Lokalizace Crohnovy nemoci je spojena s odlišnými typy komplikací – při lokalizaci v horním trávicím traktu a v proximálním tenkém střevě je to častý chirurgický výkon a rekurence nemoci, při lokalizaci v distálním tenkém střevě je to operace a u rektálního postižení jsou to perianální léze. Extenzivní ulcerózní kolitida je spojena obvykle s těžkým průběhem. Aktivní kouření zhoršuje Crohnovu nemoc, ale zmenšuje tíži ulcerózní kolitidy. Individuální léčba pacientů s idiopatickými střevními záněty je závislá na lokalizaci a tíži onemocnění. Je prokázáno, že časné nasazení léčby imunosupresivy nebo biologické léčby zaměřené na tumory nekrotizující faktor- α , rychle zlepší stav nemocného, šetří dávku kortikosteroidů, zmenší počet hospitalizací a sníží nutnost chirurgických výkonů.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, predikce, léčba.

SUMMARY

Lukáš K. Idiopathic inflammatory bowel disease – prediction and treatment

Currently the strongest predictors of disease course in Crohn's disease and ulcerative colitis are the age at diagnosis, disease location and smoking habit. Younger age at the onset is associated with more aggressive disease both in Crohn's disease and ulcerative colitis. Disease location in Crohn's disease is associated with different types of complications: surgery and recurrence in upper gastrointestinal and proximal small bowel disease; and surgery in distal small bowel disease and peri-anal lesions in rectal disease. In ulcerative colitis, extensive colitis is clearly associated with more severe disease. Active smoking globally increases disease severity in Crohn's disease but decreases it in ulcerative colitis. In Crohn's disease, proximal small bowel and upper gastrointestinal tract location is associated with risk of recurrence and surgery; small bowel disease with risk of surgery; and colonic disease, and particularly rectal disease, is associated with increased risk of peri-anal lesions. In ulcerative colitis, extensive colitis is associated with increased risk of colorectal cancer and colectomy. Individual treatment of patients with inflammatory bowel disease depends on disease location and severity. There is increasing evidence that early intervention with immunosuppressives or biologic agents aimed at tumor necrosis factor- α usually has rapid and prolonged benefits, including steroid sparing, reductions in hospitalizations and, reductions in the need for surgery.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, predict, therapy.

Lu.

Čas Lék čes 2011; 150: 315–320

ÚVOD

Hned na počátku vyslovím svou zkušenost: idiopatické střevní záněty jsou nemoci, u kterých je předvídání průběhu, komplikací, relapsů a úspěšnosti léčby zcela nepředvídatelné. Spíše lze prorokovat u ulcerózní kolitidy (UC), než u nemoci Crohnovy a zcela beznadějně je to u kolitidy intermediální. U Crohnovy nemoci (CN) si lze tipovat a výsledek lze očekávat v kurzu 1 : 1. V následujících řádcích je pokus o shrnutí literárních údajů z posledních let, kdy je uváděna možnost předvídání podle klinických faktorů, sérologických markerů, laboratorních ukazatelů, genetiky, endoskopie (hojení slizničních změn), histologie a odpovědi na léčbu, jejímž základním cílem musí být včasnost! Předpověď průběhu a chování idiopatického střevního zánětu těsně souvisí s léčbou, zejména s léčbou včasnou.

Idiopatické střevní záněty jsou autoimunitní chronickou závažnou nemocí, která postihuje v USA kolem 1,4 milionu osob a 2,2 milionu osob v Evropě (1, 2).

CN je heterogenní jednotka, je klasifikována podle: 1. věku v čase diagnózy, 2. podle lokalizace a 3. podle chování nemoci (tab. 1) (3, 4). U UC počítá Montrealská klasifikace se třemi typy dle rozsahu (tab. 2) (3).

Progresivní průběh a rozvoj komplikací je nacházen u více než 2/3 pacientů s Crohnovou nemocí (CN) (5, 6) a u méně než 1/3 pacientů s ulcerózní kolitidou (UC) (7, 8).

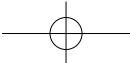
LOKALIZACE

Co lze očekávat v průběhu CN při určitých lokalizacích? Je-li CN lokalizována v terminálním ileu jde o větší riziko striktur a penetrací (9, 10) a zvýšený počet chirurgických zásahů (11, 12).

*Předneseno dne 3. listopadu 2010 na pravidelném sympóziu Gastroenterologického oddělení IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze o idiopatických střevních zánětech na téma „Včasná diagnóza a léčba idiopatických střevních zánětů“.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

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


Tab. 1. Vídeňská a Montrealská klasifikace Crohnovy nemoci

	Vídeň	Montreal
Věk v době diagnózy	A1 pod 40 roků	A1 pod 16 roků
	A2 nad 40 roků	A2 mezi 17 a 40 roky
		A3 nad 40 let
Lokalizace	L1 ileální	L1 ileální
	L2 kolonická	L2 kolonická
	L3 ileokolonická	L3 ileokolonická
	L4 horní	L4 izolovaná horní*
Chování	B1 nestrikturní, nepenetrující	B1 nestrikturní, nepenetrující
	B2 strikturní	B2 strikturní
	B3 penetrující	B3 penetrující
		p perianální nemoc†

*L4 modifikovat – může být přidána k L1–L3, je-li přítomno konkomitující postižení horního trávicího traktu.

†"p" je přidáno k B1–B3, je-li přítomna konkomitující perianální nemoc.

(dle Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006; 55(6): 749–753. doi: 10.1136/gut.2005.082909).

Tab. 2. Montrealská klasifikace rozsahu ulcerózní kolitidy (UC)

Rozsah		Anatomie
E1	ulcerózní proktitida	Postižení ohraničené na rektum, proximální dosah je k distální části rektosigmoidální junkce.
E2	levostranná kolitida	Postižení dosahuje k ileální flexuře.
E3	extenzivní UC (pankolitida)	Postižení dosahuje proximálně od ileální flexury.

(dle Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006; 55(6): 749–753. doi: 10.1136/gut.2005.082909).

Chirurgická rekurence je definována jako epizoda zvýšení aktivity nemoci, která vyžaduje chirurgickou intervenci jak se změnou, tak beze změny medikace. Chirurgická rekurence je klasifikována na resekční (část střeva je odstraněna) a ostatní typy (drenáž abscesu, operace píštěle atd.) (13).

Při postižení proximálního tenkého střeva a horní části trávicího traktu je popisováno zvýšené riziko rekurence u 72,3 % (13) a zvýšení četnosti chirurgických zásahů – první chirurgickou rekurenci má 31,6 % operovaných pacientů v průběhu 10 let po stanovení diagnózy (14). Více než polovina všech pacientů s CN má 1 až 2 rekurence během prvních 10 let od stanovení diagnózy. Fenotyp a postižení horní části trávicího traktu jsou zřejmě důležité pozitivní prediktory rekurence nemoci (13). Při CN tračníku, zejména se současným postižením rekta, lze očekávat rozvoj perirektální nemoci (15).

Stav Crohnovy nemoci v čase diagnózy

Predikce chronicity a průběhu onemocnění dle věku v čase diagnózy – jak u CN, tak u UC – čím dříve nemoc začne, tím má agresivnější průběh! Tato předpověď je částečně možná i dle primární lokalizace nemoci. Je-li CN postiženo terminální ileum, je zvýšené riziko striktur a penetrací a zvýšená potřeba chirurgických zásahů. Při postižení tenkého střeva horní části trávicího traktu je zvýšeno riziko rekurence nemoci.

Jaké chování lze očekávat dle stavu CN v čase diagnózy? Je-li při stanovování diagnózy zjišťován již jasný typ at fibrostenózní, tak perforující, je možné očekávat komplikace a nutný časný chirurgický zákrok, eventuálně nutnost podání imunosuprese (16). Jen 12 % nemocných nemá podle některých autorů relaps do 10 let po stanovení diagnózy. Nemocní vyžadující chirurgický zákrok jsou nepoddajní ke konzervativní léč-

bě, mají vnitřní píštěle, střevní obstrukci, krvácí, nebo mají toxické megakolon nebo akutní perforaci. Na pooperační rekurence mohou mít pravděpodobně vliv věk, pohlaví, lokalizace nemoci, trvání a chování nemoci před operací a nález granulomů. Ale je známo, že jen kouření je definitivně spojeno se zvýšeným rizikem pooperační rekurence. Je-li při prvních vyšetřeních a stanovení diagnózy již nalezena perianální léze, je zvýšené riziko pro nutnost chirurgické resekce s pooperační rekurencí (17).

Ve studiích s 361 a 1123 pacienty s CN je do 5 let od stanovení diagnózy invalidizováno neskutečných 57,9 %, resp. 85,2 % nemocných! Těžký průběh se vyskytuje u 37,4 % pacientů s CN. K předpokladům rozvoje CN do těžkého komplikovaného a devastujícího onemocnění patří: věk pod 40 let a nízký věk v čase diagnózy, spíše postižení střeva tenkého než tlustého, ileokolonická lokalizace, perianální postižení, výrazný úbytek na váze, horečky provázející exacerbaci onemocnění, tvorba striktur, penetrující onemocnění, iniciální potřeba kortikosteroidů, imunosuprese a anti-TNF- α , časná potřeba hospitalizace a chirurgického zásahu s časnou pooperační rekurencí, vysoké hladiny trombocytů a pochopitelně kouření. Extraintestinální manifestace signalizují komplikovanější průběh (18, 19).

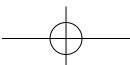
Rozvoj komplikovaného a devastujícího onemocnění lze očekávat u pacientů s CN, kteří jsou často hospitalizováni a potřebují aplikaci glukokortikosteroidů již při počátečním vzplanutí, nebo vyžadují brzké podání imunosuprese a biologické léčby (20).

Předpověď průběhu podle chirurgických zásahů

Těžký průběh lze očekávat v případech, kdy je provedena resekce dvou segmentů střeva, nejméně v délce 70 cm, nebo části tračníku, nebo je-li chirurgicky ošetřovaná perianální nemoc, nebo je provedena definitivní stomie (20).

Sérologické markery

Roli v predikci hrají i sérologické markery. Dlouhodobé markery predikují účinnost a/nebo vedlejší účinek konzervativní léčby, patří k nim thiopurinmethyltransferáza (TPMT), anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) – protilátky proti Saccharomyces cerevisiae, anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies (p-ANCA) – což je skupina autoprotilátek, zejména IgG, proti antigenům v cytoplasmě neutrofilních granulocytů a monocytů, NOD2/CARD15 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2), ATG16L1 (autophagy-related protein 16-1), IL23R (interleukin 23 receptor). Poslední tři patří zatím spíše do oblasti výzkumu, nejsou užívány rutinně. Stejně jsou zatím užívány i další sérologické biomarkery: Anti-OmpC (IgA protilátka proti porinu C proteinu Escherichia coli), porin (integrální protein ve vnější cytoplazmatické membráně G-bakterií a vnějších membránách plastidů a mitochondrií), který je pozitivní v 55 % u CN a jen v 5–11 % u UC a u zdravých kontrol je přítomen v pozitivní formě v 5 %. Anti-12 IgA je bakteriální sekvence odvozená od Pseudomonas fluorescens a je pozitivní ve 30–50 % u CN a jen v 10 % u UC. PAB jsou anti-pankreatické protilátky a bývají pozitivní u CN ve 30 % a u UC



jen v 2–6 %. Výhledově je zvažováno užití CBir1 flagelinu, což je dominantní antigen střevní mikrobiální myší flóry (colitic mice).

Krátkodobé sérologické markery predikují relaps a patří k nim zejména C-reaktivní protein (CRP), který je markerem systémového zánětu. Jedná se o protein produkovaný hepatocyty stimulací interleukinu-6, interleukinu 1 β a TNF- α . CRP je hodnocen jako pozitivní obvykle od hodnoty > 20 mg/l. U relapsu CN je zvýšen v 70–100 % a je považován za velmi důležitý prognostický faktor, u relapsu UC je zvýšen v 50–70 %.

Stále má velkou výpovědní hodnotu sedimentace červených krvinek (FW – podle Fähræuse-Westergrena), která bývá v těchto případech hodnocena jako pozitivní, je-li vyšší (jen!) než 15 mm/hodinu (21–23).

Fekální markery

Fekální calprotectin (36 kDa calcium-and zinc-binding protein) ukazuje migraci neutrofilů do GIT, zvýšení nad 50 μ g/g predikuje 13 \times zvýšené riziko relapsu (21–24). Calprotectin není specifický pro střevní zánět, může být při: užití nesteroidních antiflogistik, střevní infekci a střevní malignitě. Pro diagnózu idiopatického střevního zánětu pro dospělé i děti je senzitivita 95% a specifita 91% (25, 26). Calprotectin je silnějším prediktivním markerem pro relaps u UC než u CN (26).

Pro laktoferrin je pro diagnózu idiopatického střevního zánětu senzitivita 80% a specifita 82% (28, 29). Přítomnost p-ANCA u levostranné UC signalizuje špatnou odpověď na konzervativní léčbu a predikuje možnost kolektomie. Přítomnost p-ANCA u CN levého tračníku ukazuje na příznivou odpověď na léčbu. ASCA jsou pozitivní nejčastěji u CN s postižením ilea, u nemocných, u kterých nemoc začne v mladém věku nebo u dětí, u fibrostenózující nebo penetrující formy, při opakovaných chirurgických zákrocích, při lokalizaci ileokolonické a tam, kde je nutná resekce v této oblasti. Jsou pozitivní u 50–60 % pacientů s CN a jen u 10–15 % nemocných s UC. C-reaktivní protein je markerem systémového zánětu. Jedná se o protein akutní fáze produkovaný hepatocyty stimulací interleukinu-6, interleukinu 1 β a tumory nekrotizujícího faktoru- α (TNF- α). Je považován za důležitý prognostický faktor u CN, kde v relapsu je pozitivní v 70–100 %, kdežto u UC v relapsu jen u 50–60 % (24).

Endoskopická predikce

Tíže a rozsah slizničních lézí přímo odráží aktivitu nemoci, a přímo může napomoci předpovědět agresivní chování nemoci, což je pravda známá mnoho let. Závažné léze u CN definované jako hluboké a rozsáhlé nejméně v jedné části tračníku jsou spojovány se zvýšeným rizikem penetrujících komplikací a nutným následným chirurgickým výkonem. Závažné endoskopicky prokazatelné léze v průběhu těžké ataky UC jsou spojovány se zvýšeným rizikem kolektomie jak v průběhu krátkodobém, tak dlouhodobém. Dosažení slizničního hojení pomocí konzervativní léčby je spojeno s menší potřebou chirurgických výkonů a hospitalizace (30).

Crohnova nemoc a věk

Začátek v mládí je spojen obvykle s velkou tíží onemocnění a dokonce s velkým rizikem devastujícího onemocnění (20). Časný začátek onemocnění s rychlým úbytkem na váze v době diagnózy je spojen s těžkým onemocněním a ireverzibilním poškozením tkáně (20).

Začátek onemocnění ve vysokém věku bývá spojen jen s lehkým zvýšením mortality (13).

Crohnova nemoc a obezita

Produkce TNF- α v tukové tkáni je zvýšená. Z tohoto důvodu mají obézní nemocní s CN těžší onemocnění. Do studie týkající se této problematiky bylo zařazeno 148 pacientů. Z nich 32,4 % mělo BMI 25 kg/m² nebo vyšší v době diagnózy. Tito

nemocní byli starší (35 let) než druhá skupina s BMI menším než 25 kg/m² (22 let). Počet chirurgických výkonů, navyšování léčby a distribuce onemocnění ve skupinách nejsou odlišné. Signifikantní rozdíl byl nalezen v čase potřeby prvního chirurgického výkonu (24 měsíců pro pacienty s vyšším BMI vs. 252 měsíců pro pacienty s nižším BMI). CN u obézních pacientů má kratší interval pro první chirurgický výkon (31).

Idiopatické střevní záněty a fertilita

U pacientek s UC je fertilita normální. Počet těhotenství u těchto pacientek je podobný jako ve zdravé populaci (32).

U CN je situace komplikovanější. Při inaktivitě nemoci je fertilita normální, u aktivní CN jsou popisovány poruchy fertility a hraje zde roli i stav výživy. Po stanovení diagnózy CN byla zjištěn významně nižší počet dětí ve srovnání s kontrolami. Důležitou roli hrají údajně vlivy psychosociální (33–35).

Na mužskou fertilitu mají při léčbě ISZ pravděpodobně vliv následující látky: sulfasalazin, metotrexát, 6-merkaptopurin (6-MP). Je zjišťován nepříznivý průběh u těhotenství počatých muži s ISZ léčenými 6-MP nejméně 3 měsíce před početím (36). Všechny výše uvedené léky by měly být vynechány 3 měsíce před plánovaným početím (36–39), protože nová spermiogeneze trvá 72 dní (40). TNF- α podporuje přežívání buněk během spermatogenézy v krysím varleti a logicky anti-TNF- α tento účinek blokuje (41). Proto je doporučováno vynechat anti-TNF- α 3 měsíce před plánovaným početím.

IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY A TĚHOTENSTVÍ

Nejdůležitějším prediktem průběhu ISZ v těhotenství je aktivita nemoci v čase koncepcie. Je-li nemoc inaktivní, procento vzplanutí v těhotenství se neliší od „netěhotných“ (42). Je-li nemoc aktivní, je 60% šance, že nemoc zůstane aktivní nebo se zhorší (43).

Otěhotněním v aktivní fázi UC se výrazně zvyšuje riziko relapsu. U UC zůstává nemoc aktivní v 70 %, ke zlepšení nebo i k remisi dojde ve 30 %. U CN ke zhoršení dojde v 65 % a dokonce se vyskytnou názory podporující ukončení těhotenství (44). Pokud se ISZ objeví v těhotenství poprvé, tak je to obvykle v I. nebo ve II. trimestru. Relaps střevního zánětu v těhotenství nastává v případě UC nejčastěji v I. trimestru a v případě CN ve III. trimestru.

Kolektomie a ileostomie provedené před těhotenstvím nemají vliv na průběh střevního zánětu. Průběh dalších těhotenství nemusí být stejný, i když obvykle tomu tak je. Spekulace o sezonním výskytu ISZ v těhotenství se nepotvrdily (45). Většina těhotenství u ISZ končí porodem zdravého dítěte.

Riziko léčby aminosalicyláty a kortikosteroidy v těhotenství je menší než riziko, že by nemoc zůstala neléčena. Pokud je nutné v léčbě užít anti-TNF α , je známo, že prochází placentou ve III. trimestru a doporučení jsou následující: u aktivního onemocnění aplikovat poslední infuzi infliximabu před 22. týdnem těhotenství, a při léčení adalimumabem jej nepodávat 6–8 týdnů před porodem. Dojde-li do porodu k relapsu, který vyžaduje léčbu, pak podávat kortikosteroidy. V léčbě anti-TNF- α je vhodné pokračovat co nejdříve po porodu (40).

Idiopatické střevní záněty a kouření

Aktivní kouření je spojeno s aktivitou CN (46), s rozvojem striktur a píštělí (47) a s nutností časté hospitalizace (48, 49).

U UC je tomu naopak, kouření je spojeno se snížením agreseivity onemocnění (50, 51), snížením potřeby kolektomie (52).

Extenzivní ulcerózní kolitida

Pankolitida je spojena se zvýšeným rizikem kolektomie (49, 53), za dekádu trvání s 20% rizikem rozvoje kolorektálního

karcinomu, což ale platí až ve druhé dekádě trvání kolitidy. Rozvoj karcinomu tračnicku je při pankolitidě větší než jen při postižení rekta (54). Pacienti s ulcerózní proktitidou, levostrannou kolitidou a pankolitidou mají lehce zvýšenou mortalitu (98%, 96%, a 93%). Přežití se neliší od přežití nemocných s CN. Obstrukční respirační onemocnění, zejména bronchitida, emfyzém a astma mají u UC zvýšenou mortalitu (95% CI = 1,1–2,2) (55).

Distální proktitida

Možná je extenze do proximálních partií tračnicku při vzniku v mladém věku a zejména při přítomné primární sklerózuující cholangitidě (56).

Předpověď kolektomie u ulcerózní kolitidy

U extenzivní kolitidy je předpokládána kolektomie ve 35 %, u levostranné kolitidy < 20 %, u proktitidy < 10 % (53).

Včasná léčba idiopatických střevních zánětů

Aminosalicyláty jsou obvykle prvním lékem, který je pacientům podáván. Gastroenterologové s nimi mají dobré zkušenosti, znají jejich účinnost a většinou jsou dobře tolerovány, protože jsou minimálně toxické, bezpečné a mají nízký výskyt vedlejších účinků. Jsou-li aminosalicyláty bez efektu, vyžadují časné podání kortikosteroidů (2).

Dlouhodobá léčba kortikosteroidy může mít, jak je obecně známo, vedlejší účinky. Kortikodependence vzniká pravděpodobně po 12 měsících jejich podávání. Proto je zásadou podat imunosupresiva včas, protože jsou „steroidy šetřící“. Užívání azathioprinu není spojeno ani se zvýšeným ani se sníženým rizikem recidivy (13).

ISZ lépe reaguje a rychle odpoví na léčbu časnou. Rezistence k léčbě se zvyšuje s přibývajícím časem (56, 57), ale to všechno směřuje k léčbě „top-down“ (58).

Včasná aplikace kombinované léčby anti-TNF- α a imunosupresivy má zásadní vliv na indukci a udržení remise u luminální i fistulizující CN a je prevencí komplikací. Tato léčba změní přirozený průběh nemoci a je prevencí pozdních komplikací. U nemocných s nedostatečnou odpovědí na tuto léčbu nebo u těch, kteří jsou intolerantní, je doporučeno zvýšení dávky nebo změna na alternativní biologické agens (59). Prospěšná je pak volba adalimumabu u pacientů s CN: dosud neléčených biologickými agens, neodpovídajících na léčbu infliximabem, netolerujících infliximab INF, nekuřáků s krátce trvající CN a u extraintestinálních manifestací (60).

Včasné nasazení léčby (anti-TNF- α a imunosupresiv) snižuje riziko chirurgického zákroku a prodlužuje čas, než je chirurgický zákrok potřebný nebo nutný. Ale! Neprodouží čas k reoperaci u kuřáků i nekuřáků s CN. Ale kouření snižuje riziko kolektomie u UC (61).

Anti-TNF- α hojí slizniční léze, uzavírají píštěle a tak snižují potřebu chirurgických výkonů a hospitalizací. Časná aplikace kombinované léčby má vliv na dlouhodobý průběh CN (62, 63, 64)! Při imunosupresivní léčbě před podáním anti-TNF α nedojde po vysazení imunosupresiv, po 6 měsících podávání kombinované léčby, k ovlivnění výsledků. Ale pro konečné výsledky je důležitá ještě před nasazením léčby biologické: 1. předchozí léčba a 2. tíže onemocnění (65, 66). Ale proti tomu je uváděno, že je-li CN v klinické remisi při kombinaci azathioprinu a infliximabu, je po vysazení azathioprinu vysoké riziko relapsu u pacientů s dlouhodobou kombinací

ní léčbou (< 27 měsíců) a se známkami zánětu (CRP > 5 mg/l a trombo > 298) (67).

Predikce průběhu idiopatických střevních zánětů a léčba chirurgická

Chirurgický zákrok je obvyklý u ISZ refrakterního ke konzervativní léčbě a komplikovaného (obstrukce, septikémie). UC je daleko lépe ovlivnitelná konzervativní léčbou; ve dvacetiletém průběhu je operováno 20 % nemocných. CN je daleko refrakternější k medikamentózní léčbě; ve třicetiletém průběhu je operováno 90 % nemocných. U CN je pravděpodobnost operačního řešení v 1. roce nemoci 20–40 %, do 10 let nemoci je 30–70 % a po 15. roce nemoci je dokonce 70–90 % (17, 68–74).

Retrospektivní studie z let 1955–1989 u 907 pacientů ukázala následující výsledky. U pacientů s primární ileocékální CN je procento resekce 61 %, 77 % a 83 % v 1., 5. a 10. roce po stanovení diagnózy. Relapsy se vyskytují v 28 % a 36 % v 5 a 10 letech po první resekci. Přítomnost perianální CN a dlouhý resekovaný segment zvyšují incidenci rekurence a resekce pro palpovatelnou rezistenci a/nebo pro absces snižují procento rekurence (70).

Chirurgický zákrok při CN není obvykle definitivně kurativní, protože nastává rekurence endoskopická: v 1. roce po resekci se objeví jako nová léze v neoterminalním ileu v 70 %, jako rekurence klinická po 5 letech ve 20–60 % a jako rekurence chirurgická v 15–60 %, což znamená, že tito nemocní potřebují další resekci pro komplikaci nebo refrakternost (17, 75–77). Tíže pooperační rekurence u CN může napomoci v předpovědi rizika klinického relapsu a potřeby dalšího nutného chirurgického zákroku (30).

Včasná chirurgická resekce zlepšuje kvalitu života, snižuje pooperační morbiditu a je při ní kratší resekát (78–80). Ještě není k dispozici prospektivní studie ke zhodnocení prospěšnosti časného chirurgického zákroku vs. konvenční konzervativní léčba (81).

ZÁVĚR

Predikce vývoje ISZ je ovlivněna: 1. odpovědí na konzervativní léčbu a závislostí na ní; 2. potřebou prodloužené konzervativní léčby; 3. spontánními remisemi, jejich frekvencí, délkou a udržením; 4. nutností chirurgického výkonu a rekurencí po operaci; 5. komplikacemi a extraintestinálními manifestacemi; 6. extenzí zánětu a 7. rizikem vzniku nádorů.

Neexistuje jednoduchý test (s oblibou nazývaný „zlatý standard“) k určení diagnózy ISZ, který by nemoc jasně zařadil pomocí: anamnestických dat, vyšetření fyzikálního nebo laboratorního a zánětu zjištěného endoskopicky, histologicky nebo radiodiagnosticky. Obtížné bývá často i zhodnocení relapsu i remise (82).

Tab. 3. Závěry a poučení

1. Čím dříve nemoc začne tím má agresivnější průběh!
2. Tíže a rozsah slizničních lézí přímo odráží aktivitu nemoci.
3. Nemoc lépe reaguje a rychle odpoví na léčbu časnou!
4. Rezistence k léčbě se zvyšuje s přibývajícím časem.
5. Čím dříve léčba začne, tím je lepší odpověď!
6. Včasná léčba anti-TNF- α a imunosupresivy má zásadní vliv na průběh nemoci a je prevencí komplikací.
7. „Pravý čas“ k zahájení léčby je před rozvojem slizničního poškození a poruchy funkce.
8. Čím dříve lze léčbou průběh nemoci ovlivnit, tím dříve lze zabránit: zhoršování, komplikacím, hospitalizaci, nutnosti chirurgického výkonu a zvyšování dávek kortikosteroidů – a tím jejich vedlejším účinkům, a dosáhnout tak kompletního slizničního hojení.
Poučení: „Čím dříve (nemoc začne), tím hůře!“ a „Čím dříve (začne léčba), tím lépe!“

V posledních dekádách jsou za tzv. zlatý standard pro diagnózu aktivního idiopatického střevního zánětu pokládány endoskopicky prokazatelné změny potvrzené histologickým vyšetřením!

„Pravý čas“ k zahájení účinné a včasné léčby je před rozvojem slizničního poškození a následné poruchy funkce (83). Čím dříve se začne léčit, tím lépe (84). Protože, čím dříve CN začne, tím má agresivnější průběh. Čím dříve nemoc začne, tím hůře pro další vývoj a léčení nemoci.

Závěry a poučení jsou uvedeny v tabulce 3.

Zkratky

6-MP	– 6-merkaptopurin
ASCA	– anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibodies
ATG16L1	– autophagy-related protein 16-1
BMI	– body mass index
CN	– Crohnova nemoc
CRP	– C-reaktivní protein
IL23R	– interleukin 23 receptor
ISZ	– idiopatický střevní zánět
NOD2/CARD15	– skupina autoprotilátek proti antigenům v cytoplasmě neutrofilních granulocytů a monocytů
p-ANCA	– protilátky proti <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies)
TNF- α	– tumor necrosis factor alfa
TPMT	– thiopurinmethyltransferáza
UC	– ulcerózní kolitida

LITERATURA

- Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504–1517.
- Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J. Gastroenterol* 2010; 45: 571–583.
- Satsangi J, Silverberg M S, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55(6): 749–753.
- Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6(1): 8–15.
- Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49(6): 777–782.
- Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2002; 8(4): 244–250.
- Michener WM, Whelan G, Greenstreet RL, Farmer RG. Comparison of the clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis with onset in childhood or adolescence. *Cleve Clin Q* 1982; 49: 13–16.
- Hoie O, Wolters FL, Riis L, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007; 132: 507–515.
- Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52: 552–557.
- Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3504–3510.
- Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, et al. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 972–980.
- Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 371–383.
- Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1124–1130.
- Chow DK, Sung JJ, Wu JC, Tsoi KK, Leong RW, Chan FK. Upper gastrointestinal tract phenotype of Crohn's disease is associated with early surgery and further hospitalization. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 551–557.
- Hellers G. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 525–527.
- Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49(6): 777–782.
- Bernell O, et al. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* January 2000; 231: 38–45.
- Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 948–954.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 650–656.
- Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 948–954.
- Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119(1): 15–22.
- Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 506–513.
- Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(8): 1190–1198.
- Zisman TL. Novel diagnostic and prognostic modalities in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* January 2010; 94(1): 155–157.
- von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 803–813.
- Wagner M, Peterson C GB, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008 September 28; 14(36): 5584–5589.
- Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364–368.
- Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(8): 1190–1198.
- D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 429–437.
- Allez M, Lemann M. Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16(21): 2626–2632.
- Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(4): 482–488.
- Ida A, Koyama K. Ulcerative colitis and pregnancy. *Nippon Rinsho* 1999; 57(11): 2603–2607.
- Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2002; 78 (923): 572.
- Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986; 27 (7): 821–825.
- Zimmermann EM. Approach to Gastrointestinal Disease in the Female Patients. In: Textbook of Gastroenterology. Yamada T. (ed.) Lippincott: Williams & Wilkins 1999; 1059–1080.
- Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(3): 684–688.
- Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin N Amer* 1998; 27(1): 213–224.
- Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(4): 513–518.

39. **Hinkes E, Plotkin D.** Reversible drug-induced sterility in a patient with acute leukemia. *JAMA* 1973; 223(13): 1490–1491.
40. **Lukáš K, Pařízek A, Kotlas J, Novotný A.** Idiopatické střevní záněty a těhotenství. *Čas Lék Čes* 2010; 149: 163–172.
41. **Suominen JS, Wang Y, Kaipia A, Toppari J.** Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) promotes cell survival during spermatogenesis, and this effect can be blocked by infliximab, a TNF-alpha antagonist. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(5): 629–640.
42. **Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, Dobbins WO 3rd, Baiocco PJ.** The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981; 75(4): 265–269.
43. **Miller JP.** Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986; 79(4): 221–225.
44. **Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA.** Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5): 1203–1209.
45. **Sonnenberg A.** Date of birth in the occurrence of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(2): 206–211.
46. **Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP.** Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120: 1093–1099.
47. **Brant SR, Picco MF, Achkar JP, et al.** Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 281–289.
48. **Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J.** Effects of light smoking cessation on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 734–741.
49. **Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al.** The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2080–2088
50. **Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J.** Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2113–2116.
51. **Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS.** Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1147–1152.
52. **Szamosi T, Banai J, Lakatos L, et al.** Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(7): 872–879.
53. **Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V.** Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444–1451.
54. **Devroede GJ, Tailor WF, Bauer WG, Jackman RJ, Stickler GB.** Cancer Risk and Life Expectancy of Children with Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 1971; 285: 17–21.
55. **Ekbom A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO.** Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 103(3): 954–960.
56. **Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, Ordás I, Sans M, Ricart E, Panés J.** Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1320–1325.
57. **Oldenburg B, Hommes D.** Biological therapies in inflammatory bowel disease: top-down or bottom-up? *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 395–399.
58. **Orchard T.** NICE guidance for anti tumour necrosis factor therapy in Crohn's disease: Chat does it mean for the inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterology* 2010; 1(3): 144–146.
59. **Krygier DS, Ko HH, Bressler B.** How to manage difficult Crohn's disease: optimum delivery of anti-TNFs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3(4): 407–415.
60. **Triantafyllidis JK, Mantzaris G, Karagiannis J, et al.** Similar response to adalimumab in patients with active Crohn's disease either naive to biologic agents or with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2010; 114(1): 85–90.
61. **Szamosi T, Banai J, Lakatos L, et al.** Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2010; 22(7): 872–879.
62. **Hanauer SB.** Positioning biologic agents in the treatment of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1570–1582.
63. **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al.** Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395.
64. **D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al.** Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9613): 660–667.
65. **Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** Safety issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 370–376.
66. **Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** Immunosuppression in inflammatory bowel disease: traditional, biological or both? *Current Opinion in Gastroenterology* 2009; 25(4): 323–328.
67. **Oussalah A, Chevaux JB, Fay R, Sandborn WJ, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L.** Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(5): 1142–1149.
68. **Shivananda S, Hordijk ML, Pena AS, Mayberry JF.** Crohn's disease: risk of recurrence and reoperation in a defined population. *Gut* 1989; 30(7): 990–995.
69. **Hellers G.** Crohn's disease in Stockholm county 1955–1974. A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. *Acta Chir Scand Suppl* 1979; 490: 1–84.
70. **Bernell O, Lapidus A, Hellers G.** Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000; 87(12): 1697–1701.
71. **Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V.** Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(7): 699–706.
72. **Moum B, Ekbom A, Vatn MH, et al.** Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut* 1997; 40(3): 328–332.
73. **Moum B, Ekbom A, Vatn MH, et al.** Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990–1993. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(10): 1005–1012.
74. **Witte J, Shivananda S, Lennard-Jones JE, et al.** Disease outcome in inflammatory bowel disease: mortality, morbidity and therapeutic management of a 796-person inception cohort in the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(12): 1272–1277.
75. **Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al.** Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984; 25: 665–672.
76. **Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP.** Preventing post-operative recurrence of Crohn's disease. *Br J Surg* 1997; 84: 1493–1502.
77. **Cottone M, Orlando A, Viscido A, Calabrese E, Cammà C, Casà A.** Review article: prevention of postsurgical relapse and recurrence in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(Suppl 2): 38–42.
78. **Hulten L.** Surgical management and strategy in classical Crohn's disease. *Int Surg* 1992; 77: 2–8.
79. **Hulten LA.** Long-term follow-up in Crohn's disease. *World J Surg* 1988; 12: 180–185.
80. **Hulten L.** Surgical treatment of Crohn's disease of the small bowel or ileocecum. *World J Surg* 1988; 12: 185–188.
81. **Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R.** Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(10): 1303–1312.
82. **Zisman TL, Rubin DT.** Novel Diagnostic and Prognostic Modalities in Inflammatory Bowel Disease. In: *Challenges in Inflammatory Bowel Disease*. Regueiro M, Barrie III AM (eds.) *Med Clin N Amer* 2009; 94(1): 155–178.
83. **Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ.** Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut* 2010; 59 (2): 141–147.
84. **Peyrin-Biroulet L.** Crohn's disease: early may already be too late. *Gastroenterology* 2008; 135: 1420–1422.

Podpořeno VZ MSM 0021620820.

Vyšetření mutačního statutu genu *KRAS* jako součást algoritmu léčby metastatického kolorektálního karcinomu

¹Lenka Dubská, ¹Martina Vyskočilová, ¹Rudolf Nenuřil, ¹Dalibor Valík, ¹Dana Knofličková, ¹Pavel Fabian, ¹Ilona Kocáková, ¹Regina Demlová, ²Martin Beránek, ²Monika Drastíková, ²Hana Vořmíková, ³Arpád Bóday, ³Kateřina Horká, ⁴Jarmila Šimová, ⁵Jiři Drábek, ⁵Jiři Ehrmann ml., ⁵Marián Hajdúch, ⁶Milada Matějčková, ⁷Radek Šíma, ⁸Daniel Tvrdík, ⁸Ctibor Povýřil, ⁹Aleř Ryřka

¹Masarykův onkologický úřtav, Brno

²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta Hradec Králové, Úřtav klinické biochemie a diagnostiky FN

³P & R LAB a.s., Nový Jičín

⁴CGB laboratoř a.s., Ostrava

⁵Univerzita Palackého v Olomouci, Úřtav molekulární a translační medicíny LF

⁶Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou v Praze, Oddělení patologie a molekulární medicíny

⁷Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

⁸Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Úřtav patologie VFN

⁹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta Hradec Králové, Fingerlandův úřtav patologie FN

SOUHRN

Cílená léčba se řtavá součástí standardních terapeutických postupů zhoubných nádorů. V případě karcinomu tlustého střeva a konečníku je to nejčastěji terapie pomocí monoklonálních anti-EGFR protilátek (cetuximab a panitumumab). Aktivační somatické mutace v kodonech 12 a 13 exonu 2 genu *KRAS* jsou negativním prediktivním faktorem léčebné odpovědi na anti-EGFR terapii u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. V České republice se provádí vyšetření genu *KRAS* v několika referenčních laboratořích. V roce 2009 bylo v těchto laboratořích provedeno 2580 vyšetření mutačního statutu genu *KRAS*, z nichž bylo 60,2 % případů nemutovaných, tedy wild-type *KRAS*. Na příkladu jedné laboratoře je demonstrována logistika vyšetřování mutačního statutu genu *KRAS*. Stratifikace pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem zvažovaných pro cílenou anti-EGFR terapii na základě přítomnosti mutací v kodonech 12 a 13 genu *KRAS* je dnes standardním postupem. Laboratoř provádějící toto vyšetření by měla postupovat v souladu s doporučeními odborných společností.

Klíčová slova: k-ras, kolorektální karcinom, cílená léčba, anti-EGFR terapie, prediktivní molekulární onkologie, standardizace diagnostických procesů.

SUMMARY

Dubská L, Vyskočilová M, Nenuřil R, Valík D, Knofličková D, Fabian P, Kocáková I, Demlová R, Beránek M, Drastíková M, Vořmíková H, Bóday A, Horká K, Šimová J, Drábek J, Ehrmann J ml., Hajdúch M, Matějčková M, Šíma R, Tvrdík D, Povýřil C, Ryřka A. ***KRAS* mutation testing in therapeutic algorithm for treatment of metastatic colorectal carcinoma**

Targeted therapy has become an integral part of treatment procedures of malignant tumors. Colorectal carcinomas are frequently targeted with monoclonal anti-EGFR antibodies (cetuximab and panitumumab). Activating somatic mutations in codons 12 and 13 of the exon 2 of *KRAS* gene are considered negative predictive factors of response to anti-EGFR therapy in patients with metastatic colorectal cancer. In the Czech Republic, evaluation of mutational status of *KRAS* gene is performed in several referral laboratories. In 2009, these laboratories performed 2580 tests of the *KRAS* mutational status – out of these, 60.2% cases reported non-mutated, wild-type *KRAS*. In one of the referral laboratories, we demonstrate the logistics of *KRAS* testing procedure. Stratification of patients with metastatic colorectal tumors based on their *KRAS* mutational status has evolved to a standard procedure. Laboratories performing these methods shall therefore adhere to the recommendations of the professional and accredited societies.

Key words: k-ras, colorectal carcinoma, targeted therapy, anti-EGFR therapy, predictive molecular oncology, standardization of diagnostic procedure. Du.

Čas Lék řes 2011; 150: 321–326

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

RNDr. Lenka Dubská, PhD.
Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický úřtav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
fax: +420 543 136 721, e-mail: dubska@mou.cz

ÚVOD

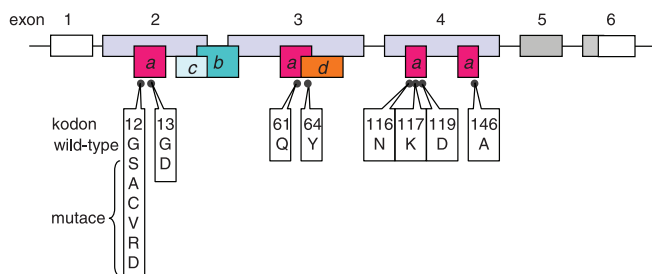
Zhoubné onemocnění tlustého střeva (dg. C18), rektosigmoideálního spojení (C19) a konečníku (C20) je jednou z nejčastějších malignit v České republice. Nejčastější léčebnou modalitou u kolorektálního karcinomu je kurativní resekce nádoru. Pacientům s karcinomem tlustého střeva klinického sta-

dia II „high risk“ podskupiny a stadia III je indikována po odstranění nádoru adjuvantní chemoterapie. U karcinomu rekta stadia II a III je u lokálně pokročilého onemocnění indikována neoadjuvantní chemoradioterapie a chemoterapie či konkomitantní chemoradioterapie v adjuvanci. Pro terapii metastatického onemocnění stadia IV a lokálně pokročilého inoperabilního onemocnění se využívá kombinace chemoterapie s cílenou léčbou (případně cílená léčba v monoterapii), a to především monoklonálními protilátkami proti VEGF (bevacizumab) a anti-EGFR mAb (cetuximab, panitumumab).

Zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku mají v některých případech hereditární či familiární výskyt (1), nicméně velká většina kolorektálních nádorů je sporadické etiologie vznikající z adenomatózních polypů. V genetickém modelu kumulace alterací vedoucích ke vzniku maligní buňky z epitelu kolorekta se popisuje především mutace nádorových supresorů APC (adenomatous polyposis coli) a p53 a onkogenu *KRAS* (2). Gen *KRAS* (Ki-ras2 – Kirsten rat sarcoma virus oncogene homolog) je onkogen, který kóduje malý protein s GTPázovou aktivitou podílející se na intracelulární signalizaci. Proteinový produkt tohoto genu se účastní regulace buněčného dělení přenosem signálu z vnějšku buňky do buněčného jádra; jeho aktivní forma s navázaným GTP má centrální úlohu v transdukcii mitogenních signálů.

GEN KRAS

Gen *KRAS* (OMIM 190070) patří spolu se strukturně a funkčně homologními geny *HRAS* a *NRAS* do skupiny onkogenů *RAS* (3). Gen *KRAS* leží na chromozomu 12 v oblasti 12p12.1 a kóduje dvě izoformy A a B (obr. 1), z nichž výrazněji převažuje sestřihová varianta *KRASB* (4).



Obr. 1. Onkogenní mutace genu *KRAS*. Gen se skládá z 6 exonů označovaných v literatuře 1, 2, 3, 4, 5, 6 (4), případně -1, 1, 2, 3, 4A a 4B (25). V současné terminologii používané v souvislosti s testováním onkogenních mutací u pacientů s kolorektálním karcinomem převažuje označení 1–6. Exon 1 není překládán (prázdný box), šedě označené exony 5 a 6 podléhají alternativnímu sestřihu se značnou převahou izoformy *KRASB* (*KRAS4B*) s translací exonu 6 bez exonu 5. Exony 2–4 jsou invariantní kódující exony. Boxy s písmeny znázorňují funkční oblasti proteinu v kontextu jejich uspořádání v genu: (a) místo vazby GTP, (b) místo vazby efektorů, (c) switch I: interakce efektorů a GAP, (d) switch II: interakce s GEF. Černé body představují kodony, u jejichž mutací byl popsán onkogenní potenciál; u kodonů 12 a 13 jsou mimo aminokyseliny kódované nemutovaným tripletem uvedeny také aminokyseliny zařazované následkem mutace.

Vazba GTP na k-ras a tedy jeho aktivita je regulována pomocí RasGAP (GAP – GTPase activating protein), které urychlují hydrolýzu GTP na GDP, a tedy přechod proteinu ras do inaktivní formy (5). Do aktivní formy se protein ras dostává působením proteinů RasGEF (GEF – guanine nucleotide exchange factor), které navozují disociaci GDP, které je nahrazeno GTP, a protein tak přechází do aktivního stavu (6). Aktivační mutace genu *KRAS* znemožňují hydrolýzu GTP na GDP, a tím přechod aktivní formy proteinu ras

na neaktivní. Onkogenní mutace genu *KRAS* se zpravidla vyskytují v oblastech ovlivňujících hydrolýzu GTP, např. mutace v kodonu 12 vedoucí k záměně glycinu za aminokyselinu s postranním řetězcem má za následek sterickou interferenci s hydrolýzou GTP navozenou GAP (7); glutamin v pozici 61 umožňuje vazbu s GAP p120 a následnou hydrolýzu GTP (7–9). Díky onkogenním somatickým mutacím získává buňka konstitutivně aktivní protein k-ras bez ohledu na aktivační nebo deaktivující signály přicházející z membránových receptorů, které jsou v aktivační kaskádě hierarchicky postaveny nad proteinem k-ras. Typickým příkladem receptoru aktivujícího protein k-ras je receptor pro epidermální růstový faktor EGFR. K aktivaci (fosforylaci) intracelulární tyrozinkinázové domény EGFR dochází na základě navázání ligandu na receptor a RasGEF pak zprostředkují aktivaci proteinu k-ras (10).

Terapeutická inhibice receptoru EGFR se v posledních letech využívá v léčbě celé řady epitelálních nádorových onemocnění. Klinicky nejčastěji používané inhibitory jsou monoklonální protilátky (anti-EGFR mAb, cetuximab a panitumumab) nebo nízkomolekulární inhibitory tyrozinkinázové domény EGFR (TKI – erlotinib, gefitinib a lapatinib). Míra imunohistochemicky stanovené exprese EGFR u kolorektálního karcinomu se neukázala být prediktorem léčebné odpovědi na anti-EGFR mAb (11–13).

Testování genu *KRAS* má zásadní klinický význam u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Dvě velké klinické studie CRYSTAL a OPUS hodnotily benefit z přidání cetuximabu k režimu FOLFIRI (leukovorin, 5-fluorouracil, irinotecan), respektive FOLFOX (leukovorin, 5-fluorouracil, oxaliplatin), v první linii u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC). Z metaanalýzy těchto studií vyplynulo, že mutační status genu *KRAS* může být prediktorem odpovědi na léčbu anti-EGFR protilátkami (14, 15). Analýzou těchto klinických hodnocení a dalších retrospektivních studií bylo prokázáno, že aktivační somatické mutace v kodonech 12 a 13 exonu 2 genu *KRAS* jsou negativním prediktivním faktorem léčebné odpovědi na cetuximab u pacientů s mCRC (16–20). Z těchto studií také vycházejí doporučení ASCO (American Society of Clinical Oncology; www.asco.org), NCCN (National Comprehensive Cancer Network; www.nccn.org) a CAP (College of American Pathologists; www.cap.org) týkající se testování mutací genu *KRAS* u pacientů s mCRC zvažovaných k terapii anti-EGFR mAb. Tyto organizace doporučují testování genu *KRAS* u všech kandidátů pro léčbu anti-EGFR terapií a konkrétně v USA výhradně v laboratořích postupujících podle CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments, www.cms.gov/clia, zákonný předpis stanovující normy na zajištění kvality v klinických laboratořích v USA). V případě záchytu mutace v kodonech 12 a 13 by pacient s mCRC neměl dostat terapii anti-EGFR mAb jako součást standardní léčby (21). Testování právě těchto substitucí vyplývá především z faktu, že mutace v kodonech 12 a 13 představují 90 % alterací v genu *KRAS* zachycených u kolorektálního karcinomu (22). V souvislosti s dalšími onkogenními mutacemi genu *KRAS* (viz obr. 1) někteří autoři navrhují testování genu *KRAS* rozšířit o testování kodonů 61 a 146 (23, 24), což bude předmětem retrospektivních studií hodnotících prediktivní hodnotu těchto mutací (24, 25). Z dalších studií vyplývá prediktivní hodnota mutace genu *BRAF* u mCRC v souvislosti s anti-EGFR terapií. Cytoplazmatická serin/threonin kináza B-raf je součástí intracelulární signalizace (RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK) (28). Nejčastější mutací (90 %) v tomto genu je transverze T na A vedoucí k zařazení glutamové kyseliny místo valinu (V600E) a mnohonásobně vyšší kinázové aktivitě proteinu B-raf a indukci buněčné proliferace a transformace (27, 28). Mutace *BRAF* V600E se zpravidla vzájemně vylučuje s mutací v genu *KRAS* a testování této mutace může dále stratifikovat skupinu pacientů wild-type *KRAS* mCRC z hlediska pravděpodobné odpovědi na anti-EGFR mAb (29).

TESTOVÁNÍ

Pro testování genu *KRAS* je vyšetřovaným materiálem nádorová tkáň pocházející zpravidla z resektátu v rámci kurativního odstranění primárního tumoru. Standardním zpracováním takové tkáně pro diagnostické účely je fixace ve formaldehydu a zalití do parafínového bločku (FFPE – formalin-fixed paraffin-embedded). Správné zpracování nádorového materiálu je zásadní pro získání kvalitní DNA pro detekci mutací. Kvalita DNA izolované z fixovaného materiálu je závislá na celé řadě faktorů, především na typu fixativa, jeho pH a délce fixace. Formaldehyd, účinná složka formalínu, reaguje s nukleovými kyselinami a proteiny a vede k tvorbě křížových kovalentních vazeb (cross-link) uvnitř DNA mezi sousedními bázemi a mezi DNA a ostatními molekulami. Současnými metodami nejsou crosslinky DNA-DNA zcela efektivně odstranitelné. Crosslinky nezpůsobují problém při izolaci DNA, ale blokuji amplifikaci DNA pomocí PCR. Sterická inhibice DNA polymerázy může v průběhu PCR výrazně ovlivnit účinnost amplifikace DNA získané z tkáně fixované formaldehydem. Důsledkem podmínek procesu fixace, např. extrémně nízké pH, dochází k fragmentaci nukleových kyselin. Prodloužení fixační doby tak může vést k výraznému snížení kvality DNA spojené zejména se zmenšením velikosti amplifikovatelných fragmentů (30). Doporučuje se proto provést krátkodobou fixaci v neutrálním formaldehydu nebo přípravku RNAlater.

DETEKCE

Pro detekci mutací genu *KRAS* je využívána celá řada molekulárních metod, např. metody založené na přímém sekvenování (Sangerovo sekvenování a pyrosekvenování), na polymorfismu délky restrikčních fragmentů (RFLP – restriction fragment length polymorphism), na alelově specifických sondách (ASO – allele-specific oligonucleotide), na analýze teplot křivek tání s vysokým rozlišením (HRMA – high-resolution melting analysis), na modifikaci alelově specifické PCR (ARMS – amplification refractory mutation system) a na denaturační vysokoúčinné kapalinové chromatografii (DHPLC – denaturing high performance liquid chromatography). Výhodou přímého sekvenování je záchyt všech mutací v sekvenovaném úseku DNA. Hlavní nevýhodou sekvenování je nízká citlivost záchytu mutací na pozadí nemutovaného genu z nádorových i nenádorových buněk. U Sangerova sekvenování se uvádí možnost detekce mutace, pokud je zastoupena minimálně v 10–30 %. Pyrosekvenování poskytuje vyšší citlivost záchytu mutace (5–10 % mutovaného genu *KRAS* na pozadí nemutovaného genu), v současnosti se ale nejedná o laboratorní technologii běžně rozšířenou a dostupnou k rutinnímu testování mutací. Výhodou real time PCR je její snadná proveditelnost, krátké časy odezvy, uzavřený systém snižující pravděpodobnost kontaminace a vysoká senzitivita (1%) záchytu mutací na pozadí nemutovaného genu. Nevýhodami alelově specifického přístupu jsou vyšší cena a vyšetření pouze testem limitovaných mutací (31).

STANDARDIZACE PROCESŮ

Klíčové oblasti standardizace procesů v klinických laboratořích jsou odborná způsobilost pracovníků laboratoře, dokumentovaná a faktická standardizace postupů, kontrola kvality laboratorních výsledků a akreditace laboratoří dle relevantní normy (např. ČSN EN ISO15189, ČSN EN ISO17025). Doporučení pro standardizaci diagnostických postupů, ze kterých mohou laboratoře vyšetřující gen *KRAS* vycházet, jsou ASCO Provisional Clinical Opinion (21) odkazující na CAP POET

(Perspectives on Emerging Technologies) aktualizované na <http://www.cap.org/POET>, doporučení NCCN týkající se testování genu *KRAS* (www.nccn.org), a doporučení European Society of Pathology (<http://esp-pathology.org>, (32)). Z doporučení těchto autorit vyplývá, že:

- Vzorky nádorové tkáně všech pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem, u nichž je zvažována terapie anti-EGFR protilátkami, by měly být testovány na přítomnost mutace v genu *KRAS*.

- Vyšetřovaným materiálem může být čerstvý, čerstvě zmražený nebo FFPE vzorek primárního tumoru nebo vzdálené metastázy.

- Oblast vzorku, ze které bude provedena izolace DNA, určuje vždy kvalifikovaný patolog, a to tak, aby vyšetřovaným materiálem byly nádorové buňky. Vhodné je rovněž kvantifikovat relativní zastoupení nádorových buněk. Minimální nutné zastoupení maligních buněk ve vyšetřovaném vzorku závisí na použité metodě detekce, v optimálním případě by to mělo být 70 % a více.

- Laboratoř provádějící molekulární vyšetření by měla volit nejlepší dostupnou metodu nebo kombinaci metod s ohledem na správnost, specifitu a senzitivitu stanovení.

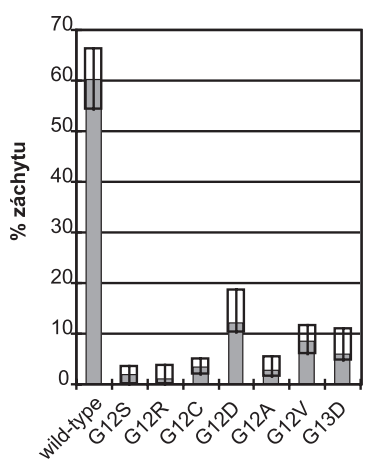
- Mutační analýza genu *KRAS* by měla zahrnovat minimálně sedm nejčastějších mutací v kodonech 12 a 13.

Nejpoužívanějšími testy jsou metody založené na real time PCR nebo přímém sekvenování exonu 2. V Evropě jsou v současnosti komerčně dostupné certifikované kity TheraScreen (DxS): K-RAS Mutation Kit pro použití na LightCycler® 480 Instrument II (Roche) a *KRAS* LightMix (TIB MolBio) založené na alelově specifické real time PCR; PyroMark *KRAS* Kit (Qiagen) na principu pyrosekvenování; StripAssay PGX-Kras (ViennaLab) založený na hybridizaci PCR produktu na detekčním proužku; a SURVEYOR® Scan K-RAS Mutation Detection Kit CE IVD (Transgenomic) pro detekci mutací pomocí DHPLC.

Pokud laboratoř provádí vyšetření pomocí komerční soupravy bez CE certifikace nebo vlastní vyvinutou tzv. homebrew metodou, měla by mít metodu doložitelně validovanou z hlediska její správnosti a reprodukovatelnosti. Klíčové organizace zabývající se zajištěním kvality v klinických laboratořích začínají poskytovat programy na externí kontrolu kvality analýzy genu *KRAS*. V programu CAP proficiency testing je k dispozici testování genu *KRAS* od roku 2010; program pro rok 2010 má dva cykly, vyšetřovaným materiálem jsou tři nebarvené řezy tkáně z parafínového bločku jednoho nádoru, které jsou doplněny o dvě skla s tkání barvenou hematoxylinem, podle níž patolog určí oblast řezu pro izolaci DNA obsahující nádorové buňky. Podle výsledků CAP proficiency testing z roku 2010, kterého se účastnilo 134 laboratoří, většina účastníků využívá komerčně dostupnou soupravu (37 %) nebo Sangerovo sekvenování (38 %) a metodou získání nádorových buněk pro analýzu je dominantně makrodisekce (51 %) a manuální mikrodisekce (28 %). Kodon 61 vyšetřuje 19 % účastníků CAP proficiency testing. Ve fázi pilotních programů je od roku 2009 externí hodnocení kvality organizované ESP (European Society of Pathology) *KRAS* European Quality Assurance Program (<http://kras.eqascheme.org/>) a UK NEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service; <http://www.ukneqas-molgen.org.uk>). Od roku 2010 organizuje externí hodnocení kvality pro mutace v genu *KRAS* také německý Referenzinstitut für Bioanalytik.

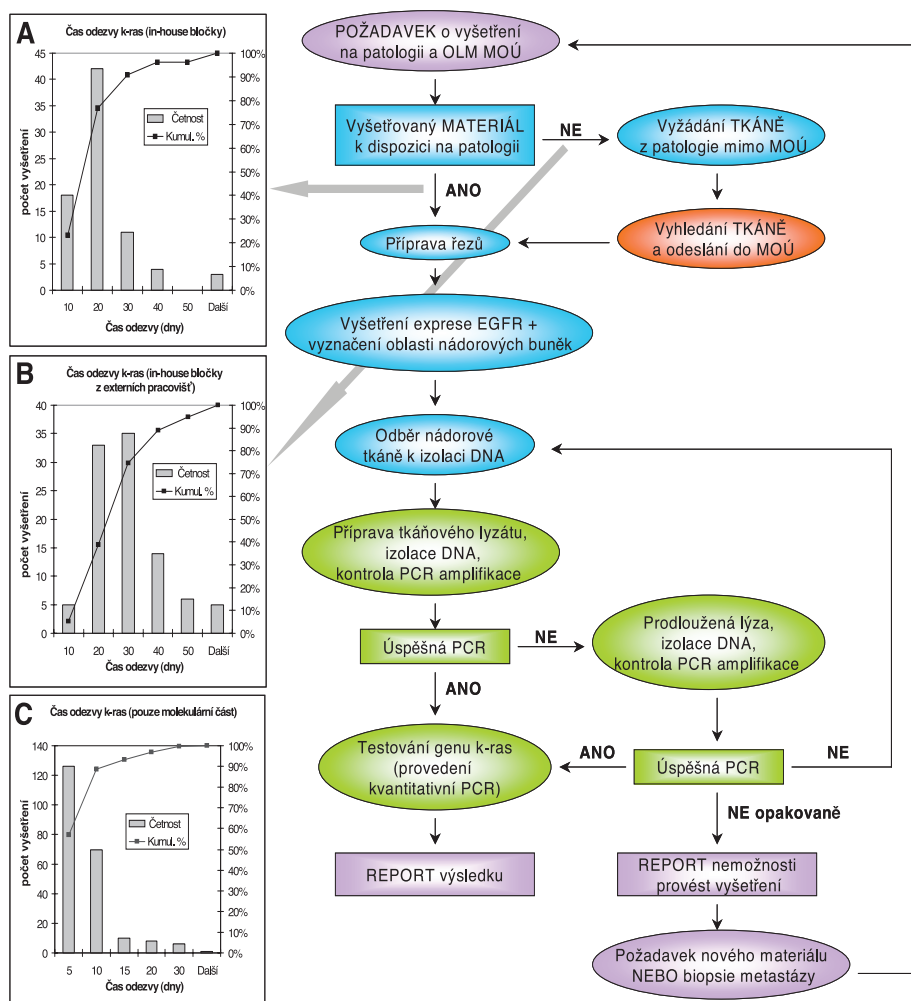
VYŠETŘENÍ GENU *KRAS* V ČESKÉ REPUBLICĚ

V České republice se provádí vyšetření genu *KRAS* v několika laboratořích komplexních onkologických center: Všeobecná fakultní nemocnice a Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou v Praze, Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Masarykův onkologický ústav v Brně, Fakultní nemocnice v Olomouci a v nestátních akreditovaných laboratořích: Biopická la-



Obr. 2. Souhrnné výsledky analýzy genu *KRAS* v České republice v roce 2009. Sloupce znázorňují celkový záchyt v jednotlivých kategoriích v %. Boxy vyznačují nejvyšší a nejnižší záchyt jednotlivých výsledků reportovaných českými pracovišti.

boratoř s.r.o. v Plzni, P & R LAB a.s. v Novém Jičíně a CGB laboratoř a.s. v Ostravě. Vyšetřování genu *KRAS* je v České republice prováděno od poloviny roku 2008 s výraznějším vzestupem počtu testů v říjnu 2008. Celkově bylo za posledních 6 měsíců roku 2008 provedeno v České republice 418 vyšetření genu *KRAS*. V roce 2009 bylo provedeno v České republice 2580 vyšetření mutačního statusu genu *KRAS*, tj. průměrně 215 vyšetření za měsíc. Všechny laboratoře vyšetřují aktivační mutace v kodonech 12 a 13 uvedené na obrázku 1. Z celkového počtu vyšetřených vzorků bylo interpretovaných jako wild-type *KRAS* 60,2 %, a to bez výrazného rozptýlení mezi laboratořemi; pracoviště s nejvyšším záchytem wild-type forem *KRAS* vykazovalo 66,5 % nemutovaných a pracoviště s nejnižším záchytem mutací vykazovalo 55,2 % wild-type (obr. 2). Přítomnost somatických mutací u metastatického kolorektálního karcinomu zachycených v České republice tak odpovídá údajům z klinických hodnocení OPUS a CRYSTAL (14, 15). Celkové pořadí četnosti mutací vyšetřovaných na všech pracovištích je G12C (11,9 % všech výsledků), G12V (8,8 %), G13D (5,8 %), G12D (3,3 %), G12A (2,8 %), G12S (2,0 %), G12R (1,0 %). Jedna laboratoř vyšetřuje kodon 13 na přítomnost dalších záměn s tímto výsledkem záchytu: G13S a G13A nezachyceny, G13R a G13V – 0,1 %, G13C – 0,3 %. Žádné pracoviště neuvedlo testování mimo kodony 12 a 13 genu *KRAS*.



Graf A-B: doba od požadavku o vyšetření mutačního statusu genu *KRAS* po report výsledku. V grafech je uvedena doba do reportu výsledku (čas odezvy) v účinných vzorcích, tj. vzorcích, u kterých bylo možné reportovat výsledek. Doba zahrnuje: získání bločku, imunohistochemické stanovení EGFR, určení oblasti tkáně s nádorovými buňkami, výběr nádorové tkáně, izolaci DNA, kontrolu izolace, provedení testu a report výsledku. Pokud je bloček k dispozici na patologii MOU (A), je 80 % vyšetření provedeno do 20 dnů od vzniku požadavku. Pokud je třeba bloček vyžádat na externím pracovišti (B), je 74 % vyšetření provedeno do 30 dnů a 89 % do 40 dnů.

Graf C: doba provedení molekulární analýzy. V grafu je uveden čas odezvy molekulární části analýzy genu *KRAS* u účinných vzorcích. Čas odezvy zahrnuje: příjem vzorků na OLM, izolaci DNA, kontrolu izolace, provedení testu a report výsledku; v některých případech včetně opakované izolace.

Obr. 3. Algoritmus vyšetřování genu *KRAS* v MOU a z něj vyplývající časy odezvy vyšetření. Požadavky o vyšetření mutačního statusu genu *KRAS* přicházejí na žádankách na Oddělení onkologické a experimentální patologie (OOEP) MOU, kde je také zadán požadavek do elektronického nemocničního informačního systému pro Oddělení laboratorní medicíny (OLM). Lékař MOU požadující vyšetření genu *KRAS* zadává požadavek pro OOEP (*KRAS* a vyšetření EGFR) a pro OLM. Pokud nebyla resekce nádoru provedena v MOU je vyžádán parafinový bloček z histopatologického pracoviště, kde byla tkáň zpracována. U získaného bločku je provedeno imunohistochemické vyšetření exprese genu EGFR, patolog označí oblast tkáně, kde se nacházejí nádorové buňky se zachovalou morfologií, bez nekrotizace, optimálně v zastoupení 70 % a více. Přibližně 10–14 mg tkáně je z bločku vyjmuta punkční jehlou pro izolaci DNA, případně je vypunktováno více vzorků. Pokud je lokalizace obtížnější, je z bločku zhotoven a vyšetřen kontrolní řez. Vzorek tkáně je dodán na OLM, kde je provedena deparafinizace, izolace DNA a je zjištěna kvalita izolátu kontrolní amplifikací (real time PCR). Pokud je DNA v dostatečné kvalitě, následuje vlastní testování mutačního statusu genu *KRAS*. Pokud izolace není úspěšná, je na patologii připraven nový vzorek tkáně, a to buď z původního bločku, nebo je vyhledán/vyžádán bloček nový. Izolace DNA se opakuje, jak bylo popsáno výše. Pokud je izolace DNA opakovaně neúspěšná a/nebo ji není možné opakovat kvůli nedostatku materiálu, je reportována indikujícímu lékaři nemožnost provést vyšetření. Možností volby v takovém případě je pro onkologa biopsie metastázy a vyšetření genu *KRAS* z tohoto vzorku.

V Masarykově onkologickém ústavu se provádí stanovení mutací genu *KRAS* od druhé poloviny roku 2008. Postup vyšetřování je popsán algoritmem na obrázku 3. Zpracování tkáně provádí Oddělení onkologické a experimentální patologie a část tkáně pro izolaci DNA pak převezme Laboratoř prediktivní onkologie Oddělení laboratorní medicíny, které reportuje výsledek žadateli. Vyšetření mutačního statusu genu *KRAS* je akreditováno dle ČSN EN ISO15189 (35) a provádí se metodou real time PCR (kit TheraScreen, DxS); záložní metodou je hybridizace PCR produktu na detekčním proužku (PGX-Kras, ViennaLab). Externí hodnocení kvality je prováděno v programu CAP proficiency testing (www.cap.org). Analýza času odezvy metody v MOU (obr. 3) ukazuje, že časově nejnáročnější jsou činnosti spojené se zpracováním tkáně, především vyžádání a následné dodání tkáně z pracovišť mimo Masarykův onkologický ústav. Doba odezvy se výrazně prodlouží, pokud není izolovaná DNA dostatečně kvalitní a je třeba vyžádat nový vzorek tkáně, případně provést biopsii dostupného metastatického ložiska. Z tohoto důvodu byla do logistiky vyšetřování genu *KRAS* zařazena možnost izolace a zjištění kvality nádorové DNA v předstihu před provedením vlastního vyšetření. Tato alternativa je ke zvážení především u pacientů po kurativní resekci kolorektálního karcinomu zatížených vysokým rizikem relapsu onemocnění – tedy klinické stadium III a stadia II „high risk“ podskupiny (32). Z výtěžné archivované DNA je pak možnost provést vyšetření ve velmi krátké době (obr. 3C).

ZÁVĚR

Testování mutací v kodonech 12 a 13 genu *KRAS* je dnes standardním postupem v léčebném algoritmu u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. V blízké budoucnosti se patrně ukáže, zda se pacienti s kolorektálním karcinomem budou pro predikci odpovědi na anti-EGFR terapii dále stratifikovat na základě přítomnosti mutace v genu *BRAF*, případně dosud rutinně nevyšetřovaných oblastí genu *KRAS* s popsánými onkogenními mutacemi. Z hlediska pacienta je zásadní, aby vyšetření mohlo být a bylo provedeno správně v co možná nejkratším čase. Podstatnou roli hraje nejen analytická kvalitní a standardizovaný postup molekulárního vyšetření (od izolace DNA po vlastní vyšetření), ale zásadně také pracoviště, které připravuje vzorek tkáně po kurativním chirurgickém zákroku, a standardizovaný postup hodnocení tkáně patologem. Laboratoř provádějící vyšetření by měla dosahovat vysoké úspěšnosti při extrakci nádorové DNA, volit robustní vyšetřovací metodu s dostatečnou citlivostí záchytu mutované DNA a správnost poskytnutých výsledků opírat o externí hodnocení kvality případně mezilaboratorní srovnání.

Zkratky

ARMS	– amplification refractory mutation system
ASCO	– American Society of Clinical Oncology
ASO	– allele-specific oligonucleotide
CAP	– College of American Pathologists
CLIA	– Clinical Laboratory Improvement Amendments
DHPLC	– denaturing high performance liquid chromatography
EGFR	– epidermal growth factor receptor
FFPE	– formalin-fixed paraffin-embedded
ESP	– European Society of Pathology
GAP	– GTPase activating protein
GEF	– guanine nucleotide exchange factor
HRMA	– high-resolution melting analysis
Ki-ras2	– Kirsten rat sarcoma virus oncogene homolog
NCCN	– National Comprehensive Cancer Network
POET	– Perspectives on Emerging Technologies
RFLP	– restriction fragment length polymorphism
TKI	– tyrosin kinase inhibitor
UK NEQAS	– United Kingdom National External Quality Assessment Service

LITERATURA

1. **Jasperson KW, et al.** Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044–2058.
2. **Vogelstein B, et al.** Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319(9): 525–532.
3. **Malumbres M, Barbacid M.** RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(6): 459–465.
4. **Carta C, et al.** Germline missense mutations affecting *KRAS* Isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype. *Am J Hum Genet* 2006; 79(1): 129–135.
5. **Karnoub AE, Weinberg RA.** Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9(7): 517–531.
6. **Bernards A, Settleman J.** GEFs in growth factor signaling. *Growth Factors* 2007; 25(5): 355–361.
7. **Scheffzek K, et al.** The Ras-RasGAP complex: structural basis for GTPase activation and its loss in oncogenic Ras mutants. *Science* 1997; 277(5324): 333–338.
8. **Krengel U, et al.** Three-dimensional structures of H-ras p21 mutants: molecular basis for their inability to function as signal switch molecules. *Cell* 1990; 62(3): 539–548.
9. **Ahmadian MR, et al.** Confirmation of the arginine-finger hypothesis for the GAP-stimulated GTP-hydrolysis reaction of Ras. *Nat Struct Biol* 1997; 4(9): 686–689.
10. **Moroni M, et al.** Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 279–286.
11. **Saltz LB, et al.** Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1201–1208.
12. **Italiano A, et al.** Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors for which FISH analysis does not detect an increase in EGFR gene copy number. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(2): 649–654.
13. **Chung KY, et al.** Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 1803–1810.
14. **Bokemeyer C, et al.** *KRAS* status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFIRI with or without cetuximab: The OPUS experience (abstract 4000). *J Clin Oncol* 2008; 26: 4000.
15. **Van Cutsem E, et al.** *KRAS* status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience (abstract 2). *J Clin Oncol* 2008; 26: 2.
16. **Lievre A, et al.** *KRAS* mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66(8): 3992–3995.
17. **Lievre A, et al.** *KRAS* mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 374–379.
18. **Di Fiore F, et al.** Clinical relevance of *KRAS* mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007; 96(8): 1166–1169.
19. **Khambata-Ford S, et al.** Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3230–3237.
20. **De Roock W, et al.** *KRAS* wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008; 19(3): 508–515.
21. **Allegra CJ, et al.** American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for *KRAS* gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27(12): 2091–2096.
22. **Forbes SA, et al.** COSMIC (the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer): a resource to investigate acquired mutations in human cancer. *Nucleic Acids Res* 2010; 38 (Database issue): D652–657.
23. **Loupakis F, et al.** *KRAS* codon 61, 146 and *BRAF* mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in *KRAS* codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101(4): 715–721.
24. **Lopez-Crapez E, et al.** *KRAS* status analysis and anti-EGFR therapies: is comprehensiveness a biologist's fancy or a clinical

- necessity? Br J Cancer 2010; 102(6): 1074–1075; author reply 1076–1077.
25. **Smith G, et al.** Activating K-Ras mutations outwith 'hotspot' codons in sporadic colorectal tumours - implications for personalised cancer medicine. Br J Cancer 2010; 102(4): 693–703.
 26. **Barbacid M.** ras oncogenes: their role in neoplasia. Eur J Clin Invest 1990; 20(3): 225–235.
 27. **Davies H, et al.** Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417(6892): 949–954.
 28. **Wan PT, et al.** Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell 2004; 116(6): 855–867.
 29. **Wellbrock C, et al.** The RAF proteins take centre stage. Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5(11): 875–885.
 30. **Greer CE, et al.** PCR amplification from paraffin-embedded tissues. Effects of fixative and fixation time. Am J Clin Pathol 1991; 95(2): 117–124.
 31. **Monzon FA, et al.** The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2009; 133(10): 1600–1606.
 32. **van Krieken JHJM, et al.** KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. Virchows Archiv 2008; 453: 417–431.
 33. ČSN EN ISO 15189:2007 (85 5101) Zdravotnické laboratoře – Zvláštní požadavky na kvalitu a způsobilost.

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru FUNDIN MZMOU2005, Evropského fondu pro regionální rozvoj pro RECAMO (CZ.1.05/2.1.00/03.0101) a BIOMEDREG (CZ.1.05/2.100/01.0030), a MŠMT pro BBMRI_CZ (LM2010004).

Zprávy

Plánované akce odborných složek ČLS JEP

ČERVEN

2. června 2011 Lymfická borelióza – diagnostika léčba

Místo: Lékařský dům Praha
Pořadatel: OS PDL ČLSJEP

3. až 5. června 2011 Celostátní konference České gynekologicko-porodnické společnosti ČLS JEP a Sdružení soukromých gynekologů ČR

Místo: Hradec Králové
Pořadatel: Česká gynekologicko-porodnická společnost ČLS JEP a Sdružení soukromých gynekologů ČR

6. až 7. června 2011 Laboratorní medicína

Místo: Ostrava, obec Žermanice
Pořadatel: ČSKB

7. června 2011 Kultivační vyšetření u novorozenců. Infekce novorozence

Místo: Praha
Pořadatel: Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP

7. až 9. června 2011 5. kongres chirurgie jater, žlučových cest a pankreatu

Místo: Plzeň
Pořadatel: Česká chirurgická společnost ČSL JEP

8. června 2011 Vhodnou životosprávou k prevenci vašich pacientů

Místo konání: Lékařský dům, Praha 2
Pořadatel: ČLS JEP ve spolupráci s časopisem Sestra a Zdravotnickými novinami
Další termín: 23. června 2011

8. až 10. června 2011 XVII. česko-slovenské angiologické sympozium s postgraduální tematikou

Místo: Valtice
Pořadatel: Česká angiologická společnost

ČLS JEP ve spolupráci se Slovenskou angiologickou společností SLS

9. června 2011 Klíšťová encefalitida – nejčastější neuroinfekce

Místo: Strakonice
Pořadatel: ČLS JEP, OS 23-ČSKB

9. června 2011 3. minisympozium intenzivní péče v chirurgických oborech

Místo: Olomouc
Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP v Olomouci

9. června 2011 Konference s mezinárodní účastí o hojení chronických ran, kožních defektů a reparaci tkání RANDE 2011

Místo: Třinec
Pořadatel: Spolek lékařů v Třinci

10. a 11. června 2011 11. setkání mladých oftalmologů

Místo: Hustopeče
Pořadatel: Česká oftalmologická společnost ČLS JEP, Česká společnost mladých oftalmologů ČLS JEP

10. až 11. června 2011 1. neurologicko-kazuistický sjezd

Místo: Hradec Králové, hotel Tereziánský dvůr
Pořadatel: Neurologická společnost ČLS JEP

13. června 2011 Nepříznivý vliv UV záření na dětskou kůži a možnosti prevence

Místo: Obříství, okr. Mělník
Pořadatel: OS PDL ČLS JEP

14. června 2011 Balintovská skupina intenzivní medicíny

Místo: Praha
Pořadatel: Balintovská sekce ČPS ČLS JEP

14. června 2011 Využití irbesartanu v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, odborný seminář

Místo: Brno, kongresové centrum Holiday Inn
Pořadatel: Česká gerontologická a geriatrická společnost ČLS JEP

15. června 2011 Lidský papilomavirus – postvakcinační séroprevalence u českých dívek a žen očkových v letech 2007–2010

Místo: Cheb, Krajská hygienická stanice
Pořadatel: Spolek lékařů Cheb

16. až 18. června 2011 IX. slapské sympozium

Místo: Jablonná nad Vltavou, Vojenská zotavovna Měřín
Pořadatel: Česká revmatologická společnost ČLS JEP

16. června 2011 II. motolský den pediatrické radiologie – prenatální diagnostika

Místo: FN Motol, Praha
Pořadatel: Česká radiologická společnost ČLS JEP, Sekce pediatrické radiologie ČRS a KZM 2. LF UK a FNM, Praha

17. až 19. června 2011 Celorepublikové setkání akreditovaných pracovišť PLDD – vzdělávací akce

Místo konání: Seč – Ústupky, hotel Jezerka
Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

23. června 2011 XI. motilitní sympozium

Místo: Brno
Pořadatel: Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP

23. června 2011 Chlamydie?!?

Místo: Strakonice
Pořadatel: Spolek lékařů Strakonice ČLS JEP a CL nemocnice Strakonice, a.s.

Vliv víry na prožívání nemoci u seniorů, dotazníky spirituality

¹Dana Hrnčiariková, ²Michal Hrnčiarik

¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta Hradec Králové, Klinika gerontologická a metabolická FN

²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta Hradec Králové, Plicní klinika FN

SOUHRN

Duchovní potřeby nemocných seniorů jsou velmi důležité, ale v praxi na ně zdravotnický personál příliš nemyslí. Aktivní víra má dle zahraničních studií pozitivní léčebný účinek. Cílem práce bylo zhodnocení vlivu víry na prožívání nemoci u seniorů a popis dotazníků spirituality. FICA dotazník je jednoduchý screeningový test vhodný pro odebrání spirituální anamnézy ve zdravotnických zařízeních.

Klíčová slova: seniori, víra, prožívání nemoci, FICA.

SUMMARY

Hrnčiariková D, Hrnčiarik M. The influence of faith on illness experience in the elderly; spiritual assessments

Spiritual life of the elderly patients is very important, but in practice the medical staff hardly thinks about the spiritual needs. According to foreign studies, a lively faith has a positive curative effect. The aim of our work was the evaluation of the influence of faith to the survival of illness in the elderly and the description of spiritual assessments. FICA assessment is an easy screening test which can be used for obtaining spiritual anamnesis in health care institutions.

Key words: elderly people, faith, illness experience, FICA.

Hr.

Čas Lék Čes 2011; 150: 327–329

ÚVOD

Se zvyšujícím se průměrným věkem české populace a z toho plynoucím růstem počtu seniorů se stává stále aktuálnější otázka kvality péče o tuto věkovou skupinu. Spirituální stránka osobnosti byla v minulosti z nejrůznějších důvodů stranou zájmu zdravotnického personálu, i když je nesporné, že duchovní život seniorů hraje významnou úlohu ve vyrovnávání se se stářím, nastupujícími chorobami a blízkostí smrti.

Teprve v současnosti se duchovní problematika nemocných začíná dostávat do popředí zájmu odborné i laické veřejnosti, o čemž svědčí i rostoucí snaha určitým způsobem zaznamenat spirituální anamnézu ve zdravotnických zařízeních i v ambulantní sféře a použít ji ke zkvalitnění péče o pacienty. Zdravotnický personál má nezdárka se spirituální problematikou nemocných v komunikaci problémy buď z ostychu, nebo z neznalosti tohoto tématu. Z toho vyplývá úsilí o nalezení takových standardizovaných výrazových prostředků, které by zdravotnickému personálu jeho práci ulehčily, a přitom měly dobrou výpovědní hodnotu. Jako optimální se v současné situaci jeví mezinárodně uznávané validizované dotazníky umožňující uspokojivou reprodukovatelnost získaných výsledků.

DEMOGRAFICKÉ MINIMUM

V české populaci je podle Českého statistického úřadu a jím provedeného posledního sčítání lidu z roku 2001 32,2 % věřících lidí. Z toho většinu tvoří římskokatolická církev (26,8 %), dále českobratrská církev evangelická (1,2 %), československá husitská církev (1,0 %) a ve zbylých 3,2 % jsou všechny ostatní církve (1).

Podle věkového rozložení věřících z roku 2001 je velmi nápadné posunutí silných věřících ročníků do věkových kategorií 50+. V rozmezí 50–59 let se považuje za věřící 41 % lidí, mezi 60–69 lety 61,9 % a ve věkové kategorii 70+ je to dokonce 65,4 % populace. V mladších věkových kategoriích procento věřících kolísá od 19,2 % v kategorii 0–14 let do 26,1 % ve skupině 40–49 let (1). Extrapolujeme-li si tento graf trochu uměle do roku 2010, dostáváme se se silně věřícími ročníky do věkové kategorie přibližně 60+. U mladších věkových kategorií se na jejich spiritualitě podepsala pravděpodobně éra socialismu a u dětí nejspíše výchova jejich nevěřících rodičů. Přesnější údaje poskytně letošní rok 2011 a nové sčítání lidu. I přes to však je možné prohlásit, že zejména u lidí vyššího věku by se nemělo na jejich víru zapomínat.

VÍRA A NEMOC VE STÁŘÍ

Člověk žijící v současné postmoderní společnosti je duchovně vyprahlý, hledá, čím by tuto prázdnotu zaplnil a jeví velký zájem o spiritualitu, avšak spíše ve smyslu osobního individuálního náboženství a s velkou nedůvěrou přistupuje k tradičním náboženským institucím (církvím a náboženským společnostem) (2). Duchovní (spirituální) potřeby má ve své podstatě každý člověk, ať se považuje za věřícího či nikoliv. V širším slova smyslu se jedná o hledání smyslu života, ně-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Dana Hrnčiariková, Ph.D.
Klinika gerontologická a metabolická FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
fax: +420 495 832 001
e-mail: danahrnciarikova@seznam.cz

čeho, co nás přesahuje, naději, lásku, odpuštění a smíření, úctu k sobě i druhému. I „nevěřící“ člověk se za určitých situací (zejména při nemoci vlastní nebo cizí, při ztrátě jistoty a důvěry nebo na sklonku života) ptá na tyto otázky. Duchovní život, prožitky a potřeby vlastní každému jedinci se nazývají spiritualitou. Je to způsob, jakým se každý člověk vztahuje k duchovním skutečnostem. V užším slova smyslu můžeme za spirituální potřeby považovat víru, kladný vztah člověka k Bohu, konkrétní náboženství, modlitbu. Tyto potřeby jsou obsahem religiozity, která se na rozdíl od spirituality vztahuje ke konkrétní náboženské tradici. V literatuře pojmy spiritualita a religiozita často různě splývají a jsou vzájemně zaměňovány (3, 4).

Moderní medicína je velmi úspěšná v léčbě tělesných příznaků nemocí, menší zřetel již se bere na psychologickou nebo sociální stránku pacientů a jejich spirituální potřeby zůstávají i přes svůj často nezanedbatelný význam většinou v úplném pozadí pozornosti ošetřujícího personálu. U pacientů vyššího věku však dochází na rozdíl od mladších věkových kategorií k velmi úzkému propojení mezi oblastí tělesnou a oblastí psychickou, sociální i spirituální. Duchovní život je důležitým předpokladem spokojenosti geriatrických nemocných a výrazně ovlivňuje kvalitu jejich života. Duchovní život je i faktorem velmi významnou měrou ovlivňujícím prožívání i vlastní průběh nemoci (5). Z toho plyne komplexnost geriatrické medicíny, která se soustředí mimo léčby vlastní nemoci také ve zvýšené míře na psychologické a sociální souvislosti v životě seniora a měla by brát v úvahu rovněž spirituální potřeby pacientů vyššího věku (2).

S postupujícím věkem se zejména s přibývajícím chronickými chorobami stále neodbytněji připomínají otázky po smyslu života, utrpení a smrti (6). Odpovědi na ně hledají všichni seniori věřící i nevěřící. Spiritualita, resp. religiozita ve stáří a nemoci nabývá mnohem většího významu než kdykoliv před tím. Víra pomáhá seniorům ve většině případů vyrovnat se s vlastním stářím včetně přidružených problémů, jako je nemoc, bezmocnost, závislost na okolí nebo osamělost. Poskytuje jim návod, jak zvládat nejrůznější zátěžové situace, je jim v nich posilou a dává těmto událostem určitý smysluplný význam. Víra pomáhá seniorům smířit se s vlastní nemocí a akceptovat ji jako projev Boží vůle nebo jako „zkoušku víry“. Dává smysl jejich životu i smrti. Smrt věřící lidé neberou jako absolutní konec všeho bytí, ale jako přechod do věčného života.

V nemoci ani ve smrti by starý člověk neměl zůstat sám. I zde pomáhá věřícímu člověku jistota Boží přítomnosti, ale také podpora členů jeho náboženské komunity a v neposlední řadě i přítomnost duchovního u lůžka (4).

Živá víra má určitou léčebnou dimenzi – velmi pozitivně působí na tělesné i duševní zdraví lidí a urychluje proces uzdravování z nemoci (7). Dle Vaníčkové zahraniční výzkumy zabývající se vztahem náboženského života a kvality života ve stáří ukazují na jednoznačnou vazbu mezi zdravotním stavem seniorů a jejich aktivní účastí na náboženském životě. Dle těchto studií seniori pravidelně navštěvující náboženská shromáždění měli menší výskyt depresí, úzkostí, závislostí (např. na kouření nebo alkoholu), sebevražd a lepší činnost imunitního systému, méně se léčili s vysokým krevním tlakem, více pečovali o své zdraví, lépe se vyrovnávali se stresem a dožívali se statisticky významně vyššího věku než jedinci nepravidelně nebo vůbec nenavštěvující náboženská shromáždění (2, 7, 8).

Na druhou stranu u některých lidí dochází v určitých mezích situacích (např. chronická nemoc, blízkost smrti) k tzv. spirituální tísní nebo také krizi víry. Tito lidé věří, že je Bůh trestá za jejich dosavadní hříchy, že je Bůh nemá rád, že je Bůh opustil, že Bůh nemá moc jim pomoci v jejich soužení nebo že je opustilo jejich církevní společenství (9). Spirituální tíseň působí ve všech směrech velmi negativně – významně zhoršuje přijetí nemoci a utrpení, zhoršuje průběh vlastní choroby, vede k dezintegraci osoby nemocného a může vyústit až do zásadního ovlivnění pacientova života s úplnou sepa-

rací od náboženské skupiny a sociální izolací (2). Podle rozsáhlé zahraniční studie je spirituální tíseň i významný mortalitní faktor, neboť pokud se neřeší, zvyšuje úmrtnost nemocných o 19–28 % v následujících 2 letech (9). Z toho jasně vyplývá nutnost řešení spirituálních problémů nemocných co nejdříve nejlépe opakovaným rozhovorem se zkušeným duchovním nebo osobou dostatečně teologicky a také psychologicky vzdělanou a pokus o uvedení všech strachů nemocných na pravou míru a konverzi spirituální tísně pacienta do pozitivní úrovně náhledu na spirituální problematiku. Spirituální tíseň může být také vnímána jako určitá šance přehodnotit své nedokonalé nebo jinak pokřivené představy o Bohu a církvi a více se přiblížit živému Bohu a otevřít se živé víře (7).

Spirituální potřeby nemocných nejsou většinou na první pohled viditelné, lidé je chovají ve svém nitru a mnohdy se stydí o nich mluvit s cizími lidmi. Rovněž zdravotnický personál má určité zábrany při kladení otázek týkajících se spirituality. Podle zahraničních studií se až 80–91 % nemocných jejich ošetřující lékař vůbec nezeptal na jejich spirituální anamnézu (9). Z toho jasně vyplývá podceňování důležitosti spirituálních potřeb nemocných, a to zejména u lidí, kteří i sami sebe považují za „nevěřící“. Pacienti, jež jsou součástí některé církve, bývají většinou více otevření a často sami upozorní zdravotnický personál na to, co by si přáli zajistit v oblasti duchovní. Pro horší rozpoznatelnost spirituálních potřeb je obtížné je diagnostikovat a měřit (2).

DOTAZNÍKY SPIRITUALITY

Systematičtější sledování spirituálních potřeb pacientů ve zdravotnictví pomocí jednotlivých cílených otázek nebo dotazníků je v České republice otázkou posledních několika let. K hodnocení spirituality se v tuzemsku ve většině případů používají individuálně sestavované dotazníky, které bývají vytvářeny nejčastěji v rámci jednotlivých lokálních studií. Tyto dotazníky mají i přes svůj nesporný význam pouze malou senzitivitu a specifitu a omezenou reprodukovatelnost. V akreditovaných nemocnicích bývají součástí ošetřovatelské dokumentace otázky na eventuální příslušnost nemocných k nějaké církvi a na návštěvu duchovního u lůžka. Dotazníky komplexně hodnotící spiritualitu nemocných nejsou bohužel obvyklou součástí zdravotnické dokumentace.

V České republice byl Říčanem a Jarošovou sestaven na základě zahraničních vzorů a rozhovorů s vysokoškolskými studenty Pražský dotazník spirituality PSQ 30, který obsahuje otázky se zaměřením na zkušenost a přesvědčení. Obsahuje pět dimenzí – mystická zkušenost, eko-spiritualitu, pospolitost, mravní zaujetí a transcendentálně-monoteistickou zkušenost (10). Jeho nevýhodou je jeho větší délka, složitost a horší přehlednost. Rovněž některé v dotazníku užívané termíny – jako např. Eko-spiritualita – nejsou seniorům známé, jsou v jejich případě zavádějící a matoucí. Díky tomu není vhodný pro použití pro seniorskou populaci vůbec a nespĺňuje ani kritéria pro screeningový test ve zdravotnické praxi.

Ve světě je ve zdravotnictví používáno několik standardizovaných screeningových dotazníků spirituality. Jedná se zejména o FICA dotazník, Kass' Index of Core Spiritual Experiences (INSPIRIT), SPIRITual History Questions, HOPE dotazník, Larson Short (Screening) Form nebo Larimore's GOD Questions (11). Jejich významnou předností je jejich jednoduchost a přehlednost. Obsahují většinou pouze tři nebo čtyři pečlivě vybrané otázky (případně s nějakými dalšími krátkými rozvíjecími podotázkami), které však přesně podchycují základní spirituální témata a jsou pro zdravotnický personál rychlým zdrojem cenných informací o spiritualitě nemocných.

Z komplexních zahraničních dotazníků spirituality je třeba zmínit Dotazník mysticismu vypracovaný Hoodem roku 1975, Škálu spirituálního stavu Paloutziana a Ellisona z roku 1982, Dotazník spirituální orientace Elkinse a kolektivu z roku 1988,

Tab. 1. FICA dotazník

F (faith and belief) náboženství, víra a názory, přesvědčení	Považujete se za spirituálního (duchovního) nebo náboženského člověka? Máte nějaké (spirituální) přesvědčení, které Vám pomáhá zvládat stres? Pokud ne: Co dává Vašemu životu smysl?
I (importance) důležitost, významnost	Jaký význam má Vaše přesvědčení či víra ve Vašem životě? Má Vaše přesvědčení vliv na to, jak se o sebe staráte během své nemoci? Jakou roli hraje Vaše přesvědčení ve Vašem uzdravování?
C (community) společnost, přátelství	Jste součástí nějakého společenství? Zájmové, spirituální nebo náboženské komunity (církve)? Je pro Vás toto společenství podporou? Existuje člověk nebo skupina lidí, které máte opravdu rád(a) a kteří jsou pro Vás důležití?
A (address in care) zařazení do péče	Jak byste si přál(a), aby Váš ošetřující lékař zařadil tyto skutečnosti do Vaší zdravotní péče?

Škálu spirituální transcendence Piedmonta z roku 1999 a Inventář vyjádření spirituality McDonalda z roku 2000 (10). Snahou těchto dotazníků obecně vycházejících z širšího pojetí spirituality je komplexně zhodnotit spiritualitu respondentů bez závislosti na určitém náboženském směru. Jejich použití však není vhodné pro screeningové vyšetření nemocných.

FICA – DOTAZNÍK ZJIŠŤOVÁNÍ SPIRITUÁLNÍCH POTŘEB PACIENTA

Dotazník zjišťování spirituálních potřeb pacienta je pro svoji jednoduchost a názornost dobrým pomocníkem zdravotnického personálu ke kladení otázek při odebírání spirituální anamnézy (11, 12). FICA dotazník byl jako jediný z výše uvedených mezinárodních validizovaných screeningových dotazníků popsán i v České republice.

O FICA dotazníku se u nás začalo mluvit jako o dobrém nástroji ve vztahu k rozvoji spirituální péče v nemocnicích, neboť pomáhá zdravotnickému personálu strukturovat otázky při odebírání spirituální anamnézy, a předcházet tak rozpakům z neznalosti této problematiky (12). FICA dotazník splňuje kritéria pro screeningový i diagnostický test. Jeho použití umožňuje oproti individuálně sestavenému dotazníku pro konkrétní studii přesnější statistické zhodnocení, významně zvyšuje reprodukovatelnost a umožňuje porovnání získaných výsledků s již provedenými šetřeními u nás i v zahraničí.

FICA dotazník se skládá ze čtyř částí (souborů otázek) označených podle jednotlivých písmen názvu (tab. 1).

Vyplnění FICA dotazníku je jednoduché, trvá pouze několik minut. Respondent může dotazník vyplňovat sám nebo je možné otázky FICA dotazníku použít jako součást rozhovoru s pacientem při klasickém odebírání anamnézy některým ze zdravotnických pracovníků.

ZÁVĚR

Spiritualita hraje významnou roli v životě starého člověka jak věřícího, tak i toho, který se považuje za nevěřícího. Zejména v přítomnosti chronických onemocnění nabývá spirituální stránka lidské osobnosti velkého významu. Víra ovlivňuje to, jak se o sebe člověk stará během nemoci, a dle řady zahraničních studií má i neoddiskutovatelný kurativní účinek.

S tím nutně souvisí i ovlivnění kvality života nemocných (2, 7, 8).

Spirituální stránka osobnosti byla ještě donedávna zdravotnickým personálem buď z ostychu, nebo z neznalosti velmi často opomíjena. Až v poslední době se duchovní problematika nemocných začíná dostávat do popředí, o čemž svědčí i zvyšující se snaha určitým způsobem podchytit spirituální anamnézu ve zdravotnických zařízeních i v ambulantní sféře a využít ji ke zkvalitnění péče o pacienty. S tímto pozitivním trendem souvisí úzce i úsilí o nalezení takových standardizovaných a validizovaných prostředků, které by zdravotnickému personálu jeho práci ulehčily. Jako optimální se jeví mezinárodně uznávané dotazníky umožňující reprodukovatelnost získaných výsledků. FICA dotazník je pro jeho jednoduchost, přehlednost a dobrou výpovědní hodnotu možné použít jako vhodný screeningový test při odebírání spirituální anamnézy ve zdravotnictví.

Zkratky

FICA – dotazník zjišťování spirituálních potřeb pacienta
PSQ 30 – Pražský dotazník spirituality

LITERATURA

1. Český statistický úřad. <http://www.czso.cz>.
2. **Vaničková K.** Spirituální potřeby seniorské populace v ČR. <http://www.granosalis.cz/modules.php?name=News&file=article&sid=655>.
3. **Burelová M.** Duchovní potřeby seniorů. Diplomová práce LF Masarykovy univerzity, Brno 2009.
4. **Knofličková Z.** Význam religiozity a spirituality ve stáří. Kontakt 2008; 10 (1): 172-177.
5. **Křivohlavý J.** Psychologie nemoci. Praha: Grada Publishing 2002.
6. **Pera H, Weinert B.** Nemocným nablízku. Praha: Vyšehrad 1996.
7. **Zandler M.** Křesťan a zdraví. Svitavy: Trinitas 2004.
8. **Křivohlavý J.** Psychologie zdraví. Praha: Portál 2003.
9. **Larimore WL.** The Spiritual History: How and Why Healthcare Professionals Should Use Them. <http://www.cmda.org/AM/Template.cfm?Section=Site...=/CM/...>
10. **Jandásková Z.** Kvalita života žen po menopauze: Osteoporóza, osteopenie a low back pain. Dizertační práce FF Masarykovy univerzity, Brno 2009.
11. FICA. <http://www.gwish.org/>
12. **Kalvínská E.** Poskytování spirituální péče v českých nemocnicích. Praktický lékař 2008; 88(12): 722-724.

Tuberkulóza v České republice v roce 2009

¹Jiří Homolka, ¹František Krejčich, ²Jiří Holub

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí VFN

²Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky

SOUHRN

Východisko. V roce 2009 bylo hlášeno do Registru tuberkulózy celkem 710 nových tuberkulóz všech forem a lokalizací. Z nich bylo 598 tuberkulóz plic, definitivních případů tuberkulóz plic bylo 439 a mikroskopicky pozitivních případů 235.

Materiál a metoda. Oproti roku 2008 došlo k poklesu počtu všech notifikovaných případů tuberkulóz. Tento pokles byl statisticky významný, pokles mikroskopicky pozitivních tuberkulóz oproti roku 2008 nedosáhl statistické významnosti. Celková incidence tuberkulózy všech forem a lokalizací v České republice v roce 2009 byla 6,8/100 000 obyvatel. Relativní nemocnost na tuberkulózu byla nejvyšší v Praze, Ústeckém, Plzeňském a Středočeském kraji a nejnižší v Jihočeském kraji a na Vysočině.

Výsledky. Je pravděpodobné, že vyhledávání tuberkulózních nemocných není ve všech regionech České republiky stejně účinné. Významnou měrou se na nemocnost na tuberkulózu podílí cizinci, kteří v roce 2003 tvořili 14,2 % všech onemocnění a v roce 2009 již 19,2 % všech případů tuberkulózy.

Závěry. V České republice je nutné zintenzivnit aktivní vyhledávání případů tuberkulózy v rizikových skupinách.

Klíčová slova: tuberkulóza, epidemiologie, léčba.

SUMMARY

Homolka J, Krejčich F, Holub J. Tuberculosis cases in the Czech Republic in 2009

Background. The number of notified tuberculosis cases in the Czech Republic in 2009 was lower than in 2008. 710 new tuberculosis cases and relapses were reported.

Material and methods. 598 cases were pulmonary tuberculosis and from them 439 were proved pulmonary tuberculosis cases. In 2009 235 smear-positive cases of pulmonary tuberculosis were diagnosed.

Results. The incidence of tuberculosis was 6.8/100000 inhabitants in 2009. The percentage of tuberculosis cases diagnosed in foreign-born persons living in the Czech Republic increased from 14.2% in 2003 to 19.2% in 2009.

Conclusions. Next targets of tuberculosis control in the Czech Republic must be an active case-finding in the high-risk groups and monitoring of latent tuberculosis infection.

Key words: tuberculosis, epidemiology, treatment.

Ho.

Čas Lék čes 2011; 150: 330–333

SOUBOR ÚDAJŮ A POUŽITÉ METODY

Pro zpracování údajů o tuberkulóze (TB) v roce 2009 byly použity výstupní sestavy z Registru TB nemocných (Registr TB), který je veden Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Do registru jsou hlášena všechna nově zjištěná onemocnění TB ošetřujícími lékaři prostřednictvím Povinných hlášení TB a ostatních mykobakterióz. Statistické hodnocení bylo provedeno χ^2 -testem, v případě malých počtů s Yatesovou korekcí, při hodnocení dlouhodobých trendů bylo použito metody nejmenších čtverců. Za statisticky významnou je považována hladina spolehlivosti 99% a vyšší ($p \leq 0,01$).

VÝSLEDKY

Hodnocení situace v TB a jejího vývoje

V roce 2009 bylo do Registru TB hlášeno 710 případů TB, z nich bylo 598 TB plic a 112 mimoplicních TB. Z TB plic byl

u 439 prokázán kultivací původce onemocnění (definitivní TB plic) včetně 235 mikroskopicky pozitivních, tj. epidemiologicky nejzávažnějších zdrojů TB infekce. Podíl bakteriologicky ověřených TB plic dosáhl 73 %, což je nejvyšší procento za posledních deset let. Změna v podílu bakteriologicky ověřených TB není proti roku 2008 statisticky významná.

V relativních počtech vztažených na 100 000 obyvatel klesl počet hlášených TB všech forem a lokalizací popáté pod 10/100 000 na 6,8/100 000, z nich bylo 5,7/100 000 TB plic, 4,2/100 000 definitivních (bakteriologicky ověřených) TB plic a z nich 2,3/100 000 mikroskopicky pozitivních (tab. 1). V porovnání s rokem 2008 počet hlášených všech TB onemocnění klesl o 19 % a meziroční pokles dosáhl statistické významnosti ($p = 0,00002$), počet TB plic klesl též o 19 % a též meziroční pokles dosáhl statistické významnosti ($p = 0,0001$). Definitivních TB onemocnění plic bylo v roce 2009 hlášeno o 13 % méně než v roce 2008, tento pokles je na hranici statistické významnosti ($p = 0,034$). Počet mikroskopicky pozitivních klesl o 33 nemocných, což představuje 12,3 %, což není statisticky významné ($p = 0,15$). Počet hlášených mimoplicních TB klesl o 18,8 % a ani v tomto případě nebylo dosaženo statistické významnosti ($p = 0,11$).

Podstatné je, že v případě trendů je statisticky významně ($p \leq 0,0001$) klesající trend v posledních deseti letech u všech sledovaných kategorií včetně TB mimoplicní (graf 1).

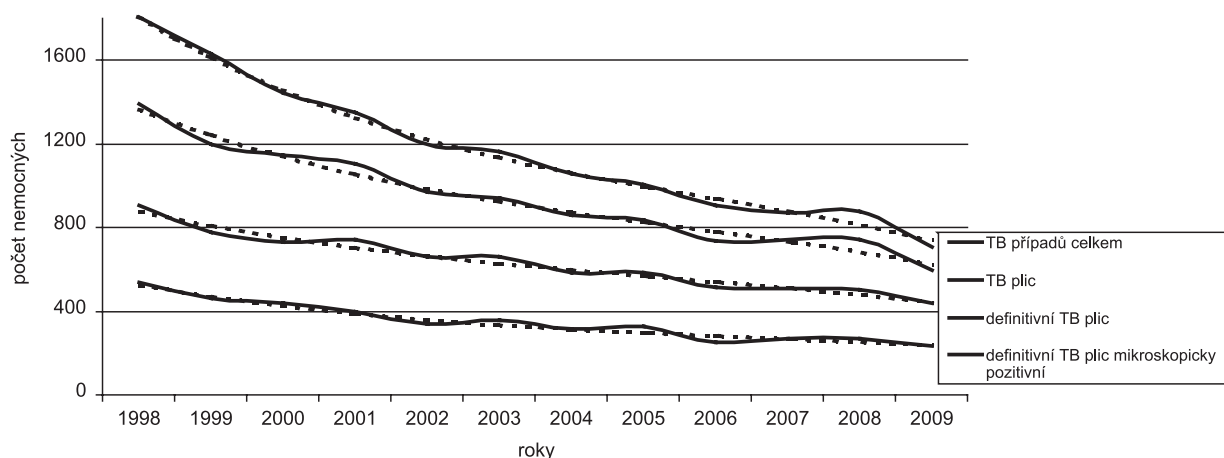
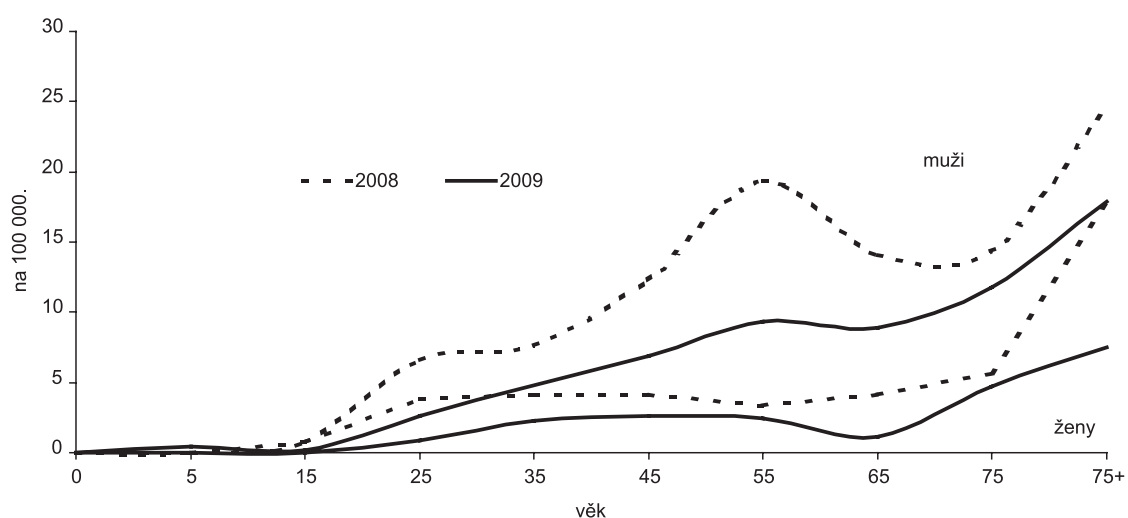
Z celkového počtu 710 hlášených bylo 482 mužů (67,9 %) a 228 žen (32,1 %). Poměr mužů a žen se v porovnání s před-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
I. klinika TRN 1. LF UK a VFN
Kateřinská 19, 120 00 Praha 2
e-mail: jhomolka@cesnet.cz

Tab. 1. Počet hlášených případů TB v České republice v letech 1999–2009

a) Absolutní počty	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
případů TB	1631	1442	1350	1200	1162	1057	1007	905	871	879	710
TB plic	1197	1144	1102	972	942	861	838	735	744	741	598
z toho											
• definitivní TB	778	732	740	658	660	584	586	513	506	505	439
• mikroskopicky pozitivní TB	461	436	395	338	355	315	326	253	266	268	235
ostatních orgánů	262	198	165	163	220	196	169	170	127	138	112
b) Relativní počty (na 100 000 obyvatel)											
případů TB	15,7	14,1	13,1	11,8	11,4	10,3	9,9	8,8	8,4	8,4	6,8
TB plic	11,6	11,1	10,7	9,6	9,2	8,4	8,2	7,1	7,2	7,2	5,7
definitivní TB plic	7,6	7,1	7,2	6,4	6,5	5,7	5,7	5,0	4,9	4,9	4,2
z nich											
• mikroskopicky pozitivní	4,5	4,2	3,9	3,2	3,5	3,1	3,2	2,5	2,6	2,6	2,3

**Graf 1.** Trendy počtů hlášených onemocnění TB (nová onemocnění a recidivy) v České republice v letech 1998–2009**Graf 2.** Nové hlášená onemocnění TB plic (nová onemocnění a recidivy) v České republice v letech 2008 a 2009 podle pohlaví a věku

chozími lety se významně nezměnil. Z celkového počtu 710 hlášených případů TB bylo dle anamnézy dříve léčeno pro TB 66 osob (9,3 %) – z toho v posledních 3 letech pro TB léčeno celkem 22 osob (3,1 %) (recidiva TB dle u nás dosud platné vyhlášky).

Věkové rozložení případů TB plic v roce 2009 je uvedeno v grafu 2. Pro posouzení změn věkového složení TB nemocných je porovnáváme s rokem 2008. Zajímavé je, že pokles

nemocnosti na TB byl pozorován prakticky ve všech věkových kategoriích kromě dětí, kde se však jedná o velmi malé počty. TB plic byla zjišťována převážně u starých osob. Charakter křivek věkového zastoupení se mezi rokem 2008 a 2009 nezměnil. U mužů je na rozdíl od žen vyšší nemocnost na TB ve věku 20–65 let. Tento rozdíl je způsoben nemocnými z rizikových skupin (bezdomovci, drogově závislí, osoby v nápravných zařízeních, cizinci ze zemí s vysokým výskytem tuberkulózy).

Tab. 2. Hlášené případy TB v České republice dle krajů v letech 2004–2009

Kraj	2005	2006	2007	2008	2009
	relat.*	relat.*	relat.*	relat.*	relat.*
Praha	10,4	12,3	12,3	10,3	10,3
Středočeský	10,5	6,5	7,7	7,7	9,0
Jihočeský	6,7	5,6	3,8	5,0	3,3
Plzeňský	10,7	8,5	7,5	7,1	8,4
Karlovarský	15,1	10,8	5,9	6,2	6,5
Ústecký	9,9	9,0	9,3	10,8	9,1
Liberecký	6,1	6,3	5,6	6,9	5,7
Královehradecký	9,1	7,8	9,4	9,6	5,6
Pardubický	11,1	8,5	8,3	11,9	7,6
Vysočina	5,7	5,5	2,7	5,6	3,3
Jihomoravský	11,6	11,9	10,8	9,1	6,9
Olomoucký	6,9	8,0	8,7	6,4	4,8
Zlínský	9,9	9,7	7,1	7,8	4,1
Moravskoslezský	11,4	9,0	9,5	9,1	5,0
Česká republika	9,9	8,8	8,4	8,4	6,8

* na 100 000 obyvatel

Tab. 3. Způsob zjištění nových dříve neléčených případů TB dýchacího ústrojí

Způsob zjištění	2005	2006	2007	2008	2009
	%	%	%	%	%
pasivně	71,2	75,9	71,3	71,3	73,6
aktivně	14,7	12,3	16,1	14,2	12,6
pitvou	6,4	4,8	5,1	7,1	6,1
jinak	7,7	7,0	7,5	7,4	7,7
celkem	100	100	100	100	100

V roce 2009 zemřelo celkem 143 osob hlášených jako případ TB (v roce 2008 jich bylo 126) a u 43 z nich je uvedena jako příčina smrti TB (v roce 2008 52 osob). Jedenáct zemřelých na TB bylo z Prahy a jedenáct ze Středočeského kraje, což představuje 51 % všech zemřelých na TB. Úmrtnost na TB byla v roce 2009 v České republice 0,4/100 tisíc obyvatel. Nejmladší zemřelá byla 28letá Ukrajinka a diagnóza TB byla stanovena až při pitvě. V 75 % úmrtí osob hlášených jako případ TB bylo ve věku nad 60 let. Tito jedinci měli většinou závažné přidružené choroby a pocházeli z rizikových skupin.

Rozdělení počtu hlášených podle regionů České republiky je uvedeno v tabulce 2. Je patrné nehomogenní rozložení nemocných na území České republiky. Vyšší počet nemocných TB byl hlášen z Prahy, Ústeckém a Středočeském kraji. Vzestup počtu nemocných TB byl zjištěn ve Středočeském kraji a na Plzeňsku, naopak největší pokles relativní nemocnosti na TB byl zjištěn v pardubickém, moravskoslezském a královehradeckém regionu. Při celkovém pohledu na Českou republiku vidíme v západních a centrálních regionech (Praha, Středočeský, Jihočeský, Plzeňský, Karlovarský, Ústecký a Liberecký) vývoj TB bez výrazných změn, ve východních regionech České republiky dochází k výraznému poklesu nemocnosti na TB.

Miliární TB v roce 2009 mělo 16 nemocných a bazilární meningitidu pouze jeden nemocný. Stejně jako v roce 2008 bylo v roce 2009 šest TB nemocných HIV pozitivních. Tento počet je ale ovlivněn tím, že 544 TB nemocných osob nebylo na HIV v roce 2009 vůbec vyšetřeno.

Z celkového počtu 710 nemocných na TB bylo 136 osob narozených mimo Českou republiku (19,2 %). Tento podíl je v posledních letech konstantní a pohybuje se kolem 20 %. Nej-

více bylo Ukrajinců (36 osob), Vietnamců (30 osob), Slováků (26 osob) a Mongolů (16 osob). Oproti roku 2008 došlo tak výraznému poklesu počtu TB nemocných z Mongolska ($p = 0,001$).

Výtěžnost různých způsobů zjišťování TB odpovídala v roce 2009 zkušenostem z minulých let (tab. 3); 73,6% nemocných s TB dýchacího ústrojí vyhledalo lékaře pro potíže (pasivní způsob vyhledávání), 12,6 % případů TB dýchacího ústrojí bylo zjištěno aktivním vyhledáváním (vyšetřování kontaktů a rizikových skupin). U 35 nemocných byla TB zjištěna až při pitvě, většinou však jako vedlejší nález při jiném základním onemocnění, na které dotyční zemřeli, proti roku 2008, kdy bylo zjištěno při pitvě 61 TB onemocnění to představuje statisticky nevýznamný pokles ($p = 0,14$).

DISKUZE

Práce o vývoji epidemiologické situace TB v České republice obsahuje hodnocení počtu hlášených TB onemocnění a trendů jeho vývoje. Aby bylo možné porovnat epidemiologickou situaci a kontrolní opatření proti TB byly použity definice doporučené Světovou zdravotnickou organizací (1).

TB je nejen medicínský, ale i veřejně sociálně-zdravotní problém. Nová ekonomicko-politická situace vytváří podmínky k ekonomické migraci obyvatelstva, a to jak mezi zeměmi Evropské unie, tak i mimo ni. V roce 2009 se oproti roku 2008 významně poklesl počet notifikovaných případů TB a již páté klesl pod 10/100 000 obyvatel. Statisticky významný pokles byl zaznamenán jak v celkovém počtu TB nemocných, tak v počtu TB plic, a to i bakteriologicky ověřených a mikroskopicky pozitivních. Bylo tak navázáno na dlouhodobý pokles případů TB od roku 1998 (2, 3).

Relativní počet definitivních nových případů TB byl nižší než 10/100 000, což je obecně považováno za známku příznivé situace TB v dané lokalitě (4). V případech nejzávažnějších zdrojů infekce – mikroskopicky pozitivních TB – došlo po třech letech k poklesu počtu hlášených, i když nebylo dosaženo statistické významnosti. V České republice byl pozorován nejvyšší pokles TB nemocných ve východní části republiky. Tento jev si vyžaduje další rozbor, ale vyvolává otázku, zda na východě České republiky nepolevila bdělost v kontrole TB (5).

TB v roce 2009 častěji onemocněli muži i ženy vyššího věku starší 65 let, většinou infikovaní před mnoha lety. U mužů do 50 let tvoří osoby narozené v cizině více než 50 % všech

TB. Česká republika tak v podílu cizinců na TB nemocných dosáhla průměru zemí Evropské unie (5–7). Pokles v počtu TB onemocnění u Mongolů byl pravděpodobně způsoben jejich zvýšeným návratem do Mongolska, který byl finančně motivován Českou republikou.

V České republice musí být cílena aktivní opatření dohledu a kontroly TB do rizikových skupin, a to nejen vyhledávání, ale i ochrana osob, které s nimi přicházejí do kontaktu, a objektivní zhodnocení ročního rizika infekce (8). Při vyhledávání nových TB onemocnění v posledních letech převažují pasivní metody vyhledávání. Takto je v České republice zjištěno 74 % všech onemocnění TB. Další případy jsou zjišťovány aktivním vyhledáváním – při cíleném vyšetřování rizikových skupin a osob v kontaktu s TB nemocným. Vyhledávání TB případů pro obtíže je v současné době ekonomicky nejvýhodnější metodou pro zjišťování neznámých případů TB v obecné populaci (8–11). Otázkou zůstává, zda aktivní vyhledávání v rizikových skupinách je dostatečně účinné. Zvláště chybění programu aktivního vyhledávání TB u bezdomovců a ilegálních imigrantů vytváří pro budoucnost velké riziko.

Vzhledem k tomu, že došlo k statisticky významnému poklesu TB nemocných prakticky ve všech kategoriích je otázkou, jak data přesně zachycují skutečnou situaci v TB v České republice.

ZÁVĚR

V roce 2009 poklesly počty všech notifikovaných případů TB i TB plic. V případě mikroskopicky pozitivních TB nemocných však tento pokles nebyl statisticky významný. Na rozdíl od ostatní Evropy byla relativní nemocnost na TB nejvyšší v severozápadních regionech (Praha, Ústecký, Plzeňský a Středočeský kraj) a nejnižší v jihozápadních regionech (zvláště kraje Jihočeský a Vysočina). Otázkou zůstává účinnost dohledu a kontroly TB v rizikových skupinách bezdomovců a ilegálních imigrantů.

Zkratky

Registr TB – Registru TB nemocných
TB – tuberkulóza
ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky

LITERATURA

1. **Trnka L, Madaras AT, Krejbich F, Zatloukal P.** Tuberculosis control and surveillance in changing health reform in the Czech Republic. *Med Arh* 1999; 53 (3 Suppl 1): 11–12.
2. **Homolka J, Krejbich F, Mazánková V.** Tuberkulóza v České republice v roce 2003. *Čas Lék čes* 2004; 143(9): 594–597.
3. **Homolka J, Krejbich F, Holub J.** Tuberkulóza v České republice v roce 2007. *Čas Lék čes* 2009; 148(5): 197–200.
4. WHO Report 2008, Global Tuberculosis Control surveillance, planing, financing, Avenue Appia, 1211 Geneva, 2, s. 1–2.
5. **Homolka J, Krejbich F.** Tuberkulóza u cizinců v České republice v letech 2003–2006. *Čas Lék čes* 2008; 147(3): 155–158.
6. **Homolka J, Krejbich F, Mazánková V.** Tuberkulóza v České republice v roce 2003. *Čas Lék čes* 2004; 143(9): 594–597.
7. WHO Regional Office for Europe: Strategy to control tuberculosis in the WHO European Region, Copenhagen 2000, s. 1–54.
8. **Pedersen JT, Pallisgaard G.** Tuberculosis in low prevalence countries. Back to the future? *Ugeskr Laeger* 1995; 157(49): 6859–6863.
9. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance in Europe 2007. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2009.
10. **Veen J, Raviglione MC, Rieder HL.** Standardised treatment outcome monitoring in Europe. Recommendation of WHO and IUATLD Working Group. Third European Workshop on Tuberculosis Control in Low Prevalence Countries, Noordwijk, Netherlands, 15–20 June 1997. *Eur Respir J* 1998; 12: 1–54.
11. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance in Europe 2008. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2010.

Zprávy

Plánované akce odborných složek ČLS JEP

ZÁŘÍ

1. září 2011

Racionální antibiotická terapie v ordinaci PLDD

Místo: Lékařský dům Praha
Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

30. září až 1. října 2011

Brněnské dny praktického lékařství

Místo: Brno
Pořadatel: SVL

ŘÍJEN

6. října 2011

Vedlejší účinky aditivních látek v potravě

Místo: Lékařský dům Praha
Pořadatel: OS PDL ČLSJEP

LISTOPAD

2. listopadu 2011

Kazuistiky z dětské endokrinologie

Místo: Lékařský dům Praha
Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

Onemocnění vyvolané *Clostridium difficile* u geriatrických nemocných

¹Katarína Bielaková, ¹Pavel Weber, ¹Hana Matějovská-Kubešová,
²Alena Ševčíková, ²Martin Vrba, ³Marie Kolářová, ¹Petronela Ambrošová,
¹Monika Korbelova-Nagyová

¹Masarykova univerzita v Brně, Klinika interní, geriatry a praktického lékařství LF a FN

²Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno

³Oddělení hygieny a epidemiologie FN Brno

SOUHRN

Východisko. Onemocnění vyvolané bakterií *Clostridium difficile* – Clostridium difficile associated disease/diarrhea (CDAD) se stává závažným problémem zejména u geriatrických pacientů, kteří jsou nyní relativně často léčeni širokospektrými antibiotiky. Cílem naší studie bylo zhodnotit výskyt rizikových faktorů a komplexně vyhodnotit vztahy a souvislosti u konkrétního souboru námi léčených nemocných seniorského věku, které vedou k onemocnění CDAD.

Materiál a metoda. Retrospektivní studie vyhodnotila soubor 67 nemocných s potvrzenou diagnózou CDAD, hospitalizovaných na Klinice interní, geriatry a praktického lékařství, LF MU a FN Brno od ledna 2007 do října 2010. Šlo o 46 žen (68,7 %) a 21 mužů (31,3 %), průměrného věku 78,8 ± 10,3 roku (od 51 do 96 let). Pro diagnózu CDAD byl rozhodující nález toxinu A a B ve stolici pacientů.

Výsledky. Střední doba hospitalizace postižených byla statisticky významně vyšší ($p = 0,01$) ve srovnání s ostatními (24,63 ± 16,34 vs. 11,5 ± 10,7 dnů). Vysoká byla i polymorbidita pacientů. V průměru měl každý pacient 11,3 ± 4,9 onemocnění. Nejčetnějšími onemocněními v našem souboru byly arteriální hypertenze (76,1 % pacientů), ICHS 68,7 % a třetí nejčastější diagnózou bylo cévní onemocnění mozku 50,7 %. Zjistili jsme, že pouze 13 pacientů (19,4 %) z našeho souboru neužívalo žádná antibiotika, dalších 54 pacientů (80,6 %) užívalo jedno nebo více antibiotik. Ze souboru 67 pacientů celkem 12 pacientů zemřelo (17,9 %). Pitva byla provedena u 7 pacientů a u 3 z nich byla potvrzena pseudomembranózní kolitida. Celkem u 8 pacientů (17 %) se jednalo o relaps onemocnění.

Závěry. Klostridiová infekce je závažnou nemocí, která u geriatrických nemocných zvyšuje morbiditu i mortalitu. Vedle nároků na diagnostiku i terapii významně ovlivňuje i dobu trvání hospitalizace.

Klíčová slova: *Clostridium difficile*, pseudomembranózní enterokolitida, enzyme linked fluorescent assay, geriatrický pacient, ribotyp 027/NAP1/B1.

SUMMARY

Bielaková K, Weber P, Matějovská-Kubešová H, Ševčíková A, Vrba M, Kolářová M, Ambrošová P, Korbelova-Nagyová M. The disease caused by *Clostridium difficile* in geriatric patients

Background. The disease caused by the bacterium *Clostridium difficile*/Clostridium difficile associated disease/diarrhoea (CDAD) is becoming a serious problem especially in geriatric patients, who are now relatively often treated by broad-spectrum antibiotics.

The goal of our study was to evaluate the occurrence of the risk factors and to evaluate the complex of relations and coherence which lead to the CDAD disease in a selected group of seniors treated at our institution.

Material and methods. The retrospective study evaluated a group of 67 patients with diagnosed CDAD, who were hospitalized at the clinic of internal medicine, geriatrics and practical medicine, Faculty of Medicine and Faculty Hospital in Brno from January 2007 till October 2010. In the study 46 women (68.7%) and 21 men (31.3%) were included of the average age 78.8 ± 10.3 years (56 till 96 years). The decisive moment in the diagnosis of CDAD was the discovery of enterotoxines A and B in faeces of the patients.

Results. The mean time of hospitalization of the patients suffering from CDAD was significantly higher ($p = 0.01$) in comparison with the control patients (24.63 ± 16.34 vs. 11.5 ± 10.7 days). Polymorbidity was also high in those patients. On average, each patient was ill with 11.3 diseases. The most frequent diseases were: high blood pressure (76.1% of the patients), ischemic heart disease 68.7% and the third most frequent diagnosis was the cerebrovascular disease 50.7%. We found that only 13 patients (19.4%) did not take the antibiotics at all, further 54 patients (80.6%) used one or more antibiotics. From the cohort of 67 patients 12 died (17.9%), the section was done in 7 patients, and colitis pseudomembranosa was proved in 3 of them. In 8 cases relapse of the colitis was proved.

Conclusions. The infection of the clostridium is a very serious disease which increases the morbidity and mortality in geriatric patients. Besides the demands on the diagnostics and therapy, it influences also the duration of the hospitalization.

Key words: *Clostridium difficile*, colitis pseudomembranosa, enzyme linked fluorescent assay, the geriatric patient, ribotype 027/NAP1/B1.

Čas Lék čes 2011: 150: 334–338

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Katarína Bielaková
Klinika interní, geriatry a praktického lékařství LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: bielakovak@seznam.cz

ÚVOD

Infekce *Clostridium difficile* (CDAD) je celkem běžná a dobře popsaná nozologická jednotka. Choroby spojené s CDAD kolísají od lehkého průjmu až k těžké pseudomembranózní enterokolitidě. *Clostridium difficile* je gram-pozitivní sporulující mikrob, který může produkovat toxiny. Jeho spóry se vy-

skytují běžně v prostředí, jako jsou koupelny, výlevky a podlahy v nemocnicích a zařízeních dlouhodobé péče (1, 2), a mohou perzistovat v místnostech, kde pobývaly infikované osoby až 40 dnů (3). Zvýšené riziko rozvoje kolitidy je zejména u nemocných, kteří užívali širokospektrá antibiotika, zejména působící proti anaerobním mikrobům, jako jsou např. cefalosporiny, klindamycin, ampicilin/amoxicilin, fluorochinolony atp. (4, 5). Nemoc se projevuje nejčastěji 3–9 dnů po nasazení antibiotik, ale někdy až za řadu týdnů. Nejvýznamnějším vyvolávajícím faktorem je střevní dysmikrobie způsobená antibiotickou léčbou. Tato podmínka je splněna u více než 90 % nemocných.

Preexistující přítomnost kmene *Clostridium difficile* nebo běžnější expozice jejich spórám environmentálně přítomným vede ke kolonizaci střeva a následně superinfekci toxigenními kmeny. Nemocní v imunosupresi, novorozenci a kojenci, osoby se střevními záněty a ischemiemi, po operačních výkonech na střevech a „křehcí“ senioři patří mezi zvláště rizikovou skupinu, u níž je možnost rozvoje těžké sekundární toxické kolitidy s možným vznikem střevní ischemie a perforace vysoké (6, 7).

Toxigenní kmeny *Clostridium difficile* mohou produkovat dva typy toxinů A a B, které mohou vést ve své kritické formě k pseudomembranózní enterokolitidě (PME). Pokud dojde k rozvoji PME, může letalita na ni dosahovat u rizikových skupin až 45 %. Hospitalizovaní pacienti mají střevo obecně kolonizováno kmeny *Clostridium difficile* v 10–25 % případů. Při vzniku průjmu krátce po propuštění z hospitalizace je třeba vždy myslet na možnost nozokomiální infekce CDAD.

V souvislosti s objevením nového vysoce virulentního ribotypu 027 stoupá incidence a mortalita tohoto onemocnění. Tyto kmeny v důsledku mutace produkují mnohokrát více enterotoxinu A a cytotoxinu B, které působí těžké změny na střevní sliznici. Současně produkují binární toxin, jehož patogenita nebyla dosud jasně prokázána. Další jejich vlastností je rezistence k fluorochinolonom a vysoká odolnost k dezinfekčním prostředkům, umožňující jejich snadné epidemické šíření. Tyto vlastnosti nejsou typické jen pro ribotyp 027, ale vyskytují se i u jiných ribotypů.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Cílem naší studie bylo zhodnotit výskyt rizikových faktorů, které vedou k onemocnění CDAD. Jednalo se o retrospektivně zpracované nálezy u 67 pacientů s klostridiovou infekcí hospitalizovaných na Klinice interní, geriatry a praktického lékařství FN Brno od ledna 2007 do října 2010. Naše pracoviště přijímá interně nemocné neselektivně ze spádové oblasti města Brna čítající asi 100 000 obyvatel.

V našem souboru pacientů byl ke stanovení diagnózy CDAD v prvních dvou letech sledovaného období použit průkaz toxinu A/B ve stolici pomocí diagnostického testu na principu imunochromatografie (X/pect Remel) a v posledním roce stanovením toxinu A/B na principu ELFA (enzyme linked fluorescent assay) (analýzátor miniVidas BioMerieux). Stolice na průkaz toxinu A/B byla pozitivní u 66 pacientů a u jednoho pacienta byla diagnóza zjištěna sekčně.

ELISA techniky detegují klostridiové toxiny se senzitivitou 63 až 94 % a specificitou 75 až 100 %. Pro prvotně negativní CDAD vyžaduje 5–20 % pacientů opakované vyšetření stolice na klostridiové toxiny (8).

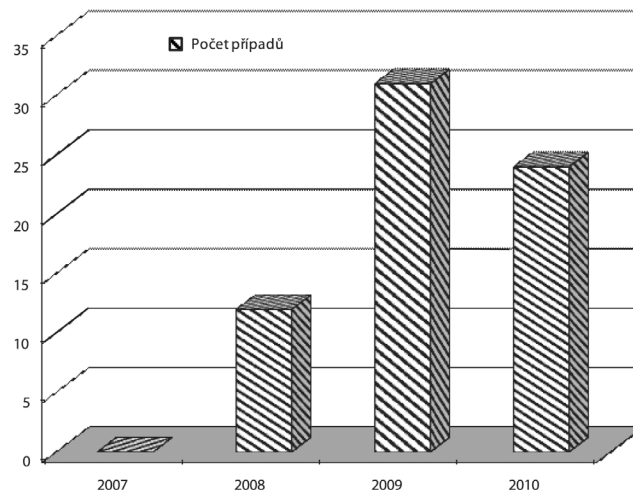
Alternativní metodou zjištění klostridiové infekce je endoskopické vyšetření tračnicku, kde je možné stanovit diagnózu na základě obrazu pseudomembranózní kolitidy s typickými bělavými ostrůvky pablán na sliznici. Rutinně se ale u této diagnózy neprovádí vzhledem k vysokému riziku perforace křehké střevní stěny. V našem souboru byla provedena v 6 případech. V diagnostickém algoritmu má místo i sonografie střev, kde je v těžších případech viditelné zesílení stěny tračnicku a bývá přítomna volná tekutina v břišní dutině. Vyšetře-

ni jsme provedli u jedenácti pacientů s potvrzením zánětlivého postižení střeva.

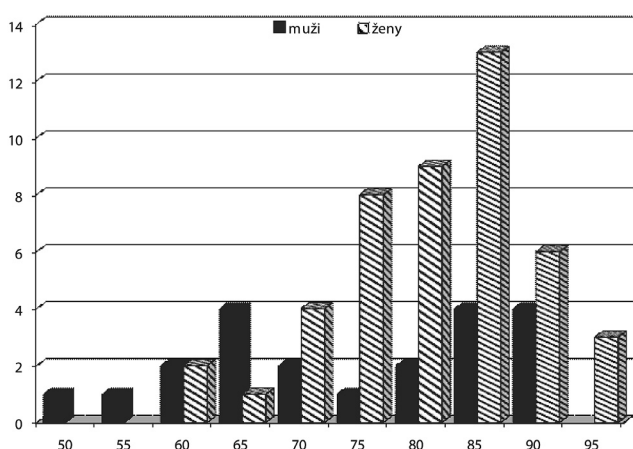
Výsledky byly statisticky zpracované na 95% hladině spolehlivosti (t-test, Fischerův test).

VÝSLEDKY

V naší retrospektivní studii jsme zařadili celkem 67 pacientů s potvrzenou klostridiovou infekcí hospitalizovaných na Klinice interní, geriatry a praktického lékařství FN Brno od ledna



Graf 1. Výskyt onemocnění za období: 2007 až říjen 2010



Graf 2. Počet nemocných mužů a žen podle věkové kategorie

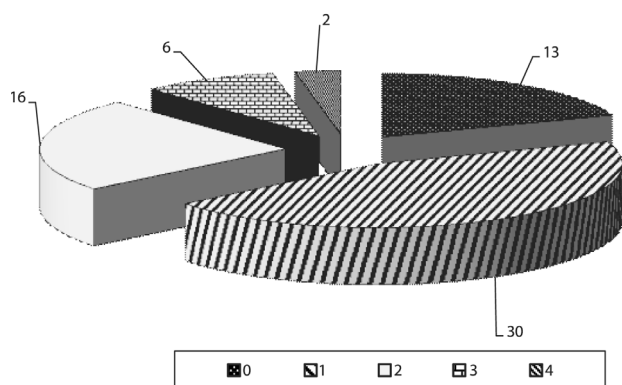
2007 do října 2010 (graf 1). Zjistili jsme, že výskyt onemocnění měl v uvedených letech vzestupný trend. V roce 2007 jsme nezachytili pacienta s pozitivitou na CDAD, což může být ovlivněno celkově malým počtem odebraných vzorků. V následujícím roce již bylo pozitivních 12 pacientů, v roce 2009 bylo pozitivních 31 pacientů a do října 2010 celkem 24 pacientů. V souboru bylo 46 žen (68,7 %) a 21 mužů (31,3 %) (65 % vs. 35 %), průměrný věk nemocných byl $78,8 \pm 10,3$ roku, v rozmezí od 51 let do 96 let. V našem sledovaném souboru je podíl nemocných ve věku nad 74 let statisticky významný $p = 0,021$ (graf 2). Průměrná celková doba hospitalizace postižených nemocných se prodloužila na $24,63 \pm 16,34$ dnů v porovnání s průměrnou dobou hospitalizace u ostatních hospitalizovaných $11,49 \pm 10,75$ dnů ($p = 0,01$).

Tab. 1. Výskyt jednotlivých onemocnění u pacientů s klostridiovou infekcí

Počet		Muži		Ženy		Celkem	
		21	31,00%	46	69%	67	100%
Onemocnění	arteriální hypertenze	17	81,00%	34	74%	51	76,12%
	ischemická choroba srdeční	17	81%	29	63%	46	68,66%
	cévní onemocnění mozku	16	76%	18	39%	34	50,75%
	chronická renální insuficience	11	52%	15	33%	26	38,81%
	diabetes mellitus	6	29%	11	24%	17	25,37%
	maligní onemocnění	2	10%	9	20%	11	16,42%
	onemocnění střeva	2	10%	5	11%	7	10,45%
autoimunitní onemocnění	3	4%	5	11%	8	11,94%	

Tab. 2. Výsledky funkčních geriatrických testů a BMI u geriatrických pacientů

		Muži		Ženy	
		Vstup	Výstup	Vstup	Výstup
MMSE	medián	25	22	21	20
	průměrná hodnota	21,7 ± 9,7	17,5 ± 12,0	19,5 ± 8,4	17,0 ± 10,2
ADL	medián	65	65	52,5	50
	průměrná hodnota	64,8 ± 32,3	59,1 ± 37,5	49,6 ± 30,9	47,2 ± 37,6
		Muži	Ženy		
BMI	medián	22,8	24,4		
	průměrná hodnota	23,9 ± 6,9	24,6 ± 5,4		



Graf 3. Počet užívaných antibiotik v předchorobí u jednoho pacienta

Vysoká byla i polymorbidita pacientů, v průměru měl každý pacient $11,3 \pm 4,9$ onemocnění, přičemž minimální počet onemocnění bylo 6 diagnóz, maximální počet diagnóz bylo 21 u jednoho pacienta. Nejčastějšími onemocněními v našem souboru byly arteriální hypertenze u 51 pacientů (76,1 %), ICHS u 46 pacientů (68,7 %), AS universalis u 52 pacientů (77,6 %), cévní onemocnění mozku u 34 pacientů (50,7 %), 17 diabetiků (25,4 %), jedenáct pacientů s malignitami (16,4 %), sedm pacientů s onemocněním střeva (10,4 %) a osm pacientů s autoimunitními onemocněními (11,9 %).

Normální hmotnost mělo 55 % pacientů, nadváhu 36 %, obezitu 9 % pacientů. V pásmu podváhy bylo 19 % pacientů. Významným faktorem je stav malnutrice. Hodnotili jsme hodnotu albuminu, průměr byl 31,87 g/l (minimální hodnota byla 15,2 g/l a maximální hodnota 43,7 g/l). Ve sledovaném vzorku celkem 62,5 % nemocných mělo hodnotu albuminu pod dolní referenční rozmezí, což je statisticky významný podíl $p = 0,025$.

Analýza klinického obrazu ukázala řadu faktů, jak jsou dále uvedena. K rozvoji teplot došlo u 52,1 % ($p = 0,4428$) nemocných, bolesti břicha uvádělo 29,2 % ($p = 0,998$) pacientů. Pouze u jednoho pacienta nedošlo k rozvoji průjmu, jinak se vyskytoval u všech ostatních nemocných. Zajímavé bylo, že u tohoto pacienta se diagnóza určila až sekčně, kdy patolog diagnostikoval jako příčinu smrti pseudomembranózní kolitidu. U jedenácti pacientů (16,4 %) se průjem objevil již před hospitalizací, a u 55 pacientů (82,1 %) došlo k rozvoji průjmu až po nasazení antibiotické terapie.

V průměru došlo k rozvoji průjmovité stolice po $7,5 \pm 7,5$ dní od začátku užívání ATB terapie.

K ileosnímu stavu došlo u dvou pacientů a k rozvoji pseudomembranózní kolitidy u čtyř pacientů. Nezaznamenali jsme žádný případ toxického megakolonu. Leukocytóza je nezávislý rizikový faktor spojený se zvýšeným rizikem komplikací (3). V našem souboru se vyskytovala u 42 pacientů, průměrná hodnota byla $17,22 \pm 10,5 \times 10^9/l$ (maximální hodnota $59 \times 10^9/l$).

Mezi rizikovými faktory onemocnění bylo nejčastěji užití antibiotické léčby v předchorobí. Zjistili jsme, že pouze 13 pacientů (19,4 %) neužívalo žádná antibiotika a dalších 54 pacientů (80,6 %) užívalo jedno nebo víc antibiotik. Jedno antibiotikum užívalo 30 pacientů (44,8 %), 2-kombinací ATB bylo léčených 16 pacientů (38,8 %), tři antibiotika užívali šest pacienti (9 %) a 4 antibiotika užívali dva pacienti (3 %). Tyto ukazatele signifikantně poukazují na to, že pravděpodobnost výskytu klostridiové infekce se nezvyšuje počtem druhů užívaných antibiotik, ale již vlastním zavedením antibiotické terapie (užíváno minimálně jedno ATB $p < 0,001$) (graf 3). Z použitých antibiotik se nejčastěji vyskytovala: fluorochinolony u 25 pacientů (37,3 %), aminopeniciliny u 24 pacientů (35,8 %), cefalosporiny II generace u jedenácti pacientů (16,4 %), cotrimoxazol u sedmi pacientů (10,4 %), aminoglykosidy u pěti pacientů (7,5 %).

Delirantní stavy se vyskytly u sedmi pacientů (10,5 %), demence byla přítomna u 20 pacientů (29,9 %) a deprese u jedenácti pacientů (16,4 %).

Zajímali jsme se také o mobilitu pacientů při zjištění klostridiové infekce – zcela imobilních bylo 21 osob (31,3 %), s dopomocí se pohybovalo 27 nemocných (40,3 %). Samostatné chůze bylo schopných 15 pacientů (22,4 %).

Celkem 16 pacientů (23,9 %) mělo dekubity a 19 pacientů (28,4 %) mělo v anamnéze opakované pády.

Hodnotili jsme pomocí funkčních geriatrických testů kognitivní funkce pacientů (MMSE test) průměrná hodnota u žen byla na začátku onemocnění $19,5 \pm 8,4$, při propuštění $17,0 \pm 10,2$. U mužů byl průměr na začátku onemocnění $21,7 \pm 9,7$, při propuštění $17,5 \pm 12,0$.

Při hodnocení soběstačnosti jsme použili test základních všedních činností dle Bartheta (ADL test). Průměrná hodnota u žen byla na začátku onemocnění $49,6 \pm 30,9$ bodů, při propuštění $47,2 \pm 37,6$ bodů. U mužů byl průměr na začátku onemocnění $64,8 \pm 32,3$ bodů při propuštění $59,1 \pm 37,5$ bodů (tab. 2).

Dále bylo hodnoceno zastoupení jednotlivých terapií. Celkem u sedmi pacientů s lehkou formou onemocnění stačila dietní opatření. Pouze metronidazolem bylo léčeno 76 % pacientů, vankomycinem 2 % pacientů, kombinovanou terapii mělo 10 % pacientů a bez antibiotické terapie bylo 12 % pacientů. Ze souboru 67 pacientů celkem 12 pacientů zemřelo (17,9 %). Pitva byla provedena u sedmi pacientů, u tří z nich byla potvrzena pseudomembranózní kolitida. Celkem u deseti pacientů (14,9 %) se jednalo o recidivu onemocnění.

DISKUZE

Hall a O'Toole (9) v roce 1935 objevili *Clostridium difficile* jako součást normální flóry u novorozenců. Tento patogen se vyskytuje asi u 3–5 % zdravé dospělé populace. Častější výskyt byl prokázán u dětí, geriatrických pacientů a špatně mobilních osob. Hospitalizovaní jedinci mají střevo obecně kolonizováno v 10–25 % případů. Při vzniku průjmu krátce po propuštění z hospitalizace je třeba vždy myslet na možnost nozokomiální infekce CDAD.

Od roku 2003 se objevuje vysoce virulentní kmen *Clostridium difficile*, který způsobil rozsáhlé fatální kolitidy v Severní Americe a v Evropě. Na základě PCR ribotypizace je tento kmen charakterizován jako ribotyp 027 (4, 10, 11). Tento hypervirulentní kmen produkuje mnohonásobně větší množství toxinu A a B. Enterotoxin A vyvolává kumulaci tekutin ve střevním epitelu, cytotoxin B tyto buňky zabíjí. Hyperprodukce toxinů se stejnými klinickými důsledky není typická jen pro ribotyp 027, ale vyskytuje se i u dalších ribotypů. Produkce toxinů je vázána na vegetativní formu bakterie. Přenos *Clostridium difficile* a jeho spór se děje fekálně-orální cestou (12).

Mezi hlavní příznaky klostridiové infekce patří zejména průjem, horečka a bolesti břicha, které jsme i my zaznamenali jako dominantní symptomy. Stav se může dále komplikovat vznikem subileu až ileu, rozvojem pseudomembranózní enterokolitidy až vznikem toxického megakolonu s možnou perforací střeva a peritonitidou, která často končí letálně. Řada případů především u geriatrických pacientů probíhá atypicky. Průjem nemusí být profuzní, při malých porcích vyměšované stolice může být snadno interpretován jako inkontinence, hlavně u špatně spolupracujících osob. Dominující je meteorismus, neurčité bolesti břicha a zhoršování celkového stavu. U závažných případů se také objevuje leukocytóza (4, 13), jak tomu bylo i v našem souboru. PME typicky začíná 7–10 dnů po zahájení antibiotické terapie, ačkoli objevení se symptomů může kolísat od několika dnů až po několik týdnů.

Stran terapie platí, že u CDAD je zásadní izolace nemocného a provedení protiepidemických opatření. U mírně probíhajícího onemocnění zpravidla stačí odstranit vyvolávající příčinu – tedy ukončit dosavadní antibiotickou terapii a dodržovat režimová opatření. U středně těžkého a těžkého onemocnění je nutné nasadit cílenou antibiotickou terapii (metronidazol, vankomycin) (12). U 10–20 % pacientů dojde po

ukončení antibiotické terapie k relapsu kolitidy (v našem souboru 14,9 %). To koreluje s výsledky retrospektivní studie Cadena (14) na souboru 129 pacientů, kde 29 % mělo relaps CDAD. Jako rizikový faktor relapsu Caden zaznamenal zejména užívání fluorochinolonů (71 %), nezanedbatelné bylo také množství pacientů s iktem (29 %).

Klostridiová infekce je závažnou nemocí komplikující antibiotickou léčbu v nemocničním prostředí. Její incidence má vzestupný trend. Studie prováděná v letech 2003–2005 v kanadské provincii Quebec (zahrnovala 30 nemocnic) prokázala 4–5násobný nárůst incidence CDAD (156,3 případů na 100 000) v porovnání s rokem 1991, kdy incidence byla 35,6 případů na 100 000. Téměř 5násobně vzrostla mortalita ze 4,5 % v roce 1991 na 22 % v roce 2004 (4). Podobně zjistil Issa (15) zdvojnásobení výskytu CDAD v USA u zánětlivých kolitid, Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy.

Narůstající incidenci také potvrzuje Marya (16), který v retrospektivní studii hodnotil výskyt klostridiových infekcí od roku 2000–2005 dle národního registru v Spojených státech. Počet nemocných s diagnózou CDAD se zvýšil ze 134 361 v roce 2000 na 291 303 v roce 2005. Nejvyšší nárůst incidence byl ve skupině nemocných starších 85 let. Také z naší práce vyplývá stoupající incidence onemocnění.

V našem sledovaném souboru je podíl nemocných ve věku nad 74 let statisticky významný $p = 0,001$, přičemž častěji jsou postiženy ženy (68,7 % vs. 31,3 %).

Není mnoho prací, které by se zabývaly skupinou „oldest old“. Cober (17) studoval rizikové faktory u pacientů starších 80 let. Jako nezávislé faktory léčebného selhání byly zjištěny počet leukocytů a ischemická choroba srdeční.

Raveh (18) prokázal jako významný rizikový faktor kromě předchozí antibiotické medikace také užívání diuretik a pokročilý věk pacientů. Co se týká rizikových faktorů v našem souboru, předpokládaný vliv užívání antibiotické terapie v předchorobí na zvýšený výskyt CDAD se u našeho souboru jednoznačně potvrdil, jak již bylo výše uvedeno. Vede k eliminaci normální střevní mikroflóry, z níž většinu tvoří anaerobní mikroorganismy. I po vysazení antibiotika často nastává úplná restituce mikroflóry kolon až za 3 měsíce. Pouze 13 pacientů (19,4 %) neužívalo žádná antibiotika, dalších 54 pacientů (80,6 %) užívalo jedno nebo víc antibiotik. Potvrdilo se nám, že pravděpodobnost výskytu klostridiové infekce se nezvyšuje počtem druhů užívaných antibiotik, ale již vlastním zavedením antibiotické terapie (užíváno minimálně jedno ATB ($p = 0,001$)). Z použitých antibiotik se nejčastěji vyskytovaly: chinolony, peniciliny kombinované s inhibitory beta-laktamázy, cefalosporiny, cotrimoxazol. Podle jiných autorů (10, 12, 19) se jako nejvíce rizikové projeví klindamycin, cefalosporiny a fluorochinolony.

Nenalezli jsme na rozdíl od jiných autorů (20) zvýšený výskyt CDAD u pacientů s onemocněním tlustého střeva, autoimunitními onemocněními nebo u pacientů léčených cytostatiky. Tyto diagnózy se vyskytovaly v našem malém souboru jen vzácně.

Dalším významným rizikovým faktorem byla malnutrice pacientů; 62,5 % nemocných mělo hodnotu albuminu pod 35 g/l/min, což je statisticky významný podíl $p = 0,025$.

V terapii průjmu při CDAD (21) je zásadní přerušení antibiotické terapie a zavedení podpůrných opatření (podávání tekutin, včetně infuzí, korekce poruch elektrolytů). U čtvrtiny nemocných s průjmy budou dostačovat tato opatření. Dalším krokem terapie bude nasazení metronidazolu 500 mg/3× denně, p.o. nebo i.v., případně 125 mg vankomycinu/4× denně, p.o.

V naší práci se metronidazol potvrdil jako nejčastěji využívané antibiotikum v terapii CDAD. Důsledky klostridiové infekce CDAD kromě zvýšené morbidity a mortality zahrnují delší dobu hospitalizace, vyšší nemocniční náklady na pacienta a vyšší počet rehospitalizací pro relaps onemocnění (22–24). Podobně jako Johnson (25) jsme potvrdili těsný vztah mezi délkou hospitalizace a výskytem CDAD.

Nezbytnou součástí ke snížení incidence CDAD jsou hygienická opatření. Kuijper (26) zjistil, že 30 % až 60 % míst v nemocničních odděleních bylo kontaminováno spórami *Cl. difficile*. Je nutné tedy dodržovat zásady bariérové ošetrovací péče se zaměřením na fekálně-orální přenos infekce, jedná se především o správnou techniku mytí a dezinfekce rukou. Samotné alkoholové preparáty nejsou účinné.

Mortalita našeho souboru činila 17,9 % což je srovnatelná hodnota jako uvádí Vaishnavi (27), který popsal mortalitu u oslabených geriatrických pacientů až 25 %. Významné rozdíly mezi mortalitou mladších a geriatrických pacientů potvrzuje i Zilberberg (28, 29) na souboru 278 kriticky nemocných. Ten ve své práci konstatuje, že 30denní mortalita u geriatricky nemocných je o 68 % vyšší než u mladší skupiny.

ZÁVĚR

Závažný problém u seniorské populace s CDAD představují recidivy, způsobené reinfekcí či relapsem, malnutrice, dehydratace, urémie a oběhový šok, které mohou ve stáří zvyšovat i mortalitu. Závěrem je třeba zdůraznit opatrnost při předepisování antibiotik pacientům s klostridiovou infekcí v anamnéze a obecně pak u velmi starých a navíc „křehkých“ seniorů (30, 31), protože významně stoupá nejen riziko relapsu infekce se všemi uvedenými komplikacemi, ale i mortality.

Zkratky

- ADL – test základních všedních činností dle Bartheta
 CDAD – onemocnění vyvolané bakterií *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* associated disease/diarrhoea)
 EIA – enzyme linked fluorescent assay
 MMSE – test kognitivních funkcí (mini mental test examination)
 PME – pseudomembranózní enterokolitida

LITERATURA

- Fekety R.** Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile* – associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 739–750.
- Samore MH, Venkaataraman L, DeGirolami PC, et al.** Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 1996; 100: 32–40.
- Hurley BW, Nguyen CC.** The spectrum of pseudomembranous colitis and antibiotic associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2177–2184.
- Beneš J, Sýkorová B.** Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*. Zpráva z kongresu ICAAC 2006. *Klin mikrobiol inf lek* 2006; 12: 247–251.
- Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Rancel-Cordero A, Macías AE, Lamothe-Molina P, Ponce de León-Garduño A, Sifuentes-Osornio J.** Factors associated with *Clostridium difficile* disease in a tertiary-care medical institution in Mexico: a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(6): 395–404.
- Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH, Tailor CD (eds).** Principles of critical care – 3rd ed. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division 2005.
- Bombard FS, Sue DY (eds).** Current Critical Care Diagnosis & Treatment, Second Edition. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2003.
- Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, et al.** *Clostridium difficile* – associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 459–477.
- Hall IC, O'Toole E.** Intestinal flora in newborn infants with 1. description of a new pathogenic anaerobe. *Am J Dis Child* 1935; 49: 390–402.
- Džupová O, Beneš J.** *Clostridium difficile* a klostridiová kolitida: co je nového. *Klin mikrobiol inf lek* 2008; 14: 115–117.
- Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al.** *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a region Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2005; 171: 466–472.
- Vojtilová L, Husa P, Svoboda R.** Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile* – rizikové faktory, hypervirulentní kmen a nové terapeutické možnosti. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2009; 63(4): 180–185.
- Barbut F, Gariazzo B, Bonne L, Lalande V, et al.** Clinical features of *Clostridium difficile* – associated infections and molecular characterization of strains: Results of a retrospective study, 2000–2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 131–139.
- Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson JE, Nakashima B, Owens A, Echevarria K, Mortensen EM.** Clinical predictors and risk factors for relapsing *Clostridium difficile* infection. *Am J Med Sci* 2010; 339(4): 350–355.
- Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG.** *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 10: 1432–1442.
- Marya D, Zilberberg, Andrew F, Shorr, Marin H, Kollef.** Increase in Adult *Clostridium difficile*-related Hospitalizations and Case-Fatality Rate, United States, 2000–2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(6): 929–931.
- Cober ED, Malani PN.** *Clostridium difficile* infection in the “oldest” old: clinical outcomes in patients aged 80 and older. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(4): 659–662.
- Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS, et al.** Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 231–237.
- Holmer C, Zurbuchen U, Siegmund B, Reichelt U, Buhr HJ, Ritz JP.** *Clostridium difficile* infection of the small bowel—two case reports with a literature survey. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26(2): 245–251.
- Follmar KE, Condrón SA, Turner II, Nathan JD, Ludwig KA.** Treatment of metronidazole-refractory *Clostridium difficile* enteritis with vancomycin. *Surg Infect (Larchmt)* 2008; 9: 195–200.
- Freeman HJ.** Recent developments on the role of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 18: 2794–2796.
- Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW.** Economic healthcare costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Hosp Infect* 2010; 74(4): 309–313.
- O'Brien JA, Lahue BJ.** The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1219–1227.
- Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, Gardam M, McGeer A, Hutchinson J, Moore D, Kelly S.** Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis* 2010; 50(2): 194–201.
- Johnson S, Gerding DN.** *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1027–1036.
- Kuijper EJ, Coignard B, Tull P, et al.** Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 2–18.
- Vaishnavi C.** Clinical spectrum & pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diseases. *Indian J Med Res* 2010; 131: 487–499.
- Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Doherty JA, Kollef MH.** *Clostridium difficile* – associated disease and mortality among the elderly critically ill. *Crit Care Med* 2009; 37(9): 2583–2589.
- Zilberberg MD, Nathanson BH, Sadigov S, Higgins TL, Kollef MH, Shorr AF.** Epidemiology and outcomes of *Clostridium difficile*-associated disease among patients on prolonged acute mechanical ventilation. *Chest* 2009; 136(3): 752–758.
- Németh F, Babčák M, Eliášová A, et al.** Geriatria a geriatrické ošetrovatelstvo. Martin: Osveta 2009.
- Németh F, Baník M.** Umieranie v našich podmienkach. *Geriatria* 2005; 1: 24–27.

Alkohol, tabák a jiné návykové látky a reprodukční rizika

Karel Nešpor, Andrea Scheansová

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

SOUHRN

Shrnujeme rizika alkoholu, tabáku a jiných návykových látek pro reprodukční zdraví. Postupně se zabýváme souvislostmi mezi návykovými látkami a následujícími oblastmi: sexuálně přenosné nemoci, nechtěná těhotenství u dospívajících, prostituce, neplodnost a poškození plodu. V části práce zmiňujeme možnosti prevence v celé populaci i u zvláště ohrožených a zabýváme se časnou intervencí, léčbou a mírněním škod. Vzhledem k vysoké prevalenci zneužívání návykových látek a závislosti na nich má tato problematika zásadní význam.

Klíčová slova: návykové látky, neplodnost, poškození plodu.

SUMMARY

Nešpor K, Scheansová A. Alcohol, tobacco and other addictive substances and reproductive health

The risks of alcohol, tobacco and other drugs for reproductive health are summarized. The relationships between addictive drugs and the following areas are reviewed: sexually transmitted diseases, unwanted pregnancies in adolescents, prostitution, infertility and birth defects. We review the prevention in the general population and high risk groups, early intervention, treatment and harm reduction. Considering high prevalence of substance abuse and dependence, these topics are very important.

Key words: addictive substances, infertility, birth defects.

Ne.

Čas Lék čes 2011; 150: 339–343

ÚVOD

Otázky reprodukčního zdraví získávají na významu s ohledem na demografické faktory. Tato problematika úzce souvisí se zneužíváním alkoholu, tabáku a jiných drog. Následující přehled si nečiní nárok na úplnost, jedná se o přehledný úvod. Lamy a Thibaut (1) uvádějí, že celosvětově 20–30 % žen v těhotenství kouří tabák, 15 % pije alkohol, 3–10 % zneužívá konopí. Podle citovaných autorů je zjistit rozšířenost zneužívání ilegálních drog obtížnější než u drog legálních. Podle Gyarmathy et al. (2) v Evropské unii každoročně zhruba 60 000 těhotných žen nitrožilně zneužívá drogy, mnoho z nich trpí infekčními nemocemi, ale nevyhledá pro ně lékařskou péči.

Problematika je zvláště u nás velmi aktuální. Například Kula et al. (3) uvádějí, že alkoholické nápoje pije v České republice před otěhotněním 3/4 žen. Z nich třetina pokračuje v pití alkoholu během prvních 3 měsíců těhotenství a dalších 16 % i mezi 3. až 6. měsícem. I když nemáme prevalenční studii týkající se fetálních poruch alkoholového spektra, uvedené skutečnosti jasně svědčí o tom, že tyto poruchy zde jsou časté. Vznikají škody na genetickém fondu populace a dochází i ke zdravotním i ekonomickým ztrátám.

Rozšířené je i aktivní nebo pasivní kouření tabáku v těhotenství. Králíková et al. (4) uvádějí, že v jejich souboru českých

žen kouřilo během těhotenství tabák 23,8 %. Při tom pouze 68 % těhotných kuřáček se gynekologové byť i jen zeptali na jejich kouření. Ve vztahu k ilegálním drogám patří podle studie ESPAD čeští dospívající k nejohroženějším v Evropě (5).

NÁVYKOVÉ LÁTKY, SEXUÁLNĚ PŘENOSNÉ NEMOCI

Grossman et al. (6) uvádějí, že existuje výrazná korelace mezi rizikovým sexuálním chováním a pitím alkoholu. Alkohol a amfetamin představují rizikový faktor pro HIV/AIDS a dalších sexuálně přenosné nemoci u homosexuálních mužů (7). Korelaci mezi pitím alkoholu nebo zneužíváním marihuany a výskytem sexuálně přenosných nemocí u mladších dospělých rovněž zjistili ve své rozsáhlé studii Wu et al. (8). Raj (9) popisují vysoký výskyt sexuálně přenosných nemocí včetně HIV/AIDS u ruských pacientů léčených pro závislost na alkoholu a drogách. Korelace mezi pitím alkoholu a sexuálně motivovaným násilím a výskytem HIV/AIDS byla popsána i v Jihoafrické republice (10).

NÁVYKOVÉ LÁTKY A NECHTĚNÁ TĚHOTENSTVÍ U DOSPÍVAJÍCÍCH

Žena pod vlivem alkoholu je častěji vystavena násilí včetně sexuálního. Těhotné dospívající dívky, které byly vystaveny sexuálnímu násilí, zneužívaly častěji alkohol a jiné psychoaktivní látky (11). Souvislost mezi zneužíváním alkoholu a nechtěným těhotenstvím zjistili také Haldre et al. (12).

Zneužívání návykových látek a sexuálně rizikové chování vedoucí k nechtěnému těhotenství u dospívajících mívá spo-

Adresa pro korespondenci:

prim. MUDr. Karel Nešpor, CSc.
Psychiatrická léčebna Bohnice,
Oddělení léčby závislostí – muži
Ústavní 91, 181 02 Praha 8
fax: +420 284 016 279, e-mail: drnespor@gmail.com,
www.drnespor.eu

lečné rizikové faktory jako např. nestabilitu v rodině (13), předčasně dospívání, poruchy chování nebo rizikovou síť sociálních vztahů. Zneužívání psychoaktivních látek ovšem dále zhoršuje sebekontrolu, a tak v mnoha ohledech zvyšuje rizika.

NÁVYKOVÉ NEMOCI A PROSTITUCE

Zneužívání návykových látek je u tzv. sexuálních pracovníků časté a návykové nemoci k prostituci nezřídka přímo motivují („sex za drogy“). S homosexuální prostitucí u mužů souvisí i hazardní hry (14). Zneužívání drog zvyšuje rizika spojená s prostitucí, k nimž patří sexuální přenosné nemoci a násilí (15). O tom, že prostituce patří k velmi rizikovým činnostem, svědčí prospektivní studie autorů Potterat et al. (16). Mortalita za dobu provozování prostituce byla v jejich rozsáhlém souboru téměř šestinásobná v porovnání s běžnou populací. K nejčastějším příčinám smrti patřilo násilí a drogy a u nitrožilních uživatelů drog i AIDS. S jistotou nadsázkou lze říci, že blízko obchodu se sexem chodí smrt.

Ještě je třeba dodat, že zneužívání alkoholu je oproti běžné populaci častější nejen u prostitutek, ale i u jejich zákazníků (17).

ALKOHOL, KOUŘENÍ TABÁKU A NEPLODNOST

Existují přesvědčivé doklady o negativním vlivu tabáku na fertilitu u mužů (např. 18) i u žen (19). Uplatňuje se při tom více mechanismů včetně oxidativního stresu, k němuž dochází při kouření tabáku nebo pití alkoholu (např. 20).

Erektivní dysfunkce je u mužů nejčastější sexuální problém, někdy v životě jim trpí zhruba třetina mužské populace. K nejčastějším příčinám patří kromě obezity a sedavého způsobu života i kouření tabáku (přehled např. 21) a pití alkoholu, jak o tom svědčí práce autorů Boddi et al. (22) příznačně nazvaná „Priapus je šťastnější s Venuší nežli s Bakchem“ nebo práce autorů Lee et al. (23). Alkohol vede k zhoršení kvality spermatu (např. 24) a snižuje tvorbu ženských i mužských pohlavních hormonů. U žen může vést kromě hormonálních deficitů k poruchám funkce vaječnicků a neplodnosti, navíc se tak zvyšuje riziko spontánních potratů. Některé z uvedených poruch se projevily již při dávkách cca 36 g 100% alkoholu za den, což zhruba odpovídá necelému litru piva. Při abstinenci od alkoholu a tabáku lze očekávat zlepšení i v této oblasti.

Ramlau-Hansen et al. (25) zjistili, že prenatální působení alkoholu negativně ovlivnilo spermiogram v dospělosti.

Na okraj zde ještě dodáváme, že kombinace kouření tabáku a užívání hormonální antikoncepce je u žen spojena s vyšším rizikem žilní trombózy.

NÁVYKOVÉ LÁTKY A POŠKOZENÍ PLODU

Kromě klasického fetálního alkoholového syndromu (zpomalení růstu, vrozené vady hlavy a obličeje, mentální retardace ad.) se prenatální vliv alkoholu častěji projevuje diskrétnějšími změnami, jako jsou postižení intelektu nebo poruchy chování a pozornosti. Je zajímavé, že tento efekt je výraznější u dětí starších matek (26). Někdy se v této souvislosti hovoří o fetálních poruchách alkoholového spektra (Fetal Alcohol Spectrum Disorders – FASD). Tyto poruchy jsou častější než fetální alkoholový syndrom. V USA připadají na jeden fetální alkoholový syndrom tři postižení spektra fetálních alkoholových poruch mírnějšího stupně.

Alkohol může poškodit plod v celém průběhu těhotenství. K poškození může dojít už v prvních týdnech těhotenství, kdy žena ještě o svém těhotenství neví. Poškození v prvním trimestru bývají nejzávažnější. Postižení kognitivních funkcí a poruchy chování, k nimž došlo v důsledku pití alkoholu v těhotenství, mají trvalý ráz. Následuje přehled škod, které může způsobit pití alkoholu v těhotenství dítěti (převážně podle American Academy of Pediatrics, 2000) (27).

NĚKTERÉ ŠKODY PŮSOBENÍ ALKOHOLEM V TĚHOTENSTVÍ

- abnormality v oblasti hlavy a obličeje, malá velikost hlavy při porodu a mozkové abnormality,
- srdeční a cévní vady (např. defekty komorového i předšňového septa), kosterní vady, vrozené vady ledvin (např. nedostatečný vývin ledviny nebo její chybění), oční a sluchové vady včetně hluchoty aj.,
- nízká porodní váha, zpomalení váhových přírůstků a poruchy růstu,
- poruchy týkající se pohybových dovedností, smyslového vnímání a pohybové koordinace, poruchy chování, např. špatné sebeovládání a impulzivita. Častější je výskyt poruch pozornosti s hyperaktivitou (28).
- postižení centrálního nervového systému a s tím související problémy při učení, neschopnost porozumět sociálním situacím, poruchy vyjadřování, špatná schopnost abstraktního myšlení, problémy při počítání, horší paměť, soustředění i úsudek,
- Takto postižené děti se častěji stávají závislé na alkoholu, tabáku a jiných drogách a častěji se u nich vyskytují jiné duševní poruchy včetně antisociální poruchy osobnosti (27).
- Zneužívání alkoholu v těhotenství má i nepřímé následky. Souvisí s horší výživou, menší péčí o sebe a nespolečností se zdravotníky (1). Výše uvedené zhoršuje sociální adaptaci postižených jedinců včetně vyššího rizika kriminálního chování. Matky, které pijí alkohol v těhotenství, se častěji narodily matkám, které také pily v těhotenství alkohol (29). Problémy se tak přenášejí i do dalších generací. Iyasu et al. (30) dávají do souvislosti pití alkoholu v prvních třech měsících těhotenství a výskyt náhlé smrti novorozenců.

NĚKTERÁ RIZIKA TABÁKU V TĚHOTENSTVÍ A PO PORODU

- zvýšené riziko krvácení,
 - placenta previa a odtržení placenty, častější potraty nebo předčasné porody,
 - rozštěpy patra a další vrozené vady,
 - některé druhy rakoviny v dětství (31),
 - nízká porodní váha (např. 4) a zpomalený růst po narození.
 - V časném dětství je to vyšší dráždivost, poruchy spánku, hypertonus, poruchy pozornosti, zhoršená soběstačnost a nižší sebeovládání, v dospívání pak poruchy chování, antisociální tendence a vyšší riziko kouření a zneužívání alkoholu a drog (32, 33).
 - Tabákový kouř a pasivní kouření se podílí na syndromu náhlé smrti u novorozenců, zvyšuje se tak riziko respiračních a ušních infekcí a zhoršuje se astma.
- Hrubá et al. (34) také správně upozorňují, že kouření zvyšuje riziko budoucího kardiovaskulárního onemocnění u dítěte.

Jestliže žena přestane během těhotenství kouřit, zmíněná rizika se podstatně snižují.

NĚKTERÁ RIZIKA DALŠÍCH NÁVYKOVÝCH LÁTEK V TĚHOTENSTVÍ

Drogy z konopí

Nižší porodní váha, menší obvod hlavy dítěte (35), po narození se může objevit i odvykací stav. Prakticky důležité je zjištění Hansena et al. (36), že kanabinoidy zvyšují zranitelnost vyvíjejícího se mozku alkoholem.

Sedativa

Těžký odvykací stav v těhotenství ohrožuje matku i plod, proto je třeba je vysazovat postupně. Podávání benzodiazepinů v prvním trimestru gravidity je spojeno s malým, ale signifikantním rizikem kongenitálních malformací, např. rozštěpů patra (37). Popisuje se i hypotonie („floppy infant“ syndrom). V případě těžších intoxikací nitrazepamem v těhotenství se objevil zvýšený výskyt vrozených vad (38).

Halucinogeny

U MDMA ukazují pokusy na zvířatech na možná poškození plodu včetně dlouhodobých změn, jako je hyperaktivita (39). Patrně se objevuje i horší paměť a schopnost učení takto postižených dětí (40).

Opioidy

Anémie, endokarditida, žloutenky, odtržení placenty, nižší porodní váha. U novorozence může propuknout odvykací stav. Předčasné porody a mrtvorozenost. Rizika s sebou přináší patrně i metadon, např. při rozvoji mozkové kúry a zrakových funkcí (41). Buprenorfin je patrně o něco bezpečnější, ale i on přináší pro plod určitá rizika (42). Lze jistě správně namítnout, že injekční zneužívání heroínu by bylo pro matku i plod mnohem horší.

Metamfetamin (pervitin), amfetamin, kokain

Častěji vrozené vady a abnormální vývoj, nižší porodní hmotnost, zpomalení růstu, předčasné porody, riziko mrtvorozenosti následkem abrupce placenty. V pozdějším věku jsou častěji poruchy chování v rodině i ve škole (43). Pokusy na zvířatech ukazují na možná další postižení.

VŠEOBECNÁ PREVENCE NA CELOPOLEČENSKÉ ÚROVNI

Politická opatření, která snižují spotřebu alkoholu, vedou zároveň ke snížení výskytu sexuálně přenosných nemocí. To se týká zdanění alkoholických nápojů, vyšší zdanění alkoholu v pivu vedlo u dospívajících a mladých dospělých mužů k nižšímu výskytu kapavky a snad i HIV/AIDS. Důležitá jsou věková omezení pro kupování alkoholu (44). Zhang (45) zjistil, že i relativně velmi malé zvýšení daní na alkohol vede k poklesu počtu dětí, které se narodí s nízkou porodní váhou. Ženy, které plánují (nebo ho nevykládají) těhotenství, by měly od alkoholu zcela abstinovat už před početím. Plod je nejzranitelnější v časných vývojových stádiích těhotenství, kdy žena o svém těhotenství ještě často ani neví.

Americká akademie dětských lékařů doporučuje těhotným ženám naprostou abstinenci od alkoholu. Účinná prevence by se měla integrovat do školní výuky i do vzdělávání dospělých. Reklama alkoholických nápojů by se měla zakázat nebo povinně spojit se zdravotním varováním tohoto znění: „Pití alkoholu v těhotenství působí mentální retardaci a další vrozené vady. Alkoholu se během těhotenství vyhýbejte.“ Zde je třeba dodat, že marketing alkoholu je často zaměřen na ženy

ve fertilním věku. Informace o škodách působených alkoholem by se měly nabízet na oddávacích úřadech a také dalších místech včetně těch, kde se prodává alkohol.

Plod i matku poškozuje i pasivní kouření. Proto velmi překvapuje nedostatečná ochrana nekuřáků, mezi nimiž je i mnoho těhotných žen.

PREVENCE A KRÁTKÁ INTERVENCE U ŽEN VE FERTILNÍM VĚKU A U TĚHOTNÝCH VE ZDRAVOTNICTVÍ

Doporučení hlavního lékaře USA (U. S. Surgeon General, 2005) zahrnují:

1. Těhotné ženy by neměly pít žádný alkohol.
2. Těhotné ženy, které alkohol v těhotenství pijí, by alkohol měly přestat pít. Tím se zmírní riziko pro plod.
3. Ženy, které plánují těhotenství, by neměly pít žádný alkohol.
4. Vzhledem k tomu, že zhruba polovina těhotenství v USA je neplánovaných, ženy ve fertilním věku by měly spolupracovat se svým lékařem, aby snížily riziko alkoholového poškození plodu.
5. Zdravotníci by měli soustavně zjišťovat spotřebu alkoholu žen v produktivním věku, informovat je o riziku pití alkoholu v těhotenství a doporučovat v těhotenství abstinenci od alkoholu.

Krátká intervence pro problémy působené alkoholem a jinými návykovými látkami může probíhat v různých prostředích (46). Používat krátkou intervenci souběžně s léčbou pro sexuální přenosné nemoci je logické a v tomto směru existují i určité zkušenosti (47).

Krátkou intervenci pro problémy působené alkoholem doporučuje Světová zdravotnická organizace provádět u všech pacientů, kteří pijí alkohol škodlivě nebo rizikově. To se zvláště týká i těhotných žen (48).

NĚKTERÉ POSTUPY KRÁTKÉ INTERVENCE U ŽEN VE FERTILNÍM VĚKU A U TĚHOTNÝCH VE ZDRAVOTNICTVÍ

Otázky týkající se alkoholu, tabáku a jiných látek musí být standardní součástí anamnézy i u netěhotných žen ve fertilním věku. Nejprve je vhodné klást otázky, které vzbudí nejmenší odpor („např. „Pila jste někdy alkohol?“), teprve pak klást otázky, které se týkají kouření, pití alkoholu nebo zneužívání jiných drog v současnosti, případně v těhotenství. Důležité jsou neodsuzující přístup a pochopení. V případě negativní anamnézy je správné to ocenit a povzbudit pacientku, aby pokračovala v abstinenci. U pozitivní anamnézy je třeba:

- Při těhotenství doporučit abstinenci od alkoholu, drog i tabáku. Zvláště varovat před pitím v tazích.
- Pokud to nestačí nebo lze předpokládat komplikace, doporučit specializovanou léčbu a pokusit se o aktivní předání. Při něm doporučující lékař dohodne pacientce specializované vyšetření, požádá někoho z rodiny, aby pacientku k vyšetření doprovodil, nebo alespoň poskytne příslušné kontakty.
- Důležité je zůstat s pacientkou v kontaktu, i když specializovanou léčbu odmítne.
- Je možné použít i další postupy, jako jsou práce s motivací („Když přestanete pít alkohol, bude vaše dítě zdravější.“), terapeutický kontrakt, nabízet svépomocné příručky pro závislé na alkoholu a drogách (volně ke stažení na www.drnespor.eu), poskytovat kontakt na linky telefonické pomoci a nabízet pomoc prostřednictvím telefonu (49) a pracovat s rodinou.
- Celou záležitost je vhodné dokumentovat.

PREVENCE U ZVLÁŠTĚ OHROŽENÝCH

Tato prevence by měla být poskytována s ohledem na specifické potřeby cílové populace. Následují dva příklady.

Existují programy pro ohrožené skupiny, např. prostitutky (50). Citovaní autoři použili kromě obvyklých postupů (informace, nácvik, laboratorní vyšetření, nabídka pomoci) i peer prvek, tj. účast předem připravených žen, které měly s prostitucí vlastní zkušenost.

Dětem rodičů, u nichž se vyskytla závislost na alkoholu nebo drogách, by se měla věnovat při prevenci větší pozornost. Je třeba jim, s ohledem na genetická i jiná rizika, doporučit trvalou abstinenci od alkoholu i drog. K mírnění hostility a agrezivitu těchto dětí se používá také nácvik sociálních dovedností (51) a kognitivně-behaviorální terapie, užitečné mohou být i výuka řeči, gramotnosti a matematiky, trénink paměti i další postupy (52).

LÉČBA A MÍRNĚNÍ ŠKOD

Léčba těhotných žen závislých na alkoholu a drogách probíhá v mnoha směrech podobně jako u netěhotných. Odvykací syndromy v těhotenství ovšem léčíme zvláště opatrně a léky se zkříženou tolerancí k alkoholu nebo droze používané ke zvládnutí odvykacího stavu se vysazují mnohem pomaleji. Fyzickou zátěž je třeba přizpůsobit stupni těhotenství a zdravotnímu stavu. Disulfiram je zde kontraindikován. Naltrexon (Revia) je podle výrobce možné v těhotenství a laktaci používat. Dle okolností může být vhodné závislou těhotnou ženu před porodem hospitalizovat. Podle možností pracoviště by léčení pro závislost mělo být doplněno přípravou na porod a mateřství (53). Specializovaná léčba pro závislost, pediatrická i další lékařská péče by měly pokračovat i po porodu.

V případě závislosti na nikotinu se doporučuje při léčbě používat především psychosociální intervence, i když nikotinové náhražky nevedly ke komplikacím ani nižší porodní váze (54).

Lassen et al. (55) považují nikotinové náhražky v těhotenství za bezpečné, ale nedoporučují je navzájem kombinovat. Lze uvažovat i o podávání bupropionu, zejména v případě, že je indikován zároveň jako antidepressivum (56). Lumley et al. (57) konstatují, že intervence pro závislost na tabáku je u těhotných účinná a má příznivý efekt na vývoj plodu. Léčbu závislosti na tabáku by proto měla rutinně poskytovat všechna porodnická zařízení. Léčbu těhotných mohou komplikovat jejich kouřící partneři. Stres a nutnost se adaptovat na novou situaci po porodu zvyšují riziko recidivy závislosti na tabáku, proto je třeba věnovat prevenci recidiv po porodu zvýšenou pozornost.

V případě závislosti na jiných drogách je třeba předcházet vertikálnímu přenosu infekcí z matky na dítě. Je také třeba se zabývat častými psychiatrickými i jinými souběžnými nemocemi matek. Řada žen těhotných závislých na drogách je také vystavována fyzickému a sexuálnímu násilí (2). Citovaní autoři proto doporučují pro těhotné ženy závislé na drogách vytvářet podpůrné programy a alespoň mírnit škody, jestliže není možná komplexní léčba.

LITERATURA

1. Lamy S, Thibaut F. État des lieux de la consommation de substances psychoactives par les femmes enceintes. *Encephale* 2010; 36(1): 33–38.
2. Gyarmathy VA, Giraudon I, Hedrich D, et al. Drug use and pregnancy – challenges for public health. *Euro Surveill* 2009; 14(9): 33–36.
3. Kukla, L, Hrubá D, Tyrlík, M. Alkohol a drogy v těhotenství. Rozdíly mezi kuřačkami a nekuřačkami. *Alkoholizmus a drogové závislosti (Bratislava)* 1999; 34(4): 193–202.
4. Králíková E, Bajarová J, Raslová N, Rames J, Himmerová V. Smoking and pregnancy: prevalence, knowledge,

anthropometry, risk communication. *Prague Med Rep* 2005; 106(2): 195–200.

5. Csémy L, Chomynová P, Sadílek L. Evropská školní studie o alkoholu a jiných drogách (ESPAD) – Výsledky průzkumu v České republice v roce 2007. Vydal Úřad vlády České republiky, 2009. Dostupné na: www.drogy-info.cz nebo www.drnespor.eu/ESPAD07.doc.
6. Grossman M, Kaestner R, Markowitz S. An investigation of the effects of alcohol policies on youth STDs. *Adv Health Econ Health Serv Res* 2005; 16: 229–256.
7. Koblin BA, Husnik MJ, Colfax G, Huang Y, Madison M, Mayer K, Barresi PJ, Coates TJ, Chesney MA, Buchbinder S. *AIDS* 2006; 20(5): 731–739.
8. Wu LT, Ringwalt CL, Patkar AA, Hubbard RL, Blazer DG. Association of MDMA/ecstasy and other substance use with self-reported sexually transmitted diseases among college-aged adults: a national study. *Public Health* 2009; 123(8): 557–564.
9. Raj A, Cheng DM, Krupitsky EM, Levenson S, Egorova VY, Meli S, Zvartau EE, Samet JH. Binge drinking and unsafe sex: a study of narcology hospital patients from St. Petersburg, Russia. *Subst Abus* 2009; 30(3): 213–222.
10. Chersich MF, Rees HV. Causal links between binge drinking patterns, unsafe sex and HIV in South Africa: its time to intervene. *Int J STD AIDS* 2010; 21(1): 2–7.
11. Martin SL, Clark KA, Lynch SR, Kupper LL. Violence in the lives of pregnant teenage women: Associations with multiple substance use. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1999; 25(3): 425–440.
12. Haldre K, Rahu K, Rahu M, Karro H. Individual and familial factors associated with teenage pregnancy: an interview study. *Eur J Public Health* 2009; 19(3): 266–270.
13. Woodward L, Fergusson DM, Horwood LJ. Results of a Prospective Study From Birth to 20 Years. *Journal of Marriage and Family* 2001; 63: 1170–1184.
14. de Graaf R, Vanwesenbeeck I, van Zessen G, Straver CJ, Visser JH. Male prostitutes and safe sex: different settings, different risks. *AIDS Care* 1994; 6(3): 277–288.
15. de Carvalho HB, Seibel SD. Crack cocaine use and its relationship with violence and HIV. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(9): 857–866.
16. Potterat JJ, Brewer DD, Muth SQ, Rothenberg RB, Woodhouse DE, Muth JB, Stites HK, Brody S. Mortality in a long-term open cohort of prostitute women. *Am J Epidemiol* 2004; 159(8): 778–785.
17. Li Q, Li X, Stanton B. Alcohol use among female sex workers and male clients: an integrative review of global literature. *Alcohol Alcohol* 2010; 45(2): 188–199.
18. Calogero A, Polosa R, Perdichizzi A, Guarino F, La Vignera S, Scarfia A, Fratantonio E, Condorelli R, Bonanno O, Barone N, Burrello N, D'Agata R, Vicari E. Cigarette smoke extract immobilizes human spermatozoa and induces sperm apoptosis. *Reprod Biomed Online* 2009; 19(4): 564–571.
19. Soares SR, Melo MA. Cigarette smoking and reproductive function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20(3): 281–291.
20. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21(3): 219–222.
21. Heidebaugh JJ. Management of erectile dysfunction. *Am Fam Physician* 2010; 81(3): 305–312.
22. Boddì V, Corona G, Monami M, et al. Priapus is Happier with Venus than with Bacchus. *J Sex Med* 2010; 7(8) 2831–2841.
23. Lee AC, Ho LM, Yip AW, Fan S, Lam TH. The effect of alcohol drinking on erectile dysfunction in Chinese men. *Int J Impot Res* 2010; 22(4): 272–278.
24. Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril* 2005; 84(4): 919–924.
25. Ramlau-Hansen CH, Toft G, Jensen MS, Strandberg-Larsen K, Hansen ML, Olsen J. Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up. *Hum Reprod* 2010; 25(9):2340–5.
26. Chiodo LM, da Costa DE, Hannigan JH, Covington CY, Sokol RJ, Janisse J, Greenwald M, Ager J, Delaney-Black V. The impact of maternal age on the effects of prenatal alcohol exposure on attention. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34(10): 1813–1821.
27. Ornoy A, Ergaz Z. Alcohol abuse in pregnant women: effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7(2): 364–379.
28. Burd L, Klug MG, Martsof JT, Kerbeshian J. Fetal alcohol syndrome: neuropsychiatric phenomics. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25(6): 697–705.

29. **Rouleau M, Levichek Z, Koren G.** Are mothers who drink heavily in pregnancy victims of FAS? *Journal of FAS International* 2003; 1(4): 1–5.
30. **Iyasu S, Randall LL, Welty TK, Hsia J, Kinney HC, Mandell F, McClain M, Randall B, Habbe D, Wilson H, Willinger M.** Risk factors for sudden infant death syndrome among northern plains Indians. *JAMA* 2002 4; 288(21): 2717–2723.
31. **Einarson A, Riordan S.** Smoking in pregnancy and lactation: a review of risks and cessation strategies. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(4): 325–330.
32. **Cornelius MD, Day NL.** Developmental consequences of prenatal tobacco exposure. *Curr Opin Neurol* 2009; 22(2): 121–125.
33. **Kukla L, Hrubá D, Tyrlik M.** Maternal smoking during pregnancy, behavioral problems and school performances of their school-aged children. *Cent Eur J Public Health* 2008; 16(2): 71–76.
34. **Hrubá D, Fiala J, Soska V, Nebeská K.** Riziko kouření pro vznik kardiovaskulárních nemocí začíná již před narozením. *Ceska Gynekol* 2009; 74(5): 365–368.
35. **Gray TR, Eiden RD, Leonard KE, Connors GJ, Shisler S, Huestis MA.** Identifying Prenatal Cannabis Exposure and Effects of Concurrent Tobacco Exposure on Neonatal Growth. *Clin Chem* 2010; 56(9): 1442–1450.
36. **Hansen HH, Krutz B, Sifringer M, Stefovská V, Bittigau P, Pragst F, Marsicano G, Lutz B, Ikonomidou C, Heidelbaugh JJ.** Management of erectile dysfunction. *Am Fam Physician* 2010; 81(3): 305–312.
37. **Howland RH.** Prescribing psychotropic medications during pregnancy and lactation: principles and guidelines. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2009; 47(5): 19–23.
38. **Gidai J, Acs N, Bánhidý F, Czeizel AE.** Congenital abnormalities in children of 43 pregnant women who attempted suicide with large doses of nitrazepam. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19(2): 175–182.
39. **Thompson VB, Heiman J, Chambers JB, Benoit SC, Buesing WR, Norman MK, Norman AB, Lipton JW.** Long-term behavioral consequences of prenatal MDMA exposure. *Physiol Behav.* 2009 23; 96(4–5): 593–601.
40. **Skelton MR, Williams MT, Vorhees CV.** Developmental effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine: a review. *Behav Pharmacol* 2008; 19(2): 91–111.
41. **Mactier H.** The management of heroin misuse in pregnancy: time for a rethink? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010, citováno podle: <http://fn.bmjournals.com/content/early/2010/06/25/adc.2009.181057.abstract>
42. **Farid WO, Dunlop SA, Tait RJ, Hulse GK.** The effects of maternally administered methadone, buprenorphine and naltrexone on offspring: review of human and animal data. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6(2): 125–150.
43. **Richardson GA, Goldschmidt L, Leech S, Willford J.** Prenatal cocaine exposure: Effects on mother- and teacher-rated behavior problems and growth in school-age children. *Neurotoxicol Teratol* 2010; Epub ahead of print, citováno podle www.sciencedirect.com.
44. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Alcohol policy and sexually transmitted disease rates – United States, 1981-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49(16): 346–349.
45. **Zhang N.** Alcohol taxes and birth outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2010; 7(5): 1901–1912.
46. **Nešpor K, Csémy L.** Krátká intervence pro problémy působené alkoholem může probíhat v různých prostředích. *Čas Lék čes* 2005; 144: 840–843.
47. **Yu J, Appel PW, Warren BE, Rubin S, Gutierrez R, Larson B, Robinson H.** Substance abuse intervention services in public STD clinics: a pilot experience. *J Subst Abuse Treat* 2008; 34(3): 356–362.
48. **Walker DS, Fisher CS, Sherman A, Wybrecht B, Kyndely K.** Fetal alcohol spectrum disorders prevention: an exploratory study of women's use of, attitudes toward, and knowledge about alcohol. *J Am Acad Nurse Pract* 2005; 17(5): 187–193.
49. **Lando HA, Valanis BG, Lichtenstein E, Curry SJ, McBride CM, Pirie PL, Grothaus LC.** Promoting smoking abstinence in pregnant and postpartum patients: a comparison of 2 approaches. *Am J Manag Care* 2001; 7(7): 685–693.
50. **Surratt HL, Inciardi JA.** An effective HIV risk-reduction protocol for drug-using female sex workers. *J Prev Interv Community* 2010; 38(2): 118–131.
51. **Keil V, Paley B, Frankel F, O'Connor MJ.** Impact of a social skills intervention on the hostile attributions of children with prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34(2): 231–241.
52. **Peardon E, Rhys-Jones B, Bower C, Elliott EJ.** Systematic review of interventions for children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *BMC Pediatr* 2009; 9: 35.
53. **Svikis, DS, Golden A, Huggins G, Pickens RW, et al.** Cost-effectiveness of treatment for drug-abusing pregnant women. *Drug and Alcohol Dependence* 1997; 45: 105–113.
54. **Oncken CA, Kranzler HR.** What do we know about the role of pharmacotherapy for smoking cessation before or during pregnancy? *Nicotine Tob Res* 2009; 11(11): 1265–1273.
55. **Lassen TH, Madsen M, Skovgaard LT, Strandberg-Larsen K, Olsen J, Andersen AM.** Maternal use of nicotine replacement therapy during pregnancy and offspring birthweight: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24(3): 272–281.
56. **Chisolm MS, Brigham EP, Tuten M, Strain EC, Jones HE.** The relationship between antidepressant use and smoking cessation in pregnant women in treatment for substance abuse. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2010; 36(1): 46–51.
57. **Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L.** Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD001055.

Variabilita hlubokých žil stehna

¹Lada Eberlová, ¹Jakub Tolar, ¹Jan Mikuláš, ¹Jiří Valenta, ²Jitka Kočová,
³Jana Hirmerová, ¹Pavel Fiala

¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská Fakulta v Plzni, Ústav anatomie

²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská Fakulta v Plzni, Ústav histologie a embryologie

³2. interní klinika FN Plzeň

SOUHRN

Žilní systém je známý svou variabilitou, avšak v anatomii je hluboký systém končetin poněkud na okraji zájmu. Ačkoliv několik předchozích anatomických studií již poukázalo na značné rozdíly mezi literárními popisy a pitevními nálezy, jejich závěry zatím nedoznaly většího ohlasu. Naše pitevní nálezy potvrdily, že v. profunda femoris (VPF) může být významnou přímou kolaterálou mezi v. poplitea (VP) a v. femoralis (VF).

Klíčová slova: hluboké žíly, v. profunda femoris, kolaterály, variety.

SUMMARY

Eberlová L, Tolar J, Mikuláš J, Valenta J, Kočová J, Hirmerová J, Fiala P. Variability of the deep femoral venous system

Deep venous system is known for its extreme variability but in anatomy it receives only marginal interest. Although a few previous anatomical studies have already pointed out the fact of a significant discrepancy between the autopsy findings and the literary description, it has not had any particular output so far. Our findings confirmed the deep femoral vein to be an alternative collateral vein connecting the popliteal with the femoral vein.

Key words: deep veins, v. profunda femoris, collaterals, variability.

Eb.

Čas Lék čes 2011; 150: 344–346

ÚVOD

Hluboké stehenní žíly probíhají na dolní končetině mezi kosterními svaly, kryty svalovou fascií. Vena femoralis běží spolu se stejnojmennou tepnou od canalis adductorius až po lig. inguinale. Obě cévy zde běží v lacuna vasorum, žíla mediálněji.

Popis v. femoralis a jejích přítoků je v učebnicích anatomie zkratkovitý a samostatně je obvykle popisována jen v. saphena magna a v. profunda femoris. Mezi možnými přítoky v. profunda femoris pak bývají uvedeny vv. circumflexae femoris mediales et vv. circumflexae femoris laterales, žíla se konstituuje soutokem venae comitantes arteriarum perforantium (1–3).

Pro potřeby klinické praxe byla anatomická nomenklatura v. femoralis aktualizována (4) na:

- vena femoralis communis, společnou stehenní žílu, sahá od soutoku v. femoralis s v. profunda femoris až po lig. inguinale a

- vena femoralis (vlastní stehenní žílu), vzniká z vena poplitea průchodem skrz hiatus tendineus a sahá až po vena femoralis communis.

Klinicky zavedený termín v. femoralis superficialis pro anatomickou v. femoralis není autorizovaný a je topograficky zavádějící (4–6).

Z funkčního hlediska tvoří povrchové i hluboké žíly jednot-

ný celek. Oba systémy jsou propojeny perforátory, žilní chlopně usměřují tok centripetálně. Hluboký systém odvádí 90 % krve z končetin.

Žilní perforátory (transfasciální spojky mezi žilami povrchovými a hlubokými) jsou v oblasti stehna méně četné než v oblasti bérce a jsou velmi variabilní. Mohou tvořit i systém subfasciálních žil. V oblasti stehna nejčastěji odstupují z přítoků v. saphena magna, většina perforátorů obsahuje chlopně. Na stehně rozlišujeme perforátory (6, 7):

- mediální: anteromediální (spoje v. saphena magna s vena femoralis) a inguinální,
- přední stehenní perforátory (prorážejí m. quadriceps femoris),
- zadní perforátory: posteromediální (skrz adduktory), sciatické a posterolaterální (skrz m. biceps femoris),
- laterální.

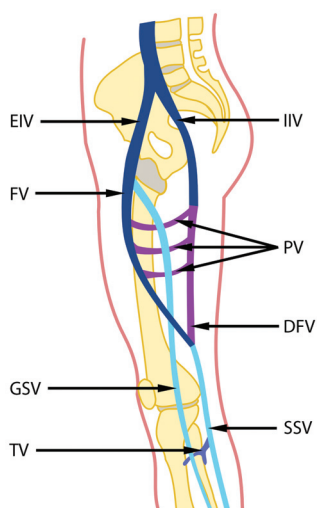
Stavba žilní stěny a chlopní vykazuje značnou variabilitu. Vrstvy stěny jsou obdobné jako u tepen, hranice mezi vrstvami jsou ale málo zřetelné. Tunica intima je tvořena endotelem a vrstvou subendotelovou: podélná elastická vlákna se mohou u vén končetin kumulovat do lamina elastica interna. Tunica media je u žil tenčí než u tepen. Tvoří ji kolagenní vazivo s roztroušenými elastickými vlákny. U propulzivních žil nalézáme i buňky hladké svaloviny, které jsou uspořádány do spirálovitých svazků. Tunica adventitia je nejsilnější částí žilní stěny. Je tvořena svazky kolagenních vláken, podélně běžícími elastickými vlákny, u žil končetin zde nacházíme i svazky hladké svaloviny.

Zásadní strukturou žil dolních končetin jsou chlopně. Vyskytují se ve všech žilách distálně od v. iliaca externa. Vznikají jako duplikatura obou vrstev intimy, jsou tvořeny obvykle dvěma, vzácně třemi cípy. Jsou zpravidla distálně pod vyústěním přítoku a zabraňují regurgitaci krve.

Čím distálnější řečiště, tím více chlopní. V. femoralis obsahuje obvykle 2–3 chlopně, v. saphena magna 14–18 (v. sap-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Lada Eberlová
Ústav anatomie LF UK
Karlovarská 48, 301 00 Plzeň
e-mail: lada.eberlova@lfp.cuni.cz



Obr. 1. Vývoj žil dolní končetiny u člověka

EIV – v. iliaca externa, FV – v. femoralis, GSV – v. saphena magna, TV – vv. tibiales, IIV – v. iliaca interna, PV – vv. perforantes, DFV – v. femoralis dorsalis, SSV – v. saphena parva

hena parva 20), přičemž vždy minimálně 2 chlopně se nacházejí v safénofemorální nebo safénopopliteální junkci.

Šíře lumen i průběh žil dolní končetiny vykazují významnou variabilitu. Jejím zdrojem mohou být i vývojové abnormality (malformace). Schéma vývoje žil podle Dvořáka (8) je na obrázku 1.

U člověka je terminální žilní pleteň drenována z ploutvičkovitého základu dolních končetin marginálními žilami – v. marginalis tibialis et fibularis. V marginalis tibialis zaniká, z v. marginalis fibularis vzniká hlavní kmen ústící nejprve do v. cardinalis posterior, později do v. hypogastrica. Distální úsek v. marginalis fibularis běží od kolena povrchně a tvoří v. saphena parva, proximální úsek je uložen v hloubce pod flexory stehna a provází jako v. ischiadica stejnojmennou tepnu a nerv do foramen infrapiriforme. Později se vytváří v. saphena magna a v. femoralis, která se proximálně nespojuje na v. ischiadica. Ta ale spolu s tepnou posléze zaniká a hlavní cévní kmeny se formují na přední straně stehna. Z původní v. ischiadica zbývá v. glutea inferior, která se může stát variabilní kolaterálou jako tzv. v. femoralis dorsalis (9).

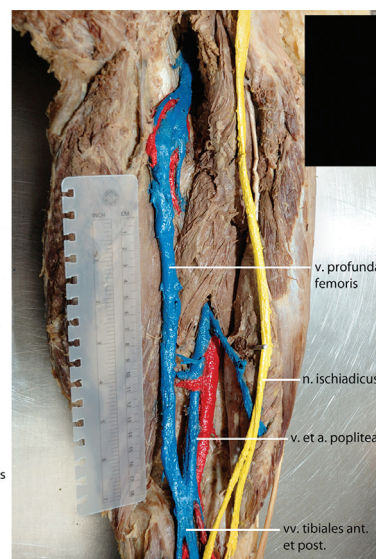
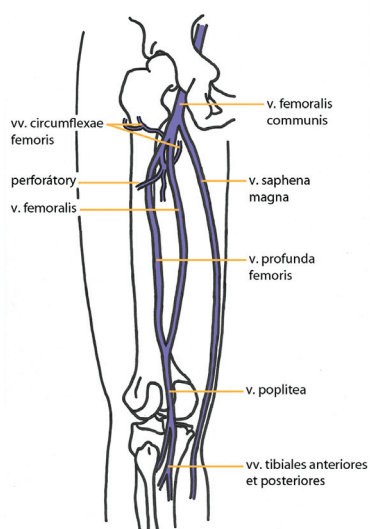
U žilních anomálií a malformací se rozlišují:

- ageneze – vrozené chybění žíly nebo žilního segmentu,
- aplazie – žíla je založena, avšak velikost je minimální,
- hypoplazie – méně vyjádřená aplazie (průměr žíly < 50 % normálu),
- dysplazie – komplexní abnormalita vývoje žíly (velikosti, struktury, průběhu),
- žilní aneuryzma,
- zdvojení žíly (částečné nebo úplné) – nejčastěji u v. femoralis nebo v. poplitea,
- perzistující embryonální žíly – nejčastěji v. ischiadica.

KAZUISTIKA

Variabilitu přítoků v. femoralis můžeme potvrdit i vlastními pozorováními. Při pitevních cvičeních jsme na podzim minulého roku našli na obou končetinách 80letého muže atypickou žílu o průměru asi 1 cm, která probíhala jako kolaterála v. femoralis (obr. 2a,b).

Nezdvojená žíla o průměru 0,95 cm odstupovala z v. poplitea. V jejím průběhu v regio femoris posterior byly patrné četné svalové přítoky, 10 cm pod tuber ischiadicum činil její



Obr. 2a,b. Regio femoris posterior, fossa poplitea – kolaterální průběh v. profunda femoris (naš pitevní nález)

průměr již 1,2 cm (průměr a. profunda femoris byl v téže úrovni 0,9 cm). Žíla ústila z laterální strany do v. femoralis 13 cm pod lig. inguinale. Průměr žíly v místě vústění byl 1,2 cm. Chlopně byly orientovány centripetálně. Histologické vyšetření prokázalo obvyklou stavbu žilní stěny.

Následně prováděné cílené pitvy distálního úseku v. femoralis u čtyř žen a dvou mužů (věk 73–88 let) prokázaly přítomnost obdobného nálezu u tří z jedenácti pitvaných končetin, z toho u jednoho muže bilaterálně, u jedné ženy pouze jednostranně (druhá končetina byla použita pro jiné výukové účely, pitva tedy nebyla možná).

DISKUZE

I přes závažnost hluboké žilní trombózy je v anatomické i klinické literatuře věnována variabilitě hlubokých žil dolní končetiny malá pozornost. Na významné rozdíly mezi pitevními nálezy a literárními popisy poukázalo již několik anatomických studií (10, 11). Variabilitě spojení v. profunda femoris s žilami ve fossa poplitea se nejpodrobněji věnuje práce autorů Mavor et al., která vychází z pitvy 22 končetin a zvláštní pozornost zaměřuje zejména na spojení v. profunda femoris s žilami ve fossa poplitea. Autoři popisují přímé spojení VPF s VP ve 38 % přes přímé a ve 48 % přes nepřímé přítoky. Tedy v 86 % byla v. profunda femoris sledována potenciálně kolaterálou dolního femoropopliteálního segmentu.

V. femoropoplitea, která se v některých zdrojích (3, 4, 12) popisuje jako v. profunda femoris na zadní straně stehna ústící do v. saphena parva, není ve většině zahraničních učebnic zaznamenána a nesetkali jsme se s ní ani v našich pitevních nálezech. Je možné, že šlo v popisovaných případech také o v. profunda femoris.

ZÁVĚR

Varietní v. profunda femoris, která se jako poměrně mohutná žíla spojuje s v. poplitea, může být významnou kolaterálou při uzávěru v. femoralis v canalis adductorius, např. při traumatické trombóze. Znalost této variety může být užitečná i při interpretaci některých zobrazovacích metod.

LITERATURA

1. **Dauber W.** Feneisův obrazový slovník anatomie. Praha: Grada Publishing 2007.
2. **Standring S, et al.** Gray's Anatomy. Spain: Elsevier 2008; s. 1381.
3. **Čihák R.** Anatomie 3. Praha: Grada Publishing 2004, s. 156.
4. **Kachlík D, Pecháček V, Musil V.** Information on changes in the revised anatomical nomenclature of the lower limb veins. BioMed Fac Univ Palacky Olomouc Czech republic. 2010; 154(1): 93–98.
5. **Caggiati A, et al.** International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical Terminology. Nomenclature of the veins of the lower limbs: An international interdisciplinary consensus statement. J Vas Surg 2002; 36: 416–422.
6. **Caggiati A.** The nomenclature of the veins of the lower limb: extensions, refinements, and clinical application. J Vasc Surg 2005; 41(4): 719–724.
7. **Musil D, Herman J, Hofírek I.** Ultrazvukové vyšetření žil dolních končetin. Praha: Grada Publishing 2008; s. 51, 55.
8. **Dvořák J.** Vena femoralis dorsalis. Rozhledy v chirurgii 1951; 9: 516–524.
9. **Kočová J.** Studie o vývoji a struktuře žil na končetinách savců. Kandidátská dizertační práce. Plzeň 1974.
10. **Mavor GE, Galloway JMD.** Collaterals of the deep venous circulation of the lower limb. Surg Gynaecol Obstet 1967; 125: 561–571.
11. **Edwards EA, Robuck JD Jr.** Applied anatomy of the femoral vein and its tributaries. Surg Gynaecol Obstet 1947; 85: 547–557.
12. **Petrovický P, et al.** Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi. Martin: Osveta 2001; s. 484.

DEN PRAKTICKÉ HEPATOLOGIE 2011

(den postgraduálního vzdělávání určený především
pro praktické lékaře a všeobecné internisty)

1. října 2011
Šafránkův pavilon při LF UK, Plzeň

Pořádá: Česká hepatologická společnost ČLS JEP
Organizace: Congress Prague



Informace, registrace, program na: www.congressprague.cz/kongresy/dph2011.html

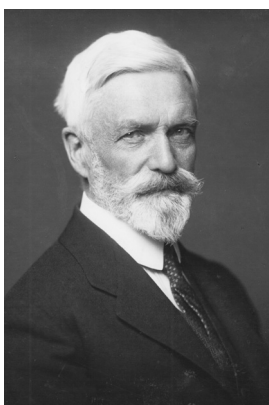
Sto let od založení první psychologické laboratoře v českých zemích

Jan Vymětal

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav pro humanitní studia v lékařství



Obr. 1. Mihajlo Rostohar (30. července 1878 – 5. srpna 1966) – první experimentální psycholog pracující v českých zemích; je jednou z osobností důležitých pro vývoj naší psychologie



Obr. 2. Prof. František Mareš (20. října 1857 – 6. února 1942) – znamenitý český fyziolog, ale i psycholog, zastánce vitalismu a pozdějšího rektor Univerzity Karlovy

psychologii je spojen od zimního semestru 1911 vznik psychologické laboratoře. Pro úplnost budiž řečeno, že Rostohar v té době pracoval také v prostorách filozofické

V letošním roce vzpomínáme 100 let od založení první psychologické experimentální laboratoře v českých zemích. Jedná se o výročí pro naši psychologii i medicínu významné, proto si dovoluji naši odbornou veřejnost alespoň stručně o zmíněné události informovat.

Autorem laboratoře byl slovinský psycholog (pozdější první řádný profesor psychologie na Masarykově Univerzitě v Brně) Mihajlo Rostohar (1878 až 1966) (obr. 1), který ji vybudoval z vlastních prostředků a za nemalého úsilí. A ještě třeba dodat, že za významné podpory přednosty Fyziologického ústavu lékařské fakulty České univerzity v Praze, prof. Františka Mareše (1857–1942) (obr. 2), znamenitého českého fyziologa, ale i psychologa, zastánce vitalismu a pozdějšího rektora Univerzity Karlovy. Vidíme, že psychologie se v té době pěstovala, a to zřetelně, i v rámci rozvíjejících se lékařských věd, nejenom jako součást filozofie, z níž se postupně osamostatňovala vytvářením vlastní metodologie. Prof. Mihajlo Rostohar našel útočiště – po sporech zejména s prof. Františkem Krejčím (1858–1934) z filozofické fakulty České univerzity – v Marešově ústavu, jenž se nalézal v místech, kde dnes spatříme budovu děkanátu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze (Praha 2, Kateřinská 32) (obr. 3). A právě s tímto místem, kde působil a přednášel studentům medicíny psy-

fakulty České univerzity nedaleko zmíněného fyziologického ústavu (Praha 2, Krakovská 6), avšak on sám prý považoval za své domovské místo a zrod laboratoře Marešův ústav. Jak tomu nejednou bylo a bývá, spory odborníci vedli nejen v té době, ale i později kupříkladu o to, co je a co není psychologická laboratoř, zda je či není relevantní pro tuto událost osobní svědectví, jakou váhu mají v této souvislosti písemné dokumenty – tyto otázky a odpovědi však přenechejme případným historikům a jejich metodám.

Prof. Mihajlo Rostohar byl při zakládání laboratoře jistě inspirován pobytem, dnes bychom řekli stáží, u prof. Wilhelma Wundta (1832–1920), jenž vybudoval v Lipsku v roce 1879 vůbec první psychologickou laboratoř na světě. Od té doby se považuje psychologie za samostatný vědní obor. Die Wundtova příkladu pak byly zřizovány psychologické la-

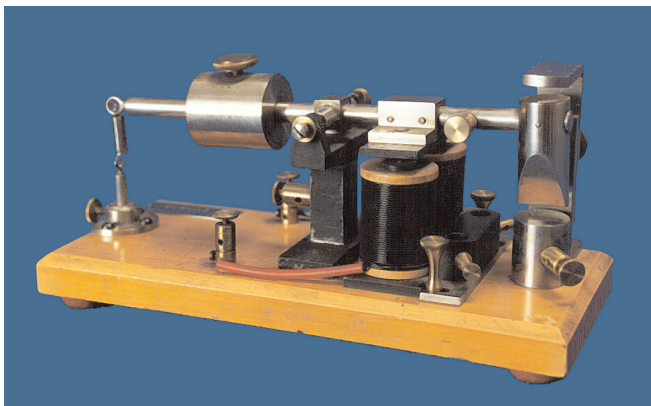


Obr. 3. Budova děkanátu 1. LF UK v Kateřinské ulici (Praha 2), kde vznikla v roce 1911 první experimentální psychologická laboratoř v historických zemích Čech, Moravy a Slezska

boratoře na více univerzitách v Evropě a v USA – i u nás v Marešově ústavu. Bylo to období psychofyziky a tzv. „měděné psychologie“, komicky nám dnes zní i název „pokusné duševědy.“ Rostohar kupříkladu v pražské experimentální laboratoři, která odpovídala standardům své doby (vybavena byla např. tachystoskopem, Hippovým chronoskopem), zkoumal reprodukci barev, synestézie sluchu a zraku (obr. 4 a 5) a uváděl, že psychologický experiment vznikl z podnětu Jana Evangelisty Purkyně (1787–1869). Jeho práci přerušila první světová válka a po jejím skončení se vrátil zpět na pražskou univerzitu. V roce 1923 byla Rostoharova venia docendi přenesena z pražské univerzity na Masarykovu univerzitu v Brně, kam také v roce 1924 přešel a poměrně záhy (v roce 1926) zde založil na filozofické fakultě Psychologický ústav, do něhož přenesl vybavení z pražské psychologické laboratoře. Psychologický ústav je dodnes činný a tvoří tradiční centrum brněnské psychologické školy. Není bez zajímavosti, že ústav byl zřízen rektorem Masarykovy univerzity prof. Edwardem Babákem

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. PhDr. Jan Vymětal
Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2
e-mail: vymej@lf1.cuni.cz



Obr. 4. Elektromagnetické zvukové kladívko

(1873–1926), který v době působení Rostohara ve Fyziologickém ústavu České lékařské fakulty v Praze v něm pracoval jako asistent a pozdější Rostoharovy snahy v Brně podporoval.

Prof. Mihajlo Rostohar považoval psychologii za vědu o osobní zkušenosti, kterou zkoumal experimentálně. Zdůrazňoval strukturu i celost duševních dějů a psychiky člověka, stejně jako tvořivý vývoj, z něhož vznikají nové psychické danosti. Založil u nás v psychologii experimentální laboratorní výzkum, jenž stále patří ke způsobům, jimiž získáváme v psychologii nové poznatky v rámci základního i aplikovaného výzkumu. Dnešní vybavení psychologických laboratoří je pochopitelně již zcela jiné než za časů Rostohara, dominují zde počítače, pomocí kterých jsou podněty prezentovány, zachycovány a posléze zpracovány, experimentální psychologie se propojuje s neurovědami, setkáváme se kupříkladu s výrazem kognitivní neurovědy, jasně poukazujícím k této skutečnosti.

Historie nám skýtá poučení. S odstupem 100 let vidíme, že i osobně laděné spory mezi silnými osobnostmi vědy nakonec mívají pozitivní vyústění. Talent, píle, silná vůle a vytrvalost se dříve nebo později prosadí.



Obr. 5. Rotační směšovač barev sedminásobný

PRAMENY

1. **Bělohoubková M.** Stručný přehled historie Ústavu pro humanitní studia v lékařství na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Sborník lékařský 2003; 104(4): 413–419.
2. **Švancara J. (pořadatel)** Sborník prací Filozofické fakulty Brněnské univerzity: Mihajlo Rostohar (1878–1966) v tradici celostní a experimentální psychologie. Brno: Masarykova univerzita 1999; P3: 115.
3. **Vymětal J.** Dvacet let výuky společenskovedních a humanitních oborů na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Čas Lék čes 2010; 149(8): 385–386.

Za poskytnutí obrazové dokumentace autor i redakce děkují prof. PhDr. Mojmiru Svobodovi, CSc. z Psychologického ústavu MU v Brně, PhDr. Daliboru Vobořilovi, Ph.D. z Psychologického ústavu AV ČR, v.v.i. v Brně a pracovníkům Ústavu dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK v Praze.

Janskolázeňské sympozium

Janské Lázně, 13. až 15. ledna 2011

V lednu 2011 se konal již 5. ročník Janskolázeňského sympozia s mezinárodní účastí, který pořádaly Státní léčebné lázně Janské Lázně s.p., Společnost pro rehabilitaci a fyzikální medicínu JEP a Klinika dětské neurologie IPVZ a FTN Praha.

Sympozia se zúčastnilo se více než 300 odborníků, kteří se podílejí na léčbě dětských pacientů s neurologickými a ortopedickými onemocněními.



Odborný souhlas udělilo sympoziu celkem pět odborných společností: Česká lékařská společnost JEP, Unie fyzioterapeutů České republiky, Česká asociace sester,

Česká asociace ergoterapeutů a Asociace klinických logopedů ČR.

Program byl uspořádán do jednotlivých bloků podle tematických okruhů a zabýval se vždy příčinou vzniku onemocnění, jeho diferenciální diagnostikou a terapií. K jednotlivým tématům přednášeli přední odborníci, kteří se zabývají diagnostikou a léčbou jednotlivých onemocnění. Celkem zaznělo 27 odborných sdělení a prim. V. Trenčiansky představil auditoriu DL Vesna jednotlivá pracoviště, indikační zaměření a analýzu souboru pacientů za posledních 10 let léčených v DL Vesna.

Hlavním tématem bylo poškození pažní pleteně při porodu. Z přednášek zaujala především přednáška prof. MUDr. P. Hanince přednosty neurochirurgické kliniky FNKV Praha o neurochirurgických možnostech léčby postižení paž-

ní pleteně v raném věku a doc. MUDr. J. Chomiaka z ortopedické kliniky FNB Praha o řešení následků tohoto postižení. MUDr. V. Janko z DL Vesna zhodnotil náš soubor 106 pacientů a prezentoval novinku v možnosti léčby pomocí elektrogymnastiky postižených svalů.

Ve druhém bloku věnovanému hydrocefalu (vodnatelnosti mozku) zaujala především přednáška as. MUDr. J. Krause



z kliniky dětské neurologie FNM Praha o vzniku onemocnění a doc. MUDr. M. Tichého, přednosty neurochirurgické kliniky FNM Praha, o možnostech neurochirurgické léčby hydrocefalu a prim. MUDr. J. Hadače o diferenciální diagnostice tohoto onemocnění.

Ve třetím bloku, který byl věnovaný možnostem řešení nestejně délky končetin, byla zajímavá přednáška prof. MUDr. J. Poula z FN Brno a doc. MUDr. T. Trče, přednosty ortopedické kliniky dětí a dospělých FNM, kteří poukázali na nejnovější trendy v operačním řešení nestejně délky končetin.

Organizační zabezpečení a bohatý společenský program byl kvalitně zajištěn Státními léčebnými lázněmi s.p., ke spokojenosti všech zúčastněných.

prim. MUDr. Vladimír Trenčiansky
vedoucí lékař DL Vesna

e-mail: trienciasky@janskelazne.com

Plexus brachialis pohledem anatoma Slížová D.

Univerzita Karlova v Praze, LF Hradec Králové, Ústav anatomie

Plexus brachialis (C4–Th1) obsahuje smíšené periferní nervy především pro inervaci horní končetiny (motorická, senzitivní a vegetativní vlákna). Vzniká z ventrálních větví míšních nervů, které vystupují z dolních krčních segmentů míšních C5–C8. K nim se připojuje spojka ze segmentu C4 a většina vláken ze segmentu Th1.

Tyto ventrální větve se spojují do tří primárních svazků (kmenů): Truncus superior (C5,6), medius (C7), et inferior (C8,

Th1). Primární svazky procházejí do fissura scalenorum, za klavikulu a kaudálně do axily. Pleteň je rozdělena klavikulou na pars supra- a infraclavicularis.

Supraklavikulární část plexu: Z primárních svazků odstupují motorické nervy pro oblast pletence ramenního (n. suprascapularis, n. dorsalis scapulae, n. thoracicus longus, nn. subscapulares, n. subclavius, n. thoracodorsalis).

Infraklavikulární část plexu: Primární svazky se dále rozdělí, vždy na přední a zadní větev. Tyto větve se spojí a vytvoří tři druhotné svazky – fasciculi (*medialis, lateralis, posterior* – podle vztahu k a. axillaris). Fasciculi leží pod m. pectoralis minor a dělí se na jednotlivé nervy pro horní končetinu.

Variace plexu (např. pre- a postfixovaný typ pleteně)
Poruchy funkce: Poranění nebo útlak nervu v úžinových místech. Hypestezie, anestezie, obrny (parézy).

Úžinová místa:

Plexus brachialis – fissura scalenorum
 N. medianus – canalis carpi
 N. ulnaris – sulcus n. ulnaris - za med. epicondylem
 N. radialis – kanál supinátorů

Poporodní paréza brachiálního plexu

¹Dlouhý A., ²Pokorná P., ³Martinová L.

¹Gynekologicko-porodnické oddělení ON Trutnov

²Dětské oddělení ON Trutnov

³Dětská neurologická ambulance ON Trutnov

Poporodní paréza brachiálního plexu je zřídka se vyskytující onemocnění novorozence s incidencí 0,5–5/1000 porodů. Příčina není zatím spolehlivě známa. Předpokládá se, že část paréz vzniká již intrauterinně.

Existuje souběh některých paréz s komplikovanými porody – dystokie ramének, operativní porod kleštěmi nebo vakuomextrakcí, porod velkého plodu.

Na souboru porodů z let 2005–2009 diskutujeme jednotlivá onemocnění konkrétních novorozenců.

Poruchy plexus brachialis, novorozenecká paréza plexus brachialis

Kalous K., Kalous T.

Neurologie-elektrofyzilogické laboratoře s.r.o, Praha

Plexus brachialis je tvořen rami ventrales spinálních kořenů C5(4) až Th1(2). Vzájemná propojení těchto kořenů tvoří 3 trunky, truncus superior (C5–6), medius (C7) a inferior (C8–Th1), které se dále dělí na fasciculus lateralis, posterior a medialis. V celém jeho průběhu z něj odstupují jednotlivé nervy a z konečných fasciкулů se utvářejí hlavní nervové kmeny horní končetiny, n. medianus, radialis a ulnaris. Podle vztahu ke klíční kosti rozlišujeme pars supraclavicularis a infraclavicularis. Supraklavikulární léze postihují ventrální rami a trunky, infraspinální jednotlivé fascikuly.

Podle etiologie můžeme rozdělit postižení brachiálního plexu do následujících skupin:

1. traumatické léze plexus brachialis,
2. postižení brachiálního plexu při nádorových onemocněních,
3. thoracic outlet syndrom,
4. idiopatická brachiální neuropatie se spoustou synonym (akutní brachiální neuropatie, neuralgická amyotrofie, brachiální neuritis).

Z klinického vyšetření s posouzením postižení jednotlivých svalů a poruchy citlivosti lze určit místo postižení, topiku léze. Elektrofyzilogická vyšetření (EMG, evokované potenciály SSEP, MEP) pomohou určit tíž postižení. Zobrazovací vyšetření CT, NMR mohou přispět k určení etiologie postižení (změny anatomických prostor, maligní infiltrace, adheze).

Novorozenecká porucha plexus brachialis

Novorozenecká obrna plexus brachialis se udává s incidencí 0,12 % s rozmezím od 0,004 až 0,20 % porodů (Van Dijk). Tato incidence se nemění ani při zlepšení porodní péče. Je popisováno několik klinických obrazů podle místa postižení. Nejčastěji jde o postižení kořenů C5–6 (truncus superior) projevující se slabostí abdukce paže v rameni a flexí v lokti. Za příčinu je považován zvýšený tlak na rameno od symfýzy matky při porodu záhlavím. Další uváděné příčiny jsou zvýšená porodní váha, protražovaný porod, klešťový porod, porodní asfyxie. Předpokládá se možnost vzniku obrny i intrauterinně. Prognóza postižení je většinou dobrá až v 90 %

dochází ke spontánní úpravě (Van Dijk). Jiné práce však uvádějí že u 20–25 % postižených přetrvává signifikantní neurologický deficit (Bager, Sjöberg).

Tíži postižení mimo klinické vyšetření posoudí i EMG vyšetření a zobrazovací vyšetření jako CT nebo NMR. Rozhodování o eventuálním chirurgickém řešení je stále tématem debat s nejednoznačným výsledkem (Kline), rozhodující je průběh v prvních 3–6 měsících a klinický nálezný na počátku, špatným znamením je přítomnost Hornerova syndromu, paréza brance a chabá plegie končetiny.

Uváděny dvě kazuistiky s elektromyografickými nálezy.

Algoritmus rehabilitační péče u pacienta s porodním poraněním plexus brachialis

Machačová E., Kutín M.

RL – Corpus Olomouc s.r.o. Olomouc

Paréza plexus brachialis v novorozeneckém věku je závažným porodním zraněním. Toto postižení výrazně zasahuje a ovlivňuje kvalitu motorického vývoje dítěte a kvalitu života celé rodiny.

Paréza plexus brachialis vyžaduje precizní a důslednou rehabilitační léčbu. Ta musí být zahájena již v porodnici, a to zejména režimovými opatřeními. Rehabilitační péče nastupuje ihned po propuštění z porodnice, nejčastěji formou ambulantní léčby.

V příspěvku představujeme pravidla a zásady léčby parézy brachiálního plexu využitím Vojtovy reflexní lokomoce.

Ortopedické léčení následků porodní parézy pažní pleteně

Chomiak J., Dungi P.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ortopedická klinika IPVZ a FN Na Bulovce

Úvod. Četnost porodní parézy jakožto trakčního poranění plexus brachialis stoupá s hmotností plodu a u plodů nad 4 kg dosahuje přibližně 2 % a dále je častější u porodu koncem pánevním. V 80 % se jedná o horní typ, smíšený a dolní typ jsou vzácné. Prognóza je naštěstí dobrá a v 50–90 % dochází ke spontánní úpravě a pouze u malé části pacientů přetrvávají následky. Léčení je multidisciplinární a zahrnuje zpočátku polohování a cvičení. Ortopedi řeší reziduální deformity, a to především ramenního kloubu při horním typu léze. Loketní kloub a ruka jsou postiženy různě při smíšeném a dolním typu. Nejčastější deformitou ramenního kloubu je vnitřně rotační a addukční kontraktura při paréze zevních rotátorů a abduktorů. Následkem je nemožnost dosáhnout do úst a na zátylek. Aktivní zevní rotace je klíčovým pohybem pro funkci horní končetiny. Proto je doporučeno obnovit zevní rotaci společně s abdukci následujícími metodami. Na našem pracovišti preferujeme operaci, která spočívá v zetovitěm prodloužení m. pectoralis major a m. subsacpularis a transpozici úponu m. latissimus dorsi a teres major na zevní stranu humeru. Po 6týdení fixaci je důležitá dlouhodobá rehabilitace.

Materiál a metody. Za posledních 21 let bylo operováno na klinice 15 pacientů, přičemž kompletní sledování bylo možné u 12 z nich. Věk v době operace kolísá od 3 do 22 let. Většinou se jednalo o velké plody. Pohyb ramena byl vždy omezen, vždy byla přítomna vnitřně-rotací kontraktura. Součástí diagnostického protokolu jsou RTG, CT a EMG vyšetření. U osmi pacientů se jednalo o horní typ, u čtyř pacientů o smíšenou formu, šest pacientů mělo navíc omezený pohyb lokte a dva z nich dislokaci hlavičky radia. čtyři dospělí pacienti měli zkrácený humerus o 2–3 cm. U všech pacientů jsme použili uvedenou techniku prolongace a transpozice svalů. U dvou jsme současně zevně rotovali humerus, u jednoho otevřeně reponovali hlavici a u dalšího reponovali hlavičku radia.

Výsledky. Funkce se zlepšovala postupně do jednoho roku po operaci. Subjektivně se devět pacientů zlepšilo výrazně a dva částečně, kdy rukou dosáhli do úst a na hlavu. U jedné pacientky nedošlo ke zlepšení. Objektívni výsledek jsme hodnotili dle zisku pohybu. Výborný výsledek s výrazným ziskem zevní rotace a abdukce byl u osmi pacientů, dobrý u tří pacientů a špatný u jedné pacientky, kde metoda selhala a výkon byl opakován. Následné operace byly u dvou pacientů – jednou se jednalo o revizi a refixaci svalů s neuspokojivým výsledkem, u jednoho pacienta jsme doplňovali derotační osteotomii humeru a radia a neúspěšně repozici luxace loketního kloubu.

Diskuze. Nejlepší výsledky dosáhli pacienti, kteří měli předoperačně téměř volnou pasivní abdukci a částečnou aktivitu abduktorů. Důležitá je dlouhodobá rehabilitace a věk v době operace optimální od 3 do 6 let. Uvedená operace je vhodná též pro mladé dospělé, pokud jsou splněny podmínky centrovaného kloubu, dostatečného pasivního pohybu, dostatečné svalové aktivity a ochoty dlouhodobě rehabilitovat.

Závěr. Závěrem lze shrnout, že uvedená uvolnění a transpozice svalů k posílení zevní rotace zlepšuje funkci ramenního kloubu pro běžné denní aktivity, operace by měla být načasována od 3. roku věku, aby se zastavila progresse deformity ramena, zevně rotační osteotomii lze dělat současně, pokud není zisk pasivní zevní rotace dostatečný a kloub je subluxován, a loket a zápěstí vyžadují vždy individuální postup.

Poporodní poranění pažní pleteně Haninec P.

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

Využití elektrogymnastiky v rámci komplexní rehabilitační léčby u pacientů s parézou brachiálního plexu

Janko V., Trenčiansky V., Tichá H.
DL Vesna, Státní léčebné lázně s.p. Janské Lázně

Přednáška informuje o možnosti posilování oslabených svalů u parézy brachiálního plexu elektrogymnastikou s použitím TENS proudů. Metoda může být přínosem při centraci ramene a zlepšení funkčnosti končetiny v rámci komplexní rehabilitace parézy brachiálního plexu a hodnotí zastoupení pacientů s parézou plexu brachialis mezi pacienty v DL Vesna v období let 2006–2010.

Ortotické možnosti při paréze brachiálního plexu

Krawczyk P.

Technická ortopedie Ostrava – PROTEOR spol. s r.o.

Ortotické řešení sekundární patologické nestability ramenního kloubu při traumatické lézi brachiálního plexu vyžaduje přísně individuální přístup v závislosti na časovém odstupu od traumatu a případného operačního výkonu. Při indikaci ortézy musí být na základě klinického vyšetření přesně stanoven funkční požadavek, který má pomůcka splňovat.

Nejčastějším zadáním je osová stabilizace ramenního kloubu se zabráněním bolestivé subluxace hlavice humeru. Po rekonstrukčních operačních výkonech navíc přistupuje požadavek zajištění stabilní polohy ramenního kloubu jako prevence distenze suturovaných nervových struktur. Z tohoto důvodu by měla být ortotická léčba vždy aplikována v rámci komplexní mezioborové spolupráce. V pooperačním období se dle požadavků operátora aplikují různé typy závěsů nebo abdukčních dlah. Při aplikaci závěsů horní končetiny musíme

dbát na přesné zacentrování hlavice ramenního kloubu v ose humeru. Tento požadavek velmi dobře splňuje modifikovaná ortéza dle Fitzlafa. U abdukčních dlah je potřebné zajistit vhodnou polohu loketního kloubu a akra horní končetiny s celoplošnou oporou tak, aby nedocházelo k otlakům a nevhodné pronační poloze předloktí a ruky. V pozdější fázi s odstupem 6 týdnů po zhojení měkkých tkání přistupujeme k aplikaci tonizační bandáže horní končetiny, zajišťující axiální repozici ramenního kloubu a supinační polohu předloktí a ruky.

Autor ve svém příspěvku představuje ortézy pro časnou imobilizaci ramenního kloubu používaných těsně po operačním výkonu a také řadu repositionálních funkčních bandáží na horní končetinu aplikovaných v závislosti na typu a rozsahu léze brachiálního plexu. Principy působení prezentovaných typů individuálně zhotovených ortéz se dají velmi dobře uplatnit také u dalších periferních paréz horní končetiny.

Hydrocefalus

Kraus J., Brožová M.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta,
Klinika dětské neurologie FNM

Hydrocefalus (HC) je aktivní rozšíření komorového systému mozku důsledkem neodpovídající pasáže mozkomíšního moku z místa produkce v mozkových komorách k oblasti absorpce do systémové cirkulace (Rekate 2008).

Dandy a Blackfan (1914) klasifikovali HC do dvou typů: komunikující a nekomunikující. Russell (1949) uvádí HC neobstrukční a obstrukční. Tato standardní klasifikace se zakládá na klasických a tradičních konceptech podporovaných patofyziologií. Zvětšení objemu mozkových komor představuje interní HC (intraventriculární, obstrukční). Vzácně může nastat zvětšení subarachnoidálních prostor (externí HC, extraventriculární). Při mozkové atrofii s abnormálně zvýšeným množstvím likvoru v komorách i subarachnoidálních prostorech se nejedná o HC (dle starší terminologie hydrocefalus e vacuo). Klasifikace zmiňují i další typy HC: a) kongenitální-získaný, b) idiopatický-symptomatický, c) hypersekreční-hyporesorbční, d) akutní-chronický, e) kompenzovaný (arrested)-dekompenzovaný, f) genetický, spojený s malformací CNS-izolovaný, g) jednoduchý nebo komplikovaný, h) absorpční, normotenzní (INTH), normovolemický (NVH), RAP-VC dle hemodynamiky.

Příčinou HC je především porucha rezorbce (obstrukční HC). Termín neobstrukční HC je omezený na nadprodukcii likvoru při vzácném papilomu chorioidálního plexu nebo na malabsorbci při trombóze sinu. Termíny komunikující a neobstrukční HC tak nejsou stejné. Komunikující HC má zachované spojení mezi komorami a subarachnoidálním prostorem. V klinické terminologii se často používá pro nekomunikující HC termín obstrukční. Nejnovější klasifikace (Rekate 2008) dělí HC podle místa obstrukce v oblasti: foramen Monroi, Sylviova akveduktu, výstupů ze čtvrté komory, bazálních cisteren, arachnoidálních granulací nebo žilního odtoku. Při obstrukci mimo komorový systém je zhoršená rezorbce (zánět, krvácení, trauma, arachnoidální adheze, další afekce mozkových plen, insuficience venózní drenáže). Nekomunikující HC má blok likvorové cirkulace mezi komorami a subarachnoidálním prostorem (tumory, stenóza, vývojové anomálie – Dandy-Walker, Arnold-Chiari).

Greitz (1997) dělí HC podle hemodynamické poruchy na: a) primární s omezenou arteriální pulzací (RAP – restricted arterial pulsation) – jedná se o komunikující HC, b) sekundární s venózní kongescí (VC – venous congestion), tj. obstrukční HC. Liana Beni-Adani (2006) rozděluje HC u kojenců na: 1. čistě absorpční (komunikující), 2. převážně komunikující s obstrukční komponentou, 3. obstrukční spolu s přechodnou mírnou komunikací a 4. čistě obstrukční HC.

Patofyziologie není zcela objasněna. „Bulk flow“ model HC

počítá s nerovnováhou tvorby a absorpce likvoru. Hemodynamický model vznikl na základě MR zobrazení průtoků během srdeční akce. V úvahu bere i porózně-elastické vlastnosti mozkové tkáně. Podle něj malé zvýšení tlakového gradientu při pulzujícím toku mezi komorami a subarachnoidálním prostorem vytváří rozšíření komor.

Dospělí s HC jsou pacienti: a) původně léčení pro HC v dětství, b) s předtím neléčeným kongenitálním HC, c) se získaným HC známé etiologie, d) pacienti se suspektním nebo prokázaným idiopatickým normotenzním HC. Akutní HC dospělých vede k poruše vědomí. Bez terapie má riziko fatální prognózy. Hlavními příznaky chronického HC jsou bolesti hlavy, edém papil, diplopie, mentální změny, zpomalení tempa, hypersomnie. Mohou být parciální epileptické záchvaty, endokrinní dysfunkce, obezita. Poruchy chůze bývají časté při stenozách akveduktu. Tumory, ependymom, cysty mohou být příčinou nekomunikujících HC. Náhlé bolesti hlavy, ataxie i ztráta vědomí mohou vzniknout důsledkem ventilového efektu. Cévní příhody mozečku mohou způsobit akutní HC, blokádu akveduktu. Při chronickém HC jsou poruchy chůze, kontinence a poruchy paměti až demence. Nemusí být syndrom nitrolební hypertenze. Příčinou HC může být subarachnoidální krvácení, infekce, tumory, dekompenzace již klidného HC. U třetiny se příčina HC nezjistí (idiopatický HC).

U dětí je HC často důsledkem malformací (Arnold-Chiari), stenózy akveduktu, komorového krvácení, periventriculární leukomalácie nebo bakteriální meningitidy. Novorozenci a kojenci špatně prospívají. Může být útlum nebo naopak zvýšená dráždivost. Novorozenci s prematuritou mají vysoké riziko vzniku HC. Při neuzavřených lebečních švech narůstá obvod hlavy. U starších bývají bolesti hlavy, časté ranní zvracení při zvýšení ICP (nitrolební tlaku), rigidita šíje. Může být obrna n. abducens, Parinaudův syndrom. Po uzavření švů HC působí syndrom nitrolební hypertenze. Blokáda akveduktu tumorem nebo tumory či cévní malformace v zadní jámě mohou vyvolat akutní symptomatiku. Při afekcích ve třetí komoře zlepšují pasáž likvoru pohyby hlavou (syndrom kývavé panenky); při afekcích v zadní jámě nucené držení hlavy. Při chronickém HC jsou endokrinní dysfunkce, malý vzrůst, poruchy cyklu, diabetes insipidus.

Při selhání funkce zkratu nemusí komory zvětšit svůj objem. Engel (1979) označil tento neobvyklý stav za normal volume HC (NVH) s nereagujícími komorami. Objevuje se u 20 až 25 % dětí s HC.

Normotenzní HC (NPH) je syndrom kolísavé, pulzující intrakraniální hypertenze. Neprovází jej měřitelná nitrolební hypertenze. Má triádu chronického HC: poruchu chůze, inkontinenci s nadměrnou aktivitou detruzoru měchýře a demenci s frontálním a subkortikálním kognitivním deficitem (psychomotorické zpomalení, poruchy pozornosti, s exekutivní a zrakově-prostorovou dysfunkcí). Může být idiopatický, ale i následkem traumatu, infekce, subarachnoidálního krvácení. Manifestuje se především ve středním a starším věku a postihuje častěji muže. Je poměrně vzácný. Včasná diagnostika s zkratovou operací stav upraví. K predikci odpovědi na zkratovou operaci se používají různé testy: MRI mozku, vyšetření chůze, neuropsychologické vyšetření, lumbální punkce a prolongovaná lumbální drenáž; cisternografie prokazuje reflux do komorového systému (nespecifický test – pozitivní při Bingsvangerově encefalopatii a při hypertenzi).

HC je mnohem komplikovanější stav než jen porucha cirkulace likvoru. Diagnostikuje se pomocí klinického nálezu, psychomotorického stavu a zobrazovacích metod (CT, MRI, Cine-MRI, Evansův index). Akutní obstrukční HC má dilataci komor s lemem hypodenzity na CT a hypersignálu na MRI, transependymální přestup likvoru a zánik subarachnoidálních prostor.

V současné klinické praxi se zvýraznila role diagnostických testů. Sleduje se intrakraniální tlak a mozková perfuze. Je to již patrné v doporučení pro diagnostiku normotenzního HC. K predikci případného efektu zkratové operace se měří likvorový tlak při lumbální punkci, změna tlaku po odběru 10–15 ml.

Možný je lumbální infuzní test se sledováním tlakové křivky po aplikaci 15 ml fyziologického roztoku do likvorových cest. K druhým testům patří: noční monitorování ICP, hodnocení pomalých vln ICP, testování tlakových změn, cerebrální autoregulace, reaktivity CO₂, koregistrace PET a MRI a další metody až po počítačový infuzní test. Vyšetření jsou důležitá pro indikace léčby HC. Pomáhají vyloučit pacienty nepotřebující zkrat, hodnotit funkci zkratu *in vivo* a detekovat vaskulární komponentu HC. Údajně však neexistuje test, který by prokázal budoucí efekt operace.

V diferenciální diagnostice ventrikulomegalie jsou kromě abnormalit pasáže likvoru s HC také neuronální migrační nebo proliferativní poruchy, ageneze corpus callosum a holoprosencefalie, destrukční procesy a dále genetické syndromy spojené s ventrikulomegalii.

Cílem léčby HC je úprava poruchy cirkulace mozkomíšního moku. Produkci likvoru z chorioidálního plexu redukuje inhibitor karboanhydrázy (acetazolamid) u dětí se doporučuje dávka 25 mg/kg/den ve 3 denních dávkách; celková dávka by neměla překročit 100 mg/kg/den. Doplnkovou terapií posthemoragického HC novorozenců je furosemid 1/mg/kg/den. U většiny HC je léčba v rukou neurochirurgů.

Hodnocení kvality života (QOL) u dětí s těžkým postižením prokázalo kognitivní dysfunkce. Avšak omezená školní výkonnost je i u dětí s poměrně dobrou kognicí v důsledku řečových a paměťových deficitů. Jsou obtíže s porozuměním řeči, poruchy řečových schopností, počítání; nejspíše ve vztahu k pomalejšímu zpracování informací a ke změnám zrakově-prostorového vnímání. Jsou také dysfunkce v hrubé motorice; zejména u dětí s meningokélou. Dále jsou poruchy v jemné motorice, ve vizuálně-motorických a prostorových dovednostech. Mnohé děti mají poruchu zraku nebo sluchu. Jsou i sociální a emoční problémy, poruchy adaptace, poruchy chování a známky ADHD. Je nápadná hyperaktivita a pocit nedostatečné sebekompetence. Bolesti hlavy jsou velmi časté (58 %, z toho těžké 10–20 %; 22 % migrény). U dospělých se objevují deprese (42 %), je závislost na pomoci (40 %), nezaměstnanost (40 %), drogová závislost (9 %); bez řídičského průkazu je 30 %. K faktorům, které ovlivňují QOL, patří etiologie HC, komplikace zkratu, epilepsie, sociální, ekonomické a rodinné faktory i další neurochirurgické výkony.

Podpora projektem VZ 00064203/6503, GA ČR projektem č. 406/09/1371 a P407/11/0946.

Hydrocefalus, etiologie, diagnostika a terapie Tichý M.

*Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta,
Oddělení neurochirurgie FNM*

Hydrocefalus není specifické onemocnění, jedná se o patologický stav provázející řadu chorobných stavů, které se odlišují etiologicky, věkem pacienta a místem poruchy cirkulace, produkce a absorpce moku. Klasifikace hydrocefalu se historicky prováděla na základě radiografických studií s dělením na obstrukční (blokáda mezi komorami a subarachnoidálním prostorem) a komunikující (blokáda cirkulace v bazálních subarachnoidálních cisternách, subarachnoidálním prostoru na konvexitách a ve villi arachnoidales). Z pohledu cirkulace a resorpce moku se tedy jedná o různou formu obstrukce. Hydrocefalus je zvýšené nahromadění mozkomíšního tekutiny intrakraniálně, způsobené poruchou rovnováhy mezi produkcí moku a jeho absorpcí. Vede k dilataci komorového systému (ventrikulomegalii). Při dilataci komor je útlakem postižena více bílá hmota než korová šed. To vede k většímu porušení motorických funkcí než kognitivních. Normální produkce moku je do 500 ml/24 hod., kapacita postranních komor a III. komory je 20 ml, celkový objem CSF (mozkomíšního moku) je kolem 120 ml. Za fyziologických podmínek dochází tedy k několikanásobné obměně CSF za den. Incidence hydrocefalu

je obtížně hodnotitelná vzhledem k etiologické pestrosti. Prevalence novorozeneckého hydrocefalu je 0,3–0,6 na 1000 živých novorozenců. Celkový počet diagnostikovaných hydrocefalů různé etiologie je v USA přibližně 70 000/rok, operací 45 000–50 000/rok.

Klinika: Závisí na věku pacienta. U kojenců jsou typické příznaky nechutenství, zvracení, omezená aktivita, malátnost, z objektivních nálezů makrocefalie, dilatované žíly na skalpu, plná VF, příznak zapadajícího slunce. U dětí dominuje bolest hlavy, zvracení, spavost, při chronickém městnání psychomotorická retardace. U dospělých jsou příznaky obdobné jako u starších dětí. Odlišnou jednotkou je tzv. normotenzní hydrocefalus.

U části dospělých nemocných může vzniknout jako sekundární hydrocefalus po subarachnoidálním krvácení, traumatu, meningitidě. Typická je forma idiopatická, kdy se nejčastěji u pacienta ve věku nad 60 let objevují plíživé příznaky klasické triády. Nejprve poruchy *chůze*, o širší bázi, s malými krůčky, pak poruchy *paměti*, bradypsychie, poruchy *kontinence*. Měření tlaku při punkci neprokazuje hypertenzi, při delším monitorování se zaznamenávají periody zvyšování tlaku tzv. vlny B. V diagnostice je prospěšný lumbální infuzní test s instilací Ringuova roztoku pomocí lineárního dávkovače a měření likvorové rezistence. U indikovaných pacientů je léčebnou metodou ventrikuloperitoneální zkrat.

Diagnostika: U nejmenších dětí s prostupnou fontanelou je první metodou volby ultrasonografické vyšetření. Je neinvazivní, snadno dostupné a opakovaně použitelné bez nutnosti anestezie. Prokazuje dobře i novorozenecké krvácení. Pro zobrazení ložiskových změn, diagnostiku nádorů apod. je nevhodnější MRI, dynamická MRI prokáže tok likvoru a jeho blokádu. Punkce likvoru lumbální cestou nebo přes VF je nutná pro vyšetření parametrů CSF, hodnotu bílkoviny, cytologii a vyloučení infekce.

Terapie: Od padesátých let 20. století je významný posun v terapeutických možnostech. Zavedení jednocestného ventilu umožnilo extrakraniální derivaci moku a nahradilo původně prováděné přímé výkony, které měly za cíl obnovit cirkulaci moku. V současné době se užívají následující postupy:

1. *Konzervativní a medikamentózní postup:* Snížení produkce mozkomíšního moku a převedení dynamického hydrocefalu na kompenzovaný (opakované lumbální punkce u kojenců a novorozenců, diluran, furosemid).

2. *Operační odstranění překážky cirkulace moku:* nádor, cysta, septace v komoře a akveduktu, srůsty v oblasti cervikokraniálního přechodu.

3. *Zkratová operace pro hydrocefalus* – extrakraniální zkrat se zavedením distální hadičky do peritoneální dutiny (VP shunt – 90 % zkratů), do srdeční síně (VA shunt) nebo pleurální dutiny (schematické znázornění VP zkratu).

4. *Ventrikulostomie III. komory* – endoskopická fenestrace III. komory otevřením lamina terminalis.

5. *Zevní komorová drenáž* – urgentní řešení akutního stavu nitrolební hypertenze s ohrožením vitálních funkcí, někdy jako zajištění operace nádorů zadní jámy lebeční, dlouhodobá drenáž u infekcí či stavu po krvácení.

Prognóza léčeného hydrocefalu je velmi dobrá. Kolemoperační mortalita je do 1 %. Sedmdesát procent operovaných dětí navštěvuje normální školu a má normální IQ. U neléčených pacientů s hydrocefalem se dospělosti dožívá pouze 20 %.

Podpořeno Výzkumným záměrem MZOFNM 2005.

Sonografická diagnostika u dětí s opožděvým psychomotorickým vývojem a makrocefalií

Hadač J.

Dětská neurologie FTN, Praha

Sonografie se v posledních letech stala screeningovou zobrazovací metodou v neurologické diagnostice u nejmenších dětí a do velké míry nahradila vyšetření CT. Jednou z nejčastějších indikací k sonografickému vyšetření je urychlený růst hlavy jak u dětí jinak neurologicky nenápadných, tak u těch, které vykazují známky opoždění PM vývoje. Sonograficky lze kromě jiného spolehlivě zhodnotit rozměry komorového systému a zevních likvorových prostor, a tak odlišit různé typy hydrocefalu. Kromě hydrocefalu patří k častějším sonografickým nálezům tzv. benigní dilatace zevních likvorových prostor anebo subdurální kolekce. Výhodou metody je její neinvazivní charakter, a tedy i možnost opakovaného vyšetření se zhodnocením dynamiky nitrolebních změn, případně efektu zavedené léčby.

Mononeuropatie na horní končetině

Kalous T.

Neurologie-elektrofyzilogické lab.s.r.o., Praha

Mononeuropatie na HK jsou poměrně častým problémem řešeným v neurologických ambulancích. Jejich nejčastější příčinou jsou traumata, a to buď uzavřená, kdy se uplatňuje komprese nebo trakce, nebo otevřená – řezná či tržně zhmžděná. Mezi nejčastější mononeuropatie na HK patří tzv. úžinové syndromy, kde dochází k poranění nervových struktur v anatomicky predisponovaných úžinách. Podle míry postižení nervových struktur rozlišujeme: neurapraxii – přechodná porucha nervové funkce, především myelinové pochvy bez porušení anatomické kontinuity nervu, axonotmesii – přerušování axonů se zachováním podpůrných tkání a neurotmesii – úplné přerušování nervu včetně podpůrných tkání. Pokud dojde k poranění nervu i s postižením axonů (axonotmesis, neurotmesis), dochází k degeneraci distálního pahýlu a následné regeneraci, která vychází z těla neuronu. Pro správnou reinervaci je důležitý tzv. „vodič“ – endoneurální trubice, do které z proximálního pahýlu vyrůstají novotvořené axony. Jestliže došlo k úplnému přerušování nervu včetně podpůrných tkání a nedojde-li k jeho opětovnému spojení, proximální konec se uzavírá terminálním neuronem (proliferace vaziva s dezorganizovaně vyrostlými axony). Rychlost regenerace je v optimálním případě asi 3 cm/měsíc. V přednášce jsou zmiňovány jednotlivé běžné, ale i méně časté mononeuropatie včetně jejich diferenciální diagnostiky oproti radikulopatiím.

Hereditární neuropatie se sklonem k otlakovým parézám a syndrom karpálního tunelu u dětí

Šišková D.

Dětská neurologie FTN, Praha

U dětí jsou izolované netraumatické, nezánětlivé monoparézy periferních nervů nepříliš časté. Příčinou může být tzv. hereditární neuropatie se sklonem k otlakovým parézám (Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies – HNPP, také nazývaná tomakulózní neuropatie). Jedná se o onemocnění způsobené mutací v genu *PMP22* na 17 chromozomu, resp. delecí nebo bodovou mutací a je autozomálně dominantně dědičné. Stejný gen je zodpovědný i za nemoc Charcot Marie Tooth 1. typu, od ní se však odlišuje klinickými projevy. Prvé příznaky HNPP mohou nastat již v dětském věku a je třeba na ně myslet u monoparézy periferního nervu, zvláště pokud se opakuje nebo je pozitivní rodinná anamnéza. Rovněž mononeuropatie n. medianus úžinového charak-

teru v oblasti zápěstí, tzv. syndrom karpálního tunelu je u dětí vzácný. Někdy je příčina zřejmá, například úrazová etiologie, někdy však může být prvním příznakem nebo součástí právě HNPP, ale i jiných nemocí, jako jsou mukopolysacharidózy, juvenilní revmatoidní artritida, je popsána i u juvenilního diabetu či některých syndromů s malformacemi. Součástí sdělení budou krátké kazuistiky.

Možnosti rekonstrukce funkce ruky při parese nervus medianus, ulnaris a radialis

Schmoranzová A.

Ústav chirurgie ruky a plastické chirurgie, Vysoké nad Jizerou

Přednáška ukazuje možnosti plastické rekonstrukční chirurgie při obnově pohybu ruky, zvláště pak úchopu ruky.

Poškození motorické inervace jednotlivých svalových skupin je možné nahradit přesunem jiných svalů nebo dalšími rekonstrukčními výkony, jak je ukázáno v přednášce.

Jsou vyjmenovány jednotlivé postupy, rehabilitace, dlahování a výsledky.

Ortotická pomoc při parézách dolních končetin

Marek V.

Otto Bock ČR s.r.o.

Přednáška pojednává o možnostech ortotické pomoci pro lidi s různým stupněm ochrnutí dolních končetin. Obor ortopedická protetika udělal za posledních pár let obrovský krok kupředu, což se výrazně projevilo jak ve zlepšení mobility lidí po amputacích, tak i u jedinců, kteří následkem úrazu či onemocnění ztratili sílu dolní končetiny. Cílem ortotického vybavování v oblasti paréz dolních končetin je maximálně funkční kompenzace svalového oslabení bez omezení pohybu svalstva aktivního. Pacient je tak nucen nadále používat zachovalé svalstvo při správném stereotypu chůze, a posiluje tak všechny pozitivní efekty vyplývající z časné vertikalizace a chůze. Důležitou roli při výrobě funkční ortotické pomůcky hraje individuální výroba na základě vyšetření ortotikem-protetikem a důsledné doladění v průběhu prvních zkoušek. Přednáška tedy informuje i o procesu vybavování pacienta pomůckou, místech dostupnosti v rámci České republiky a možnostech úhrady zdravotní pojišťovnou.

Kritické zpracování prodlužování femoru za posledních deset let

Poul J., Kaiser-Šrámková L., Urbášek K.

KDCHOT FN Brno

Cíle. Zpracovat výsledky prodloužení femoru za časově omezené období let 2000–2009, ze kterého je RTG dokumentace plně dostupná a většina prodloužení byla provedena fixátorem Mefisto.

Materiál a metody. Dvacet osm femorálních prodloužení u 26 pacientů, z toho u 16 dívek a 10 chlapců. Nejčastěji byl použit zevní fixátor typu Mefisto (1× Prospan, 3× Orthofix, 24× Mefisto). U 15 pacientů šlo o vrozený zkratek femoru, 5× sekundární zkratek následkem epifyseolýzy distálního femoru, 2× zkratek následkem osteomyelitidy proximálního femoru, 1× zkratek po avaskulární nekróze hlavičky femoru, 1× zkratek následkem patologické zlomeniny diafýzy femoru, 1× zkratek následkem enchondromatózy distálního femoru s destruktivní růstové ploténky, 1× přerůst kontralaterálního femoru po fraktuře. Průměrný věk na začátku prodloužení byl 11 (4–16) roků. Komplikace byly stratifikovány na mírné, závažné a kritické. Ke zpracování bylo užito řady statistických testů.

Výsledky. Průměrné celkové prodloužení stehenní kosti u všech pacientů bylo 40,2 mm (SD ± 11,1), index osteotomie (OI) 41 % (SD ± 9,8), procento prodloužení (LP) 10,9 % (SD ± 3,8), index prodloužení (LI) 14,5 dnů/cm (SD ± 3,5), index hojení (HI) 52,6 dnů/cm (SD ± 20,1), index konsolidace (CI) 93,3 dnů/cm (SD ± 40,0). Počet komplikací: mírné 11 (39,2 %) závažné a kritické 8 (28,6 %). Čtrnáct pacientů, tj. 53,8 % bylo zcela bez komplikací. Dvě současné komplikace se vyskytly u pěti pacientů (17,9 %). Byl prokázán statisticky významný rozdíl v hodnotách procenta prodloužení (LP) vzhledem k počtu komplikací ($p = 0,019$). Nebyl prokázán statisticky významný vztah mezi indexem hojení (HI) a věkem v době operace ($p = 0,836$), respektive pohlavím ($p = 0,546$) (Mann-Whitneyův test). Vztah indexu osteotomie (IO) versus index hojení (HI) byl statisticky nevýznamný ($p = 0,492$) a stejně tak i vztah typu osteotomie (oscilační nebo Gigli pilou) a výskytem komplikací ($p = 1,000$) (Fisherův exact test). Korelace indexu prodloužení (LI) a indexu hojení (HI) byla statisticky významná ($p < 0,001$).

Diskuse. Výsledky hojení prodloužení odpovídaly přibližně údajům jiných autorů z hlediska indexu hojení a indexu konsolidace. Nižší počty komplikací hlavně fraktur regenerátu mohly být dány tím, že v této studii bylo menší procento prodloužení a důsledným doléčením regenerátu včetně jeho dynamizace v období konsolidace, respektováním podmínky tří průkazně vytvořených kortik.

Závěr. Předpoklad jednoho z autorů (J.P.), že pomalejší start prodloužení ovlivní pozitivně index hojení se nenaplnil.

Postupná prodloužení končetin – jak zvolit typ fixátoru?

Chomiak, J., Dungal, P., Ošťádal M., Frydrychová M.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ortopedická klinika IPVZ a FN Na Bulovce

Úvod. Indikace k prodloužení končetin je dle našich kritérií zkrat 3 cm a více. Musí být splněna další kritéria pro prodloužení, která zahrnují celkové a lokální faktory. K tomu musí být dodrženy biologické principy prodloužení, vypracované Ilizarovem. Vystávají tedy otázky, zda může typ fixátoru ovlivnit výsledek prodloužení při zachování těchto principů a jak se máme orientovat při výběru vhodného zevního fixátoru a konečně, zda je vhodné kombinovat zevní a vnitřní fixaci.

V současné době máme na výběr několik systémů. 1. monolaterální axiální aparáty, které jsou jednodušší v montáži, komfortnější pro pacienta, ale lze jimi korigovat pouze délka a osa; 2. kruhové fixátory, jsou komplikovanější v montáži, ale jsou použitelné pro korekci osovou, rotační a translační. Jsou pro pacienta méně komfortní. Jejich stabilitu lze výrazně zvýšit doplněním šroubů fixovaných ke kruhu. 3. Poslední možností jsou tzv. prostorové fixátory, mezi něž patří Hoffmanův fixátor a Taylorův prostorový fixátor. Pomocí nich lze korigovat komplexní deformity.

Materiál a metody. Na naší klinice jsme od roku 1978 zhodnotili 344 prodloužení, a to do roku 2001 224 prodloužení a do roku 2009 120 prodloužení.

Výsledky. V souboru do roku 2001 jsme zjistili průměrně 24 % středně závažných komplikací, které si vyžádaly úpravu v celkové anestezii. Toto procento je v souladu s literárními údaji. Z porovnání indexu hojení kosti, tj. počtu dnů nutné fixace zevním fixátorem na 1 cm prodloužení kosti je vidět, že nejlepší indexy jsou u femoru, kde probíhá prodloužení v metafýze, obklopené svaly, nejhorší naopak u ulny, kde probíhá prodloužení v úzké diafýze. Zjistili jsme, že z hlediska těchto komplikací jsou oba fixátory srovnatelné. Tři čtvrtiny prodloužení se zhojily primárně bez potřeby další korekce, u 15 % došlo k osové odchylce, vyžadující korekci a u 10 % si nedostatečný svalek vyžádal osteosyntézu. Tu lze provést miniinvasivně podvlečenou dlahou krátce po sejmutí ZF nebo korekční osteotomií a zajištění IM hřebem. Jako staronové řešení se

nám osvědčuje kombinace zevního fixátoru s šetrnou intramedulární fixací elastickými hřebíky. V obou těchto případech se výrazně snížil index hojení kosti, tedy nutná délka zevní fixace, u ulny dokonce o polovinu. Hoffmanův fixátor se používá ke korekci složitých deformit, především u PFFD s nutnou stabilizací kloubů. Lze ho různě kombinovat i s Ilizarovovým aparátem a podvlečenou dlahou. Taylorův prostorový rám umožňuje velmi přesnou korekci ve všech rovinách, ale vyžaduje podrobnou znalost principů korekce, počítačového softwaru a nevýhodou je vysoká cena. Dovoluje ale korigovat i chybu v průběhu prodloužení.

Závěrem lze říci, že problémy a komplikace prodloužení jsou nadále četné, zvláště u prodloužení nad 5 cm. Snížit je lze tvorbou pevného svalku při minimální době zevní fixace. Fixátor by měl být volen s ohledem na požadovanou korekci a náročnost deformity, jinak jsou srovnatelné, ale je nutné respektovat zásady prodloužení z hlediska stability systému a biologických principů. Jako velmi vhodná se ukazuje kombinace šetrné intramedulární fixace a zevní fixace, čímž lze podstatně snížit dobu zevní fixace a tím snížit procento komplikací.

Příčiny rozdílné délky končetin a taktika terapie

Schejbalová A., Trč T.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ortopedická klinika dětí a dospělých FNM

K rozdílným délkám končetin nebo segmentů končetin může vést řada vrozených vad nebo vznikají v důsledku získaných onemocnění a traumát. Horní končetina není končetinou zátěžovou, tudíž rozdíl délek nás nenutí k absolutní korekci. Vrozené defekty končetin longitudinální, transversální, interkalární, terminální mohou vést až k extrémním rozdílům délek, z nichž některé je možné řešit pouze ortoproteticky (vrozeně zkrácený femur, vrozený defekt tibie). U FF syndromu (fibula – femur) pokud fibula zcela chybí, může být noha tříprstá a je pak nutné řešit v první fázi dezaxaci chodidla a v další době rozdílnou délku končetin. Postluxační aseptické nekrózy v oblasti kyčelních kloubů vedou obvykle ke zkratkám menšího stupně. Zde je třeba zajistit správnou centraci s pomocí pánevní osteotomie nebo acetabuloplastiky a eventuální kolodiafyzárního úhlu osteotomií proximálního femuru. Vrozená hemihypotrofie nebo i pacienti se spastickou hemiparézou mívají zkrat dolní i horní končetiny obvykle do 3 cm. Tyto difference dolních končetin je možné korigovat obuví. Zánětlivá onemocnění s postižením růstové ploténky mohou vést k dezaxacím kloubů, poruchám růstu do délky nebo úhlovým dezaxacím. Morbus Ollier, exostóza nemoc nebo fibrózní dysplazie mohou vést k osovým deviacím, a tím i relativnímu zkrácení končetiny. Relativní rozdíl délek může být způsoben i šikmým postavením pánve při strukturálních skoliózách. Správná volba terapie – konzervativní x operační, abreviace x prodloužení s následnou rehabilitací může vést k lepšímu zařazení dítěte mezi své vrstevníky.

Prolongace dlouhých kostí končetin – vývoj, volba terapie

Trč T., Schejbalová A.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ortopedická klinika dětí a dospělých FNM

Snaha o vyřešení rozdílné délky končetin vedla od začátku 20. století k řadě operačních taktik. Snahy o jednorázové prodloužení femuru i bérce jsou limitované délkou prodloužení, stimulaci růstu je možné podpořit např. zvýšeným prokrvením při zachované epifyze. Při větších rozdílech délek je v dnešní době preferovaná prodloužení dlouhou distrakcí. Začátky této taktiky prodloužení se datují do dvacátých let 20. století a jsou spojovány se jmény Puttiho a Abotta. Princip

šetrné osteotomie, stability fixace a plynulé distrakce byly zásadní pro úspěšnost této metody. Významný rozvoj plynulé distrakce a řešení významných rozdílů délek končetin je spojován se jménem prof. Ilizarova a jeho kompresně distrakčním aparátem v padesátých letech 20. století. Svrkové a rámové fixátory (Wagnerův aparát, zevní fixátory POLDI 4 a POLDI 7) umožnily řešení tříštivých otevřených zlomenin, ztrátových poranění a infikovaných paklobů i současnou korekci osových deviací. Ukazuje se, že calotaxe – tedy prodloužení kosti distrakcí hojícího se svalku – je pravděpodobně neoptimálnější metodou prodloužení kostí. Dlouhodobá aplikace zevního fixátoru, ne vždy tolerance pacientů, vyšší procento komplikací narůstající s délkou prodloužení vedla k vývoji metody prodloužení s užitím intramedulární fixace. V současné době je nejčastěji indikovaná dlouhodobá distrakce – kombinace intramedulární fixace a zevní fixace. Po dosažení distrakce je možné odstranění zevního fixátoru a současné zajištění hřebu umožňuje stabilizaci distrakčního intervalu. Nitrodřeňová fixace vede k zabránění úhlových deformit a umožňuje časnější zátěž prodloužené končetiny, což zmírňuje i diskomfort pacienta při dlouhodobé terapii.

Prolongace humeru u dětí

Ošťádal M., Chomiak J., Dungal P.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ortopedická klinika IPVZ a FN Na Bulovce

Postupné prodloužení dlouhých kostí patří mezi ty nejobtížnější procedury používané v ortopedické praxi. Jelikož jsou často spojené s relativně vysokým procentem komplikací, jako je nervově-cévní poranění, chabá tvorba regenerátu, subluxace kloubů, infekce, zlomenina nebo ohnutí regenerátu a v neposlední řadě též psychologické problémy dětských pacientů.

Vývoj operačních technik prodělal zásadní kvalitativní vývoj přispěním G. A. Ilizarova, který založil teoretické základy tvorby autoregenerátu při postupné distrakci a opracoval ucelený systém principů zevní fixace.

Náš soubor obsahuje celkem 12 pacientů (7 dívek a 5 chlapců), u kterých byla prováděna prodloužení pažní kosti v letech 1998–2008 na naší klinice.

Jelikož humerus patří mezi kosti, které jsou v celém obvodu obalené svalovou manžetou, dochází k velice dobré a rychlé tvorbě regenerátu. Můžeme proto konstatovat, že i přes výše zmíněné komplikace patří postupné prodloužení humeru mezi metody, kde lze dosáhnout velice dobrých funkčních výsledků.

Nestejná délka končetin a její ovlivnění z pohledu protetika

Krawczyk P.

Technická ortopedie Ostrava – PROTEOR spol. s r.o.

V přednášce jsou představeny způsoby hodnocení zkratků dolní končetiny z pohledu etiologie, vyšetřovacích metod a možnosti ortopedické protetiky při jejich korekci.

V první části se autor věnuje komplexnímu posouzení délky končetin z pohledu různých vyšetřovacích metod. Při vyšetření pacienta je kromě prostého přeměření končetin kladen důraz na postavení jednotlivých segmentů – tvar klenby nožní, rozložení zátěže na ploškách chodidel i případné asymetrie v rozsahu pohybu v jednotlivých kloubech dolních končetin. Jsou zmíněny nejčastější příčiny funkční prodloužení končetiny a možnosti jejich ovlivnění.

Ve druhé části sdělení jsou představeny možnosti ortopedické protetiky při korekci zkratu končetin. Při nutnosti korigovat zkrat končetiny jsou využívána různá řešení. U korekce zkratu do 1 cm využíváme nejčastěji podpatěnky nebo vkládací korekční stélky do obuvi. Při korekci zkratu do 5 cm

zajišťujeme podražení podešve standardní obuvi. V rámci takto upravené obuvi musí být zachován tzv. metatarsální val k usnadnění odvalu chodidla. Zhotovení individuální ortopedické obuvi indikujeme u zkratů končetiny nad 1,5 cm. Vyšší zkratky nad 8 cm se řeší také aplikací tzv. extenčního sandálu, přes který se zhotovuje ortopedická obuv. Při realizované korekci zkratu 8 cm a více je již indikována obuv nahrazující ortézu. U pacientů s výrazným zkratem končetiny při kongenitálních defektech jsou zhotovovány speciální ortoprotézy.

V závěru jsou představeny kazuistiky pacientů s asymetrií dolních končetin, je představen algoritmus vyšetření pacienta při běžném vyšetření v ortopedicko-protetické ambulanci s prezentací navrženého způsobu řešení.

Zkušenosti s využitím Vojtovy metody k ošetření parézy n. facialis – kazuistika pacienta

Švecová I., Machačová E.

RL – Corpus Olomouc s.r.o., Olomouc

Paréza nervus facialis patří k relativně častým neurologickým onemocněním. Ročně postihuje až 3000 obyvatel.

Toto neurologické postižení se léčí nejčastěji standardními rehabilitačními postupy, jako je analytické cvičení dle svalového testu, facilitace dle Kenny a využitím fyzikální terapie.

V našem příspěvku představujeme kazuistiku pacientky léčené reflexní terapií podle Vojty. Presentujeme naše zkušenosti a poznatky při použití Vojtovy reflexní lokomoce k ošetření parézy nervus facialis.

Periferní pareza lícního nervu z pohledu logopeda

Malíková P.

Hamzova odborná léčebna pro děti a dospělé Luže-Košumberk

V Hamzově odborné léčebně Luže-Košumberk pracují 10 let a mimo jiné se v poslední době častěji setkáváme s pacienty s parézami VII. nervu (nervus facialis). Zastoupeny jsou parézy periferní, ale také centrální. Příčinou vzniku bývají nejčastěji cévní mozkové příhody, virové záněty, tumory, opakované záněty středouší nebo jsou příčiny neznámé, tzv. Bellova paréza. Ve spolupráci s fyzioterapeuty a lékaři, kteří mají na starosti elektrostimulaci a podpůrné léky, se touto problematikou zabýváme i my logopedi.

Pacientům poskytujeme orofaciální masáže – z konceptu Bazální stimulace © masáž obličeje, míčkování malým mlihanovým míčkem, izometrické cviky (proti odporu) na procvičení mimiky dle Bohatha a také soubor cviků na procvičení celého obličeje, motoriky mluvidel a mimiky. Podpůrně provádíme i dechová cvičení, foukání do různých dechových pomůcek (př. bublání do vody, foukání na cíl ap., podporujeme tvorbu retného uzávěru a posilujeme rty i jazyk pomocí izometrických cviků jazyka se špátlí. V poslední době jsme začali používat ve spolupráci s ergoterapeuty „tapeování“ n. facialis pomocí náplastí.

V neposlední řadě se při své práci zaměřujeme i na zlepšení artikulace – převážně bilabiál P, B, M (tvořených retoret-ným uzávěrem), labiodentál V, F (tvořených retozubním uzávěrem) a sykavek obou řad (SZC, ŠŽČ), při kterých je nutné cenit zuby nebo špulit rty dopředu.

Výsledky naší práce jsou v mnoha případech uspokojivé. Sami pacienti uvádějí zlepšení polykání, mluvení a cítí se lépe i v sociálním kontaktu.

Kazuistika pacientky s parezou lícního nervu, dlouhodobé sledování

Soldánová T.

Hamzova odborná léčebna pro děti a dospělé Luže-Košumberk

V logopedické praxi probíhající v rámci rehabilitačního zařízení, se často setkáváme s pacienty s centrální či periferní obrnou lícního nervu.

Důvodem indikace logopedické terapie mohou být obtíže s artikulací, poruchy polykání, a to zejména v tzv. orální fázi, kdy se setkáváme s bukofaciálními recesy, výpadem bolusu z dutiny ústní, či výtokem tekutin a slin. Mezi další důvody patří také změna rezonance hlasu, nebo „pouze“ sociální hledisko.

V přednášce prezentujeme případovou studii pacientky s periferní obrnou lícního nervu, která absolvovala logopedickou terapii v Hamzově odborné léčebně pro děti a dospělé Luže-Košumberku v letech 2007–2010.

Kromě tradičních logopedických postupů, které byly zaměřeny především na úpravu artikulace, byly v terapii využity také prvky orofaciální stimulace (např. Bazální stimulace©), izometrická a izotonická cvičení apod.

Nedílnou součástí rehabilitace byla dále spolupráce s dalšími členy týmu (fyzioterapeut, ergoterapeut, ošetrovatelský personál) a motivace pacientky.

Možnosti využití hipoterapie v léčbě neuromuskulárních poruch

Smíšková Š., Matek P.

Spirála s.r.o., Jablonec nad Nisou

Hiporehabilitace je stále častěji skloňovaný termín v kruzích odborných i laických. Historie této metody léčby je stará téměř jako kontakt člověka s koněm. V České republice se její „moderní“ podoba rozvíjí od roku 1991, což souvisí se založením České hiporehabilitační společnosti. Stále užívanější je také (nejen) pojem „celostní medicína“. Tento komplexní přístup k tělu a duši je právě pro metodu hiporehabilitace charakteristický.

Ve svém působení využívá metoda netradičního a podnětného prostředí kolem koní, emoční aktivitu jedince v souvislosti s reakcí na kontakt s koněm a v neposlední řadě přenos pohybových impulzů vznikajících při kroku koně na organismus jedince sedícím na jeho hřbetu. Podle převahy využití podnětů lze Hiporehabilitaci (HR) rozdělit do několika oborů. Terapii s využitím koní psychologickými prostředky (TVKPP) lze využít v psychiatrii či psychologii. Praktickým provedením je TVKPP blízká oboru hiporehabilitace, nazvaném Aktivitu s využitím koní (AVK). Realizace AVK spadá do kompetence pedagogů, speciálních pedagogů a sociálních pracovníků. Podstatou je využití specifického prostředí kolem koní k aktivizaci klienta v oblasti komunikace, spolupráce (ať už ve smyslu člověk – člověk/terapeut/kolega, či člověk – kůň), pozornosti či výuky (pracovní postupy, nové poznatky apod.). Jako příjemný, ale nezanedbatelný bonus se přidává jízda na koni, která klienta aktivizuje po fyzické stránce, je příjemným emočním zážitkem a přispívá ke zvyšování jeho fyzické kondice a zlepšování koordinačních schopností.

Dalším oborem hiporehabilitace je Hipoterapie (HT). Zde primárně využíváme k dosažení léčebného efektu pohybové impulzy, které při chůzi koně na klienta působí v oblasti koňského hřbetu. Korelaci těchto pohybových impulzů s pohybovým vzorem bipedální lokomoce lze efektivně využít v rámci komplexní fyzioterapeutické léčby. Podstatou je oslovení centrálních motorických řídicích mechanismů z periferie prostřednictvím aktivizace balančních reakcí pohybovým podnětem. Vzhledem k cyklickému charakteru impulzů a jejich realizaci na trojrozměrné úrovni máme možnost získat fyziologickou odpověď ve formě koordinační aktivity centrálního nervového systému v nejvyšších úrovních vzniku a řízení po-

hybu. Tato odpověď – je stejně jako výchozí impulzy – cyklická a realizována ve třech rovinách prostoru.

Pro úspěšné terapeutické působení musí být splněno několik podmínek. Zdroj cyklických pohybových impulzů (v našem případě kůň) musí poskytovat kvalitní a fyziologický základ pro celou terapii – zdravý pohyb. Klient přijímá tyto podněty v poloze, odpovídající jeho zralosti centrálního nervového systému a stupni vertikalizace. Doba působení je přiměřeně přizpůsobena jeho vytrvalostním a silovým schopnostem. Nelze pracovat přes svalovou únavu, neboť zpracování podnětů po překonání hranice by směřovalo k reakci v rámci patologického pohybového vzoru. Je třeba správně volit frekvenci impulzů (rychlost kroku koně) tak, aby splynul pohyb koně i klienta (překrytím těžiště), a ti se tak „prolnuli v jednu společně se pohybující bytost“ (Goethe).

Z uvedeného vyplývá, že realizace terapie klade vysoké nároky na výcvik koně i vzdělání a praxi terapeuta. Bezpečnost klienta musí být zajištěna terapeutem a v případě dětských klientů či klientů se závažným zdravotním znevýhodněním i asistentem terapeuta (jistí klienta na druhé straně koně). Chov a výcvik koně pro hipoterapii je taktéž náročnou záležitostí. Realizace terapie „pod širým nebem“ dokáže připravit nejedno překvapení (rozmary počasí, rušivé vlivy). Podbízí se tedy myšlenka náhrady koně mechanickým zdrojem pohybových podnětů a přesunem celé terapie do vyhřátých interiérů. I to už zde bylo, mechanický kůň ovšem zrezivěl a zmizel v propadlišti dějin. Jeho použitím bychom přišli o nikoliv nepodstatnou složku terapeutického působení, kterou je pozitivní ladění organismu klienta – kladná spolupráce limbického systému. Ta je zajištěna atraktivní pohybovou aktivitou, realizovanou mimo nemocniční prostředí, bezprostředním kontaktem se zvířetem, okolní přírodou. Z dlouholeté praxe mohu tento terapeutický efekt plně potvrdit.

Ve vztahu k paréze brachiálního plexu, parézám periferních nervů i rozdílné délce dolních končetin lze působení hipoterapie krátce shrnout v následujícím odstavci. Podstatou těchto chorob jsou změny v propojení výkonného orgánu na periferii a řídicího koordinačního centra. Výsledkem jsou změny v zařazení postižených segmentů do tělesného schématu, svalová atrofie, poruchy tonu a narušení pohybových řetězců. Při pohybové stimulaci v hipoterapii dochází k přímému oslovení centrálního nervového systému v rámci fyziologického vzoru pro bipedální lokomoci. Díky cyklickému opakování základního stimulu a jeho realizaci v prostoru dochází k normalizaci tonusových poměrů, aktivaci hlubokého stabilizačního systému, rytmizaci fyziologických funkcí. Následně tedy může dojít k aktivaci svalových řetězců, které nejsou v důsledku onemocnění do globálního pohybu zapojeny. Klient na základě stimulace prožívá a jeho CNS produkuje a reguluje globální

vzor bipedální lokomoce. Výsledek se projevuje ve změnách tonu, dozívajících i několik dní po terapii, úpravě tělesných funkcí (peristaltika, prohloubení dechu), zvyšování trénovanosti kardiovaskulárního systému šetrnou zátěží a neposlední řadě postupem v psychomotorickém vývoji (nástup nových pohybových vzorů).

Z dlouholeté praxe vyplývá, že ideální efekt hipoterapie získáme pouze při dodržení jistých zásad. Hipoterapie je vždy součástí komplexní fyzioterapeutické péče. Frekvence aplikací nesmí klesnout pod dvě terapeutické jednotky týdně. Ideální je vložení intenzivní terapie (jedna až dvě terapeutické jednotky denně po dobu nejméně 5 dnů) na každý tříměsíční cyklus ambulantní léčby. Zásadou nejpodstatnější je realizace hipoterapie zkušeným odborníkem se speciálním vzděláním pro tuto činnost. Při dodržení těchto pravidel se totiž nejedná o „vožení na koni“, ale o kvalitní a důslednou formu neurofyziologické stimulace na vysoké úrovni.

Dovolte mi nyní vložit část rozhovoru, který mi poskytl na téma Hipoterapie Doc. MUDr. František Véle, CSc. na 8. konferenci o hiporehabilitaci (Brno 2009):

„Řeč je někdy problém, protože intelektuální úroveň terapeuta a pacienta nemusí být stejná, to znamená, že to, co si myslí terapeut, pacient nemusí pochopit, což je velmi časté. U hipoterapie není potřeba vůbec žádné diskuze, vyjma instrukcí jak se má klient na koni držet apod. Vše vyplyne z pohybu koně a klientovy reakce na něj. Člověk bude reagovat podvědomě, automaticky. Vytvoří se vzájemný vztah k těmto pohybům. To je přirozené vedení, reakce na pohyb koně, terapie prostřednictvím koně přirozeným způsobem. Vše se odehrává prostřednictvím řeči těla, nikoliv přes řeč mluvenou. Není potřeba nic tlumočit. To nepotřebujete. Cíťte, co se tam děje. Přirozeně vyvažujete, protože vše vnímáte podvědomě. A to je právě to nejlepší, protože máte přirozený vztah ke zvířeti a k jeho pohybu. To je otázka adaptace. Když klient je schopen adaptace, tak se to naučí velmi brzy. Aby to v něm však zůstalo, musí při terapii mít příjemný zážitek. Pokud nemá emoční zážitek, když je to otravný, tak to odejde z mysli. Tak to tam dlouho nevydrží.“

Na základě výše uvedených informací lze říci, že kvalitně realizovaná hipoterapie, vedená vzdělaným a specializovaným odborníkem má opodstatněné místo v terapii neuromuskulárních poruch. Postavení hiporehabilitace a možnosti kontroly její kvalitní realizace však nejsou v České republice uspokojivé. K nastavení kontrolních mechanismů je třeba legalizovat metodu jako odbornou a léčebnou a na základě toho svěřit její realizaci pouze do rukou odborníků. Pokud k propagaci této metody na její cestě za odborným uznáním přispěje tento abstrakt, budeme tomuto cíli opět o krok blíží.

Problémy s impakt faktorem

Tendence znovu a znovu zpříšňovat kritéria nejenom pro habilitace a jmenovací profesorské řízení, ale v poslední době dokonce i pro postgraduální doktorské studium mne nutí formulovat úvahy, které nejsou pouze

pro soudní lékařství nejenom nesplnitelná, ale naprosto likvidační. Pro názornost přikládám tabulku s výpisem všech časopisů s IF, které se týkají humánní forenzní medicínské problematiky (tab. 1). Je jich celkem 6!!!

Tab. 1. Časopisy s IF, které se týkají problematiky humánní forenzní medicíny

Název časopisu	ISSN	IF
American Journal of Forensic Medicine and Pathology	0195-7910	0.713
Forensic Science International	0379-0738	2.104
International Journal of Legal Medicine	0937-9827	2.793
Journal of Forensic Sciences	0022-1198	1.524
Medicine Science and the Law	0025-8024	0.523
Romanian Journal of Legal Medicine	1221-8618	0.105

mými úvahami subjektivními, ale bohužel zcela objektivní realitou. Když se objevily, a v některých oborech dokonce už začaly praktikovat názory o nezbytnosti publikace v časopise s IF i pro uchazeče o titul PhD., chápal jsem to tak, že se jedná zřejmě o specializace, ve kterých to asi není až tak velký problém. Nevím, nepátral jsem po tom. Ale návrhy generalizovat tuto podmínku pro obory zcela všechny již vyžaduje se nad tím zamyslet. Tendence soustavného a průběžného přitvrzování kritérií, nejčastěji odůvodňované daleko dokonalejším jazykovým vybavením včetně možností zahraniční praxe pro uchazeče, která byla pro nás starší dříve naprosto nepředstavitelná, jsou tendencemi velice módními a pro povrchního a věci neznalého pozorovatele, hlavně „dobře vypadajícími“. Cožpak ale nikoho z takových reformátorů doposud napadlo, že takto nelze postupovat donekonečna? Že pokud se hranice náročnosti překročí, nemůže být výsledný efekt jiný než negativní? I když si na druhé straně opravdu v žádném případě nemyslím, že pravdu mají mladí lékaři, kteří někdy tyto tendence nazývají efektem „*přibouchnutí vrat*“. Rozeberme si ale situaci v našem oboru – soudním lékařství, kterou samozřejmě důvěrně znám. Předem bych chtěl zdůraznit, že jsem považoval za samozřejmost pro absolvování PhD. studia, alespoň dvě publikace, kde alespoň v jedné bude uchazeč prvním autorem, nejlépe v časopisu indexovaném v Medline – Index Medicus, ale i Biological Abstract, Chemical Abstracts, Bibliographia Medica Českoslovacca apod.), a to bylo ještě v dobách, kdy slovní spojení „první autor povinné publikace *in extenso*“ u postgraduálního studia vyvolávala zdvížení obočí. Tím chci říci, že o nějakém benigním přístupu k postgraduátům se rozhodně nikdy nedalo mluvit. Nicméně je třeba zcela otevřeně říci, že podmínka publikace v časopisu s IF je

Slovy šest časopisů na 7 000 000 000 lidí na této zeměkouli, i když chápu, že nejsou všichni soudní lékaři. Jenom v České republice je deset soudních lékařství, které se pyšní názvem ústav. Jednoduchými kupeckými počty zjistíme, že pro standardní, ale v současných podmínkách naprosto imaginární situaci, kdy v čele ústavu stojí profesor (minimálně 10 publikací s IF) a jeho zástupce je docent (minimálně 3 publikace), by bylo zapotřebí 130 publikací. A kde potom máme ostatní chytré, talentované lékaře a toxikology, kteří sice nehodlají být přednostové a zástupci, ale jejichž vědecká práce, mnohdy natolik kvalitní, že je v praxi okamžitě využívána, by zasluhovala nějakého ocenění? Jistě, pro splnění kritérií existuje možnost publikovat v jiných časopisech, které IF mají a které nejsou zacíleny specificky forenzně. Nicméně mi to připadá poněkud nečestné tlačit se někam, kam až tak úplně nepatřím. A nejenom z toho důvodu, že pokud časopis přijme soudně lékařskou práci, která se nějak, většinou zcela okrajově, dotýká zaměřený toho kterého časopisu, automaticky to pro autora z vlastního oboru znamená, že vypadla publikace jeho. A zda je opravdu o tolik méně kvalitní, je otázkou více než subjektivní. A další vtíravá úvaha. Je publikace přijatá do amerického časopisu vždy zárukou špičkové kvality? Kdo jenom někdy prolistoval odbornou literaturu, tak velmi dobře ví, o čem mluvím. Příklad z praxe jak se do časopisu s IF (ne)dostat:

Před mnoha a mnoha lety jsem nabídl k publikaci článek do jistého nejmenovaného časopisu v USA. Samozřejmě, že jsem byl přesvědčen, že jeho kvalita je nejméně na Nobelovu cenu. Protože se ale již v té době začalo proslýchat leccos o důvodech odmítnutí nabízených rukopisů, a já jsem zrovna přednášel na Ústavu patologie a soudního lékařství Univerzity of Malta, nechal jsem si text zkontrolovat kolegou – kamarádem, který v té době, snad již ně-

kolik desítek let na Maltě jako patolog pracoval. Tedy angličtina, se pro něj již stala druhým mateřským jazykem. Projeli jsme spolu text, on něco opravil, ale protože znal poměry, řekl: „Mám dobrého kamaráda, je to rodilý Brit, profesor anglického jazyka na Univerzitě v Oxfordu, pošleme mu to. Pro jistotu.“ Tento odborník bez diskuze nejpovolnější (kdo jiný by měl angličtinu znát lépe, že?), tam ještě na několika místech uspořádal slovosled, interpunkce a jiné details, které já v angličtině nikdy nepochopím, a práce putovala do Ameriky. No a odmítavý dopis, bez jakýchkoliv recenzí (!!!), začínal větou: „Your English is very poor!“

Ale protože situace začíná být pro náš obor více než vážná, dost žertovná a vraťme se k hledání nějaké cesty. Nikdo to totiž nijak zvlášť neřeší, ale uvědomme si, že soudní lékařství se řítí do záhuby zakončené ztrátou statutu vysokoškolských ústavů. Podle definice je ústav (klinika) zdravotnické zařízení při lékařské fakultě sloužící výzkumným a vzdělávacím účelům, které vede vysokoškolský profesor, a pokud není, ve výjimečném případě může i docent. V celé České republice je deset soudních lékařství, které se nazývají ústavy. Z těchto deseti ústavů mají dva v čele profesory, jeden reálně a druhý téměř v důchodovém věku. Další dva vedou docenti, z nichž jeden je taktéž v důchodovém věku. A ostatní? Jsou i takové, jejichž přednosta dokonce není ani PhD. nebo CSc. Ostatně na Slovensku je profesor v činné službě jeden jediný. A tuto situaci chceme řešit nekritickou glorifikací těch několika impaktovaných časopisů, na jejichž počet je i počet prstů na rukou vysoké číslo? To přece nelze!!! Pokud se nechceme držet hesla: „*Po nás potopa!*“, nezbyvá nám, než to chápat a hlavně něco s tím již konečně dělat. Co odpovědět mladému lékaři na otázku, jak po promoci pokračovat dál, když akademická cesta se stále víc a víc uzavírá. Myslím si, že je velmi nebezpečné dělat z IF kouzelné zaklínaadlo. Přitom řešení je velmi prosté. Nikoliv zmírnit podmínky. Naopak, podmínky k získání vědecko-pedagogické hodnosti či titulu musí být více než tvrdé. Tvrdé, ale splnitelné. Máš publikaci v časopisu s IF? Výborně. Nemáš? Tak ji nahradíš 3 (nebo 5?) publikacemi v časopise indexovaném. A polovina z nich bude v angličtině. A v polovině z nich budeš prvním autorem. A pokud by to nestačilo, abys prokázal, že práci umíš napsat opravdu sám bez cizí pomoci, tak musíš mít alespoň jednu jako monoautor. Toto všechno jsou kritéria, která splnitelná jsou, a nikdo o nich nemůže říct, že jsou nějaká benevolentní. Jsem přesvědčen, že pokud budou mít mladí (nejenom) soudní lékaři před sebou perspektivu, že za 10–20 let poctivě práce plně opravdového odříkání, bude na jejich vizitce vidět nějaký výsledek, mnozí z nich rá-

di tuto strastiplnou cestu podstoupí. Pokud ovšem jsem absolvent a vidím před sebou již „a priori“ neřešitelnou situaci, tak proč bych měl plýtvat energií svého rychle mizejícího mládí. Zvláště v době, kdy se tituly snad už ani nepoužívají.

A naprosto neobstojí argument: „*Nemáte soudně lékařské publikace v časopisech s IF? Podívejte se, kolik jich mají třeba na klinice XY!*“ Takovou logiku neuznávám. Ano, naprosto bych akceptoval výtku typu: „*Nemáte v Brně dostatek publikací? Podívejte, kolik jich mají na soudním lékařství v Praze (Olmouci, Plzni, Hradci . . .)*“. Proti tomu by se samozřejmě nedalo nic říct, protože by bylo naprosto evidentní, že chyba je na mojí straně. Naštěstí se v současné době kritéria liší alespoň pro teoretické a pro klinické obory. Měla by se ale lišit i podle možností jednotlivých specializací. A možná, že by bylo vůbec nejlepší, kdyby byla pro jeden obor kritéria stejná na všech univerzitách v České republice. Do jisté míry by se tímto anuloval nepřijemný fakt, že někde je absolvování, či obhajoba považována za „průchodnější“ než jinde.

Prosil bych proto, aby vědecké rady, oborové rady, vedení fakult, ministerké akreditační komise atd., už konečně začaly pohlížet na každý obor spe-

cificky podle jeho možností. Aby se negeneralizovalo. Proč se nikdy nikdo nezeptá na názor třeba odborných společností? Proč se mají mladí adeпти snažit několik let mermomocí prosadit do časopisu s IF, které nejsou nafukovací do nekonečna. Vždyť představme si, že podobná kritéria zavedou Čiňané. Samozřejmě, je to čest, pokud mi ve světovém periodiku otisknou článek, ale kvalitní práce, napsaná v dobré angličtině, publikovaná v časopisu, který jako recenzovaný je indexován v Medline, přece nemůže nést punc méněcennosti! A když jsem mladý autor a když už jsem jednou v sobě našel tu sílu a napsal článek, snad nebude ten článek lepší jenom proto, že ho potřebuji dostat do impaktovaného časopisu. Přece nedopustíme, aby vývoj pokračoval stále tímto katastrofálním směrem. Nikdy jsem nebyl a snad ani nebudu zastáncem nějaké neviditelné ruky trhu, ale praxe sama ukázala, kde je pravda. Zkusme si načrtnout krizový scénář. Zjistíme tím, že zanedlouho zcela bude jistě situace vypadat takto, protože ona již tak v podstatě vypadá. Staří profesori vymřou, noví nejsou – a není naděje, že by byli, spíše naopak (nakonec v našem oboru o habilitace z výše uvedených důvodů již nyní ne-

ní naprosto žádný zájem), obor ztratí akreditaci a nové habilitované přednosti a profesory nebude mít kdo jmenovat. Mladí si uvědomí marnost svého počínání a ústavy se změní na prostá zdravotnická oddělení, s jejichž primářem si lékařské fakulty nasmlouvají nějakou tu výuku, aby bylo studijním řádům a předpisům tak nějak učněno zadost.

A já se již nyní těším na rozhořčené reakce bojovníků, kteří jsou již „za vodou“, tedy už nemají existenční starosti a kteří nastavili kritéria naprosto bez obecné znalosti situace. Objektivně vzato, na druhé straně, abychom vyloučili možnost, že někdo z vypočítavosti a zbabělosti brojí proti adoraci IF z důvodů ulehčení vlastní osobní situace, je nemyšlitelné, aby autor tohoto článku nebyl již léta vysokoškolským profesorem.

*prof. MUDr. Miroslav Hirt, CSc.
vedoucí oborové rady soudní
lékařství LF MU, předseda České
společnosti soudního lékařství
a soudní toxikologie ČLS JEP
a zástupce vedoucího redaktora
časopisu Soudní lékařství
e-mail: hirt@med.muni.cz*

Knihy

Hartl, P., Hartlová, H. VELKÝ PSYCHOLOGICKÝ SLOVNÍK

*Praha: Portál 2010, 1. vydání, 800 s.,
1299 Kč. ISBN 978-80-7367-686-5.*

Naši lékařskou veřejnost bych rád upozornil na publikaci, která je mimořádná svým zaměřením, obsahově i zpracováním. Jedná se o zevrubný psychologický slovník, obsahující téměř dvacet tisíc (!) hesel z oblasti teoretické a aplikované psychologie a oborů, které jsou s psychologickými vědami propojené v duchu interdisciplinárního přístupu k člověku. Jde tedy nejenom o disciplíny společenské (např. sociologii), disciplíny humanitní (např. filozofii), ale i o oblasti věd neurovědních, přírodovědních, lékařských – pochopitelně s přímým vztahem k psychologii. Těžiště je samozřejmě v psychologické terminologii, která je za více než 100 let existence psychologie jako samostatného empirického oboru bohatá a různorodá. Vznik oboru psychologie bývá dáván do souvislosti se založením první experimentální psychologické laboratoře lékařem, psychologem a filozofem Wilhel-

mem Wundtem roku 1879 v Lipsku a od té doby prošly psychologické vědy zájmovou cestu provázenou někdy až bouřlivým vývojem odborného pojmosloví. Recenzovaný slovník lze považovat i jako zdařilý pokus o sjednocení české psychologické terminologie. Lékaře bych rád upozornil, že zde najdou řádově stovky hesel z oblasti lékařské psychologie, psychosomatických souvislostí, psychotherapie, psychopatologie a psychiatrie. Snahou autorů, jak sami uvádějí, je zdůraznění evropských, zvláště pak francouzských, italských a německých kořenů psychiatrické terminologie.

Pokud jde o výběr a zpracování hesel, tak odpovídá odbornému zaměření autorů – manželů Hartlových – a tomu, že slovníkem se systematicky zabývají po desetiletí. Slovník je jejich celoživotním dílem. Doc. PhDr. Pavel Hartl, CSc. je psycholog a pedagog, PhDr. Helena Hartlová vystudovala andragogiku a pracovala jako redaktorka a překladatelka. Je nutné upozornit, že na cizojazyčných publikacích obdobného typu pracují desítky osob, v našem případě (a při oddanosti věci) postačily osoby dvě – a o výjimečné kvalitě výsledků jejich díla není pochyb.

V psychologickém slovníku se setkáváme s hesly, která mají pochopitelně různou úroveň zobecnění i původ, proto je zde (vedle jejich anglického překladu) poukazováno i k dalším souvislostem a provázanostem s jinými hesly. Pro čtenáře je důležité, že vše je řádně vysvětleno a zcela srozumitelně napsáno, užitečná jsou i biografická hesla více než dvou tisíc významných našich i zahraničních psychologů a odborníků příbuzných oborů. Prakticky použitelný (zvláště pro čtenáře a překladatele odborné literatury z angličtiny) je i anglicko-český terminologický slovník obsahující téměř 3000 výrazů. A abych nezapomněl, recenzované dílo je ilustrováno kresbami Karla Nepraše, jehož kresby jsou milé a úsměvné.

Velký psychologický slovník je podle mého názoru nejen počinem odborným, nýbrž i všeobecně kulturním, neboť přispívá ke vzdělanosti. Proto jej vřele doporučuji k pozornosti naší lékařské veřejnosti.

*prof. PhDr. Jan Vymětal
ÚHSL 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2*

15. hradecké gastroenterologické a hepatologické dny

Hradec Králové, 11. a 12. března 2011

V Hradci Králové 11.–12. března 2011 proběhly jubilejní 15. hradecké gastroenterologické a hepatologické dny. Uspořádaly je Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové. Odeznělo celkem 40 přednášek rozdělených do 8 bloků. Odborný program velmi pestrý, kvalitní a zajímavý, následující krátká zpráva upozorní alespoň na některá sdělení.

Přednášku state-of-the-art přednesl P. Dítě (Brno). Tématem byla IgG4 cholangitida. Tuto novou jednotku ukázal prof. Dítě v kontextu autoimunitní pankreatitidy a primární sklerozující cholangitidy. Upozornil na možné četné extrabilární projevy onemocnění.

Tradičně atraktivní byla sekce idiopatických střevních zánětů. M. Lukáš (Praha) představil výsledky vlastní sestavy 83 léčebných kúr u 78 nemocných s Crohnovou chorobou léčebných v letech 2007–2010. Po mediánu 18 měsíců sledování byla setvalá odpověď pozorována v 64% případů. Koncentrace infliximabu > 3 µg/ml a konkomitantní léčba azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem byly hlavními prediktory setvalé odpovědi. D. Kohoutová (Hradec Králové) představila výsledky vlastní prospektivní studie vyšetření anti-porinových protilátek (anti-outer membrane protein C antibodies). Tyto protilátky jsou namířeny proti proteinům (porinům) obsažených ve vnější membráně bakterie *Escherichia coli*. V sestavě 157 nemocných byla pozitivita zjištěna u 60 % osob s Crohnovou chorobou, 62 % ulcerózní kolitidou a překvapivě u 83 % pacientů s karcinomem tračnicku (u kontrolních zdravých osob byly protilátky pozitivní v 18 %). T. Douda (Hradec Králové) ve své přednášce připomněl, že kloubní postižení je nejčastějším extraintestinálním projevem idiopatických střevních zánětů, postihujících až 1/3 nemocných. M. Kopáčková (Hradec Králové) představila využití dvojbalonové enteroskopie k endoskopické léčbě stenóz tenkého střeva. Z vlastní sestavy 212 dvojbalonových enteroskopií bylo pro subileózní stav tenkého střeva vyšetřeno 23 nemocných. Polovina pacientů měla stenózy vhodné k endoskopické terapii (bylo provedeno 41 dilatací 20 stenóz). U žádného z nemocných nedošlo léčbě k recidivě subileózního stavu.

Mimořádný ohlas mělo vystoupení P. Suchardy (Praha). Obezita představuje jeden z největších současných zdravotních problémů lidstva. P. Sucharda upozornil na nové poznatky v patogenezi obezity (zejména role inkretinů GLP-I a GIP nebo grelinu). Vedle antiobezitik (orlistat) jsou nyní k dispozici nová antidiabetika, jejichž vliv na tělesnou hmotnost je neutrální (gliptiny), nebo hmotnost dokonce redukuje (analogy LGP-I). P. Sucharda dále rekapituloval současné možnosti bariatrické chirurgie a hormonální aspekty těchto výkonů.

Velmi zajímavý blok byl věnován extra-efozageálním projevům refluxní choroby jícnu. Nejprve nabídl pohled praktického lékaře na tuto problematiku B. Seifert (Praha), poté otorinolaryngolog K. Zeleník z pracoviště doc. Komínka (Ostrava) a nakonec gastroenterolog J. Dolina (Brno). Pro otorinolaryngologa je nejdůležitější 24hodinová dvoukanálová pH metrie (kdy proximální senzor je umístěn nad úroveň horního jícnového svěrače). Gastroenterolog za optimální považuje 24hodinovou multikanálovou impedanci jícnu a pH-metrie (umožňující rozpoznat slabě kyselý nebo slabě alkalický patologický reflux).

J. Špičák (Praha) referoval o výsledcích prospektivní studie 3401 konsekutivních koloskopií provedených ve čtyřech

centrech České republiky v letech 2009–2010. Rozsáhlý materiál analyzoval mimo jiné i biologickou povahu zachycených patologických nálezů. Jeden ze závěrů studie doporučuje snížit hranice screeningu pod 50 let věku. O. Urban (Ostrava) představil vlastní sestavu endoskopické submukózní disekce (ESD) v kolon, metodu v České republice dosud zcela výjimečnou. Jednalo se o pacienty s adenomy s vysokým stupněm dysplazie a jeden nemocný měl karcinoid. Většinu lézí se podařilo snést *en bloc* bez komplikací. ESD se jeví vhodná především u lézí typu LST-NG, lézí s jizvou po předchozí léčbě a při podezření na povrchovou submukózní invazi. I. Tachecí (Hradec Králové) přiblížil posluchačům pilovité léze tračnicku (serrated lesions). Ty jsou definovány histopatologicky přítomností pilovitého uspořádání epitelu proximálních částí krypt (důsledek poruchy apoptózy a migrace buněk z báze krypt na jejich povrch). Tyto léze tvoří výrazně heterogenní skupinu po stránce morfoloické, molekulárně genetické a především klinické (rozdílné riziko karcinogeneze). V současné době skupina pilovitých lézí zahrnuje hyperplastické polypy, pilovité adenomy, sesilní pilovité léze a smíšené léze. Pilovité léze jsou podkladem pro vznik až 20 % pravostřanných adenokarcinomů tračnicku. Riziko maligní transformace je spojeno především s výskytem pilovitých adenomů, sesilních pilovitých lézí a synchronních adenomů. P. Vítek (Frýdek-Místek) předložil praktická doporučení, jak postupovat, najdeme-li v endoskopickém resekátu invazivní kolorektální karcinom. Takovýto nález musí vést endoskopistu ke kompletní evaluaci histologických a endoskopických parametrů léze, osobního rizika nemocného a případného operačního rizika. Ve většině případů je dostatečná endoskopická resekce, případně doplněná lokálními ablačními technikami a následným sledováním. Chirurgická resekce zůstává volbou pro nemocné s nízkým operačním rizikem a nepříznivými histologickými a endoskopickými charakteristikami léze.

S. Rejchrt (Hradec Králové) seznámil posluchače s vlastními zkušenostmi s ERCP dvojbalonovou technikou u pacientů se změněnou anatomii horní části gastrointestinálního traktu, především s rekonstrukčními výkony typu Roux-en-Y. K vyšetření je možno použít dvojbalonový enteroskop nebo dvojbalonový koloskop. Při DBE-ERCP lze provádět papilotomie, extrahovat biliární konkrementy, dilatovat stenózy hepatico-jejuno-anastomózy či žlučových cest a drénovat žlučové cesty. J. Černocho (Prostějov) ve své přednášce představil vlastní 20leté zkušenosti s endoskopickou léčbou obtížné hepatikolitiázy, zejména pak pomocí perkutánní cholangioskopie. D. Zimandlová (Hradec Králové) v další z přednášek endoskopického bloku rekapitulovala možné komplikace perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG). Redukci komplikací ovlivňuje řada faktorů: je třeba respektovat indikace a kontraindikace výkonu, PEG technicky správně provést (antibiotická profylaxe je samozřejmostí), je třeba dbát o správnou ošetrovatelskou péči o kanylu PEG a o ránu. J. Cyraný (Hradec Králové) na předchozí přednášku navázal vlastní analýzou syndromu zanořeného disku (BBS – buried bumper syndrome). Z celkového počtu 1084 zavedených PEG v posledních 10 letech na pracovišti autora byl BBS diagnostikován ve 20 případech (u 18 pacientů). J. Cyraný ukázal různé možnosti endoskopické léčby (včetně využití kanulotomu ve vhodných případech). Pacientům i ošetrojícímu personálu musí být poskytnuty informace k prevenci této kom-

plikace (především vyvarování se přílišného tlaku mezi vnitřním diskem a zevním fixačním terčem; pravidelné rotace kanylou PEG a 1-2 týdny). I. Kajzlříková (Frýdek-Místek) analyzovala desetileté výsledky vlastního pracoviště s 663 PEG, z toho u 127 (19 %) u nemocných s nádory hlavy a krku. Novým a prakticky důležitým je doporučení autorky k provádění standardní chromoendoskopie jícnu Lugolovým roztokem, protože riziko synchronních neoplazií jícnu je u nemocných s nádory hlavy a krku zvýšené.

Symposium Pracovní skupiny pro portální hypertenzi České hepatologické společnosti ČLS JEP zahájil přednáškou J. Šperl (Praha). Rekapituloval různé klasifikace varixů spojených s portální hypertenzí. T. Fejfar (Hradec Králové) informoval o aktualizovaných doporučených postupech při krvácení při portální hypertenzi. R. Brůha (Praha) posluchačům ve své přednášce připomněl, že výše portální hypertenze je prognostickým faktorem dekompenzace cirhózy, krvácení z jícnových varixů i samotné mortality pacientů s cirhózou. V. Šafka (Hradec Králové) ukázal, jak složitá a komplexní je patofyziologie krvácivých komplikací portální hypertenze. P. Hůlek (Hradec Králové) představil Danišův stent coby záchrannou možnost terapie závažného krvácení z jícnových varixů. Jedná se o kovový potažený samoexpandibilní stent (SX-Ella Danis stent, výrobcem je Ella-CS, Hradec Králové). J. Lata (Ostrava) rekapituloval současné možnosti terapie ascitu, od režimových opatření, přes farmakoterapii až k velkoobjemové paracentéze (zajištěné terlipresinem nebo albuminem) a některé metody experimentální. Slibná se zdála být akvaretika (antagonisté antidiuretického hormonu vaptany), většího uplatnění se však dosud nedočkala. U refrakterního ascitu je třeba diferenciatně diagnosticky vždy vyloučit spon-tánní bakteriální peritonitidu. TIPS, zavedený z důvodu ascitu, tvoří 15–30 % celkových indikací. J. Lata (Ostrava) ve své druhé přednášce ukázal, jak složitá je problematika jaterní fibrogenese, omezené testy časně diagnostiky a málo účinné

možnosti terapie. Zdá se, že pokrokem v neinvazivní laboratorní diagnostice fibrogenese by mohlo být vyšetření keratinů a keratinových fragmentů (cytoplazmatická intermediární filamenta hepatocytů, keratiny hepatobiliárních duktálních buněk).

V sekci varií dále informoval A. Houska z pracoviště prof. Zavorala (Praha) o výsledcích studie eozinofilní ezofagitidy. V průběhu půlročního intervalu autoři z 514 endoskopicky vyšetřených pacientů (a 3384 biopsií) diagnostikovali eozinofilní esofagitidu ve 20 případech. Typická symptomatologie (dysfagie, uvíznutí sousta) byla v 90 %, charakteristická endoskopie v 70 %, refluxní obtíže v 60 % a alergická anamnéza v 50 % případů. V léčbě se uplatňují inhibitory protonové pumpy, topické nebo systémové kortikosteroidy, nově se zkouší inhibitory leukotrienu (montelukast) a monoklonální protilátky proti interleukinu 5 (mepolizumab). R. Repák (Hradec Králové) rekapituloval problematiku gastrointestinálních stromálních tumorů (GIST). GIST je třeba vždy považovat za potenciálně maligní, hlavními kritérii jsou velikost nádoru (> 5 cm) a počet mitóz (> 5 mitóz na 50 zorných polí při velkém zvětšení). Endoskopická ultrasonografie umožňuje posoudit tzv. morfologické známky potenciální malignity (velikost nad 3 cm, nepravidelné okraje, nehomogenita – hyperechogenní okrsky, cystické porce a nekrotizace, lymfadenopatie). GIST středního a vyššího rizika je indikován k chirurgické terapii. U inoperabilních a/nebo metastazujících nádorů se v onkologické léčbě používá imatinib (první linie) nebo sunitinib (druhá linie).

Ohlédnutí za letošními Hradeckými gastroenterologickými a hepatologickými dny je snad možné ukončit pozváním na ty příští, které se v Hradci Králové uskuteční v březnu 2012.

prof. MUDr. Jan Bureš
2. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové
e-mail: bureš@lfhk.cuni.cz

Konference Human Genome Meeting 2011

Dubaj, 13. až 17. března 2011

Mezi největší konference zabývající se lidským genomem, patří HUMAN GENOME MEETING, která se letošního jara konala v Dubaji – HGM 2011. Konference probíhala v místním Výstavním centru ve dnech 13. až 17. března a byla organizována společnostmi HUGO a PANARAB. Byla naplněna především přednáškami o výsledcích založených na použití sekvenačních strojů nové generace, počínaje jejich nejruznějšími typy a schopnostmi a službami, které na jejich základě rozvíjejí instituce takovými stroji vybavené.

Ukázala, že v současnosti disponuje největším počtem zařízení tohoto typu Čína s 5000 zaměstnanci v 154 institucích. Největším výrobcem sekvenačních strojů ve světě je zřejmě firma Illumina s nabídkou 5 typů od největších (nejvýkonnějších), jako jsou např. HiSeq 2000, po nejkompaktnější Hi-ScanSQ až po nejmenší MiSeq vhodné zvláště pro menší laboratoře. Řada institucí se však vybavila větším počtem strojů a od různých výrobců, aby vyvážila případné nedostatky jednotlivých typů, které pochopitelně jejich výrobci nezdůrazňují. Nejčastější kombinací bývají stroje od firmy Illumina a Applied Biosystem (Solid). Známým problémem některých strojů bývá například zbytečně velká spotřeba chemikálií, obtíže při odečítání homopolymerních sekvencí atd. Některé firmy také dodávají dalších potřebných zařízení např. emulzifikátor, amplifikátor či obohacovač, případně počítačové vybavení účtují zvláště, což navyšuje celkovou cenu přístroje. Podstat-

nou měrou také ovlivňuje užžitnou hodnotu přístroje vedle citlivosti, tj. schopnosti identifikovat i „příměs“ (vzácné alely SNP) i jeho „rychlost“, která ovšem v našem domácím prostředí nehraje velkou roli. Konference také naznačila odpovědi na otázku EKONOMICKÉ STRÁNKY SEKVENOVÁNÍ související s vysokými investičními náklady a rychlému zastarávání těchto strojů, kdy dnes již začínáme mluvit o jejich nastupující čtvrté generaci. Proto vznikají instituce, které jsou schopny ekonomicky využít i více strojů, které se svými vlastnostmi nejen doplňují, ale mohou pracovat prakticky nepřetržitě. Takové instituce existují obvykle na obchodní bázi – pracují na zakázku – své služby prodávají. Jsou z hlediska ekonomičnosti mnohem výhodnější než malé laboratoře s jedním strojem, neboť soustředěním strojového vybavení – jeho téměř nepřetržitým provozem a dostatkem zkušeného personálu (bioinformatici) mohou nabízet velmi kvalitní a cenově přijatelné služby. Nicméně i ve vědě vládne marketing. Vedle již zavedených firem Illumina, Applied Biosystem, Life Technologies, Roche, se objevují stále nové, často s vlastní technologií, některé nabízejí výhradně služby – Complete Genomics (<http://www.completegenomics.com/services/complete-sequencing/>).

I když i další přednášky se v mnoha případech opíraly o použití těchto nových technologií bylo mezi nimi několik takových, které byly zajímavé svým přístupem a upozornily na

problematiku, kterou nastolily. ČLOVĚK JAKO SUPERORGANISMUS vzniká osídlením jeho zažívacího traktu bakteriální florou, která se stává jeho součástí se kterou se navzájem ovlivňují. Rozhodujícím momentem jsou oba genomy, což platí u všech infekčních onemocnění. Pro různé infekční choroby byly identifikovány v lidském genomu lokusy, které hrají vzhledem k jejich průběhu důležitou roli, a to nejen CFH (H-faktor komplementu), který zasahuje do mnoha z nich, ale i lokusy pro některé infekce specifické (lepra, tuberkulóza, Crohnova choroba, Denque).

Významný příspěvek dávající naději na LÉČENÍ závažných, dnes stále smrtících dědičných chorob vycházel z představy vyřazení některých exonů, jejich přítomnost nedovoluje vznik ani částečně funkčního konečného produktu. Jejich odstraněním se funkce do jisté míry může obnovit. Přístup byl demonstrován na příkladu, který již dospěl ke klinickému využití, při němž metodou „EXON SKIPPING“ pomocí antisense oligonukleotidů byly úspěšně léčeni někteří pacienti s muskulární dystrofií. Autor přednášky upozornil na to, že není vyloučeno, aby princip metody byl použit i k léčení chorob s repetitivními trinukleotidovými sekvencemi, jako je např. Huntingtonova choroba, tedy tam, kde repetice leží v překládané části genu.

Značná pozornost byla na konferenci věnována řadě přednášek genetickému podkladu AUTISMU a INTELEKTUÁLNÍ DISABILITĚ. Zatím spíše naznačovaly, že příčiny mohou být velice pestré, byly zmiňovány polymorfismy typu (CNV) – copy number variability, delece s nízkou penetrancí, a epimutace, které jsou rovněž spojovány se vznikem schizofrenie. Kromě posunu některých charakteristik lidského genomu způsobeným zvětšením počtu analyzovaných individuálních genomů např. zvýšením míry variability, si všimaly i novějších poznatků o výskytu oblastí s vysokou mírou homozygotnosti (AOH).

Celkově konference ukázala na některé zvláštnosti arabských populací (severní Afrika, Arabský poloostrov), které

mají díky vysokému stupni vnitřního výběru (v některých místech dosahuje konsanguinita 60 %) vysoký výskyt recesivně dědičných chorob. Proto například v Dubaji ve Spojených arabských emirátech byl zaveden novorozenecký screening 50 genetických odchylek. Rovněž začala být nabízena předmanželská vyšetření (za úplatu) zaměřená na v oblasti nejrozšířenější dědičné a infekční choroby (www.moh.gov.ae).

V každém případě podala konference svědectví o velkém rozmachu genetického testování v asijských zemích, které jsou dnes schopny nabízet služby i mimo své teritorium (www.tcgaresearch.org – Indie, www.mgrc.com.my – Malajsie, www.geneticsinc.com – U.A.E.)

Závěrem se nelze nezmínit o úvodní přednášce Sydney Brennera, jednoho ze skupiny objevitelů informační RNA a tripletového kódování. Připomněl, že náš genom je obrazem naší minulosti a vývojových etap a zdůraznil, že díky svému „pomalému“ vývoji není adaptovaný na současný prudký rozvoj prostředí, ve kterém žijeme a které si sami vytváříme.

Kritizoval PROBABILISTICKOU MEDICÍNU, která nemá pro jedince prakticky žádný smysl, a hodí se jen pro organizátory péče na populační úrovni. Kritizoval také personalizaci medicíny (dnes modní), kde by raději kladl důraz na vztah lékaře k pacientovi a méně už na přínos genomiky. Nevím, do jaké míry zanechala jeho přednáška díky svému nadhledu žádoucí dojem v posluchačích, kteří jsou dnes spíše hladoví po informacích o technickém pokroku a většinou postrádají chuť vnímat i lidský rozměr naší činnosti.

Účast podpořena grantem MŠMT B06088.

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

XXXII. imunoanalytické dny, XI. mezinárodní konference CECHTUMA (Central European Tumor Markers) a II. workshop prediktivní, preventivní a personalizované medicíny

Karlovy Vary, 8. až 10. dubna 2011

Ve dnech 8. až 10. dubna 2011 se v Karlových Varech v hotelu Thermal konaly tři významné mezinárodní akce: XXXII. imunoanalytické dny, XI. mezinárodní konference CECHTUMA (Central European Tumor Markers), a II. workshop prediktivní, preventivní a personalizované medicíny.

Konference a workshop byly pořádány sekcí imunoanalytických metod České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP ve spolupráci s Českou endokrinologickou společností JEP, Českou společností klinické biochemie JEP, sekcí laboratorní imunologie České společnosti alergologie a klinické imunologie JEP. Spolupořadatelé konference byly i zahraniční organizace: European Group for Tumor Markers (EGTM) a European Association of predictive, preventive and personalized medicine (EPMA). Organizace konference a workshopu byly podpořeny ze zdrojů výzkumného záměru MSM 0021620819, Evropského projektu FAD 200647 a projektu EU CZ.1.07/2.3.00/09.0142 a EU CZ.1.07/2.3.00/09.0182.

Sponzory konference byly firmy vyrábějící diagnostické sou-

pravy pro imunoanalýzu a molekulární biologii. Hlavními sponzory této mezinárodní akce byly firmy Beckman a Abbott.

Záštitu nad konferencí převzali děkan Lékařské fakulty UK v Plzni, doc. MUDr. Boris Kreuzberg, CSc. a ředitelka Fakultní nemocnice Plzeň, ing. Jaroslava Kunová.

Imunoanalytické dny mají již dlouhou tradici o něco mladší je pořádání konference Cechtuma a vzhledem k loňskému úspěšnému uvedení workshopu personalizované medicíny byl tento blok znovu zařazen do programu konference.

Ideovou osou spojující všechny tři části konference byly biomarkery; imunoanalytické dny – jejich stanovení, Cechtuma – důvod jejich stanovení a workshop personalizované medicíny – individuální přístup k cílené léčbě pacienta.

Hlavními tematickými bloky v tomto roce byly: CECHTUMA - problematika nádorových markerů, Workshop personalizované medicíny, Kontrola kvality, Endokrinologie, Prenatální a neonatální screening a Snídaně v diskuzních kroužcích.

Vědecký výbor konference tradičně tvořili nejen významní čeští odborníci, ale i řada zahraničních expertů: prof. V. Barak Hadassah – Hebrew University Medical Center, Jeruzalém, prof. R. Einarsson, IDL Biotech AB, Švédsko, člen EGTM, prof. H. A. Fritsche, Health Discovery Corp, Huston, prof. O. Golubitschaja, generální sekretář EPMA, Bonn, prof. R. Klapdor, onkologické centrum Hamburk, člen výboru EGTM, prof. J. Kulpa, onkologické centrum Krakow a prof. R. Molina, univerzita Barcelona, člen EGTM a prof. O. Wolfe, Glen Rock, USA.

Vědecký výbor konference se snažil zařadit co největší počet sdělení, zejména přehledových sdělení edukativního charakteru, výsledky vlastních klinických studií i jednotlivé kazuistiky. Další formou prezentace byly názorné postery. Tradičně byl dán prostor pro prezentaci firem – k seznámení s novou přístrojovou technikou i novými diagnostickými soupravami.

S ohlasem se setkaly i diskuze u snídaňových kulatých stolů (snídaně v diskuzních kroužcích), v letošním roce zaměřené na karcinom prostaty, základy statistiky, obezitu a metabolický syndrom a druhý den kongresu na screening Downova syndromu, problematiku výzkumných projektů, jak při podávání úspěšně a interpretace nádorových biomarkerů a kazuistiky.

Úvodní přednáška konference byla přehledem nových poznatků, které byly prezentovány ve světě a České republice v onkologii. Následovaly přednášky zahraničních účastníků konference o významu nádorových markerů u nádoru slinivky břišní a plic. Závěrečná přednáška této nádorové sekce dokumentovala nepříznivý vývoj ve výskytu nádorových onemocnění v Západočeském kraji. Následující endokrinní sekce řešila aktuální problémy v endokrinní diagnostice.

Sobotní dopoledne bylo věnováno standardizaci imunanalytických metod, kontrole kvality, validace a verifikace metod, požadavkům VZP na způsobilost laboratoří. Následoval blok věnovaný personalizované medicíně, ve kterém jako hlavní přednášející vystoupila generální sekretářka EPMA (European association of predictive, preventive and personalized medicine), prof. O. Golubitschaja, která představila aktivity EPMA v oblasti personalizované medicíny, časopis EPMA, připravované akce, z nichž nejvýznamnější je EPMA – World Congress 2011, který se bude konat 15. až 18. září 2011 v Bonnu. Prof. O. Wolfe, Glen Rock, USA ve své přednášce „Personalizovaná medicína – reklamní trik nebo budoucnost?“ kriticky zhodnotila možnosti personalizované medicíny zejména v léčbě rakoviny nových onemocnění a uvedla srovnání výskytu a průběhu některých forem u různých populací pacientů v USA.

V odpoledním bloku byly představeny konkrétní příklady aplikace personalizované medicíny v kardiologii, farmakologii, endokrinologii a u Alzheimerovy choroby. Závěrečný blok byl věnován novým markerům v karcinomu prostaty a nejčastějšímu a nejzávažnějšímu gynekologickému karcinomu – karcinomu vaječníků.

Program závěrečného dne konference byl zaměřen na multiplexové metody a varia. V bloku multiplexových metod zaujala přednáška týkající se vyšetření růstových faktorů v nitrooční tekutině, které bylo využito pro volbu a monitoraci léčby degenerativních onemocnění sítnice. Závěrem byly představeny příspěvky věnované současnému stavu a perspektivám prenatalního a neonatálního screeningu v České republice.

*doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.
Health NCP, Technology Centre ASCR
Ve Struhách 27, 160 00 Praha 6
e-mail: kinkorova@tc.cz*

**Technologické centrum AV ČR ve spolupráci
s Fakultní nemocnicí v Plzni pořádá
dne 15. června 2011 od 9.30 hodin**

NÁRODNÍ INFORMAČNÍ DEN
K 6. VÝZVĚ PRIORITY HEALTH 7. RÁMCOVÉHO PROGRAMU EU
v reprezentačních prostorách Břevnovského kláštera v Praze 6, Břevnově.

Prioritou Evropské komise pro následující roky a pro přípravu 8. rámcového programu na roky 2013–2020 je problematika personalizované medicíny. Proto bude infoden zaměřen nejen na základní informace týkající se 6. výzvy, ale také na základní principy Personalizované medicíny představené zástupcem Evropské komise.

Pozvání na infoden přijal vedoucí Unit for personalized medicine DG research Health v Bruselu Patrik Kolar.

Registrace i účast je bezplatná, registrujte se na: <http://geform.tc.cz/infodenhealth11/> nejpozději do 13. června 2011 do 12.00 hodin nebo do vyčerpání kapacity přednáškového sálu. Registrace Vám bude následně potvrzena.

*doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.
Health NCP, Technology Centre ASCR*

Osobní zprávy

Profesor MUDr. František Boudík, DrSc. (1927–2011)

Dne 2. března 2011 zemřel profesor MUDr. František Boudík, DrSc., emeritní přednosta II. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Na kliniku byl přijat v roce 1961) prof. MUDr. Františkem Herlesem, DrSc.), v roce 1985 se stal univerzitním profesorem a roku 1990 předal kliniku svému nástupci – prof. MUDr. Karlu Horkému, DrSc.

Jeho padesátiletý pobyt na klinice byl charakterizován pracovitostí i obětavostí při léčení nemocných a výuce studentů i ve vědecké činnosti. Publikoval přes 200 odborných prací, z nichž velkou část v cizině. Již jako asistent se František Boudík pod vedením prof. Herlese začal zabývat výzkumně problematikou vlivu plicních chorob na funkci srdce. Studie byla přijata SZO v Ženevě a výsledky byly označovány jako „Pražská škola“ cor pulmonale. MUDr. Boudík působil v daném oboru později jako poradce při SZO v Ženevě

i jako konzultant British Medical Research Council.

Ve druhém období se doc. Boudík zabýval problematikou ICHS. Při realizaci rozsáhlého epidemiologického diagnostického a léčebného výzkumu se zasloužil o přebudování původního katetrizačního oddělení na katetrizační laboratoř umožňující moderní léčbu srdečních a cévních nemocí. Položil tím základy k současné II. interní klinice kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze.

V roce 1990 prof. Boudík zahájil třetí období své činnosti. Navrátil se ke svému dávnému zájmu o elektrické srdeční pole v obrazech srdečních map. Porovnával různé obrazy srdečních map s cílem vytvořit z nich atlas. Nálezy studoval až do posledních měsíců života. Žel, tuto práci již nestihl dokončit...

Odchodem prof. MUDr. Františka Boudíka ztratilo české školství a zdra-



votnictví významného odborníka a pedagoga i dobrého a skromného člověka.

MUDr. Jiří Kolář a spolupracovníci



V uplynulém měsíci oslavila významné životní jubileum prof. MUDr. Jany Pařízkové, DrSc. Narodila se 9. května 1931 v Praze. Po absolvování La Guardia gymnázia v Praze 7 vystudovala Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze, kde promovala v roce 1956. Již na fakultě začala jako studentka se svými prvními vědeckými pokusy, fyziologickými experimenty u laboratorních potkanů v laboratoři doc. Ladislava Krulicha ve Fyziologickém ústavu FVL UK, později v Laboratoři pro fyziologii a patofyziologii přeměny látek ČSAV pod vedením prof. Otakara Poupy. Tam se také seznámila se svým pozdějším manželem MUDr. Jiřím Pařízkem, DrSc., světově uznávaným patofyziologem, který publikoval jedinečné studie o vlivu stopo-

K životnímu jubileu prof. MUDr. Jany Pařízkové, DrSc.

vých prvků na zdraví. V letech 1956–1991 byla prof. Pařízková vědeckou pracovnící Výzkumného ústavu tělovýchovného. V roce 1991 přešla do Laboratoře funkční diagnostiky IV. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty UK. Prof. Pařízková již koncem osmdesátých let 20. století úzce spolupracovala s nově založenou Obezitologickou jednotkou (později Centrem pro diagnostiku a léčbu obezity) na IV. interně. Obětavě předávala kolegům své dlouholeté zkušenosti se zaváděním antropometrických metod a rovněž přispěla svými radami k vybudování hydrodenzitometrie na Obezitologické jednotce. Od roku 1997 je její činnost již plně spjata s Centrem pro diagnostiku a léčbu obezity, do roku 2002 v rámci III. interní kliniky 1. LF UK a VFN a od roku 2002 v rámci Endokrinologického ústavu v Praze.

V roce 1961 obhájila prof. Pařízková na ČSAV kandidaturu věd a v roce 1977 doktorát věd v oboru lékařská fyziologie, výživa a metabolismus. V roce 1992 byla habilitována na 2. lékařské fakultě UK a v roce 2003 byla na lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně jmenována profesorkou v oboru preventivní lékařství, hygiena a epidemiologie.

Od počátku své vědecké kariéry se prof. Pařízková věnovala studiu složení lidského těla určováním podílu tukové a beztukové hmoty, k čemuž využívala jak antropometrických metod, tak podvodního vážení. Hydrodenzitomet-

rii jako sofistikovanou metodu stanovení tělesného složení zavedla poprvé u nás i díky úzké spolupráci s průkopníkem této metody prof. Josefem Brožkem, který v padesátých letech prováděl s prof. A. Keysem světoznámou Minnesotskou studii. Prioritní metodika určování podílu tělesného tuku měřením deseti kožních řas podle Pařízkové se používá dodnes u nás i ve světě. Složení těla posuzovala ve vztahu k příjmu a složení potravy, pohybové aktivitě a fyzické zdatnosti v různých populačních skupinách, od dětí předškolního věku až do stáří, včetně sportovců a obézních. V rámci spolupráce s dalšími pracovišti u nás (s Ústavem pro výzkum výživy lidu, IKEM, Fyziologickým ústavem ČSAV, Fakultou všeobecného lékařství UK) se vedle klinických studií soustředila ve svých experimentech na studium vlivu adaptace na různou pohybovou aktivitu, a to už od samého počátku života. Věnovala se zejména zkoumání pozdních důsledků raných adaptací, jak z hlediska změn tělesného složení, tak z hlediska změn metabolismu (zejména lipidového) či ovlivnění mikrostruktury srdečního svalu. Dlouhodobě se též věnovala sledování antropometrických, nutričních, kardiopulmonálních, biochemických a senzomotorických ukazatelů u dětí v předškolním věku. Dlouhodobým předmětem jejího zájmu bylo studium obezity, zejména u dětí a adolescentů, a to jak z hlediska patogeneze, tak i z pohledu prevence

a léčby. I když prioritou Jany Pařízkové bylo vždy bádání, na obezitologii se již přes dvacet let podílí s nevšedním zájmem na klinickém vyšetřování obézních pacientů, při němž se jí daří zúročit své dlouholeté zkušenosti z výzkumu v obezitologii, výživě i fyzické aktivitě.

Vědecko-výzkumnou aktivitu prof. Pařízkové odráží na 20 monografiích, které byly vydány jak v tuzemských, tak v zahraničních medicínských nakladatelstvích, a na 550 vědeckých publikacích, kapitol v monografiích a sbornících. Z monografií jmenujme publikaci „Body fat and physical fitness: body composition and lipid metabolism in different regimes of physical activity“ vydanou v roce 1977 (Martinus Nijhoff, BV, Leiden), „Nutrition, physical activity and health in early life“ vydanou opakovaně v letech 1996 a 2010 (CRC Press, Boca Raton). Dvou vydání v letech 2001 a 2005 se dočkala rovněž publikace „Childhood obesity: prevention and treatment“ (CRC Press, Boca Raton), kterou Pařízková připravila spolu s A. P. Hillsem. V roce 2007 vydala společně s prof. Lidkou Lisou monografii „Obezita v dětství a dospívání: terapie a prevence“ (Galén – Karolinum, Praha). V nakladatelství Karger vydala s A. P. Hillsem publikaci „Physical fitness and nutrition during growth“ a v témže nakladatelství editovala s RJ Shephardem publikaci „Human growth, physical fitness and nutrition“. Úctyhodný je citační ohlas prací jubilantky – na 1200 citací podle Science Citation Index (SCI).

Jana Pařízková je dodnes žádaným zvaným řečníkem na mezinárodních kon-

gresech a seminářích. Mimoto aktivně organizovala řadu kongresů a sympozií u nás i v zahraničí. Podílela se například na organizaci sekcí Mezinárodních kongresů výživy pořádaných IUNS (International Union of Nutritional Sciences) a Mezinárodních kongresů antropologických a etnografických věd. Aktivně se účastnila zasedání a kurzů organizovaných Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a podílela se na přípravě expertních doporučení WHO v oblasti výživy a pohybové aktivity. Jana Pařízková je členkou redakčních rad řady mezinárodních časopisů zaměřených na oblast výživy, fyzické aktivity a sportu, které jsou vydávány ve Švýcarsku, Indii, Kanadě, Brazílii atd.

Prof. Pařízková přednášela studentům na lékařských fakultách UK a na Fakultě tělesné výchovy a sportu UK, vedla doktorandy v oborech fyziologie a antropologie. Přednáší v rámci postgraduálních školení v obezitologii.

Mezi oceněními Jany Pařízkové najdeme např. ceny UNESCO (1977), International Council for Sport and Physical Education, Philip Noel Baker Prize, Pamětní medaili UK (1978), Cenu rektora UK (1996) a Mezinárodní medaili Aleše Hrdličky (1996).

Pro Janu je hlavním koníčkem věda. Díky ní má mezi vědci v řadě zemí četné dobré přátele, s nimiž diskutuje nejen aktuální vědecké poznatky, ale živě se zajímá o historii, kulturní a politické dění celého světa. Řada předních badatelů ráda zavítá na kongresy do Prahy proto, že zde může navštívit Janu Pařízkovou, s kterou diskutují v jejím bytě do pozdních nočních

hodin s tradičními chlebičky a sklenkou dobrého vína. V mládí se prof. Pařízková věnovala hře klavír, dnes si jak v Praze, tak i při svých cestách po světě, nenechá ujít nové operní a divadelní inscenace, výstavy výtvarného umění a koncerty klasické hudby. S Kruhem přátel opery pravidelně navštěvuje hudební festival v Salzburgu. Vedle cestování Jana miluje hory, horskou turistiku a donedávna jste se s ní mohli každoročně setkat na náročných alpských sjezdovkách. I přes stále bohatý pracovní program si nachází čas k relaxaci v přírodě při pobytu na chalupě v jižních Čechách.

Před 20 lety utrpěla prof. Pařízková bolestnou ztrátu, když předčasně odešel její manžel Jiří. O to se poté více přimkla ke své rozvětvené rodině, která žije nejen v Česku, ale i na Slovensku, ve Finsku, v USA a v Kanadě. Radost jí přináší zejména setkání s neteřemi a synovci.

Vážená paní profesorko, milá Jano, dovoluji Ti jménem všech spolupracovníků na obezitologii a v ústavu poděkovat nejen za nezištnou pomoc a cenné rady, které nám poskytuješ, ale především však za přátelství, jehož si tolik vážíme. Do dalších let Ti přejeme plné zdraví, stále onu duševní svěžest a mnoho radostných chvil s vědou, cestováním, rodinou a přáteli.

doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.
Endokrinologický ústav,
Národní 8, 116 94 Praha 1
e-mail: vhainer@endo.cz



Připravujeme seminář na téma
**VHODNOU ŽIVOTOSPRÁVOU
K PREVENCI VAŠICH PACIENTŮ**

Termíny: 8. 6. a 23. 6. 2011
vždy od 13.00 do 18.00 hodin
v Lékařském domě, Sokolská 31, Praha 2

Seminář pořádá ČLS JEP ve spolupráci s časopisem Sestra
a Zdravotnickými novinami.

*Seminář je určen pro dětské, všeobecné sestry a nutriční terapeuty a také pro lékaře.
Je garantován ČLK a ČLS JEP jako akce kontinuálního vzdělávání.
Účastníci obdrží potvrzení o účasti s příslušným počtem kreditů (ČLK, ČAS).*

Registrace:

1. písemnou registraci zasílejte na adresu: ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha, fax: 224 266 212
 2. elektronická registrace: kotikova@cls.cz
- Přihlášku a informace je také možno získat na www.cls.cz

Seminář se uskuteční za podpory **Danone, a.s.**



Sestra
odborný časopis pro nezávislé zdravotnické pracovníky

+ZDN.CZ

Laureáti Nobelovy ceny

V roce 1968 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři američtí badatelé na poli genetiky – biochemici Robert William Holley, Har Gobind Khorana a Marshall Warren Nirenberg.

ROBERT WILLIAM HOLLEY

(1922–1993)

Narodil se 28. ledna 1922 ve městě Urbana v americkém státě Illinois jako jeden ze čtyř synů učitelky Violy Esther rozené Wolfeové a učitele Charlese Elmera Holleye. Z dětství prožitého na území států Illinois, Kalifornie a Idaho si odnesl lásku k přírodě a trvalý zájem o biologii. Středoškolské vzdělání dokončil v roce 1938 v Urbana High School ve svém rodišti, načež na Illinoiské univerzitě vystudoval chemii a po dosažení bakalaura v roce 1942 studoval na Cornellově univerzitě v Ithace ve státě New York organickou chemii u Alfreda T. Blomquista. Když však válka jeho studium v roce 1944 přerušila, vstoupil Robert jako civilista do služeb Úřadu Spojených států pro výzkum a rozvoj a v letech 1944–1946 se podílel na první chemické syntéze penicilinu jako člen výzkumné skupiny Vincenta du Vigneauda na Lékařské koleji Cornellovy univerzity. Tehdy se oženil s chemičkou a středoškolskou učitelkou matematiky Ann Lenore Dworkinovou a měl s ní pak syna Fredericka, třetího do party náruživých turistů.

Po návratu k Blomquistovi dokončil doktorské studium v roce 1947, načež díky stipendiu Americké chemické společnosti strávil rok výzkumem u Carla M. Stevensena na Washingtonské státní koleji ve městě Pullman. V roce 1948 se vrátil na Cornellovu univerzitu, aby jako „assistant professor“ organické chemie v Zemědělské pokusné stanici státu New York, pobožce univerzity ve městě Geneva, zkoumal metabolické přeměny 2,4-dichlorofenoxyoctové kyseliny v bobovitých rostlinách a identifikoval auxiny v zelí. V těchto raných studiích si Holley, od roku 1950 „associate professor“ Cornellovy univerzity, osvojoval nové purifikační postupy, zvláště techniku Craigovy protiproudové distribuce (A Study of the Auxins in Cabbage Using Countercurrent Distribution. Arch Biochem Biophys 1951; 32: 192–199; spoluautoři Boyle, Durfee a A. D. Holley).

Dva roky poté, co Crick a Watson zveřejnili model dvojité šroubovice molekuly DNA, užil Holley v akademickém roce 1955/56 stipendia Guggenheimovy nadace ke studiu syntézy bílkovin a chemie nukleových kyselin u Jamese Fredericka Bonnera v Kalifornském technologickém institutu v Pasadeně. Tehdy bylo stále zřejmější, že poznání mechanismů syntézy bílkovin přijde s úplným popisem jejich úspěšné syntézy *in vitro*, dosahované zejména skupinou Paula C. Zamecnika v Massachusettské

všeobecné nemocnici. Ukazovalo se, že před inkorporací do bílkovin jsou aminokyseliny enzymaticky aktivovány jako aminoacyladenyláty, a Zamecnik a Mahlon Hoagland objevili, že příštím krokem je připojení aminokyselin k ribonukleovým kyselinám, ne však těm v mikrozomech, hrajícím hlavní roli v syntéze bílkovin, ale k malým RNA, nově objeveným v jiné subcelulární frakci, užitě při syntéze bílkovin *in vitro*. Neznámou však zůstávala přesná úloha těchto RNA, pro přítomnost v supernatantu ultracentrifugace zvaných rozpustnými RNA, v syntéze bílkovin. Postupem z opačného konce – studiem citlivosti vůči ribonukleáze – také Holley objevil, že rozpustné RNA jsou zapojeny do aktivace a inkorporace aminokyselin do bílkovin přinejmenším v případě alaninu (An Alanine-Dependent, Ribonuclease-Inhibited Conversion of AMP to ATP, and Its Possible Relationship to Protein Synthesis. J Am Chem Soc 1957; 79: 658–662). Postupně vysvítil vztah mezi rozpustnými RNA a hypotetickými „nukleovými kyselinami-adaptéry“, jež Francis Crick před třemi roky navrhl jako můstek od genetické informace v nukleových kyselinách k aminokyselinám skládajícím bílkoviny.

Z Pasadeny si Holley odnesl zaujetí stavbou transferové RNA (tRNA) a v Ithace se v roce 1958 rozhodl podrobit ji chemickému zkoumání. V laboratoři amerického ministerstva zemědělství při Cornellově univerzitě vyvinul techniku izolace tRNA z buněk. Pro purifikaci nepostradatelnou se ukázala technika protiproudové distribuce, kterou znal z Genevy (Fractionation of Yeast Amino Acid-Acceptor Ribonucleic Acids by Countercurrent Distribution. J Biol Chem 1961; 238: 1117–1120; s Doctorem a Apgarovou). Ze 140 kg pekařských kvasnic izoloval fenolovou extrakcí 200 g směsi různých tRNA a purifikací této směsi získal pouhý 1 g čisté alaninové tRNA. Souběžně purifikoval také valinovou, histidinovou a tyrozinovou tRNA (Purification of the Alanine-, Valine-, Histidine-, and Tyrosine-acceptor Ribonucleic Acids from Yeast. J Biol Chem 1962; 237: 796–802; s Apgarovou a Merrillovou).

Příprava čisté alaninové tRNA byla nezbytná pro druhou fázi práce – sekvenování tRNA. K určení sekvence molekuly o 77 nukleotidech užil Holley téže strategie (účinkem enzymů působících na odlišných místech rozštěpit molekulu na různé fragmenty a z těch pak sestavovat skládanku) jako nedlouho předtím Fred Sanger u inzulínu, proti jeho 20 aminokyselinám však měl se čtyřmi nukleotidy těžší hlavolam. Řetězec RNA rozštěpil nejprve při pyrimidin-nukleotidech pankreatickou ribonukleázou, pak při zbytcích gvanylové kyseliny takadiastázaribonukleázou T1, k dalšímu štěpení musel přidat exonukleázu, fosfodiesterázu z hadího jedu i chlaze-

ní. Získaných 16 fragmentů separoval chromatograficky na DEAE-celulóze. Posléze rekonstruoval původní sekvenci nukleotidů určením pořadí fragmentů v molekule RNA. 19. března 1965, dva a půl roku od zahájení práce Holleyovy skupiny a mnoha studentů, vyšel článek (Structure of a Ribonucleic Acid. Science 1965; 147: 1462–1465; s Apgarovou, Everettem, Madisonem, Marquiseem, Merrillovou, Penswickem a Zamirovou) oznamující, že Holley se spolupracovníky určil vůbec první sekvenci nukleotidů ribonukleové kyseliny.

Technické stránce Holleyova výkonu patří trvalé uznání, náhled jeho významu se však měnil už v průběhu práce: tRNA byla zpočátku přirovnávána k rosettské stéle jako nástroj k rozluštění genetického kódu, ten však byl prolomen pomocí umělých polynukleotidů s přesně určenou skladbou a sekvencí bází známou od Nirenbergova objevu tripletového kódu bází pro fenylalanin v roce 1961. Jedním z významných výsledků bylo poznání první sekvence genu a Holleyův objev byl nahlížen jako první krok k poznání celého genomu, což se ukázalo iluzí: Metodika této studie neposkytuje přístup k regulačním sekvencím, kontrolujícím expresi genů. Navíc u velkých molekul jako messenger RNA lze Holleyovu strategii těžko uplatnit. Techniky sekvenování genů byly vynalezeny až uprostřed sedmdesátých let 20. století a jsou jiné povahy. Sekundární struktura tvaru lístku jetele navržená Elizabeth Kellerovou a Johnem Penswickem a rychle osvojená Holleyem byla později prokázána u všech tRNA, krystalografické difrakční studie skupiny Aarona Kluga však domnělou trojrozměrnou strukturu nepotvrdily.

V akademickém roce 1965/1966 byl Holley přednostou Ústavu biochemie Cornellovy univerzity, následující rok strávil jako stipendista Národní nadace pro vědu v Salkově ústavu pro biologická studia v San Diegu. V roce 1968, nedlouho poté, co dostal Laskerovu medaili za základní lékařský výzkum, byl „za svůj výklad genetického kódu a jeho funkce v syntéze bílkovin“ (konkrétně za izolaci a charakterizaci transferové RNA) vyznamenán třetinovým podílem na Nobelově ceně za fyziologii nebo medicínu. Dalšími podílníky pak byli biochemik z Bethesdy Marshall Warren Nirenberg, který rozluštil genetický kód pro fenylalanin, později pro lysin a prolin, a madisonský biochemik původem z Paňdžábu Har Gobind Khorana, který potvrdil Nirenbergův objev a zasloužil se o konečné prolomení celého kódu pro syntézu bílkovin. Na slavnostním shromáždění ve Stockholmu 10. prosince 1968 představil laureáty králi a Královské švédské akademii věd profesor Karolinského lékařsko-chirurgického institutu Peter Reichard. Úvodem připomněl zrození genetiky jako vědy v nadlouho zapomenutém poznání br-

něnského augustiniána Gregora Mendela z pokusů s křížením hrachu, že děděné znaky jsou určovány „elementy“ dědičnosti (1866), připomněl také izolaci „nukleinu“ z buněčných jader Švýcarem Friedrichem Miescherem (1868), aniž kdo souvislost mezi oběma objevy tušil, dále zmínil zásluhu Švéda Einara Hammarstena o probuzení vědeckého zájmu na počátku čtyřicátých let 20. století a průkaz Američana Oswalda Averyho, že nikoli bílkovina, nýbrž nukleová kyselina obsahuje genetickou informaci (1944), z čehož povstala molekulární biologie, jejíž výzkum je v roce 1968 Nobelovou cenou vyznamenáván už popáté od roku 1958. Reichard vystihl význam Nirenbergovy syntézy jednoduché nukleové kyseliny pro rozluštění prvního znaku genetického kódu (1961) i Nirenbergův a zejména Khoranův přínos pro konečné rozluštění celého genetického kódu v následujících letech, zatímco Holley objevil nukleovou kyselinu převádějící genetický kód do abecedy bílkovin, připravil ji v čisté formě a konečně v roce 1965 určil její přesnou chemickou stavbu – u biologicky aktivní nukleové kyseliny vůbec poprvé. 12. prosince 1968 měl Holley nobelovskou přednášku (Alanine Transfer RNA. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1963–1970. Amsterdam: Elsevier Publishing Co. 1972; 319–340).

Aniž ztratil příslušnost ke Cornellově univerzitě, stal se profesorem molekulární biologie Americké společnosti pro rakovinu s trvalým úvazkem v Salkově ústavu a mimořádným profesorem Kalifornské univerzity v San Diegu. V oblasti syntézy bílkovin čekaly tehdy na odpověď ještě mnohé otázky jako přesná trojrozměrná stavba tRNA a ribozomů nebo jednotlivé kroky syntézy bílkovin. Holley se jim také v několika následujících letech věnoval: zkoumal nepřímými chemickými technikami strukturu jiných tRNA a studoval enzymy působící změny bází tRNA. Zanedlouho však toto pole opustil, aby celý zbytek vědecké dráhy věnoval molekulárním faktorům řízení růstu a množení savčích buněk. Stranou jeho zájmu přitom zůstávaly nitrobuněčné mechanismy kontroly buněčného dělení: Holleyův pokus o sjednocující hypotézu povahy zhoubného bujení vyšel z přesvědčení, že pro maligní zvrhnutí je rozhodující změna v buněčné membráně, vedoucí ke zvýšené koncentraci živin uvnitř buňky (A Unifying

Hypothesis Concerning the Nature of Malignant Growth. Proc Natl Acad Sci USA 1972; 69: 2840–2841). Vývoj poznání v dalších letech s objevy onkogenů a antionkogenů však vedl výzkum do nitra buňky a Holleyovi setrvávajícímu u buněčné membrány za pravdu nedal.

Po experimentech na myších embryonálních fibroblastech 3T3 (Control of the Initiation of DNA Synthesis in 3T3 Cells: Serum Factors. Proc Natl Acad Sci USA 1974; 71: 2908–2911; s Kiernanovou) začal Holley s ohledem na epitelový původ mnoha lidských nádorů pracovat s linií BSC-1 výstelkových buněk ledviny kočkodana zeleného (*Cercopithecus aethiops*). Nikdy nepřijal hypotézu kontaktní inhibice buněčného dělení signály pocházejícími z fyzického kontaktu sousedících buněk: pro Holleye je kontaktní inhibice pouze důsledkem snížení přísunu živin z omezení difuze přilehlými buňkami. Podobně se zpočátku zdráhal přiznat hlavní úlohu v kontrole buněčného dělení růstovým faktorům, zdůrazňoval naopak úlohu nízkomolekulárních živin (Density-Dependent Regulation of Growth of BSC-1 Cells in Cell Culture: Control of Growth by Low Molecular Weight Nutrients. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75: 339–341; s Armourovou a Baldwinovou).

Z kultury buněk BSC-1 izoloval a purifikoval dvě vysokomolekulární látky reverzibilně zastavující růst těchto buněk ve fázi G₁ buněčného cyklu a neutralizované epidermálním růstovým faktorem nebo telecím sérem. Takto **objevil růstové inhibitory buněk BSC-1** (Purification of Kidney Epithelial Cell Growth Inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 5989–5992; s Böhlenem, Favou, Baldwinovou, Kleemanem a Armourovou). Zjistil úzkou příbuznost s transformujícím růstovým faktorem beta krevních destiček (Growth Inhibitor from BSC-1 Cells Closely Related to Platelet Type Beta Transforming Growth Factor. Science 1984; 226: 705–707; s Tuckerem, Shipleyem a Mosesem) a schopnost růst buněk tlumit i povzbuzovat (A Growth Regulatory Factor That Can both Inhibit and Stimulate Growth. CIBA Foundation Symp 1985; 116: 241–252; s Baldwinovou, Greenfieldovou a Armourovou).

V roce 1988 **identifikoval celou nukleotidovou a aminokyselinovou sekvenci pro inhibitor růstu buněk BSC-1** a zjistil totožnost 80 ze 112 ami-

nokyselin se sekvencí pro lidský transformující růstový faktor (TGF) beta-1 a totožnost s celou sekvencí aminokyselin pro lidský TGF beta-2. Pro faktory s inhibičními i stimulačními vlastnostmi **navrhl název „polyfunkční regulátory růstu“** (Amino Acid Sequence of the BSC-1 Cell Growth Inhibitor /Polyergin/ Deduced from the Nucleotide Sequence of the cDNA. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 79–82; s Hanksem, Armourovou et al.).

Jako profesor-výzkumník Americké společnosti pro rakovinu pracoval Robert William Holley v oddělení molekulární biologie Salkova ústavu pro biologická studia až do roku 1990. Zemřel 11. února 1993 na rakovinu plic v městečku Los Gatos při jihozápadním okraji kalifornského San José.

LITERATURA

1. **Holley RW.** Alanine Transfer RNA. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1963–1970. Amsterdam: Elsevier Publishing Co. 1972; 319–340.
2. **Judson HF.** Eighth Day of Creation: The Makers of the Revolution in Biology. New York: Simon and Schuster 1979.
3. **Kresge N, Simoni RD, Hill RL.** The Purification and Sequencing of Alanine Transfer Ribonucleic Acid: the Work of Robert W. Holley. J Biol Chem 2006; 281(7): e7.
4. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 1009–1018.
5. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 2: 944–947.
6. **Obituary: Robert W. Holley (1922–1993).** Nature 1993; 362(6415): 16.
7. **Shampo MA, Kyle RA.** Robert Holley – 1968 Nobel Laureate. Mayo Clin Proc 2004; 79(9): 1102.
8. **Singer MF.** 1968 Nobel Laureate in Medicine or Physiology. Science 1968; 162: 433–436.
9. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004: 329–330.
10. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987: 475–477.

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