

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 144
2005, č. 10, s. 657–716
CLC EAL 144 (4)
657–716 (2005)

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

ROČNÍK 144 / 2005, č. 10

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství LF MU
Komenského nám. 2, 662 43 Brno

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Přehledové články

Pokorný J., Trojan S.: Purkyňova koncepce nervové buňky 659
 Komentář *Tichý J.* 662
Havrdová E., Horáková D., Kovářová I., Krasulová E.: Kudy se bude ubírat léčba roztroušené sklerózy v budoucnosti? 663
Weber P., Svačinová J., Kubešová H.: Stárnoucí oko – jeho specifika a choroby 666
Marel M., Měřička O., Stránská P., Skácel Z., Homolka J., Krejbich F.: Operabilita bronchogenního karcinomu – historie a současnost ... 670
Krhut J., Zachoval R., Ženíšek J., Hanuš T., Zámečník L.: Intermitentní katetrizace močového měchýře – indikace, technika, komplikace ... 674

Původní práce

Jech R., Dušek P., Wackermann J., Vymazal J.: Vnímání času ve funkčním zobrazení mozku 678
Bušek P., Vaňková J., Opavský J., Salinger J., Nevšimalová S.: Variabilita srdeční frekvence ve spánku 685
Kemlink D., Pretl M., Kelemen J., Šonka K., Nevšimalová S.: Periodické pohyby končetinami ve spánku a jejich vyšetřování pomocí polygrafie a aktigrafie 689
Nevšimalová S., Havlová M., Tauberová A., Přihodová I.: Alternující hemiplegie v dětství – longitudinální studie 692

Kazuistika

Krška Z., Hořejš J., Danzig V.: Embolie do horní mezenterické tepny 697
 Komentář *Chochola M.* 699
Szép Z., Danilla T., Buchvald D.: Liečba juvenilného pemphigus vulgaris intravenóznymi imunoglobulínmi 700

Speciální sdělení

Nešpor K., Csémy L.: Alkohol v těhotenství 704
Nešpor K.: Kolik je v České republice patologických hráčů? 706

Dějiny lékařství

Šteiner I.: Příspěvek k patogenezi fibrilace síní – neznámá priorita Jana Ev. Purkyně – myokardiální rukávce plicních žil 709
 Komentář *Kittnar O.* 710

Osobní zprávy

Pokyny autorům 713
Knihy 703, 708, 711, 715

Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty

Hlaváčková L.: Josef Thomayer 716

CONTENTS

(No. 10, 1st October 2005) Journal of Czech Physicians

Review Articles

Pokorný J., Trojan S.: Purkyně's Concept of Neuron 659
 Commentary *Tichý J.* 662
Havrdová E., Horáková D., Kovářová I., Krasulová E.: Future Possibilities of the Multiple Sclerosis Treatment 663
Weber P., Svačinová J., Kubešová H.: Aging Eye – Its Specific Features and Diseases 666
Marel M., Měřička O., Stránská P., Skácel Z., Homolka J., Krejbich F.: Lung Cancer Operability – History and Presence 670
Krhut J., Zachoval R., Ženíšek J., Hanuš T., Zámečník L.: Intermittent Catheterization of Urinary Bladder – Indications, Technique, Complications 674

Original Articles

Jech R., Dušek P., Wackermann J., Vymazal J.: Time Perception in Functional Imaging 678
Bušek P., Vaňková J., Opavský J., Salinger J., Nevšimalová S.: Heart Rate Variability During Sleep 685
Kemlink D., Pretl M., Kelemen J., Šonka K., Nevšimalová S.: Periodic Limb Movements in Sleep: Polysomnographic and Actigraphic Methods for Their Detection 689
Nevšimalová S., Havlová M., Tauberová A., Přihodová I.: Alternating Hemiplegia of Childhood (AHC) – Longitudinal Study 692

Case Reports

Krška Z., Hořejš J., Danzig V.: Embolism of the Upper Mesenteric Artery 697
 Commentary *Chochola M.* 699
Szép Z., Danilla T., Buchvald D.: Treatment of Juvenile Pemphigus Vulgaris with Intravenous Immunoglobulins 700

Special Articles

Nešpor K., Csémy L.: Alcohol and Pregnancy 704
Nešpor K.: How Many Pathological Gamblers is in the Czech Republic 706

History of Medicine

Šteiner I.: A Hitherto Unknown Priority of Jan Ev. Purkyně – Myocardial Sleeves of the Pulmonary Veins. Contribution to the Pathogenesis of Atrial Fibrillation 709
 Commentary *Kittnar O.* 710

Personal News

Instruction to Authors 713

Books 703, 708, 711, 715

The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty

Hlaváčková L.: Josef Thomayer 716

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2005

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
 Vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.

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

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

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

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Spalová, e-mail: spalova@cls.cz
 Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 252-3, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntinszerce@cls.cz
 Registrační značka MK ČR E 77.

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

Rukopis předán do výroby dne 8. 7. 2005. Zaslání příspěvků se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s.r.o., U Kněžské louky 53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 956, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Purkyňova koncepce nervové buňky

Pokorný J., Trojan S.
Fyziologický ústav I. LF UK, Praha

SOUHRN

J. Ev. Purkyně svými experimenty a objevy zasáhl do 34 vědeckých oblastí, v některých je dokonce považován za jejich zakladatele (embryofyziologie, histologie, farmakologická fyziologie, biofyzika, srovnávací fyziologie). Průkopnické postavení získal i v neurovědách, a to nejen svými neuroanatomickými popisy, ale především neurofyziologickými experimenty. Kromě popisu „Purkyňových buněk“ a buněk řady dalších oblastí mozku, popsal Purkyně i strukturu nervového vlákna a lze mu připsat i první popis dendritů nervových buněk. Dochované materiály ukazují, že se Purkyně zabýval i studiem stavby hippocampu. Tyto a další práce ukazují, že si Purkyně byl vědom možných funkčních rozdílů mezi nervovými buňkami a uvažoval o jejich vzájemných vztazích. Teprve dnešní, mimořádně podrobné znalosti o stavbě neuronálních okruhů hippocampu, poznatky o mediátorové interakci a modulaci i důkazy o aktivitě neuroplastických pochodů v hippocampu umožňují naplňovat Purkyňovu snahu o korelaci struktury a funkce.

Klíčová slova: J. Ev. Purkyně, nervové vlákno, hippocampus, principální neuron, interneuron.

SUMMARY

Pokorný J., Trojan S.: Purkyně's Concept of Neuron

With his experiments and findings J. Ev. Purkyně influenced 34 scientific disciplines; in some of them he is assumed to be their founder (embryophysiology, histology, pharmacological physiology, biophysics, comparative physiology). He was the pioneer in the field of neuroscience not only due to his neuroanatomical descriptions but namely due to his neurophysiological experiments. Beside the description of "Purkyně cells" and cells of other regions of the brain, Purkyně studied also the structure of neuronal processes and it is possible to attribute him the first description of dendrites. Existing material shows that Purkyně studied also the structure of hippocampus. Those and other papers prove that Purkyně recognised possible functional differences between various types of neurons and he speculated about their mutual relations. Only contemporary particularly detailed knowledge on the structure of hippocampal neuronal circuits, description of the mediator interaction and modulation together with the identification of neuroplastic processes in the hippocampus enable to accomplish the Purkyně's attempt to correlate the structure and function.

Key words: J. Ev. Purkyně, nerve fibre, hippocampus, principal neuron, interneuron.

Po.

Čas. Lék. Čes., 2005, 144, pp. 659–661.

J Ev. Purkyně svými experimenty a objevy zasáhl do 34 vědeckých oblastí, v některých je dokonce považován za jejich zakladatele (embryofyziologie, histologie, farmakologická fyziologie, biofyzika, srovnávací fyziologie). Průkopnické postavení získal i v neurovědách, a to nejen svými neuroanatomickými popisy, ale především neurofyziologickými experimenty. Ty soustavně prováděl zejména v letech 1832–1837 ve Vratislavi. Purkyně se zprvu věnoval makroskopickým studiím nervů a tkáně centrálního nervového systému (1824). Pro detailnější studium používal výkonné lupy a tehdy dostupných mikroskopů. V roce 1832 Vratislavská univerzita zakoupila achromatický složený Plösslův mikroskop a v dalších letech (1841) zkonstruoval na Purkyňův podnět jeho asistent Oschtz spolu s ústavním mechanikem první sáňkový mikrotom. To umožnilo posunout výzkum nervové tkáně k mnohem jemnějším detailům.

Podle Purkyňova žáka Valentina demonstroval Purkyně strukturu nervových vláken studentům již v roce 1829, kdy používal metodu rozvláknování nervového svazku v hypertonickém roztoku kalía. Valentin pak v roce 1836 referoval tato pozorování spolu s výsledky vlastního výzkumu a zmiňoval se již o „Tělicích objevených Purkyněm“ (Körperchen entdeckt von Purkinje) (1). Tyto buněčné

útvary popsal Purkyně sám v dubnu 1837 (Schlesische Gesellschaft für die vaterländische Kultur) a se zachovanými vyobrazeními pak i demonstroval na přednášce v září 1837 v Karolinu na Kongresu německých přírodovědců a lékařů. Podle zkráceného záznamu přednášky a zachovaných obrázků popsal Purkyně buňky v substantia nigra, locus coeruleus, thalamu, corpora geniculata, cornu Ammonis, kůře mozečku, v oliva inferior a v pons Varoli.

Na přednášce v Karolinu v roce 1837 popsal Purkyně i výběžky nervových buněk: „Na nervích svěžích, podél položených a smáčkutých, ze svých pošev vypuzených, ukazovaly se podobné průhledné střední čárky, které jsem později co hutné části poznal a nervové osní cylindry jmenoval (Nervencylinder, Axiscylinder). V práci z roku 1838 uvažoval Purkyně o obsahu nervového vlákna a hovořil o „Bílkovinné substanci“ (2). Teoretické závěry z tohoto pozorování potvrdily předpoklad, že nervová vlákna nemohou být duté trubice přenášející „spiritus animales“ starých autorů. Jejich úkolem by mohl být přenos energie – „vis nervosa“ (3).

Sám Purkyně se v roce 1858 v Živě (4) znovu hlásí k těmto objevům slovy: „...hlavní moje myšlenky o významu prvotních částí soustavy nervové, zvláště tam vyslovena mou nejprve pojatá analogie mezi zárodky vaječnými a gangliovými tělísky. O jejich význa-

mu vyslovil jsem se v ten způsob, že jsem je co centrální organické útvarky považoval, načež ukazuje jejich koncentrické složení kolem jádérka ústředního, jejich poměr k elementárním vláčkům nervovým byl by jako střední teček sil, vycházejícím odtud čarám silovým, odvádějícím a přivádějícím, jako ganglií k nervům gangliovým, jako mozku k míše a nervům mozkovým, v nichž by činnost nervní měla svůj vznik, své rozptýlení i soustředění.“

Teoretické závěry ze studia nervových vláken ukázaly trvalou Purkyňovu snahu – hledat korelaci morfologie a funkce. Ta pokračovala pokusem o klasifikaci nervových vláken podle jejich průměru. Kvantitativní měření umožnil tehdy nový a přesný okulárový mikrometr, umožňující měřit s přesností až 1/500 mm. Purkyně se svými spolupracovníky prokázal rozdíl mezi tloušťkou vláken zadních, sensorických kořenů (menší průměr) a předních motorických kořenů (větší průměr) (4–6). Tato pozorování potvrdila Bellovu teorii reflexní akce a reflexního oblouku (7). Srovnávací studie u několika druhů živočichů, která ukázala, že rozdíly v síle sensorických a motorických vláken jsou obecně platné. Moderní měření, která tyto nálezy potvrdila, pocházejí až z 30. let minulého století (8).

Purkyňovi lze připsat i první popis dendritů nervových buněk. Jejich popis sice nacházíme nejdříve v práci Valentina (1), ten se však o nich zmiňuje v souvislosti s Purkyňovými buňkami mozečku (Körperchen entdeckt von Purkinje). Valentin zavádí pojem „Monada“, který naznačuje souvislost těla a výběžků nervové buňky (předtím byly nervové buňky a nervová vlákna považovány za nezávislé entity).

Purkyňova snaha o korelaci morfologie a funkce vedla k teorii o funkci neuronu.

Gangliová tělíska (somata) mají podle Purkyněho ústřední postavení a představují jakési generátory energie (Kraftcentra). Nervová vlákna pak fungují jako vodiče energie (Kraftleitungslinien), některá vlákna energii distribují, jiná slouží jako sběrače energie. Neurony jsou tak relativně oddělenými funkčními centry, která jsou vzájemně spojena svými výběžky a vlákny. Funkce neuronů je dána postavením v hierarchii nervového systému. Tento náznak neuronální teorie mohl přispět k plné deskripci neuronů (9) a později k vyslovení neuronální doktriny (10).

Podle záznamu přednášek z Karolina v roce 1837 vyplývá, že se Purkyně zabýval i studiem stavby hippocampu. Tyto a další práce ukazují, že si Purkyně byl vědom možných funkčních rozdílů mezi nervovými buňkami. Teprve pozdější nálezy dovolily tyto rozdíly vyjádřit, například již Ramón y Cajal (10, 11) popisuje složitou stavbu neuronálních výběžků a uvažuje o komplexnosti jejich možných interakcí. Také v pracích dalšího autora „klasické éry“ neuro-morfologie, Lorente de Nó (12) se rodí pojem principálních neuronů a interneuronů. Zatím co principální neurony mají relativně uniformní stavbu a zapojení, tvar těla, dendritického i axonálního větvení interneuronů, stejně jako jejich zapojení v neuronálních okruzích je značně variabilní. V úvahách o funkci interneuronů se objevuje pojem inhibice spolu s popisem excitačních (Gray type I) a inhibičních synapsí (Gray type II) (13, 14). Podstatný pokrok přinesl průkaz ultrastruktury zakončení košíčkových buněk na tělech pyramidových buněk hippocampu, které měly charakter synapsí typu II (15). Dalším krokem byl průkaz, že zakončení košíčkových buněk přežívají i v chronicky izolovaných ostrůvcích mozkové kůry (16). Dalším důkazem inhibičního charakteru některých interneuronálních synapsí byl průkaz glutamát dekarboxylázy, enzymu syntetizujícího gama-amino-máselnou kyselinu, která je hlavním inhibičním neurotransmiterem v mozku (17).

Podrobná neuroanatomická, histochemická a později imunochemická analýza interneuronů hippocampu však základní rozdělení neuronů zpochybnila. Kategorie principálních neuronů, kam jsou počítány pyramidové buňky, sice zůstala, průkaz zpětných kolaterál jejich axonů, zakončených jako typické axony interneuronů (18), stejně jako nález interneuronů, které se projikují do vzdálenějších

oblastí mozku (19) však toto dělení zpochybnil. V hippocampu tak klasickému zařazení do kategorie interneuronů snad jediné odpovídají „GABAergní nonprincipální neurony“ (20).

V současné době umožňují mimořádně podrobné znalosti o stavbě neuronálních okruhů hippocampu, poznatky o mediátorové interakci a modulaci i důkazy o aktivitě neuroplastických pochodů v hippocampu naplňovat Purkyňovu snahu o korelaci struktury a funkce. Hippocampus hraje klíčovou úlohu při tvorbě paměťových stop deklarativní paměti. Neurony v oblasti CA3 odpovídají změnami své aktivity jak na audiogenní, tak i na vizuální, taktilní a olfaktorické podněty. Při opakované prezentaci stejného podnětu dochází rychle k habituaci, aniž se snižuje odpověď na jiné podněty. Z toho lze uzavřít, že neurony oblasti CA3 nereagují na kvalitativní stránku podnětu, ale na jeho „novost“. V oblasti CA1 reagují neurony většinou jen na jednu sensorickou modalitu a na komplexní vlastnosti podnětu. Některé pyramidové buňky oblasti CA1 reagují na specifické prostorové znaky. V experimentu například zvyšují svoji aktivitu při přemístění pokusného zvířete do určité oblasti zkoumaného prostoru. Takto reagující buňky jsou označovány jako „place cells“ (21).

Na zpracování sensorických informací může v hippocampu navázat jejich uložení do paměti. Informace o prostoru je pravděpodobně uložena v podobě změn účinnosti synapsí, specificky rozložených v celé neuronální populaci. Neurony, které byly při jednom podnětu aktivní, jsou funkčně propojeny takovým způsobem, že každá další aktivace několika členů této subpopulace vede k náboru ostatních neuronů této skupiny. „Mossy cells“ by mohly být jedním z důležitých prvků takto organizovaných skupin, protože na ně konverguje vstup z granulórních buněk a samy tvoří excitační ipsi- i kontralaterální spoje s granulórními buňkami v rozsáhlé oblasti hippocampu. Funkčně tak spojují určité vybrané granulórní buňky, které, přestože mohou být velmi vzdálené, jsou aktivovány simultánně. Informace by pak byla uložena na synapsích mezi mossy cells a granulórními buňkami (22).

Vnitřní organizace hippocampální formace i vztah k okolním strukturám se specificky projikuje i do její možné účasti na některých patologických dějích, což potvrzuje řada klinických i experimentálních pozorování. Temporální epilepsie, která představuje nejobtížněji medikamentózně léčitelnou formu epilepsie, vzniká pravděpodobně primárně v hippocampu (23). Tato vyšší pohotovost k epileptiformní aktivitě je podmíněna kombinací faktorů buněčných s vlastnostmi neuronálních okruhů.

Sklon hippocampu k epileptiformní aktivitě však v obecné rovině úzce souvisí s normální funkcí této oblasti mozku. Excitační interakce jsou součástí mechanismů facilitace a souvisejí s neuroplastickými ději, podmiňujícími procesy učení a paměti. Kromě plasticity na úrovni synaptického přenosu, má hippocampus značnou kapacitu i pro plasticitu na úrovni interneuronálních spojů. Schopnost novotvorby aferentních spojů (24) má přímou souvislost s novotvorbou kolaterál axonů v epileptickém mozku (25, 26). V hippocampu je prokazována i novotvorba neuronů, pravděpodobně rovněž spojená s plasticitou neuronálních okruhů (27). Organizace hippocampu je tedy jakýmsi kompromisem mezi takovými vlastnostmi buněk a neuronálních okruhů, které umožňují co nejvyšší míru plasticity, ale současně ještě zabrání vzniku patologických projevů.

Svou skvělou interpretací vlastních morfologických objevů položil Purkyně základ funkční morfologie v neurověděch. Purkyňův neurovědní záběr byl neobyčejně široký: subjektivní pozorování v oblasti zraku (1818–1825–1840), vyšetřovací metody oka (1823), akustické studie (1808–1822), sluchové vnímání (1824–1862), fyziologie lidské řeči (1827–1865), fyziologie závratí a posturálních mechanismů (1820–1827), studie kožních smyslů (1853), fyziologie spánku a bdění (1846–1849), podmíněná reakce (1818–1830) a experimentální poranění jednotlivých

části CNS (1824). Určitým vyvrcholením Purkyňových studií v oblasti neurovědy je jeho představa o funkci nervového systému jako celku, jak ji formuloval v roce 1847, čímž naznačil myšlenku neuronové teorie.

J. Ev. Purkyně však možná viděl i dále, jak naznačuje jeho věta: „Každá částka (buňka, zrníčko, vlákénko) organická, živoucí, má dvojitý způsob svého bytování, zevnější, hmotnou, jako fyzicky a chemicky v bytu svém setrvává a smyslům se představuje a vnitřní, zárodkovou, živototvornou, závinkovou, kteroužto během času, dle zákonů životních vyvinuje až v dospělost rozplodování, a konečně odumření“. Myšlenku lze interpretovat tak, že Purkyně předvídá genetické mechanismy řídící vznik a stavbu buněk (tkání), možnost jejich ovlivnění (plasticitu jejich exprese) vnějšími podmínkami a snad i zmiňovanou možnost obnovy některých prvků neuronálních okruhů.

LITERATURA

1. **Valentin, G.:** Über den Verlauf und die letzten Enden der Nerven. Verh. Kais. Leopold.-carol. Akad. Natur., 1836, 10, s. 50-240 (citováno podle Gutmann, E.: Purkyně's concepts on nerves and some aspects of current neurobiology, s. 183-187, In: J. E. Purkyně Centenary symposium, Universita Jana Evangelisty Purkyně, Brno, 1971).
2. **Purkyně, J. E.:** Neueste Untersuchungen aus der Nerven- und Hirnanatomie. Bericht ü. D. Versammlung deutscher Naturforscher und Zdrzte, Prag, Sept. 1837. Prag, Haase, 1838, s. 177-180.
3. **Procházka, G.:** De functionibus systematis nervosi. Commentatio. Wolfgang Gerle, Pratur, 1784.
4. **Purkyně, J. E.:** Podrobné zprávy o mojích starších i novějších literárních, zvláště přírodních prací. Praha, Živa, 1858, s. 36-45, 103-109, 183-189, 242 a 246.
5. **Remak, R.:** Weitere mikroskopische Beobachtungen über die Primitivfasern des Nervensystems der Wirbeltiere. Froriep's neue Notizen aus dem Gebiete der Natur- und Heilkunde, 1837, s. 36-41.
6. **Rosenthal, D.:** De numero atque censura microscopica fibrillarum elementarium systematis Cerebro- spinalis symbolae, In: J.E. Purkyně Opera Omnia, VI, ed. Kruta, V. and Hornof. Z. Praha, 1954.
7. **Bell, Ch.:** On the Reflex Functions of the Medulla Oblongata and the Medulla Spinalis. London, Royal Society, 1811; In: An Exposition of the Natural System of the Nerves of the Human Body, Republication of the Papers delivered to the Royal Society, 1824.
8. **Eccles, J. C., Sherington, C. S.:** Proc. Roy. Soc., 1930, 106B, s. 326.
9. **Deiters, O.:** Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des Menschen und der Säugethiere. (Braunschweig), 1865.
10. **Ramón y Cajal, S.:** Estructura del asta de Ammon y fascia dentata. Ann. Soc. Esp. Hist. Nat., 1893, 22, s. 53-114.
11. **Ramón y Cajal, S.:** Histologie de systeme nerveux de l'Homme et des vertebres tomme II. Paris: Maloine, 1911.
12. **Lorente de Nó, R.:** Studies on the structure of the cerebral cortex – II. Continuation of the study of the ammonic system. J. Psychol. Neurol., 1934, 46, s. 113-177.
13. **Gray, E. G.:** Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: an electron microscope study. J. Anat., 1959, 93, s. 420-433.
14. **Andersen, P., Eccles, J. C., Loyning, Y.:** Recurrent inhibition in the hippocampus with identification of the inhibitory cell and its synapse. Nature, 1963, 198, s. 540-542.
15. **Colonnier, M.:** Synaptic patterns of different cell types in the different lamina of the cat visual cortex. An electron microscope study. Brain Res., 1968, 9, s. 268-287.
16. **Szentágothai, J.:** The synapse of short local neurons in the cerebral cortex. In: Modern trends in neuromorphology (Szentágothai, J., ed.). Budapest, Akademiai Kiado, 1965, s. 251-276.
17. **Ribak, C. E., Vaughn, J. E., Saito, K.:** Immunocytochemical localization of glutamic acid decarboxylase in neuronal somata following colchicine inhibition of axonal transport. Brain Res., 1978, 140, s. 315-332.
18. **Pokorný, J., Schwartzkroin, P. A.:** Do hippocampal CA3 pyramidal cells project into the dentate hilus? Poster at the 21st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, November 11-15, 1991. From the proceedings of the Society for Neuroscience, Vol. 17, s. 126.
19. **Seress, L., Ribak, C. E.:** GABAergic cells in the dentate gyrus appear to be local circuit and projection neurons. Exp. Brain Res., 1983, 50, s. 173-182.
20. **Freund, T. F., Buzáki, G.:** Interneurons of the hippocampus. Hippocampus, 1996, 6, s. 343-470.
21. **O'Keefe, J.:** Spatial memory within and without the hippocampal system. In: Seifert, W. (ed.), Neurobiology of the Hippocampus. New York, Academic Press, 1983, s. 375-403.
22. **Buckmaster, P. S., Schwartzkroin, P. A.:** Interneurons and inhibition in the dentate gyrus of the rat in vivo. J. Neurosci., 1995, 15, s. 774 až 789.
23. **Spencer, S. S., So, N. K., Engel, J. Jr. et al.:** In: Surgical treatment of epilepsies. Ed.: Engel, J. Jr. New York, Raven Press, 1993, s. 359 až 377.
24. **Cotman, C. W., Nadler, J. W.:** Reactive synaptogenesis in the hippocampus. In: Neuronal Plasticity. Cotman, C. W. (Ed.) New York, Raven Press, 1978, s. 227-271.
25. **Sutula, T., Cascino, J., Cavazos, J. et al.:** Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. Ann. Neurol., 1989, 26, s. 321-330.
26. **Franck, J. A., Pokorný, J., Kunkel, D. D., Schwartzkroin, P. A.:** Physiologic and morphologic characteristics of granule cell circuitry in human epileptic hippocampus. Epilepsia, 1995, 36, s. 543-558.
27. **Hong-jun Song, Stevens, Ch. F., Gage, F. H.:** Neural stem cells from hippocampus develop Essential properties of functional CNS neurons. Nature Neuroscience, 2002, 5, s. 438-445.

Práce je podporována grantem MSM 0021620816.

Erratum

Při redukci obrazové dokumentace v komentáři MUDr. Zory Dubské **K článku P. Koláře „Věkem podmíněná makulární degenerace“** (Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 520-523) byla u obrázku 7 na straně 522 uvedena nesprávná legenda.

Správně legenda zní: **Obr. 7.** Barevný snímek fundu se serózním odchlípením pigmentového epitelu sítnice, odpovídající angiogram a zcela charakteristický tomogram (převzato z monografie **Berger, J. W. et al.:** AGE-RELATED Macular Degeneration. Mosby, 1999, s. 4, 105.)

Autorce komentáře se velice omlouváme.

redakce

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

K práci autorů Pokorný J., Trojan S. „Purkyňova koncepce nervové buňky,,

Od autorů je velice záslužné, že se intenzivně zabývají problematikou, kterou studoval a světově se proslavil Jan Ev. Purkyně. Nezbyvá než obdiv k práci, kterou Purkyně stačil při tehdejších primitivním vybavení a technických možnostech. Soudobý výzkum profituje – a to je patrné z textu autorů, jak se díky rozvíjející se technice prohlubovaly vědomosti o struktuře a funkci nervové soustavy. Vedoucím motivem je zjišťování, že není funkce bez příslušné struktury. Purkyňova pozorování o různých „tloušťkách vláken“ zadních kořenů míšních a předních motorických předcházela více než 70 let moderním nálezům Ecclesovým a Sheringtonovým. Je dobře, že se autoři zmiňují o tom, že Purkyně byl asi prvním, kdo popsal dendrity. Je otázkou, kdo pojmenoval velké buňky kůry mozečku Purkyňovým jménem, zda to byl Ramon y Cajal nebo již Purkyňův žák Valentin. Tento autor zavedl pojem monada, což znamená souvislost těla neuronu s jeho výběžky. Otázka hipokampu a jeho struktury se stala a je hitem výzkumu celého limbického systému. To vše desítky let před objevem chemických synapsí, interneuronů a celé neuronální sítě, kterou lze v současnosti studovat *in vivo* i u člověka. Čím více víme o specifických funkcích různých oblastí mozku, tím více si uvědomujeme, že to jsou jejich vzájemná propojení a že v neuronální síti jsou jakési uzlové struktury, kterým zkratkově říkáme „centra“ – například centra symbolických funkcí, kortikální terminály smyslů. Důkaz o propojenosti je i integrace paměťových stop jednotlivých smyslů, generalizace epileptického záchvatu aj.

Na konci referátu autoři upozorňují na Purkyňovy představy o neuronální plasticitě a genetice.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Kudy se bude ubírat léčba roztroušené sklerózy v budoucnosti?

Havrdová E., Horáková D., Kovářová I., Krasulová E.
Neurologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Roztroušená skleróza je autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému. V patogenezi se uplatňují mechanismy zánětlivé a neurodegenerativní, které vedou k poškození myelinových obalů i k ireverzibilní ztrátě nervových vláken. V současné době jsme schopni terapeuticky ovlivnit složku zánětlivou a jedině včasné zahájení této léčby může oddálit rozvoj nevratné invalidity pacienta. V léčbě ataky RS zůstávají zlatým standardem vysokodávkované kortikosteroidy. Léky první volby představují v současné době interferon beta a glatiramer acetát. Oba typy léků vedou ke snížení počtu atak asi o 30 %, přičemž individuální responzivita pacientů se liší. V řadě případů dochází k dalším atakám a je nutná eskalace léčby – přidání imunosupresiv, kombinace s pulzy kortikosteroidů a cytostatik. Lékem druhé volby jsou intravenózní imunoglobuliny. Při velmi rychlé progresi onemocnění máme k dispozici immunoablaci s následnou podporou hematopoetických kmenových buněk. Z nově zkoušených léků byly zatím nejúspěšnější výsledky dosaženy s monoklonální protilátkou natalizumabem. Bohužel pro výskyt závažné komplikace u pacientů na kombinaci natalizumab + interferon beta, muselo být prozatím podávání této látky zastaveno. V klinickém zkoušení je také monoklonální protilátka proti interleukinu 12 a chemokinovému receptoru CCR2, cytostatika fumarát, laquinimod a cladribin. Revoluční možnost navození tolerance proti cílovým autoantigenům myelinu představuje DNA vakcinace.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, kortikosteroidy, léky první volby, imunosupresiva, cytostatika, intravenózní imunoglobuliny, immunoablace, monoklonální protilátky, DNA vakcinace.

SUMMARY

Havrdová E., Horáková D., Kovářová I., Krasulová E.: Future Possibilities of the Multiple Sclerosis Treatment

Multiple sclerosis is an autoimmune disease of the central nervous system. Pathogenetic mechanisms involve inflammation and neurodegeneration leading to myelin sheaths destruction and irreversible nerve fibre loss. At present mainly the inflammatory part can be influenced and undoubtedly only the earliest beginning of the treatment can effectively postpone irreversible disability. High-dose corticosteroids remain the „gold standard“ in MS attack treatment. Interferon beta and glatiramer acetate represent disease modifying drugs. Both of these medicaments decrease the number of attacks for about 30 %, however each patient responds differently. In many cases new attacks appear and it is necessary to intensify the treatment – to add immunosuppressives, to use combinations of steroid and cytostatic treatment. Intravenous immunoglobulins represent second line treatment. In the case of rapid disease progression immunoablation and stem cells transplantation is available. From recently tested drugs the most successful was the monoclonal antibody natalizumab. Unfortunately because of serious adverse effects in patients treated by combination of interferon beta + natalizumab, the application has been stopped. Monoclonal antibody against interleukin 12 and chemokine receptor CCR2, cytostatics fumarate, laquinimod and cladribine are also tested in the clinical studies. DNA vaccination represents revolutionary opportunity of inducing tolerance against myelin autoantigens.

Key words: multiple sclerosis, corticosteroids, immunosuppressives, cytostatics, intravenous immunoglobulins, immunoablation, monoclonal antibodies, DNA vaccination.

Ha.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 663–665.

HISTORICKÝ PŘEHLED

Roztroušená skleróza (RS) je řazena mezi autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Cílovými antigeny jsou antigeny myelinových obalů, tedy bílé hmoty CNS. Při RS však nedochází pouze k demyelinizaci (destrukci myelinu), ale především k závažnější ztrátě vlastních nervových vláken, která jsou nositeli funkce v nervovém systému (1). Myelin se za určitých okolností může vytvořit znovu (remyelinizace), ztráta axonů je však nevratná.

V patogenezi onemocnění se uplatňují jednak mechanismy zánětlivé, jednak neurodegenerativní, a to v různém poměru u individuálních pacientů.

Moderní terapie je zaměřena především proti zánětu. Zatím nejsou k dispozici léky efektivně ovlivňující degenerativní složku patogeneze RS.

Základním léčebným ovlivněním akutních neurologických příznaků (tzv. ataky) je použití vysokých dávek intravenózních kortikosteroidů. Kortikosteroidy se začaly používat koncem 60. let minulého století a dlouho byly považovány pouze za symptomatickou léčbu. Dnes již víme, že jejich včasné podání v akutní atace vede k ochraně poškozené tkáně (2) a jejich opakované podání zpomaluje nárůst atrofie mozku, který je u RS oproti zdravým kontrolám rychlejší (3).

V 70. a 80. letech minulého století se uskutečnilo mnoho klinic-

kých pokusů s cytostatiky, především s cyklofosfamidem, azathioprinem a methotrexátem. Řada těchto studií prokázala efekt léků, metodologicky však tyto klinické studie vykazovaly z dnešního pohledu řadu problémů. Výběr pacientů pro klinické studie, zasklepenost, objektivní kontroly (které dnes představuje monitorace pomocí magnetické rezonance – MRI) neodpovídaly dnes zavedeným kritériím klinického zkoušení u RS. Proto se dnes řada těchto léků do klinického zkoušení vrací.

V roce 1993 byl registrován první interferon beta, který prokázal schopnost ovlivnit přirozený průběh RS u remitentního stadia nemoci. Léčba RS vstoupila do nové éry. Efekt interferonu beta je nespecificky imunomodulační. Působí především proti produktu aktivovaných lymfocytů interferonu gama a nedílnou součástí jeho efektu je i jeho antiproliferativní působení. V roce 1996 byl pro stejnou indikaci zaregistrován glatiramer acetát. Tato molekula kopolymeru čtyř opakujících se aminokyselin má podobnou strukturu jako jeden z myelinových antigenů a působí jako „falešný“ antigen. Po jeho rozpoznání T lymfocyty nedochází k vývoji subpopulace Th1 lymfocytů, která hraje důležitou roli v patogenezi RS, ale k vývoji subpopulace Th2. Ačkoli mechanismus účinku je zcela odlišný, oba typy léků vedou ke snížení počtu akutních atak asi o 30 %. Vliv na vývoj invalidity je menší. Efekt těchto léků je jednoznačně nejvyšší, jsou-li zavedeny do léčby v co nejčasnějším stadiu nemoci. Na tyto tzv. „léky první volby“ je individuálně rozdílná reaktivita pacientů – u některých je jejich efekt na stabilizaci vynikající, u menšiny z nich zcela selhává (4).

SOUČASNÁ PRAXE

V České republice byly do léčby RS zavedeny léky první volby mezi lety 1996–1999. V roce 1996 stanovila Česká neurologická společnost ČLS JEP velmi přísná kritéria pro výběr pacientů, která zohledňovala především aktivitu nemoci danou počtem atak. Tato kritéria se doposud nepodařilo uvolnit natolik, aby odpovídala kritériím užívaným v EU. Také zatím nejsou léčeni rizikovní pacienti po první atace choroby. Nikoli z důvodů medicínských (je známo, že oddálení invalidity je u takto léčených nejpravděpodobnější), ale z důvodů ekonomických.

Pokud má pacient na léčbě první volby další ataky, přistupuje se k eskalaci léčby: kombinaci s pulzy steroidů, přidání imunosupresiv (azathioprin, methotrexát, mykofenolát mofetil perorálně), eventuálně kombinaci s pulzy cytostatik a steroidů (cyklofosfamid a methylprednisolon, mitoxantron a methylprednisolon). Pokud pacient netoleruje léky první volby, je indikováno užití intravenózních imunoglobulinů (5).

V době již rozvinuté invalidity je jakékoli léčebné ovlivnění obtížné, protože je ztraceno mnoho potřebných axonů. Užívají se pulzy steroidů nebo pulzy cytostatik a steroidů. Je třeba pacienta chránit před vedlejšími účinky a léčbu neprodlužovat, nemá-li efekt. Při velmi rychlé progresi nemoci a při selhání výše jmenované konvenční léčby se zkouší pulzy vysokodávkovaného methotrexátu. Nejzastší metodou léčby je immunoablace s následnou podporou autologních hematopoetických kmenových buněk (6).

MOŽNOSTI NEJBLIŽŠÍ BUDOUCNOSTI

V posledních 3 letech proběhla dvouletá celosvětová klinická studie s natalizumabem u remitentní RS. Natalizumab je monoklonální protilátka proti alfa4beta1 integrinům, adhezivním molekulám na povrchu aktivovaných T lymfocytů. Blokádou těchto adhezivních molekul nedojde k průniku T lymfocytů do tkáně CNS, je tedy zásadně omezen zánět v CNS a jeho důsledky. Schopnost natalizumabu omezit množství atak RS je oproti placebo 68%, jeho efekt je

tak vůči původním lékům první volby dvojnásobný. Efekt na snížení objektivní aktivity nemoci, kterou lze měřit jako gadolinium-vychytávající léze na MRI, činí 92 % (7). Bohužel v jedné z dalších prováděných studií, v níž byl natalizumab kombinován s interferonem beta, došlo u dvou pacientů k závažným vedlejším účinkům – vývoji progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). PML je způsobena JC virem, který přežívá u 85 % zdravých individuů v ledvinách či kostní dřeni. Při závažné imunopresi (nejčastěji u HIV pozitivních pacientů, u pacientů s malignitami, po alogenních transplantacích) se virus množí a cestuje do CNS, kde napadá oligodendrocyty a rozpouští bílou hmotu. Onemocnění je fatální u většiny pacientů do několika měsíců. Třetí případ PML se objevil u pacienta s Crohnovu chorobou léčeného natalizumabem. Tento pacient byl však předlčen infliximabem (monoklonální protilátka proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa – TNF alfa) a dostával dlouhodobě azathioprin. Není jasné, proč se při podávání natalizumabu objevila aktivace JC viru a žádné další oportunní infekce. Oba pacienti s RS byli imunokompromitováni – jeden s melanomem v předchorobí, druhý se závažnými infekty před zahájením studie. Dne 28. 2. 2005 bylo přerušeno podávání natalizumabu po celém světě, ačkoli lék byl pro indikaci RS již v listopadu 2004 registrován FDA. U všech pacientů, kteří dostali natalizumab, bylo přikročeno k řadě bezpečnostních opatření, aby se vyloučily další případy a objasnilo se, za jakých okolností k aktivaci JC viru může dojít. Předpokládá se však pokračování podávání léku v monoterapii v blízké budoucnosti.

V klinickém zkoušení jsou další biologické preparáty. Jde o monoklonální protilátky proti interleukinu 12 (8), jednomu z hlavních prozánětlivých cytokinů, a protilátky proti chemokinovému receptoru CCR2, které by měly bránit průniku zánětlivých buněk do CNS.

Dalšími zkoušenými léky jsou perorální imunosupresiva jako je fumarát (používaný v Německu u psoriázy), laquinimod (s molekulou odvozenou od linomidu, úspěšného v klinických pokusech v 90. letech, jehož podávání bylo ukončeno pro kardiotoxické efekty) a cladribin (efektivní u RS v několika studiích parenterálně, s předpokládanými redukovanými vedlejšími účinky v nižším dávkování).

Zcela revoluční mechanismus účinku představuje DNA vakcinace s možností navození tolerance vůči autoantigenům myelinu (9). Tento druh léčby je ve stadiu příprav II. fáze klinické studie.

IMUNOABLACE S PODPOROU AUTOLOGNÍCH KMENOVÝCH HEMATOPOETICKÝCH BUNĚK – SOUČASNÝ STAV V ČESKÉ REPUBLICE

Pacientů, kteří pro RS podstoupili tento experimentální typ léčby, je v evropském registru v Basileji přes 180. Lze proto již nyní odhalit určité prediktivní faktory, které jsou spojeny s nejvyšší efektivitou tohoto typu léčby, který předpokládá obnovenou ontogenezi imunitního systému pod vlivem odlišných stimulů. Výsledky registru ukazují, že nejefektivnější je léčba u RS, která klinicky trvá do 5 let, u pacientů se zachovanou schopností chůze alespoň na 100 m s oporou, doloženou vysokou zánětlivou aktivitou choroby (charakterizovanou atakami klinického zhoršení nebo gadolinium-vychytávajícími lézemi na MRI). Pokud se týče samotného léčebného režimu, jako nejúspěšnější se ukázalo použití nečištěného štěpu, ačkoli teoreticky se takto vracejí do organismu pacienta i potenciálně autoagresivní lymfocyty. Nečištěný štěp tak nejen zajišťuje menší incidenci vedlejších účinků této toxické terapie, ale zřejmě dochází i k návratu regulačních T lymfocytů, které správnému vývoji imunitního systému napomáhají. Efekt u takto ošetřených pacientů je nečekaně 6,7 roku bez progresu u 61 % pacientů (je třeba mít na paměti, že jde o maligní průběh onemocnění, kde

spontánní zastavení aktivity nebylo pozorováno). U některých pacientů dochází i ke zlepšení současného neurologického nálezu. Na základě experimentálních prací existují doklady o tom, že kmenové hematopoetické buňky jsou schopny dediferencovat se v buňky natolik pluripotentní, že mohou dát základ vzniku nových gliových buněk i neuronů. Toto bylo doloženo v mozcích pacientů, kteří prodělali transplantaci kostní dřeně pro maligní onemocnění (10).

ZÁVĚR

Roztroušená skleróza přestala být neovlivnitelnou chorobou. Zvláště je-li imunomodulační léčba zahájena v časně fázi nemoci, lze očekávat oddálení jinak neodvratné invalidity. Předpokládáme, že výzkum v nedaleké budoucnosti obohatí naše léčebné možnosti nejen o další léky imunomodulační, ale i neuroprotektivní.

Zkratky

CCR2 – chemokinový receptor
 CNS – centrální nervový systém
 DNA – deoxyribonukleová kyselina
 FDA – Food and Drug Administration
 HIV – human deficiency virus
 JC – lidský polioma virus
 MRI – magnetická rezonance
 PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie
 RS – roztroušená skleróza

LITERATURA

1. **Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M. et al.:** Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 378, s. 278-285.
2. **Richert, N. D., Ostuni, J. L., Bash, C. N. et al.:** Interferon beta-1b and intravenous methylprednisolone promote lesion recovery in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2001, 7, s. 49-58.
3. **Zivadinov, R., Rudick, R. A., De Masi, R. et al.:** Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*, 2001, 57, s. 1239-1247.
4. **Havrdová, E., Horáková, D.:** Roztroušená sklerosa. *Postgraduální medicína*, 2004, 6, s. 382-389.
5. **Rieckmann, P. et al.:** Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis—new aspects and practical application. *J. Neurol.*, 2004, 251, s. 1329-1339.
6. **Fassas, A., Passweg, J. R., Anagnostopoulos, A. et al** for the Autoimmune Disease Working Party of the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation): Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a retrospective study. *J. Neurol.*, 2002, 249, s. 1088-1097.
7. **Miller, D. H., Khan, O. A., Sheremata, W. A. et al.:** A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, s. 15-23.
8. **Vandenbroeck, K., Alloza, I., Gadina, M., Matthys, P.:** Inhibiting cytokines of the interleukin-12 family: recent advances and novel challenges. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2004, 56, s. 145-160.
9. **Steinman, L.:** Immunotherapy of multiple sclerosis: the end of the beginning. *Curr Opin. Immunol.*, 2001, 13, s. 597-600.
10. **Mezey, E., Key, S., Vogelsang, G. et al.:** Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, s. 1364-1369.

Ženy to mají horší

V Holandsku je jeden z nejčastějších druhů kožní rakoviny u osob se světlou pletí bazaliom. Nápadně často jsou postiženy starší ženy, milují cí solária. Nádory jsou na trupu i na končetinách, hlavně na všech částech odhalených a přístup-

ných UV radiaci. Autoři se domnívají, že nárůst je podpořen nadbytkem volného času, současnými zvyklostmi ve věci morálky a z toho plynoucím způsobu oblékání. V neposlední řadě je to také rostoucí příležitost a ekonomická možnost cestovat do tropických krajín.

Literatura:

de Vries E. et al.: Rapid and continuous increase in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. *J. invest. Dermatol.*, 2004, 123, s. 634-638.

P. Barták

Molekulárně biologické zobrazení (MBI): Nová technika scintimammografie s použitím Technetia Tc 99m k zjištění malých nádorů prsu

Byl použit nový prototyp kadmium–zinek–teluridové gama kamery se zobrazovacím polem 20x20 cm. Detektorové částice byly 2,5x2,5 mm. V letech 2001–2004 byly vyšetřovány pacientky, indikované k biotickému ověření suspektně maligní léze menší než 2 cm na mamografickém snímku. Pacientkám bylo injikováno 20 mCi technetia Tc 99m sestamibi a byly vyšetřeny bezprostředně po aplikaci.

S použitím lehké komprese byly provedeny kraniokaudální a šikmé mediolaterální snímky každého prsu.

Celkem bylo vyšetřeno 40 žen, 26 z celkového počtu 36 potvrzených chirurgickou biopsií. Z těchto 36 malignit bylo 33 detekováno MBI (senzitivita 92 %). Z 22 nádorů velikosti 1 cm nebo menších bylo 19 zobrazeno MBI (senzitivita 86 %); 14 nádorů bylo větších než 1 cm, všechny byly přesně identifikovány MBI. U 4 pacientek MBI navíc zobrazila ložiska, která nebyla vidět na mammografii, ale byla zobrazena NMR a poté ověřena jako maligní chirurgicky. Tři z nich měly navíc kontralaterální lézi; 14 pacientek s negativní biopsií mělo 9 správně negativní i MBI. V 5 případech byla MBI falešně pozitivní: 2x šlo o fibroadenom, 1x o zánětlivou tukovou nekrózu, 1x o komplex sklerozující adenózy a 1x o benigní parenchym prsu.

Tento prototyp kamery pro MBI detekuje nádory menší než 2 cm. Navíc s vysokou senzi-

tivitou (86 %) nádory menší než 1 cm. Tyto výsledky ukazují významnou úlohu MBI u žen, u kterých je senzitivita mammografie redukována vysokou denzitou prsní tkáně, která představuje i vyšší rizikovitost těchto fenotypů.

Literatura:

1. **Rhodes, D. J. et al.:** Molecular breast imaging: a new technique using technetium Tc 99m scintimammography to detect small tumors of the breast. *Mayo Clin. Proc.*, 2005, 80, s. 24-30.

2. **Brem, R. F.:** The future of breast cancer diagnosis: molecular breast imaging. *Mayo Clin. Proc.*, 2005, 80, s. 17-18.

J. Kopecký

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Stárnoucí oko – jeho specifika a choroby

Weber P., ¹Svačinová J., Kubešová H.*Klinika interní, geriatric, ošetrovatelství a praktického lékařství LF MU a FN, Brno – Bohunice*¹*Oční klinika LF MU a FN, Brno – Bohunice*

SOUHRN

Článek se snaží podat prakticky orientovaný přehled anatomických a fyziologických změn oka a jeho funkcí ve vztahu k procesu stárnutí a rámcový přehled chorob oka typických pro vyšší věk z pohledu gerontologa. Rostoucí počet nemocných s očními nemocemi vyššího věku a poměrně malé povědomí této skutečnosti v širší lékařské veřejnosti vedlo ke zpracování této problematiky formou přehledového článku. Tato skutečnost zdůrazňuje na jedné straně potřebu hlubších znalostí alespoň základů geriatrické problematiky ve specializované oftalmologické veřejnosti. Na druhé straně by měly být hlubší znalosti o oku a jeho změnách ve stáří i mezi lékaři neoftalmology (zejména praktickými, internisty a geriatry), kteří léčí seniory pro jejich četné další choroby. Právě oni budou v každodenní klinické praxi nejednou postaveni před otázkou lékových interakcí a nežádoucích vedlejších účinků léků jak celkových, tak i lokálních očních. Léčba oftalmologiky obecně (např. anti-glaukomatiky) je spojena v každém věku (a ve stáří ještě významněji) s možnými nežádoucími účinky na organizmus jako celek.

Klíčová slova: oko ve stáří, anatomické a fyziologické změny oka, oční nemoci, multimorbidita.

SUMMARY

Weber P., Svačinová J., Kubešová H.: Aging Eye – Its Specific Features and Diseases

Practically oriented overview of the anatomical and physiological changes in the eye during aging is presented together with the description of diseases typical for the advanced age. The growing number of patients with eye diseases of advanced age and the comparatively low awareness of this fact within the medical community brought us to the publishing of the presented overview. It is necessary to increase the understanding of geriatric problems among ophthalmologists as well as to enhance the awareness of the age related changes in the eye during ageing among the physicians – non-ophthalmologists (namely among the general practitioners, internists, geriatrists) who treat seniors for other diseases. Namely they can meet in their everyday praxis the problems of drug interaction and the general and ophthalmologic side effects of various types of treatment. The use of ophthalmologic drugs (e.g. anti-glaucoma remedies) is connected with undesirable effects on the organism in any age and namely in elderly patients.

Key words: Aging eye, anatomical and physiological changes in the eye, eye diseases, multimorbidity. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 666–669.

Geriatrický pacient je specifický tím, že jeho etiopatogenetická diagnóza stanovená klasickými biomedicínskými metodami nevyovídá o tom, kolik potřebuje péče, jak se stává závislým na okolí, ani o tom, jak a kde bude moci prožívat další život (1, 2). Léčbu ve stáří (zejména pozdním) je třeba zaměřovat nejen na léčbu základní choroby, což není mnohdy možné, ale i na zachování, případně zlepšení soběstačnosti a fungující sociální vztahy a vazby v rodině a komunitě obecně (3, 4).

Většina biologických funkcí dosahuje svého vrcholu před třicátým rokem života. Některé z nich potom postupně lineárně klesají. Pro každodenní běžnou aktivitu nemá tento pokles prakticky význam, ale může se stát závažným v období větší zátěže nebo stresu (5). Fyziologické děje, u nichž dochází s věkem k poklesu, představují: průtok krve ledvinami, glomerulární filtrace, maximální srdeční frekvence a následně tepový objem při zátěži, glukózová tolerance, vitální kapacita plic, tělesná hmotnost, buněčná imunita (6, 7). Naproti tomu celková kapacita plic a jaterní funkce se s věkem téměř nemění, sekrece antidiuretického hormonu (ADH) dokonce s věkem stoupá (8, 9). Anatomickými a fyziologickými změnami a nejčastějšími chorobami zraku se zabývá tento přehledový článek.

Objevení se vážné oční choroby je u seniora daleko závažnější pro další způsob vedení nezávislého života než u mladších jedinců (10). Celkovou léčbu jakékoliv choroby ve stáří (i oční) je tedy třeba zaměřit nejen na vyvolávající onemocnění, ale i na zachování, případně zlepšení soběstačnosti, fungující sociální vztahy a vazby v rodině a komunitě. Tyto skutečnosti je nutné neustále opakovat a zdůrazňovat – zejména pro lékaře negeriatry, u nichž starší pacienti představují významný podíl mezi jejich nemocnými.

Riziko rozvoje očních chorob až slepoty s věkem podstatně stoupá (11, 12). U glaukomu je prevalence nad 60 roků 3 %; ve věku 70–80 roků 5 % a nad 80 let více než 9 % (13). Oční choroby spojené s poruchou zraku vedle významné morbidity nemocných zvyšují riziko vzniku jejich dysaptibility a handicapu.

Oční lékař věnuje geriatrické populaci v průměru 40 až 60 % pracovního času. S demografickým vývojem lze očekávat, že se tento podíl bude dále zvyšovat. Význam znalostí základů gerontologické problematiky se stává pro oftalmologa zcela zásadní, proto by měl disponovat i určitým minimem vědomostí o geriatrické problematice v této oblasti.

STÁRNUTÍ POPULACE – CELOSPOLEČENSKÝ PROBLÉM

Na začátku minulého století tvořily osoby starší 65 let v evropských průmyslově vyspělých zemích 3 až 5 %. Dnes se jejich počet pohybuje v pásmu 13,2 až 17,9 %. V Evropě se již dnes nachází 18 z 20 zemí světa s nejstarším obyvatelstvem na zeměkouli. V zemích EU je přitom střední délka života (SDŽ) o 5–7 let vyšší než v České republice. Až do padesátých let 20. století umírali lidé předčasně. Za posledních sto let se SDŽ téměř zdvojnásobila, což představuje jeden z největších úspěchů lidstva a vědy vůbec. Délka lidského života se nyní začíná přibližovat jeho biologické hranici (110–120 let). Pravděpodobnost dožití se vysokého věku přestává být výjimečným jevem, ale stává se naopak normální a masovou záležitostí (14).

Jedním z hlavních rysů světové populace 20. století je absolutní i relativní růst počtu seniorů, a to v rozvinutých i rozvojových zemích (15). Jde o stárnutí populace. V současné době žije na světě přibližně 580 milionů osob nad 60 let – z nich 355 milionů v rozvojových zemích. Do roku 2020 dosáhne množství seniorů (60+ roku) na celém světě 1 miliardy (dvojnásobek proti dnešku). Z nich bude žít 700 milionů v rozvojových zemích. Nejvyšší počet seniorů bude (2020) v Japonsku 31 %; pak v Řecku a ve Švýcarsku 28 %; USA 23 % atd. Odhad vzestupu obyvatel v Evropě a Severní Americe nad 65 roků pro nadcházejících 30 let je asi 22–30 %, tj. – blíží se téměř dvojnásobku proti současnosti (16, 17).

V roce 2050 již budou dvě miliardy obyvatel zeměkoule nad 60 roků. Tato populace bude početnější i celosvětově než děti do 14 let. Nejprudší nárůst v příštích desetiletích v průmyslově vyspělých zemích lze předpokládat ve skupinách nejstarších osob nad 80 let. Dochází výrazně ke *stárnutí staré populace* (18).

V současnosti žije v České republice ve věku 65 let a více 13,8 % obyvatel. *Střední délka života při narození* je v České republice nyní u mužů 72,1 a u žen 78,5 roků. Demografická prognóza české populace do budoucna předpokládá *do roku 2030* vzestup seniorů o 40–80 %. Její další zestárnutí až o 4 roky (SDŽ) se předpokládá u obou pohlaví s tím, že počet osob nad 65 roků bude tvořit 23 až 25% celé populace (u osob 80+ vzestup na 5–8 % – tj. téměř trojnásobek). Česká republika by v roce 2050 měla patřit mezi země s nejstarší populací na světě.

Stárnutí populace se stalo významným celospolečenským faktorem, který vyžaduje aktivní přístup profesionálů a hledání optimálních východisek a řešení (11, 14). Prognózy pro období 1. čtvrtiny 21. století připravené nezávisle na sobě mnoha organizacemi a vědci jsou alarmující a zasluhují velkou pozornost. S rostoucím počtem starých lidí v populaci se zvyšuje také absolutní i relativní počet onemocnění typických pro stáří, což se stává významným celospolečenským problémem (19, 20).

STÁRNOUCÍ OKO A JEHO SPECIFIKA

Stáří přináší řadu očních problémů, každé zhoršení zraku ve stáří zvyšuje úzkostné pocity, které mohou vést až k depresi.

Obecné účinky na zrak

S rostoucím věkem klesá akomodační kapacita, snižuje se zraková ostrost, klesá adaptace na světlo a tmu (21–23). Minimální nutná intenzita světla pro čtení je u šedesátiletého člověka 3x větší než u dvacetiletého. Snižuje se kvalita barevného vnímání.

Častým steskem je snížené vizuální vnímání, které je vztahováno k prudkému osvit. Jak oko stárne, zvyšuje se rozptyl a odrazy světla v očních médiích (čočka a sklivce). Objektivně s přibývajícím věkem se přední oční komora stává mělká a pupily starších se stávají ztuhlymi, užšími a hůře se dilatují a reagují pomaleji. V různých

částech čočky se objevují opacity (jádro a kůra), které s věkem mohou zvyšovat jak denzitu, tak i velikost a interferovat se zrakovou ostroší (24). Jejich časnou manifestací je intolerance jasného světla díky odrazům světelných paprsků v očních médiích a přímého oslnění.

Ve středním věku se objevuje **presbyopie**, která je způsobena poklesem akomodace. Jde o jev, který se objevuje po 45.–50. roce věku díky nastupujícím fyziologickým změnám čočky (25). V mládí je čočka pružná (zaostření na špičku nosu). Ve stáří čočka se stává méně pružnou a průhlednou, ztrácí schopnost zaostřit na blízké předměty. Stav vyžaduje korekci brýlemi na čtení.

Z očních chorob s věkem stoupá prevalence **katarakty**. Stárnoucí čočka se stává neprůhledná (senilní katarakta) → 18 % od 65 do 74 let a až 46 % nad 75 let věku. Kromě katarakty senilní se vyskytuje i katarakta při dlouhodobé léčbě steroidy, při chronických uveitidách i jako komplikace po očních operacích. Léčení katarakty je výlučně operační (26).

Ve vztahu ke staršímu věku je důležité se zmínit i o oběhových poruchách sítnice. Jde o **uzávěr a. centralis retinae** či její větve projevující se náhlým nebolestivým poklesem vizu až na světlocit. Příčinou je embolizační či obliterační proces na tepnách sítnice. **Uzávěr vena centralis retinae** se obvykle projevuje náhlým částečným poklesem zrakové ostrosti. Příčinou bývá systémová hypertenze, oběhové insuficience. Na sítnici se objeví čerstvé hemoragie, neostrý terč s edémem makuly. **Oční ischemický syndrom**, který vzniká při obliterující stenóze karotidy, se projevuje poklesem vidění s edémem papily. **Angiopatie a retinopatie** jsou změny sítnicových cév obvykle přítomné při hypertenzní nemoci.

Další typickou oční chorobou ve stáří je **senilní makulární degenerace** (27). Zahrnuje involuční změny pigmentového epitelu a receptorů sítnice. Ve stáří představuje běžnou příčinu zhoršeného zraku, bývá nejednou příčinou praktické slepoty. Trpí jí téměř 1/2 osob nad 80 let. Vyskytuje se ve formě suché s metamorfopsiemi, stíny v centru zorného pole, či ve vlhké formě se subretinálními membránami, periferní zorné pole zůstává nepostíženo. Je spojena s mlhavým viděním a neschopností číst. Terapie je konzervativní, laserová i chirurgická.

Glaukom je další častá oční choroba staršího věku (28). Je to multifaktoriálně podmíněná progresivní neurodegenerativní onemocnění, které vede k poruše zraku, jež může kolísat od lehké poruchy zrakové ostrosti až k úplné slepotě (29, 30). Pokud dojde k jeho rozvoji, je naprosto ireverzibilní. Glaukom otevřeného úhlu (GOÚ) – představuje nejběžnější typ (80–90 %). Má chronický ráz (31), jeho vznik je často nenápadný a dlouho probíhá asymptomaticky. Jeho terapie (32) musí být dlouhodobá (doživotní). Má za cíl předejít poškození zrakového nervu a stabilizovat zrakové funkce, zpomalit pokles zrakové ostrosti, ztrátu zorného pole a odvrátit úplnou slepotu (33, 34). Cílem léčby je trvale normalizovat nitrooční tlak (beta-blokátory, prostaglandiny, inhibitory karboanhydrázy, miotika, neuroprotektiva; dále laser, operace). Nezbytnou součástí péče o pacienta s glaukomem jsou pravidelné kontroly zrakové ostrosti, nitrooční tenze a zorného pole. Naléhavou akutní situaci představuje zejména glaukom s uzavřeným úhlem (31). Může vzniknout spontánně nebo vlivem některé užívané medikace a vyžaduje okamžité řešení. Často se může objevit ve stáří, protože s přibývajícím věkem se přední oční komora stává mělká a dochází k uzavěru komorového úhlu.

Další ve stáří velmi závažné oční onemocnění je **diabetická retinopatie**, která je i častou příčinou slepoty (36). Je důsledkem narušení hematookulární bariéry a obliterace kapilár. Postupně může docházet k ischemickým změnám a edému makuly, hemoragiím do retiny a sklivce s trakčním odchlípením sítnice, fibrovaskulární neoprodukcí a sekundárním glaukomem. Proto jsou nutné pravidelné oční kontroly pacientů dle stupně nálezů na sítnici. V indikovaných případech laserové ošetření sítnice, eventuálně chirurgický zákrok.

Prevalence slepoty v jakékoli společnosti je typicky stonásobně vyšší u osob nad 65 roků oproti dětem ze stejného společenství. V průmyslově vyspělých zemích představují hlavní příčinu zhoršení zrakových funkcí glaukom a nemoci sítnice (senilní makulární degenerace a diabetická retinopatie), katarakta. Všechny jsou vztažovány velmi těsně k stoupajícímu věku.

ZMĚNY OČNÍCH STRUKTUR

Je třeba zmínit, že v **orbitě** dochází s věkem k atrofii periorbitálního tuku, což někdy vede k zapadnutí očního bulbu do orbity (**enofthalmus**). Tento stav se často objevuje i u slepých bulbů, po úrazech, chronických zánětech a podobně.

Ke změnám dochází také u **slzných žláz** a v **odtokových slzných cestách**. Abnormity slzného systému mohou vést buď ke snížené produkci slz, nebo k nedostatečnému odtoku díky jejich zhoršené drenáži. Tvorba slz se stárnutím snižuje a stává se tak obtížným udržet povrch oka (obzvláště rohovky) adekvátně vlhký. Tato nedostatečná vlhkost očí (**suché oko**) může vést až k trvalému pocitu cizího tělíska, pálení očí, jejich chronickému překrvení. Stav je někdy zhoršován oslabenou činností očních svalů, které nedovolují úplné uzavření víček během spánku (37). Ženy nad 55 let také často trpí syndromem suchého oka v důsledku poklesu hladiny estrogenů. Suché oko se stává v současné době civilizační chorobou. **Zvýšené slzení** je rovněž v senu častou potíží. Obvykle je způsobeno snížením tonusu kruhového svěrače víček, slzný bod nestačí nasávat a dochází ke stékání slz po tváři. S věkem se objevují i **choroby víček**. Zejména dolní víčko se oddaluje od očního bulbu (**ektropium**). Obvykle je to důsledek poklesu tonu víčkových svalů. V důsledku toho se víčka nemusí během spánku zcela uzavírat a může docházet k osychání rohovky a druhotně k jejím oděrkám, zarudnutí a iritaci (superficiální keratitida). Dalším problémem bývá stočení víčka dovnitř k bulbu (**entropium**), kdy dochází k dráždění až poškození rohovky v důsledku mechanické iritace řasami. Někteří starší lidé trpí naopak intermitentně nebo i trvale oboustranně těžkými spazmy očních víčkových svalů (**blefarospasmus**). Ve stáří rovněž ubývá řas na dolním i horním víčku.

V rámci stárnutí dochází ke změnám všech očních struktur (11–13). Klesá počet mukózních buněk **spojivky** (21). Tyto změny přispívají k syndromu suchého oka. Konjunktiva může také podléhat metaplazii a hyperplazii. To může vést až k tkáňovému nakupe- ní v oblasti nazální nebo temporální oblasti spojivky – tzv. **pinguecula**. Rostoucí tkáň, která se vaskularizuje a zasahuje do rohovky se nazývá **pterygium**.

V senu se často objevuje **arcus senilis corneae** jako depozitum solí vápníku a cholesterolu. Je to šedobílý prstenec na okraji rohovky běžně u osob starších 60 let. Obvykle nebývá spojen se závažnou systémovou chorobou, ani neporušuje zrakovou ostrost.

Nejčastější změnou **rohovky** (kornea) ve stáří je degenerace endoteliálních buněk tvořících její vnitřní povrch. Může to vést až k její neprůhlednosti.

Uveální trakt (duhovka, řasnaté tělísko a cévnatka) tvoří souvislou bohatě vaskularizovanou vrstvu, proto je uvea často postižena zánětlivými změnami. Klinicky se objevují zánětlivé buňky v komorové vodě. Mohou okludovat trabekulární trámčiny a vést tak k sekundárnímu glaukomu. Zánětlivé změny často vedou ke vzniku patologických adhezí (synechií) a narušují normální funkce oka. V zadním segmentu vedou zánětlivé změny k tvorbě sklivcových zákalů. Mohou zhoršovat zrakovou ostrost a vést k fibrovaskulární proliferaci, retrakci sklivce až odchlípení retiny.

Pupila (zornice) se stárnutím zužuje, reaguje pomaleji na osvit, a tím dovoluje proniknout do oka menšímu svazku světla. Bývá to

důsledkem stromální rigidity, pojivové transformace sfinkteru a hypofunkce třetího hlavového nervu a sympatiku (38). Proto starší lidé mají obtíže při přechodu z dobře do méně osvětleného prostředí.

Čočka (lens) – její objem, předozadní tloušťka a její váha se ve vyšším věku zvětšují. Jádro se zahušťuje a hluboké vrstvy dostávají žlutavý nádech. Jde o obecně se objevující proteiny v senu (22, 23). Snížená propustnost pro modrou barvu vede k poruše barevného vidění. Čočka musí udržovat co nejvyšší koncentraci proteinů a co nejnižší obsah vody ze všech tkání v lidském těle. Tudiž i zdánlivě nepatrné metabolické inzulty nebo osmotické vlivy mohou nepříznivě ovlivnit metabolismus čočky, jehož destabilizace vede k denaturaci proteinů a rozvoji katarakty. Jak čočka stárne, stává se rigidnější a hůře odpovídá na změny tonu ciliárních svalů, které ovládají efektivitu akomodace (24). Na jakýkoli mechanický nebo metabolický inzult reaguje čočka poklesem optické čistoty.

Ve starším věku dochází i ke změnám ve **sklivci**. Je patrná destrukce fibrilárních struktur s formací sklivcových kavít. Za normálních okolností je sklivec čirý, ale s věkem se objevují nejprve diskretní opacity (čárky, skvrnky, pavučiny a sítky), které mohou vést k rozvoji všeobecného zneostření obrazu (22, 23). Opacity se v zorném poli volně pohybují. Výraznější jsou u myopů, dále u pacientů s uveitidou a dalšími očními chorobami. Tyto symptomy pacienty subjektivně často obtěžují, ale většinou nemají žádný klinický význam.

Vyšetření **retiny** je ve stáří obecně obtížné, protože senioři mají úzké pupily a často neprůhledná optická média. Oftalmoskopie umožňuje posoudit optický nerv, centrální křivinu (makula), periférii sítnice a cévy (tepny, vény a kapiláry). **Optický nerv** se jeví mírně bledší díky ztrátě kapilár v důsledku jejich postižení při ateroskleróze. Histologicky je patrná cévní ateroskleróza, atrofie gliie a degenerace axonů. **Makula**, která u mladších má obvykle široký foveální reflex, ho nemívá vůbec. Často se objevují disrupce pigmentu a drůzy. Jde o depozita amorfního hyalinního materiálu. Mohou se však později stát predisponujícím faktorem v rozvoji exudativní makulární degenerace. Na arteriích jsou patrné aterosklerotické změny (zúžení lumen cév a ztlustění jejich stěn). Všeobecně – „co se na pozadí v mládí leskne, ve stáří se stává kalným a matným“.

ZÁVĚR

Multimorbidity ve stáří vede v klinické praxi lékaře často k **polyfarmakoterapii** (39). Incidence **nežádoucích účinků farmak** obecně je ve stáří 3–5x vyšší než ve středním věku (40). Paralelně s trendem spotřeby léků se bude zvyšovat i jejich riziko. Ve stáří se při užívání méně než tří léků během jednoho roku objeví nežádoucí účinky u 2 % nemocných. Při více než deseti lécích vzniknou až u 17 % seniorů. Vzájemným působením léků v organizmu mezi sebou vznikají **lékové interakce** (40). Ty mohou kvantitativně i kvalitativně měnit biologickou odpověď organizmu jako celku. Počet potenciálních lékových interakcí roste exponenciálně s počtem podávaných léků. V obecné rovině byla autory problematika farmakoterapie ve stáří komplexně diskutována (41) a z pohledu oka ve stáří se zaměřením na rizika a úskalí léčby glaukomu včetně nežádoucích účinků a lékových interakcí již dříve publikována na stránkách tohoto časopisu (42).

Závěrem lze konstatovat, že přístup k léčbě multimorbidity seniorů s očními chorobami nebo případným postižením zraku je třeba důsledně individualizovat a vždy zvažovat možné výhody léčby a komplexně posuzovat jejich možný somatický, psychický i sociální dopad. Jakékoli zhoršení zrakové ostrosti a porucha zorného pole by mělo být výzvou k návštěvě oftalmologa.

Zkratky

- ADH – anti-diuretický hormon
 GOŮ – glaukom otevřeného úhlu
 SDŽ – střední délka života

LITERATURA

1. **Pathy, M. S. J. (ed.):** Principle and Practice of Geriatric Medicine. New York, John Wiley, 1998, 1522 s.
2. **Tallis, R., Fillit, H. (eds.):** Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology 6th ed. London, Churchill Livingstone, 2003, 1478 s.
3. **Satish, S., Winograd, C. H., Chaves, C., Bloch, D. A.:** Geriatric Targeting Criteria as Predictors of Survival and Health Care Utilization. *JAGS*, 1996, 44, s. 914-921.
4. **Bartošovič, I.:** Farmakoterapia v zariadeniach sociálnych služieb pre starých ľudí. *Prakt. Lék.*, 2003, 83, s. 340-343.
5. **Bartošovič, I., Krajčík, Š.:** Prevalencia chronických chorob obyvateľov v inštitucionálnej starostlivosti. *Slovenský Lekár*, 2001, s. 234-238
6. **Goldmann, L., Bennett, J. C. (eds.):** Cecil Textbook of Medicine. 21st Edition. Philadelphia, W. B. Saunders Comp., 2000, 2308 s.
7. **Tragl, K. H.:** Handbuch der internistischen Geriatrie. Berlin, Springer, 1999, 327 s.
8. **Humes, D. (ed. in chief):** Kelley's Textbook of Internal Medicine. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 3254 s.
9. **Hunter, J. A., Haslett, C., Chilver, A. R. et al. (eds.):** Davidson's Principle and Practice of Medicine. 19th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2002, 1296 s.
10. **Braunwald, E. (ed.):** Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Edition. NY, MacGraw/ Hill Medical Publishing Division, 2001, 2629 s.
11. **Kuchynka, P. (ed.):** Trendy soudobé oftalmologie Sv. 1. Praha, Galén, 2000, 191 s.
12. **Oláh, Z.:** Očné lekárstvo: učebnice pre lekárske fakulty. Osveta, Martin, 1998, 255 s.
13. **Ophthalmology: Clinical Signs and Differential Diagnosis.** London, Mosby, 1999. IX, 485 s.
14. **Böhmer, F.:** Zukunft des Alters – Bilanz am Ausgang des 20. Jahrhunderts. *Geriatrics*, 1996, 2, s. 16-23.
15. **Scherl, H.:** Increasing life expectancy – the big social issue of the 21st century? *Z. Gerontol. Geriat.*, 2003, 36, s. 95-103.
16. **Buttler, G.:** Increasing life expectancy – what are the promises of demography? *Z. Gerontol. Geriat.*, 2003, 36, s. 90-94.
17. **Seitz, M.:** A long life – a wish and its limits. Aging with dignity and meaning. *Z. Gerontol. Geriat.*, 2003, 36, s. 104-109.
18. **Nikolaus, T. (Hrsg.):** Klinische Geriatrie. Berlin, Springer, 2000, 1105 s.
19. **Abrams, W. B., Beers, M. H., Berkow, R. et al. (eds.):** Second Edition the Merck Manual of Geriatrics. New Jersey, Merck & Co., Inc., 1997, 1516 s.
20. **Cassel, Ch. K., Cohen, H. J., Larson, E. B. et al. (eds.):** Geriatric Medicine/ third ed. New York, Springer, 1997, 1200 s.
21. **Riordan, P.-E., Asbury, T., Whitcher, J.:** Vaughan and Asbury's General Ophthalmology, NY, McGraw-Hill Professional Publishing Prentice- Hall International Inc., 2003, 466 s.
22. **Bujalková, D.:** Oko a stáří. *Postgraduální medicína*, 2002, 4 (Suppl.) focus – poruchy zraku ve stáří, s. 759-761.
23. **Spry, P. G., Johnson, C. A.:** Senescent changes of the normal visual field: an age-old problem. *Optom. Vis. Sci.*, 2001, 78, s. 436-441.
24. **Kraus, H., Karel, I., Růžičková, E.:** Oční zákaly. Praha, Grada, 2000, 149 s.
25. **Bergman, B., Bergstrom, A., Sjostrand, J.:** Longitudinal changes in visual acuity and visual ability in a cohort followed from the age of 70 to 88 years. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999, 77, s. 286-292.
26. **Bergman, B., Nilsson-Ehle, H., Sjostrand, J.:** Ocular changes, risk markers for eye disorders and effects of cataract surgery in elderly people: a study of an urban Swedish population followed from 70 to 97 years of age. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 2004, 82, s. 166-174.
27. **Birk, T., Hickl, S., Wahl, H. W. et al.:** A psychosocial training program for elderly patients with age-related macular degeneration: findings of a pilot evaluation study. *Z. Gerontol. Geriatr.*, 2004, 37, s. 363-365.
28. **Hornová, J., Blovská, K., Šach, J.:** Glaukom – onemocnění převážně starší populace. *Postgraduální medicína*, 2002, 4 (Suppl.) focus – poruchy zraku ve stáří, s. 768-773.
29. **Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group (CNTGS):** Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressure. *Am. J. Ophthalmol.*, 1998, 126, s. 487-497.
30. **Růžičková, E.:** Glaukom. Praha, Triton, 2000, 110 s.
31. **Shields, M. B. (ed.):** Textbook of Glaucoma. Baltimore, William and Wilkins, 1998, 588 s.
32. **Alward, W. L. M.:** Medical management of glaucoma. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, s. 1298-1308.
33. **Kass, M. A., Heuer, D. K., Higginbotham, E. J. et al.:** For the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group: The Ocular Hypertension Treatment Study: A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, 2002, 120, s. 701-713.
34. **Lichter, P. R., Musch, D. C., Gillespie, B. W. et al.:** CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initiative Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medication or surgery. *Ophthalmology*, 2001, 108, s. 1943-1953.
35. **Gottfredsdottir, M. S., Allingham, R. R., Shields, M. B.:** Physicians' Guide to Interactions Between Glaucoma and Systemic Medication. *J. Glaucoma*, 1997, 6, s. 377-383.
36. **Henricsson, M., Nilsson, A., Groop, L. et al.:** Prevalence of diabetic retinopathy in relation to age at onset of the diabetes, treatment, duration and glycemic control. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1996, 74, s. 523-527.
37. **Schaumberg, D. A., Sullivan, D. A., Buring, J. E., Dana, M. R.:** Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am. J. Ophthalmol.*, 2003, 136, s. 318-326.
38. **Van Gerven, P. W., Paas, F., Van Merriënboer, J. J., Schmidt, H. G.:** Memory load and the cognitive pupillary response in aging. *Psychophysiology*, 2004, 41, s. 167-174.
39. **Hegyí, L.:** Farmakoterapia v staršom veku, s. 155-167. In: Kriška, M. et al. (ed.): *Memorix klinickej farmakológie*. Kriška, M. (ed.): *Memorix of clinical pharmacology*. Bratislava, Slovak Academic Press, 2002, 879 s.
40. **Kriška, M., Payer, J., Novák, I., Ježová, D.:** Hodnotenie rizika liekov vo vzťahu k jeho percepcii. *Klin. Farmakol. Farm.*, 2003, 117, s. 12-16.
41. **Weber, P., Kriška, M., Meluzínová, H. et al.:** Polyfarmakoterapie v klinickej gerontológii. *Čas. Lék. čes.*, 2004, 143, s. 547-551.
42. **Weber, P., Svačinová, J.:** Glaukom a úskalí jeho léčby u multimorbidních seniorů z pohledu geriatra. *Čas. Lék. čes.*, 2001, 140, s. 419- 422.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Operabilita bronchogenního karcinomu – historie a současnost

Marel M., Měřička O., Stránská P., Skácel Z., Homolka J., Krejbich F.

I. klinika TRN I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Práce zpracovává dostupné literární údaje o operabilitě plicního karcinomu u nás i v zahraničí. Od roku 1912, kdy bylo popsáno celkem 374 případů plicního karcinomu, jeho výskyt narůstal a svého vrcholu dosáhl koncem 20. století. Z léčebných modalit má nejlepší výsledky operační léčba. V přehledu jsou shrnuty výsledky prací popisujících začátky hrudní chirurgie ve světě i u nás. V roce 2002 bylo v České republice resekováno 11,3 % všech plicních karcinomů. Z pracovišť oboru TRN v České republice je k operaci odesíláno asi 20–27 % nemocných. V předních světových centrech je operabilita vyšší, mezi 25–35 %. Zlepšení stavu operability plicního karcinomu je v současnosti možné zejména zvýšením počtu včasné diagnostikovaných nádorů a častějším použitím neoadjuvantní léčby v léčebných schématech.

Klíčová slova: plicní karcinom, operabilita.

SUMMARY

Marel M., Měřička O., Stránská P. et al.: Lung Cancer Operability – History and Presence

Review of contemporary publication on the operability of lung cancer in the Czech Republic and in other countries is presented. Since 1912, when 374 cases of lung cancer were described, the incidence has risen and culminated towards the end of the 20th century. From the available treatment modalities, surgery gives the best results. An overview of papers describing the beginning of thoracic surgery in the Monde and in the Czech Republic is given. In the Czech Republic during 2002, 11.3 % of all lung cancers were resected. From the TRN clinics in the Czech Republic about 20 to 27 % of patients are recommended. In the leading world centres the operability is higher – about 25 to 35 % of patients. The improvement of operability of lung cancer is possible namely by the increase of timely diagnosed tumors and by more frequent use of neoadjuvant medication in the treatment algorithms.

Key words: lung cancer, operability.

Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 670–673.

Plicní karcinom je v České republice nejčastějším smrtícím zhoubným nádorem u mužů a třetím nejčastějším zhoubným nádorem u žen. U mužů v posledních 10 letech došlo k mírnému poklesu incidence i mortality, u žen trvá v obou ukazatelích mírný nárůst. V roce 2003 na toto onemocnění zemřelo v České republice celkem 5568 osob.

Problémů spojených s tímto onemocněním je mnoho a bohužel do dnešního dne nejsou jednoznačně vyřešeny. Například není stanoven vhodný způsob vyhledávání, není akceptována chemoprevence plicního karcinomu. Není jednota ani ve způsobu a rozsahu vyšetřování symptomatických nemocných – zařazení nových nebo starších vyšetřovacích metod (pozitron emisní tomografie – PET, scintigrafie kostí, CT mozku, mediastinoskopie) do stážování nemocných. Naopak domácí i zahraniční autoři se shodují v pozitivním hodnocení přínosu plicních operací. Nabízí se proto otázka, jaký má tento druh léčby historii, jaká je jeho současná úroveň a jaké jsou možnosti zvýšení počtu operovaných nemocných s plicním karcinomem. Na základě dostupných literárních údajů i vlastních zkušeností bychom rádi popsali vývoj této léčebné metody, její současný stav i možnosti zlepšení.

POHLED DO HISTORIE

První patologicko-anatomický popis plicního karcinomu provedl v roce 1842 Rokitský. Härting a Hesse popsali v roce 1879 „Sneebergerger Lungenkrebs“, Tufier v roce 1891 poprvé úspěšně odstranil hrot plicce postižený tuberkulózou (1). Plicní karcinom byl ještě na začátku 20. století raritním onemocněním. V roce 1912 vydal v USA Adler monografii, ve které shrnul poznatky o 374 do té doby známých případech plicního karcinomu. Píše v ní, že plicní nádory patří k nejvzácnějším tumorům u lidí, vyskytují se daleko častěji u bělochů než u amerických indiánů nebo černochů. Z uvedených 374 plicních karcinomů byla většina (269 – 72 %) u mužů a pouze u 28 % žen. Nejčastější věk, ve kterém byl bronchogenní karcinom diagnostikován, byl mezi 50 a 60 lety. Nejčastějšími příznaky byla tupá bolest na hrudníku, na druhém místě uváděl kašel, vykašlávání sputa s příměsí krve, o které uvádí, že je velmi častá, dále měli nemocní dušnost, kachexii a horečku (2).

U nás podal zajímavé zprávy o plicní rakovině u horníků z uranových dolů Šikl v roce 1930. Při pitvě 71 horníků nalezl plicní karcinom u 29 z nich, tedy u 48,5 % případů, většina z nich byla ve

věku mezi 50 a 60 roky. Histologicky se jednalo nejčastěji o malobuněčnou plicní rakovinu (3).

První plicní operaci, tzv. anatomickou plicní resekci, provedl Davies v roce 1912, další popsal v roce 1920 Sauerbruch. Zakladatelem hrudní chirurgie byl u nás Diviš. První resekci plicní metastázy provedl v roce 1926, první lobektomii v roce 1931 a první pneumonektomii v roce 1946. Ve světě patří prvenství v provedení pneumonektomie Grahamovi, který v roce 1933 v St. Louis odepřel kolegu – porodníka, trpícího plicním karcinomem. Pěs pooperační komplikace – bronchiální píštěl s následným empyémem – se nemocný spolu se svým operátorem zúčastnil v roce 1955 kongresu amerických chirurgů a o úspěšné operaci i vyléčení společně referovali. Graham, sám silný kuřák, nakonec zemřel na plicní karcinom s oboustrannými metastázami dříve než jeho pacient v roce 1957 (1).

Procento operovaných kolísá mezi jednotlivými pracovišti i zeměmi. Dle dostupných pramenů se zdá, že operabilita byla velmi vysoká. Například Diviš publikoval v roce 1953 zprávu z 15 pracovišť z Československa a měl průměrnou operabilitu ze všech diagnostikovaných 58 % (4). Podobně příznivé zprávy publikoval Procházka v roce 1968. V jeho souboru nemocných z let 1948–1965, který měl 2652 hospitalizovaných s plicním karcinomem, operoval 1276 (48 %) (5). Nepochybně se na těchto procentech podílela vysoká selekce nemocných odesílaných na jeho chirurgické pracoviště v Hradci Králové. Vysoká operabilita byla splacena velmi špatnými dlouhodobými výsledky. Podle jiné práce publikované Lhotkou ve stejném roce přežívalo z operovaných 5 let pouze 7 % (6).

Další zajímavá sdělení z historie hrudní chirurgie se nám zachovala v záznamech přednáškových večerů Spolku českých lékařů v Praze. První večer se konal 1. října 1984 a byl věnován památce 25. výročí úmrtí akademika Divíše. V úvodním slově Linhart připomněl, že Diviš se stal přednostou II. chirurgické kliniky Fakulty všeobecného lékařství v Praze v roce 1934 a vedle své klinické práce se intenzivně věnoval experimentální chirurgii. Za zapamatování hodná a trvale platná lze považovat jeho tři kréda dobrého lékaře: soucítit s trpícím, řídit se poznanou vědeckou pravdou a naslouchat hlasu svědomí. Řehák v další přednášce připomenul Divišovo světové prvenství v odstranění solitární plicní metastázy v roce 1926 a další rozvoj operačních technik. Navíc jsme se mohli dozvědět, že Diviš již v roce 1945 propagoval a vypracoval metodiku cytologického vyšetření sputa (7).

O historii plicní chirurgie referoval v roce 1993 na Kukulově večeru Pešek z I. chirurgické kliniky FVL UK. Opět připomenul zásluhu Divíše, který již v roce 1923 publikoval své zkušenosti s výkony na bráničním nervu, dále prováděl kolapsoterapii pomocí plombáže, torakoplastiky a ve 30. letech referoval o svých vlastních zkušenostech s léčbou plicních nádorů. Na I. chirurgické klinice FVL UK v Praze se začaly provádět velké plicní výkony v roce 1954. Od roku 1961, kdy byla zahájena spolupráce s II. TRN klinikou v Praze – Veveřské, došlo k prudkému vzestupu počtu výkonů. Na minimálním počtu diskrepancí mezi pneumologickým závěrem a operačním nálezem měly zásluhu společně pneumochirurgické semináře. Dále Pešek zdůraznil přínos mediastinoskopie k přesné indikaci chirurgických výkonů a upozornil na mnoho let trvající neutěšený stav v diagnostice včasných stadií plicního karcinomu. V další přednášce Skácel z II. kliniky TRN referoval o provedených operacích po předchozí chemoterapii, přednesl koncept resekce plic u nemocných s malobuněčnou plicní rakovinou, kde došlo po třech cyklech ke kompletní remisi onemocnění a předchozí rozsah nádoru připouští výkon v rozsahu lobektomie. Uvedl kazuistiky tří operovaných. Současně referoval o možnosti podání neoadjuvantní chemoterapie u nemocných s malobuněčným karcinomem ve stadiu IIIA a IIIB a uvedl vlastní zkušenosti u 2 nemocných, kteří byli po neoadjuvanci resekováni s negativním histologickým nálezem v mediastinálních uzlinách a kteří přežívali 2 a 3 roky po operaci (8).

CHIRURGICKÁ LÉČBA PLICNÍHO KARCINOMU

Chirurgická léčba plicního karcinomu se dnes dělí na radikální resekci, kdy se podaří zcela odstranit primární nádor obvykle s celým postiženým lalokem a se všemi lymfatickými uzlinami. Podle novějších kategorií se hovoří o R0 resekci. Pokud po operaci zůstávají mikroskopická residua nádoru, jde o resekci R1, pokud nebylo možno odstranit nádor celý a zůstávají v těle nemocného makroskopické zbytky nádoru, jde o R2 resekci. Přibývá tzv. parenchym šetřících operací a dobrých zkušeností s manžetovými („sleeve“) resekciemi. Zlatým standardem zůstávají resekce v rozsahu lobektomie, u starších nemocných nebo u nemocných s výraznější poruchou funkce plic lze akceptovat i menší výkony (segmentektomie, klínovité resekce).

Při hodnocení úrovně operability plicních nádorů je třeba vzít do úvahy, z jakého ústavu či kliniky pochází popisovaný soubor. Jiná jsou procenta operability z pohledu chirurgických pracovišť, kam jsou odesíláni vybraní nemocní, u kterých je operace velmi pravděpodobná, a jiná je operabilita na pneumologických klinikách nebo odděleních, kam se dostávají méně selektovaní nemocní. Třetím typem souboru nemocných jsou sestavy z terénních zařízení posuzující asi neobjektivněji počty operovaných nemocných ve svém spádovém území. Čtvrtým údajem popisujícím úroveň operability jsou oficiální statistiky pro celou republiku (ÚZIS).

V uplynulých 50 letech byla u nás publikována řada sdělení, která mohou sloužit jako podklad pro komplexní popis celkové situace ze všech čtyř výše uvedených hledisek. Současně máme k dispozici i údaje z ostatních zemí, které lze užít pro srovnání. Nejprve jsou uvedeny literární údaje, hodnotící operabilitu nemocných s plicním karcinomem z pohledu chirurgických pracovišť. Nutno dodat, že mnohdy není zaměření pracoviště (všeobecné chirurgické?, oddělení specializované na hrudní chirurgii? pneumochirurgické?) přesně definováno a soubor nemocných může být smíšený.

O vývoji operability plicního karcinomu píše Řehák ve své publikaci z roku 1986. Uvádí v ní soubor nemocných z let 1956–1965 z II. chirurgické kliniky 1. LF UK v Praze, celkem 572 nemocných s plicním karcinomem. Z nich bylo 406 operováno (71 %) a 282 (49,3 %) resekováno. Z uvedených dat vyplývá, že explorativní torakotomií skončilo 124 operačních výkonů z 406 (30 %). Dále uvádí soubor nemocných z let 1966–1975, kdy bylo na II. a III. chirurgické klinice léčeno 507 nemocných s tímto onemocněním. Z nich bylo operováno 419 (82,6 %) a 361 resekováno (71 %). Počet explorací klesl na 14 %. Řehák se svými spolupracovníky zpracoval soubor 164 nemocných z Prahy 2. Poměr mužů k ženám v této spádové oblasti chirurgických pracovišť byl 9:1, nejčastěji byl postižen pravý horní lalok (41 %). Pneumonektomií bylo 32 %, lobektomií 34 %, bilobektomií 7 %, segmentálních nebo klínovitých resekcí bylo 7 % a explorací 20 %. Histologicky šlo nejčastěji o epidermoidní typ (45 %), anaplastický, nediferencovaný (24 %) adenokarcinom (16 %), malobuněčný (11 %), jiné typy nádorů byly u 4 % nemocných. Ze 164 nemocných v pooperačním období zemřeli 4 (2,4 %), z dalších zvládnutých pooperačních komplikací, které nastaly celkem u 31 nemocného (19 % souboru), byly pozorovány kardiální dekompenzace, arytmie, hemotorax, přechodná atelektáza a pneumonie. V souboru nezaznamenali žádnou bronchopleurální píštěl ani empyém. Pět let přežívalo 32 nemocných (24 %) ze všech operovaných, významně více dlouhodobých přežití bylo u nemocných v I. stadiu TNM (40 %), méně u nemocných ve druhém stadiu (20 %) a nejméně ve třetím stadiu (9 %). Pokud se hodnotilo přežívání dle typu nádoru, nejlepší prognózu měl epidermoidní typ s pětiletým přežíváním ve 27 %, adenokarcinomy a nediferencované typy přežívaly shodně 5 let v 15 %, ze 17 nemocných s malobuněčným typem 5 let přežil pouze jediný. Na základě výsledků operační léčby autoři soudí, že operace je indikována u nemocných v I. a II. stadiu, ve III. stadiu, které tvoří nesourodou skupinu, jsou možné všechny druhy léčby nebo jejich kombinace.

Prognóza nemocných byla mnohem příznivější, pokud nebyly postiženy mediastinální uzliny a nádor nezasahoval mimo plíci (1).

V roce 1984 publikoval Fanta a spolupracovníci výsledky chirurgické léčby plicního karcinomu na I. chirurgické klinice FVL UK z let 1962–1982. Během uvedených let provedli operaci u 1232 mužů a 66 žen odeslaných k výkonu z II. kliniky TRN, kde bylo v té době diagnostikováno 5745 nemocných s bronchogenním karcinomem. Operováno bylo 22 % ze všech diagnostikovaných, 30denní úmrtnost byla 12,8%, 5 let po operaci přežívalo 25 % nemocných (9).

Další významným pracovištěm zabývajícím se plicní chirurgií byl Výzkumný ústav tuberkulózy a respiračních nemocí (VÚTRN), dnes Klinika pneumologie a hrudní chirurgie ve Fakultní nemocnici na Bulovce. Hájek publikoval své názory, jak zlepšit výsledky operační léčby plicního karcinomu i desetileté zkušenosti s chirurgickou léčbou plicního karcinomu v letech 1981 a 1984. V letech 1973–1982 bylo ve VÚTRN hospitalizováno 2681 nemocných s diagnózou plicního karcinomu, z nich byly operovány 943 osoby (35 %), procento explorační bylo 12,7 %. Nejvíce bylo provedeno lobektomií (47 %) a pneumonektomií (31 %). Třicetidenní úmrtnost byla 6,8 %, 5 let přežívalo 26,5 % operovaných (10, 11).

O sestavě nemocných s plicním karcinomem ve VÚTRN ve stadiu III A (T1-3 N0-2 M0) z let 1985–1990 referoval v roce 1997 Fiala. Osmdesát nemocných (18,2 %) z celkového počtu 440 plicních resekcí mělo pooperační TNM T3N2M0. Přežití hodnotili k datu 31. 12. 1995 a porovnávali tyto nemocné s N2 postižením dle nálezu v operačně odstraněných uzlinách proti 66 nemocným s N0 nálezem a s 5 nemocnými s postiženými hilovými uzlinami (N1). Přežití se významně lišilo a nejkratší bylo u N2 postižení-medián 398 dní, 5 let se dožilo pouze 15,8 % operovaných, nejdelší bylo u nemocných s N0 nálezem, kdy medián přežití byl 649 dní a 5 let se dožilo 28 % operovaných. V závěru doporučují autoři používat u T3N2M0 neoadjuvantní chemoterapii (12).

K dispozici máme i údaje z mimopražských chirurgických pracovišť zabývajících se plicními resekcemi. V roce 1988 publikoval kolektiv autorů z Hradce Králové (13) výsledky péče u 1352 nemocných s plicním karcinomem hospitalizovaných na Chirurgické klinice FN Hradec Králové. Z nich podstoupilo operaci 74,3 %. V souboru bylo 12,7 % nemocných s malobuněčným typem a 87,3 % s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem. Pooperační úmrtnost byla 5,5 %. Pět let po operaci přežívalo 32,1 % nemocných s nemalobuněčným typem, pouze 13,9 % s malobuněčným bronchogenním karcinomem. V roce 2005 referovali chirurgové z Hradce Králové o souhrnných výsledcích operability bronchogenního karcinomu v letech 1948–2004. Procento operovaných se zvýšilo z 69 % na současných více než 90 %, přičemž se 30denní pooperační mortalita snížila ze 17 % na 2 % (14).

Studii operability plicního karcinomu z pohledu terénního pracoviště, kdy byly posuzovány všechny případy tohoto onemocnění v určitém spádu, máme k dispozici podstatně méně. V roce 1986 byla publikována studie pětiletého sledování výskytu a léčby 157 nemocných ze spádové oblasti TRN Beroun (44 000 osob). Poměr mužů k ženám byl 10:1. K operaci bylo odesláno 23 nemocných – 15 %. Z nich u čtyř byla provedena pouze explorační, ostatní byli resekováni (15).

Podobná studie byla provedena ve Švédsku v letech 1997–1999 v okrese Gävleborgu s 280 000 obyvateli. Během tří let diagnostikovali plicní karcinom u 364 nemocných (65 % muži, 35 % ženy), ve stadiu IIIB a IV bylo 68 % nemocných, k operaci byli schopni odeslat pouze 9,8 % (16).

Minimálně selektovanou sestavu nemocných z jedné spádové oblasti publikovali autoři z I. kliniky TRN. Její oblastí byla Praha 2 (100 000 obyvatel). V první uveřejněné sestavě za 12 let (1961–1972) ze 465 nemocných s nově diagnostikovaným bronchogenním karcinomem byla indikována operace u 17,4 %, ale pouze u 8 % byla resekce úspěšně provedena. Část nemocných (7,3 %) operaci odmítla, 2,1 % operovaných mělo pouze explorační torakotomii. Operabilita ze všech diagnostikovaných v Praze 2 byla 10,1 % (17).

O 13 let později Měřička se spolupracovníky publikoval výsledky diagnostiky a léčby dalšího souboru nemocných (1975–1985). Během těchto 11 let bylo operováno 16,7 % ze všech diagnostikovaných bronchogenních karcinomů (18). V roce 2004 byla operabilita bronchogenního karcinomu na I. klinice TRN 20% (zatím nepublikováno).

Údaje o operabilitě plicního karcinomu v terénním pracovišti TRN uveřejnila Urbanová v roce 2005. V letech 1998–2003 bylo v okrese Příbram (110 000 obyvatel) diagnostikováno 476 bronchogenních karcinomů. Z nich bylo operováno v prvním třiletém období 14,7 %, v druhém období 2000–2003 19,2 % (19).

Více sdělení popisuje různé klinické soubory nemocných s plicním karcinomem na pneumologických pracovištích. Jde o soubory vždy více či méně selektované. Dlouhodobě byla sledována operabilita plicního karcinomu na II. klinice TRN v Praze – Veveřské. V roce 1970 byla indikována operace u 21 % ze všech diagnostikovaných nemocných s plicním karcinomem (z nich ale čtvrtina skončila explorační), v roce 1980 bylo odesláno k operaci 23 % ze všech diagnostikovaných bronchogenních karcinomů. V roce 1993 jsme publikovali výsledky sledování operační léčby u souboru nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem z šestiletého období 1985–1990. Z celkového počtu nemocných s plicním karcinomem (1171 nemocných) jsme odeslali k operaci 252, což bylo 22 % (20,21).

O výsledcích operační léčby plicního karcinomu v Brně referoval v roce 1988 Pokorný. V letech 1975–1984 bylo nově diagnostikováno na Plicní klinice 1312 osob s tímto onemocněním, z nich bylo resekováno 177 (13,5 %). Pětileté přežití bylo po lobektomiích 38 %, po pneumonektomiích 30 %, 30denní pooperační úmrtnost byla 4,5 % (22).

V roce 2004 byly publikovány výsledky léčby u souboru 1024 osob s plicním karcinomem z Oddělení TRN FN Motol z období 1997–2003. Celkem bylo k operaci odesláno 275 nemocných (27 %). V I. a II. stadiu TNM bylo v prvních 3 letech studie diagnostikováno 24 %, v druhém období (2001–2003) 31 % nemocných. Neoadjuvantní léčba v těchto obdobích byla podána u 8 a 17 % operovaných. Shody mezi cTNM a pTNM jsme dosáhli u 55 % operovaných nemocných (23).

Skříčková referovala v květnu 2005 o výsledcích operační léčby nemocných s plicním karcinomem z let 2000–2004. Z 540 nemocných s nemalobuněčným typem bylo ve stadiu I a II 12,4 %. Radikálně bylo resekováno 113 nemocných (20,9 %). Na zvýšeném počtu výkonů se významně podílela neoadjuvantní chemoterapie (24).

Kolektiv plzeňských autorů referoval v roce 2003 o výsledcích operační léčby nemocných s plicním karcinomem. V letech 1986–1997 bylo k operaci odesláno 362 nemocných, 20 % ze všech diagnostikovaných bronchogenních karcinomů. O vysoké přesnosti diagnostiky svědčí procento shody mezi cTNM a pTNM, které dosáhlo 64 % (25).

O operabilitě plicního karcinomu ve FN Olomouc referovala Grygárková v květnu 2005 na vědecké schůzi ČPFS při příležitosti 100. výročí založení Léčebny TRN Albertinum v Žamberku. V letech 1955–2004 bylo indikováno k plicním operacím 1810 nemocných. Z nich se jednalo o plicní malignitu v 893 případech. K navýšení počtu operovaných přispělo i zavedení neoadjuvantní chemoterapie u hraničně operabilních nemocných, a tím bylo v posledních letech dosaženo operability plicního karcinomu téměř 30 % (26).

Detailní popis léčby 345 nemocných s plicním karcinomem na Pneumologické klinice v Lublani, Slovinsko, byl nedávno publikován ve Studia pneumologica. K operaci bylo odesláno 23 % z nich, cTNM bylo shodné s pTNM ve 46 %, 5 let přežilo 42 % ze všech operovaných a z celého souboru pouze 8 % (27).

Na nejvyspělejších torakochirurgických pracovištích v Německu, jako je například Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach, je operovaných kolem 35 %. Američtí autoři odhadují procento operovaných v různých pracovištích v USA na 25 %, odhady pro Velkou Británii jsou nižší – 5 % (28).

Posledním pohledem na operabilitu plicního karcinomu může být sledování oficiálních celorepublikových statistik ÚZIS. Vyplývá z nich, že v roce 1980 bylo ze všech bronchogenních karcinomů operováno 9,3 %, v roce 1990 9,6 %. Poslední údaj z roku 2002 uvádí, že celkem mělo chirurgickou léčbu 15,8 % ze všech nemocných, přičemž nádor byl odstraněn u 11,3 %.

Podobné údaje máme z USA. Podle National Cancer Institute, který v letech 1975–1999 v programu SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) sledoval 10–14 % US populace. V této době bylo na sledovaném území diagnostikováno 337 036 osob s plicním karcinomem. Pro bližší hodnocení byl selektován soubor 228 572 nemocných – ostatní byli z analýzy vyloučeni. Důvodem pro jejich vyloučení bylo například to, že údaje o diagnóze byly hlášeny pouze na základě pitevního nálezu, nebo měli jinou malignitu již před diagnózou plicního karcinomu, diagnóza byla stanovena pouze klinicky, bez histologické nebo cytologické verifikace, nebo se jednalo pouze o carcinoma *in situ*. Z uvedeného počtu nemocných bylo 35,8 % žen, medián věku v době diagnózy byl 66 let u mužů i u žen. Operaci samotnou (surgery alone) podstoupilo 18,4 % mužů a 20,4 % žen, chirurgickou léčbu spolu s radioterapií mělo dalších 8,4 % mužů a 8,1 % žen. Vyplývá z toho, že operováno bylo 26,8 % mužů a 28,5 % žen ze všech diagnostikovaných ve sledovaných oblastech.

Přežití 5 let bylo v období 1988–1999 u mužů 13,8% a u žen 17,3% (29).

ZÁVĚR

Možností zvýšení počtu operovaných nemocných s plicním karcinomem vidíme ve včasější diagnostice této nemoci, tedy ve zvýšení počtu nemocných diagnostikovaných ve stadiu I a II případně i IIIA a rovněž v častějších zařazení neoadjuvantní terapie do léčebných schémat na pneumoonkologických pracovištích. Včasnost diagnostiky bronchogenního karcinomu závisí na několika faktorech, které mohou pneumologové ovlivnit jen z části. V 80 % případů se jedná o diagnostiku pasivní, čekání na symptomy onemocnění. Proto je třeba stále upozorňovat jak laickou, tak odbornou veřejnost na včasné příznaky tohoto zákeřného onemocnění – kašel, hemoptýzu, pleurální bolest, opakované respirační infekty (pneumonie za stenózou) aj. Jelikož stále není k dispozici celosvětově akceptovaná skřínková metoda, nezbyvá než včas poznat mnohdy nenápadné symptomy a nemocné odeslat co nejdříve k dalšímu vyšetření, nejlépe do specializovaných center se zkušenými pneumology, onkology a hrudními chirurgy. Při vyslovení podezření na bronchogenní karcinom je třeba urychleně provést staging a posoudit možnost operace. V případě sporných stadií (IIIA, eventuálně IIIB) je na místě uvažovat o neoadjuvantní terapii a po ní přehodnotit znovu možnost operace.

Zkratky

CT	– výpočetní tomografie
PET	– pozitronová emisní tomografie
cTNM	– klinické stadium TNM
pTNM	– patologické stadium TNM
TNM	– nádor uzliny metastázy
ÚZIS	– Ústav zdravotnických informací a statistiky
VÚTRN	– Výzkumný ústav tuberkulózy a respiračních nemocí

LITERATURA

- Řehák, F., Šmat, V.: Chirurgie plic a mediastina. Praha, Avicenum, 1986, 273 s.
- Adler, I.: Primary Malignant Growths of the Lung and Bronchi (A pathological and clinical study). New York, Logmans Green & Co., 1912, 112 s.
- Šíkl, H.: Über den Lungenkrebs der Bergleute in Joachimsthal. Z. Krebsforsch. 1930, 32, s. 609-613.
- Diviš, J.: Klinická diagnostika a operativní terapie plicních nádorů. In: Primární rakovina plic. Praha, SZdN, 1953, s. 51-59.
- Procházka, J. et al.: Le traitement du cancer poumon. Ann Chir. thorac., 1968, 7, s. 485-488.
- Lhotka, J., Řehák, F., Michněvič, I.: Le cancer bronchique chez les mineurs d'uranium. Ann Chir. thorac. cardiovasc., 1968, 7, s. 503-504.
- Spolek lékařů českých. Čas. Lék. čes., 1985, 124, s. 158-159.
- Spolek lékařů českých. Čas. Lék. čes., 1993, 132, s. 252-254.
- Fanta, J., Lichtenberg, J., Pešek, M. et al.: Naše zkušenosti s chirurgickou léčbou plicní rakoviny v letech 1962–1982. Rozhl. Chir., 1984, 63, s. 408-413.
- Hájek, M.: Jak dále zlepšovat bezprostřední výsledky chirurgické léčby plicní rakoviny. Rozhl. Chir. 1981, 60, s. 385-388.
- Hájek M.: Desetileté zkušenosti s chirurgickou léčbou plicní rakoviny. Rozhl. Chir., 1984, 63, s. 314-322.
- Fiala, P., Čermák, J., Kubík, A.: Výsledky resekční léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu ve stadiu III/N2. Rozhl. Chir., 1997, 76, s. 80-84.
- Šimek, J., Procházka, E., Štětina, M. et al.: Výsledky chirurgické léčby plicní rakoviny. Sbor. věd. prací LF UK Hradec Králové, 1988, 31 (Suppl.), s. 305-316.
- Habal, P., Šimek, J. et al.: Chirurgická léčba rakoviny plic. Sborník abstrakt k 100. výročí založení Albertina, Žamberk, 2005, s. 11.
- Marel, M., Kalina, P.: Problematika bronchogenního karcinomu v činnosti okresního poliklinického zařízení TRN. Stud. pneumol. phtiseol. cecoslov., 1986, 46, s. 598-605.
- Koyi, H. et al.: A prospective study of total material of lung cancer from a county in Sweden 1997–1999: gender, symptoms, type, stage and smoking habits. Lung cancer, 2002, 36, s. 9-14.
- Macholda, F., Měřička, O., Zelená, H.: Výskyt a průběh rakoviny plic v populaci obvodu Praha 2. Prakt. Lék., 1977, 57, s. 756-758.
- Měřička, O., Řehák, F. et al.: Výsledky resekční terapie bronchogenního karcinomu v dlouhodobém sledování. Stud. pneumol. phtiseol. cecoslov., 1990, 50, s. 249-252.
- Urbanová, S. et al.: Rakovina plic na oddělení TRN Oblastní nemocnice Příbram a.s. v letech 1998–2003. Sborník abstrakt k 100. výročí založení Albertina, Žamberk, 2005, s. 14.
- Marel, M., Melínová, L. et al.: Výsledky resekční léčby bronchogenního karcinomu – retrospektivní studie 1985–1990. Stud. pneumol. phtiseol. cecoslov., 1993, 53, s. 171-179.
- Marel, M., Skácel, Z., Štastný B. et al.: Operační léčba bronchogenního karcinomu v letech 1970–2001. Čas. Lék. čes., 2003, 142, s. 88-92.
- Pokorný, A.: Resekční léčba bronchogenního karcinomu v dlouhodobých výsledcích. Stud. pneumol. phtiseol., 1988, 48, s. 522-526.
- Marel, M., Skácel, Z. et al.: Diagnostika a léčba nemocných s plicním karcinomem na oddělení TRN ve FN Motol v letech 1998–2003. Stud. pneumol. phtiseol. cecoslov., 2004, 64, s. 289-294.
- Skříčková, J., Tomášková, M., Svobodník, A. et al.: Chirurgická léčba NSCLC v letech 2000–2004. Sborník abstrakt k 100. výročí založení Albertina, Žamberk, 2005, s. 10.
- Plicková, K., Špidlen, V., Pešek, M., Mukenšnábl, P.: Analýza přežití pacientů operovaných pro bronchogenní karcinom v letech 1986–1997. Rozhl. Chir., 2003, 82, s. 293-299.
- Grygárková, I., Kolek, V., Palatka, K. et al.: Hrudní operace – ohlednutí za posledními 50 lety. Sborník abstrakt k 100. výročí založení Albertina, Žamberk, 2005, s. 12.
- Debevec, L. et al.: Characterization of lung cancer patients, their actual treatment and survival: experience in Slovenia. Stud. pneumol. phtiseol. cecoslov., 2004, 64, s. 138-143.
- Lock, B. et al.: Factor influencing the rate of lung cancer resection in a veteran population. CHEST, 2004, 126 (Suppl.), s. 913S.
- Fu, J. B., Kau, T. Y., Severson, R. K. et al.: Lung cancer in woman. Analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. CHEST, 2005, 127, s. 768-777.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Intermitentní katetrizace močového měchýře – indikace, technika, komplikace

Krhut J., ¹Zachoval R., ²Ženíšek J., ³Hanuš T., ³Zámečník L.

Urologické oddělení FnsP, Ostrava – Poruba

¹Urologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

²Urologické oddělení Nemocnice České Budějovice

³Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

V současné době je technika intermitentní katetrizace považována za jeden z pilířů terapie neurogenních dysfunkcí dolních močových cest a postupně začala být využívána i v terapii některých non-neurogenních mikčních dysfunkcí. Způsobů, jak provádět intermitentní katetrizaci, je mnoho (metodika, materiál katetrů, typ katetrů, typ a způsob lubrikace, frekvence katetrizace). Článek podává přehled současných indikací k této léčbě, popisuje jednotlivé techniky a upozorňuje na možné komplikace a jejich řešení. Zdůrazňuje nutnost individuálního přístupu k technice intermitentní katetrizace u jednotlivých pacientů v širších souvislostech celkového konceptu léčby.

Klíčová slova: dysfunkce dolních cest močových, močový katetr, autokatetrizace, evakuace močového měchýře.

SUMMARY

Krhut J., Zachoval R., Ženíšek J. et al.: Intermittent Catheterization of Urinary Bladder – Indications, Technique, Complications

The intermittent catheterization technique is considered at present to be one of pillars of the therapy of lower urinary tract dysfunction. The technique gradually became used also in the treatment of some non-neurogenic voiding dysfunctions. There are many ways, how the intermittent catheterization could be performed (methodology, catheter material and type, lubrication type and method, catheterization frequency). Authors provide an overview of present indications to use the treatment; they describe individual techniques and draw attention to the possible complications and their solution. Next they emphasize the necessity of individual approach to intermittent catheterization technique in individual patients in the broader context of general concept of treatment.

Key words: lower urinary tract dysfunction, urinary catheter, autocatheterization, urinary bladder evacuation.

Kr.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 674–677.

HISTORIE

Použití katetrů k evakuaci močového měchýře je známo již ze starého Egypta a ze staré Číny, kde se ke katetrizaci využívaly lakované stvoly rostlin rodu *Allium*. Po celý starověk a středověk se v Evropě používaly katetry vyrobené ze stříbra, neboť bylo měkké, dobře ohebné a navíc se stříbru připisovaly antiseptické účinky. O racionálním jádru použití stříbra svědčí i to, že se dodnes ve snaze snížit pravděpodobnost bakteriální kolonizace velmi tenkým stříbrným filmem potahují například centrální venózní katetry (1, 2). Od druhé poloviny 19. století se začínají využívat katetry vyrobené ze surového kaučuku, a to zejména ve Francii. Moderní era jejich využití se datuje do čtyřicátých let 20. století a je spojena se jménem Ludwiga Guttmanna (1899–1980). Tento německý neurolog musel před nacistickým režimem odejít v roce 1939 do britského exilu. Zde začal pracovat v Stoke Mandeville Hospital, kde byli léčeni britští vojáci s míšním poraněním. V té době stále ještě platilo, že 95 % pacientů po míšních lézích umíralo během prvního roku po zranění, a to většinou v souvislosti s urologickými

komplikacemi. Guttmann zavedl v tomto zařízení revoluční změny v léčebných metodách a ošetrovatelské péči. Jako první pochopil plně souvislost mezi vysokou mortalitou těchto pacientů a dysfunkcemi močových cest a začal doporučovat evakuaci močového měchýře pomocí intermitentní katetrizace (3). Výsledkem bylo dramatické snížení mortality a morbidit.

V 70. letech minulého století pak začal Lapidés prosazovat myšlenku čisté intermitentní katetrizace. Dle jeho názoru má vyšší frekvence intermitentní katetrizace větší význam, než její striktně sterilní provádění, jak původně doporučoval Guttmann (4).

McGuire v 80. letech začal intermitentní katetrizaci kombinovat s farmakologickým útlumem detruzoru v léčbě širokého spektra pacientů s neurogenními dysfunkcemi dolních cest močových.

U nás intermitentní katetrizaci zavedl a široce zpopularizoval Hanuš (5).

V současné době je užití intermitentní katetrizace široce etablováno, tvoří jeden z pilířů terapie neurogenních dysfunkcí dolních močových cest a postupně začala být využívána i v terapii některých non-neurogenních mikčních dysfunkcí.

Tab. 1. Techniky intermitentní katetrizace

Technika	katetr	pomůcky	provedení
sterilní intermitentní katetrizace	1 katetr/1 katetrizace	sterilní rukavice/sterilní pinzeta dezinfekce zevního ústí uretry sterilní lubrikans	standardní sterilní katetrizace
„no-touch“ technika	1 katetr/1 katetrizace	dezinfekce zevního ústí uretry sterilní lubrikans	katetr držíme za jeho (vnitřní) přebal
čistá intermitentní katetrizace	možné i opakované použití téhož katetru	sterilní/nesterilní lubrikans	katetrizace po omytí rukou a zevního ústí uretry

INDIKACE

Intermitentní katetrizaci indikujeme jako léčbu první volby u těch pacientů, kde není možná fyziologická evakuace močového měchýře spontánní mikcí, nebo kde sice je možná spontánní mikce, ale s vysokým postmikčním reziduem. Četné studie prokázaly efektivitu a bezpečnost intermitentní katetrizace ve srovnání s dalšími technikami evakuace močového měchýře (reflexní mikce, Credého hmat, permanentní katetr) zejména s ohledem na protekci funkce horních močových cest (6–8).

V současné době považujeme intermitentní katetrizaci za metodu první volby rovněž v léčbě akutní nebo chronické retence u pacientů s non-neurogenními dysfunkcemi dolních cest močových (myogenní selhání detruzoru, stavy po derivačních operacích, inoperabilní subvezikální obstrukce).

Mezi předpoklady efektivního nasazení intermitentní katetrizace v terapii patří zejména celková kondice a kognitivní status nemocného, adekvátní jemná motorika rukou (to může někdy činit potíže u některých specifických skupin pacientů, jako jsou kvadruplegici, parkinsonici apod.), volně průchodná uretra nebo vezikální stoma a stabilizovaná diuréza (do cca. 1800–2 000 ml/24 hod.). U pacientů, kde autokatetrizace není možná, lze využít katetrizace druhou osobou (rodinný příslušník, pečovatel, personál zdravotnického zařízení). Mnohdy jsme však svědky toho, že i pacienti, u nichž se zpočátku zdá, že autokatetrizace pro ně nebude proveditelná (inkompletní kvadruplegici, senioři), ji po určitém období zácvičku bez obtíží zvládají (9).

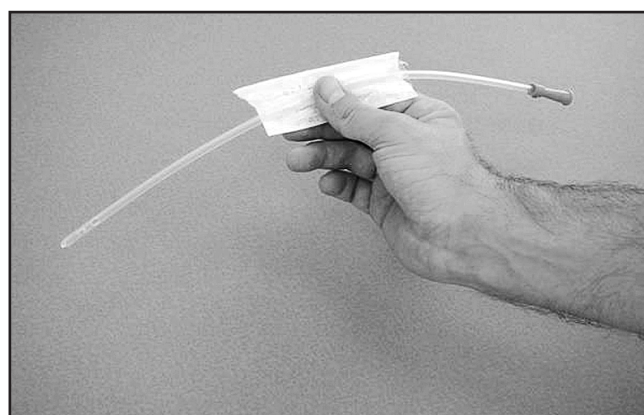
Mezi kontraindikace intermitentní katetrizace řadíme zejména stavy s nutností intenzivní terapie (vysoký obrát tekutin, nutnost monitorace hodinové diurézy atd.). Těsná striktura uretry může v některých případech provádění intermitentní katetrizace znemožňovat, jindy je naopak možno intermitentní katetrizaci využít k dilatacím striktury.

TECHNIKA

V současné době lze při provádění intermitentní katetrizace využít sterilní techniku, čistou techniku, nebo tzv. „no-touch“ techniku.

Při katetrizaci sterilní technikou užíváme pro každou katetrizaci zcela nový katetr, sterilní rukavice nebo pinzetu, sterilní lubrikans a okolí močové trubice otíráme dezinfekčním roztokem (roztok Betadiny[®], Octenisept[®]).

Při katetrizaci čistou technikou pouze omyjeme ruce cévkujícího stejně jako okolí močové trubice vodou a mýdlem. Netrváme na sterilním lubrikans, v určitých případech, zejména u pacientů, kteří jsou na režim intermitentní katetrizace dlouhodobě adaptováni, lze akceptovat i opakované použití téhož katetru.



Obr. 1. Intermitentní katetrizace „no - touch“ technikou

Někteří autoři v tomto postupu dokonce nespátují zvýšené riziko infekce močových cest (10, 11).

V tom případě však doporučujeme namočit katetr mezi jednotlivými katetrizacemi do dezinfekčního roztoku. Převaření katetru lze rovněž použít, dochází však rychleji k jeho znehodnocení. Nejúčinnější způsob jak zabránit kolonizaci opakovaně používaného katetru je uváděno jeho namočení do lázně ze 70% alkoholu a následné vložení do uzavřeného PVC sáčku. Alkohol se z drobných kapek, které ulpí na povrchu katetru, vypařuje a uvnitř sáčku poté udržuje baktericidní prostředí (12).

Určitým kompromisem je tzv. „no-touch“ technika (13). Před katetrizací omýváme ruce cévkujícího a okolí uretrálního ústí vodou a mýdlem, ale užíváme vždy nový katetr, který během katetrizace uchopíme za obal tak, aby nedošlo k jeho kontaminaci. Pokud možno užíváme sterilní lubrikans.

Praktické provedení katetrizace „no-touch“ technikou ukazuje obrázek 1.

V současné době jsou dostupné i sety speciálně vyráběné pro katetrizaci „no-touch“ technikou. Jednotlivé techniky intermitentní katetrizace přehledně shrnuje tabulka 1.

Zatím není jednoznačně vyřešena otázka, zda preferovat sterilní, čistou, nebo „no-touch“ techniku intermitentní katetrizace. Všeobecně je přijímáno schéma, kdy by v nemocničních a rehabilitačních zařízeních s větším rizikem výskytu nozokomiálních infekcí měla být prováděna katetrizace sterilně, v domácím prostředí pak čistě nebo „no-touch“ technikou podle individuálních potřeb, stavu a preferencí pacienta.

Frekvence katetrizace je jednou z nejdiskutovanějších otázek. U pacientů, kteří vyprazdňují močový měchýř výhradně touto technikou, doporučujeme provádění intermitentní katetrizace asi

4–6x denně tak, aby množství katetrizované moči nepřesahovalo 400–500 ml na jednu porci. Nízká frekvence katetrizace je asociována s větším rizikem signifikantních infekcí močových cest (viz dále). Současně upravujeme pitný režim pacientů, a to zpravidla tak, aby denní příjem tekutin nepřesahoval 2000 ml.

Množství přijímaných tekutin musíme však průběžně upravovat, abychom udrželi denní diurézu v žádoucích mezích. U pacientů se zachovanou senzitivitou močového měchýře lze doporučit individuální intervaly katetrizace podle pocitu náplně měchýře. U pacientů, kteří jsou schopni evakuovat močový měchýř spontánní mikcí, ale s klinicky významným reziduem, je nutno volit intervaly katetrizace přísně individuálně.

Důležitým aspektem techniky intermitentní katetrizace je užívání vhodné lubrikans. Obecně trváme na používání lubrikačního gelu u mužů, kde prokazatelně snižuje množství komplikací (14), u žen je potřeba lubrikans individuální. U nás nejčastěji používaným lubrikans je Mesocain gel. Při prostém nanesení gelu z tuby na katetr však zůstává při jeho zavedení do uretry více než 2/3 naneseného množství v oblasti zevního ústí uretry. Proto doporučujeme vstříknutí gelu pomocí aplikátoru přímo do uretry. Prokázán je pozitivní efekt dlouhodobého užívání lubrikačního gelu s přísadou antiseptika (chlorhexidin), který je vstříkván přímo do uretry.

Řada prací preferuje užívání katetrů potažených hydrofilní vrstvou, která po namočení do vody během krátké doby vytvoří na povrchu katetru takřka ideálně hladký film. Hydrofilní katetry významně snižují traumatizaci uretry a riziko infekce (15–17). Nevýhodou je jejich vysoká cena.

KOMPLIKACE

Výskyt komplikací v souvislosti s intermitentní katetrizací je nízký, nejčastěji se jedná o infekce, poranění uretry a vzácně i striktury uretry.

V souvislosti s infekcemi močových cest u pacientů na režimu intermitentní katetrizace je nutno zdůraznit zásadní rozdíl mezi symptomatickým infektem, který je charakterizován současnou přítomností symptomů zánětu, signifikantní bakteriurií a leukocyturií na straně jedné a asymptomatickou bakteriurií na straně druhé.

Roční incidence symptomatických infekcí u pacientů praktikujících intermitentní katetrizaci je udávána v širokém rozmezí 6–80 %, ale jen asi 30 % pacientů prodělá 2 a více epizod symptomatické infekce ročně (18). Asymptomatická bakteriurie je prokazatelná asi u 61–68 % pacientů (19, 20).

I když jsou symptomatické infekce močových cest u intermitentně se katetrizujících pacientů relativně časté, přesto je nutno mít na paměti, že frekvence symptomatických infekcí u pacientů s permanentní drenáží močového měchýře (permanentní katetr, epicystostomie) je ještě o více než polovinu vyšší (21).

Antibakteriální profylaxe není při intermitentní katetrizaci standardně indikována. Po uvážení ji indikujeme jen u pacientů s často recidivujícími symptomatickými infekty. Asymptomatickou bakteriurii při praktikování intermitentní katetrizace neléčíme (22), symptomatický infekty kryjeme vždy cílenou antibiotickou terapií. Ne vždy však máme v okamžiku, kdy je nutno zahájit léčbu antibiotiky, k dispozici kultivační vyšetření moči. Při volbě antibiotika může pomoci fakt, že zatímco gram pozitivní bakterie jsou asociovány s minimální leukocyturií, infekce gram negativními bakteriemi je spojena s významnou leukocyturií (23).

Při provádění intermitentní katetrizace může dojít rovněž k poraněním uretry různého stupně závažnosti. Ke vzniku „via falsa“ dochází nejčastěji u mužů, a to v oblasti sfinkteru a hrdla močového měchýře. Doporučuje se založit na 3–4 týdny permanentní katetr Ch 14–16 a současně po 5–7 dnů podávat cílenou ATB terapii (24).

Striktury uretry jsou další možnou komplikací intermitentní katet-

rizace. Jejich výskyt je relativně řídký, udává se asi u 3 % pacientů při follow-up 10 let (25). Navíc část striktur močové trubice je řešitelná vnitřní optickou uretrotomií s následnou autodilatací (26).

Nejlepší prevencí je atraumatická katetrizace prováděná dobře poučeným pacientem nebo druhou osobou. Neméně důležitým faktorem je dostatek lubrikans a adekvátní kalibr katetru – u nejmenších dětí používáme novorozeneckou vyživovací sondu Ch 6–8, u předškolních dětí vyživovací sondu Ch 8–10, u školních dětí katetry Ch 10–12, u prepubertálních Ch 10–14, u postpubertálních a dospělých používáme katetry Ch 14–16. U žen používáme Nelatonův katetr, u mužů preferujeme katetr Thiemanova typu, který lépe respektuje zakřivení mužské uretry.

PRESKIPCE KATETRŮ

V našem zdravotním systému řadíme katetry k intermitentní katetrizaci mezi zdravotnické prostředky předepisované na „poukaz na léčebnou a ortopedickou pomůcku“. Seznam katetrů, které je možno předepsat, spolu s jejich číselným kódem obsahuje Číselník VZP – Zdravotnické prostředky v kapitole 13 (Podskupina 13: Pomůcky dále nespecifikované). Předpis katetrů podléhá schválení příslušného revizního lékaře a je vázán na odbornosti urolog a praktický lékař, v případě hydrofilních katetrů na odbornost urolog. V případě jednorázových katetrů je nutno respektovat preskripční limit 100 ks katetrů/měsíc.

ZÁVĚR

Intermitentní katetrizace je v současné době považována za léčbu první volby u pacientů, kde není možná fyziologická evakuace močového měchýře spontánní mikcí, nebo kde sice je možná spontánní mikce, ale s vysokým postmikčním reziduem. Způsobů jak provádět intermitentní katetrizaci je mnoho (metodika, materiál katetrů, typ katetrů, typ a způsob lubrikace, frekvence) a na základě současných poznatků není možno jednoznačně stanovit, který z nich je nejlepší (27).

Stejně jako celá léčba neurogenních a non-neurogenních dysfunkcí močových cest, musí být i technika intermitentní katetrizace pacientovi „ušita na míru“. Je nutno ji chápat v širších souvislostech celkového konceptu léčby. Vždy je třeba vysvětlovat její smysl a účel, a to nejenom pacientovi a jeho rodině, ale i ošetřujícímu praktickému lékaři, případně dalším zainteresovaným odborníkům. Je vždy na ošetřujícím urologovi, aby individuálně našel způsob intermitentní katetrizace vhodný pro konkrétního pacienta.

LITERATURA

1. **Schoerner, C., Guggenbichler, J. P., Lugauer, S., Regenfus, A.:** Silver catheter study: methods and results of microbiological investigations. *Infection*, 1999, 27 (Suppl. 1), s. 54–55.
2. **Bach, A., Eberhardt, H., Frick, A. et al.:** Efficacy of silver-coating central venous catheters in reducing bacterial colonization. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, s. 515–521.
3. **Guttman, L., Frankel, H.:** The value of intermittent catheterization in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia*, 1966, 4, s. 63–84.
4. **Lapides, C., Diokno, A. C., Silber, S., Lowe, B. S.:** Clean intermittent self catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J. Urol.*, 1972, 107, s. 458–461.
5. **Hanuš, T.:** Intermitentní katetrizace močového měchýře. *Čas. Lék. čes.*, 1983, 122, s. 1135–1137.
6. **Chao, R., Clowers, D., Mayo, M. E.:** Fate of upper urinary tracts in patients with indwelling catheters after spinal cord injury. *Urology*, 1993, 42, s. 259–262.

7. **Giannantoni, A., Scivoletto, G., Di Stasi, S. M. et al.:** Clean intermittent catheterization and prevention of renal disease in spinal cord injury patients. *Spinal Cord*, 1998, 36, s. 29-32.
8. **Larsen, L. D., Chamberlin, D. A., Khonsari, F., Ahlering, T. E.:** Retrospective analysis of urologic complications in male patients with spinal cord injury managed with and without indwelling urinary catheters. *Urology*, 1997, 50, s. 418-422.
9. **Pilloni, S., Krhut, J., Mair, D. et al.:** Intermittent catheterisation in older people: a valuable alternative to an indwelling catheter? *Age Ageing*, 2005, 34, s. 57-60.
10. **Van Hala, S., Nelson, V. S., Hurvitz, E. A. et al.:** Bladder management in patients with pediatric onset neurogenic bladders. *J. Spinal Cord Med.*, 1997, 20, s. 410-415.
11. **Kovindha, A., Mai, W. N., Madersbacher, H.:** Reused silicone catheter for clean intermittent catheterization (CIC): is it safe for spinal cord-injured (SCI) men? *Spinal Cord*, 2004, 42, s. 638-642.
12. **Bogaert, G. A., Goeman, L., de Ridder, D. et al.:** The physical and antimicrobial effects of microwave heating and alcohol immersion on catheters that are reused for clean intermittent catheterisation. *Eur. Urol.*, 2004, 46, s. 641-646.
13. **Hudson, E., Murahata, R. I.:** The 'no-touch' method of intermittent urinary catheter insertion: can it reduce the risk of bacteria entering the bladder? *Spinal Cord*, 2005, 26 [Epub ahead of print].
14. **Wyndaele, J. J.:** Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord*, 2002, 40, s. 536-541.
15. **Vapnek, J. M., Maynard, F. M., Kim, J.:** A prospective randomized trial of the LoFric hydrophilic coated catheter versus conventional plastic catheter for clean intermittent catheterization. *J. Urol.*, 2003, 169, s. 994-998.
16. **Hedlund, H., Hjelmas, K., Jonsson, O. et al.:** Hydrophilic versus non-coated catheters for intermittent catheterization. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2001, 35, s. 49-53.
17. **Giannantoni, A., Di Stasi, S. M., Scivoletto, G. et al.:** Intermittent catheterization with a prelubricated catheter in spinal cord injured patients: a prospective randomized crossover study. *J. Urol.*, 2001, 166, s. 130-133.
18. **Biering-Sorensen, F., Nielans, H. M., Dorflinger, T., Sorensen, B.:** Urological situation five years after spinal cord injury. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1999, 33, s. 157-161.
19. **Bakke, A., Digranes, A., Hoisaeter, P. A.:** Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. *Br. J. Urol.*, 1997, 79, s. 85-90.
20. **McGuire, E. J., Savastano, J. A.:** Long-term followup of spinal cord injury patients managed by intermittent catheterization. *J. Urol.*, 1983, 129, s. 775-776.
21. **Esclarin De Ruz, A., Garcia Leoni, E., Herruzo Cabrera, R.:** Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J. Urol.*, 2000, 164, s. 1285-1289.
22. **Morton, S. C., Shekelle, P. G., Adams, J. L. et al.:** Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2002, 83, s. 129-138.
23. **Anderson, R. U., Hsieh-Ma, S. T.:** Association of bacteriuria and pyuria during intermittent catheterization after spinal cord injury. *J. Urol.*, 1983, 130, s. 299-301.
24. **Michielsen, D. P., Wyndaele, J. J.:** Management of false passages in patients practising clean intermittent self catheterisation. *Spinal Cord*, 1999, 37, s. 201-203.
25. **Lindehall, B., Abrahamsson, K., Hjalmas, K. et al.:** Complications of clean intermittent catheterization in boys and young males with neurogenic bladder dysfunction. *J. Urol.*, 2004, 172, s. 1686-1688.
26. **Mandal, A. K., Vaidyanathan, S.:** Management of urethral stricture in patients practising clean intermittent catheterization. *Int. Urol. Nephrol.*, 1993, 25, s. 395-399.
27. **Wyndaele, J. J.:** Intermittent catheterization: which is the optimal technique? *Spinal Cord*, 2002, 40, s. 432-437.

Hypogonadismus u pacienta s mutací genu pro beta-podjednotku luteinizačního hormonu

Nejčastější příčinou hypogonadotropního hypogonadismu jsou abnormality postihující sekreci hypotalamického gonotropin-releasing hormonu nebo gonadotropních hormonů hypofýzy. Tyto poruchy mají za následek opožděnou pubertu a neplodnost. Genetické mutace, které interferují se signalizačními funkcemi gonadotropních hormonů nebo s jejich interakcemi s receptory, mohou též vést k poruchám sexuálního vyzrání a poruchám fertility. Rozvoj Leydigových buněk a steroidogeneze probíhá pod vlivem aktivačních receptorů luteinizačního hormonu jednak placentárním choriogonadotropinem před narozením a jednak hypofyzárním luteinizačním hormonem po narození.

Luteinizační hormon, folikuly-stimulující hormon, choriogonadotropin a tyreotropin mají

společnou alfa podjednotku, ale vzájemně odlišné beta podjednotky. Pro normální vazebnou a biologickou aktivitu receptoru je nutná alfa-beta heterodimerizace. Inaktivující mutace genu kódující alfa podjednotku glykoproteinových hormonů nebyly popsány, ale byly detekovány vzácné mutace v sekvenci beta-podjednotky, které produkují useknuté (truncated) nebo abnormálně skládané proteiny. Mutace v beta-podjednotce u folikuly-stimulujícího hormonu vyvolávají u postižených mužů hypogonadismus a azoospermii, kdežto u žen se u některých mutací beta podjednotky téhož hormonu objevuje opožděná puberta nebo infertilita. Existuje jediná zpráva o inaktivující mutaci u beta podjednotky luteinizačního hormonu, která způsobila nízké hladiny testosteronu, opožděnou pubertu a zadrženu spermatogenezi. Tento pacient měl missense mutaci, která bránila vazbě heterodimerického luteinizačního hormonu na příslušný receptor. Prezentovaný článek uvádí kazuistiku muže s opožděnou pubertou

a infertilitou vlivem izolovaného defektu v luteinizačním hormonu. Tento pacient, pocházející z Kamerunu, měl novou homozygotní missense mutaci v genu kódujícím beta podjednotku luteinizačního hormonu (Gly36Asp), což bránilo heterodimerizaci a sekreci luteinizačního hormonu a rušilo jeho biologickou aktivitu. Muž má projevy sexuálního infantilismu, eunuchoidní habitus, gynekomastii a juvenilní hlas. Fenotypy těchto vzácných mutací poskytují důležité informace o roli luteinizačního hormonu v postnatální pohlavní diferenciaci a maturaci.

Literatura:

Solcin-Valdes, H., Salvi, R., Daly, A. F. et al.: Hypogonadism in a Patient with a Mutation in the Luteinizing Hormone Beta-Subunit Gene. *N. Eng. J. Med.*, 2004, 351, s. 2619-2625.

O. Louthan

PŮVODNÍ PRÁCE

Vnímání času ve funkčním zobrazení mozku

Jech R., Dušek P., ¹Wackermann J., ²Vymazal J.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

¹Institut für Grenzgebiete der Psychologie und Psychohygiene, Freiburg i. Br., Německo²Nemocnice Na Homolce, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Znalosti o patofyziologických mechanismech vnímání času jsou spíše omezené. Cílem naší studie bylo hledání „akumulátoru času“, tzn. takové části mozku, do které se ukládají informace o délce časových intervalů.

Metody a výsledky. Do studie bylo zařazeno devět zdravých osob, které během vyšetření funkční magnetickou rezonancí (fMRI) řešili tzv. úlohu reprodukce časových intervalů. Subjekt si měl nejprve trvání podnětu zapamatovat (*fáze prezentace*) a následně jej vymezit stiskem tlačítka pomocí ukazováku pravé ruky (*fáze reprodukce*). Při analýze byly použity dva metodické postupy: event-related analýza ($P < 0,05$, s FWR korekcí) a parametrická analýza založená na korelaci vzestupu/poklesu BOLD signálu s trváním časového intervalu během fáze prezentace/reprodukce ($P < 0,01$, s FDR korekcí). Při použití event-related analýzy byla zaznamenána oboustranná aktivace dolní prefrontální kůry (IPFC), doplňkové motorické oblasti (SMA), precuneu a sekundární zrakové kůry. V pravé hemisféře došlo k aktivaci dorzolaterální prefrontální kůry (DLPFC), gyrus cinguli a lobulus parietalis inferior. Vlevo byla pozorována aktivace primární senzomotorické kůry. Ve fázi prezentace korelovala aktivita levé DLPFC s délkou časového intervalu inverzně, přičemž ve fázi reprodukce korelovala aktivita téměř identické oblasti mozkové kůry pozitivně.

Závěry. Event-related analýza neumožnila odlišit proces vnímání času od mnoha jiných kognitivních procesů probíhajících paralelně. Parametrická analýza však vedla k zobrazení řady oblastí mozkové kůry, ve kterých signál koreloval s proměnlivou délkou časových intervalů za předpokladu, že úroveň pozornosti, procesy rozhodování, přípravy a vykonávání behaviorální odpovědi zůstaly během řešení úlohy konstantní. Z našich výsledků přitom vyplývá, že pravá a levá DLPFC zřejmě plní v procesu percepce času zcela rozdílné úlohy. Zatímco levá má funkci „časového akumulátoru“, pravá se podílí na procesu rozpoznávání okamžiku právě uplynulého časového intervalu.

Klíčová slova: percepce času, reprodukce časových intervalů, pracovní paměť, prefrontální kůra.

ABSTRACT

Jech R., Dušek P., Wackermann J., Vymazal J.: Time Perception in Functional Imaging

Background. Knowledge of physiological mechanisms underlying time perception is still rather limited. The aim of our study was to search for a 'time accumulator', i.e. the part of the brain where information on the duration of time is stored.

Methods and results. Nine healthy volunteers were given a time reproduction task during event-related fMRI. Subjects were instructed to retain the duration of the stimulus presented (*presentation phase*) and then to reproduce it by pressing a button (*reproduction phase*). Two different analyses were made: event-related ($P < 0,05$, FWR corrected) and parametric (BOLD signal increase/decrease during the presentation/reproduction phases correlated with the time intervals; $P < 0,01$, FDR corrected). When the event-related approach was employed, activation was noted bilaterally in the inferior prefrontal cortex (IPFC), supplementary motor area (SMA), precuneus and secondary visual cortex. On the right, there was activation in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), gyrus cinguli and inferior parietal lobule. On the left, the primary sensory-motor cortex was activated. While during the presentation phase the left DLPFC activity inversely correlated with the presented duration, a nearly identical area showed positive correlation in the reproduction phase.

Conclusions. The event-related analysis did not allow distinguishing the process of time perception from many cognitive processes running simultaneously. In turn, the parametric analysis was based on visualizing regions, in which the signal correlated with the varying duration of the time interval provided the level of attention, decision-making and the processes of behavioral response planning and execution were constant. Moreover, the right and left DLPFC seem to play different roles in time perception. While the left one is functioning as a „time accumulator“, the right one is rather involved in the recognition of previously perceived intervals.

Key words: time perception, time reproduction, working memory, prefrontal cortex.

Je.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 678–684.

Vnímání plynoucího času je jednou ze základních funkcí mozku podmíněné teoretickou existencí „vnitřních hodin“, které umožňují kvalitativní odlišení přítomnosti od minulosti a budoucnosti, ale i zařazení jednotlivých událostí podle jejich časové soudnosti. Poruchy percepce času jsou přitom opomíjeným proje-

vem řady patologických stavů, které bývají způsobeny některými neurodegenerativními chorobami (1), ložiskovými lézemi mozku (2) nebo farmakologickými účinky (3). Ve výzkumu vnímání času doposud převažovaly behaviorální studie využívající jednoduchých časových úloh zaměřených na rytmus, produkci, reprodukci či dis-

kriminaci různě dlouhých časových intervalů. V posledních letech se však i na tomto poli začínají uplatňovat zobrazovací metody, jako jsou funkční magnetická rezonance (fMRI) založená na detekci lokálních změn perfuze a oxygenace mozkové kůry (tzv. BOLD efekt – Blood Oxygenation Level Dependent), nebo pozitronová emisní tomografie (PET) založená na detekci změn perfuze mozku pomocí anihilace elektron-pozitronového páru.

Problematické vnímání času byla věnována již řada zobrazovacích studií (4). Vedle blokového uspořádání experimentu se střídáním aktivní a pasivní fáze řešení časové úlohy byl použit i tzv. „event-related“ design (5), který umožnil zobrazování oblastí mozku zapojených do jednotlivých fází úlohy. Rozdílné metodologické přístupy zaměřené na různé aspekty percepce času v řádu sekund vedly k vytipování řady kortikálních oblastí lokalizovaných převážně do pravé hemisféry (6). Z dosavadních výsledků však lze jen obtížně usuzovat, které z těchto oblastí souvisejí doopravdy s percepcí času a které jsou zapojeny do jiných paralelních procesů, jež řešení exekutivní úlohy neoddělitelně provázejí.

Práce je zaměřena na oblasti mozku, které se aktivují při řešení jednoduché časové úlohy a dále oblasti, které mají roli tzv. „akumulátoru“ času, což jsou oblasti, které zřejmě plní funkci pracovní paměti (7) pro ukládání informací o uplynulém čase v řádu sekund. Existenci akumulátoru času předpokládá v mozku hned několik teorií zabývajících se podstatou vnímání času (8). Jeho základem je hypotetický konstrukt, který kumulativně načítá „pulzy“ vytvářené hypotetickým vnitřním generátorem (9). Porovnáním akumulovaného kvanta s referenčním údajem v paměti jednoduše odhadneme, kolik času právě uplynulo. Zatímco teorie „tikajících hodin“ je přijímána s výhradami, samotný princip akumulátoru času je společný i pro jiné modely (8). Spontánně se vybíjející nebo nabíjející akumulátor může být totiž nejen časovou pracovní pamětí, ale i samotným generátorem časových událostí (10–13). Jeho činnost pak není určována generováním diskretních časových kvant jako v případě tikajících hodin, ale průběžnou a spojitou změnou úrovně jeho aktivity.

Ve studii je použito vizuální verze úlohy reprodukce časových intervalů (Time Reproduction Task – TRT) a pro subtrakci koaktivity motorických je použita jednoduchá pohybová úloha. Vedle analýzy zaměřené na jednotlivé fáze časové percepce a reprodukce jsme se zaměřili i na hledání „akumulátoru“ času – tzn. oblastí kůry, ve kterých BOLD signál kolísá v souladu s délkou vnímaného časového intervalu ovšem za předpokladu, že ostatní procesy, jako jsou vizuální percepce, pozornost, rozhodování, příprava a realizace behaviorální odpovědi, zůstanou konstantní. TRT úloha, při které délka časového intervalu geometricky narůstá, se proto hodila lépe než jiné časové úlohy.

SOUBOR VYŠETŘOVANÝCH A POUŽITÉ METODY

Pokusné osoby

Do studie bylo zařazeno 9 zdravých dobrovolníků (6 mužů, 3 ženy, ve věku 23–49 let). Jejich pravorukost byla ověřena testem stranové dominance. Informovaný souhlas byl získán od všech osob a studie byla schválena etickou komisí. Před vyšetřením fMRI byla TRT úloha podrobně vysvětlena a natrénována mimo MR přístroj.

Úloha reprodukce časových intervalů (TRT)

Úloha se skládala ze dvou fází – fáze percepce a fáze reprodukce (obr. 1a). Při *percepti* byl prezentován vizuální podnět (tmavě šedý čtverec s červeným křížkem uprostřed) po přesně definovaný interval. Časový interval byl vybrán pseudonáhodně z 8 intervalů v trvání 5,00; 5,95; 7,07; 8,41; 10,00; 11,89; 14,14 a 16,82 s (trvání intervalu bylo vypočteno ze vztahu $x_{i+1} = x_i \cdot 2^{1/4}$), přičemž během úlohy byl každý interval použit dvakrát. Subjekt si měl během fáze *percepce* interval zapamatovat a v následující

fázi *reprodukce* jeho trvání vymežit stiskem tlačítka ukazovákem pravé ruky. Mezi fázemi *percepce* a *reprodukce* byl vždy po dobu 10 s zobrazen indifferenční podnět (šedý křížek). Fáze *reprodukce* začala prezentací šedého čtverce se zeleným křížkem a skončila stiskem tlačítka. Vizuální podnět však zůstal na zobrazen až do doby 1,5 násobku času intervalu zobrazeného předtím ve fázi *percepce*. Po něm následoval opět indifferenční podnět. Celá úloha trvala 12,5 minuty. Každý subjekt byl instruován, aby po celou dobu úlohy očima fixoval křížek a aby během úlohy nepoužíval strategii mentálního počítání. Pro maskování vlivu motorických oblastí aktivovaných pohybem ukazováku byla u 8 osob použita subtrakční úloha s náhodným stiskem tlačítka.

Funkční magnetická rezonance (fMRI)

Vyšetření fMRI bylo provedeno na 1,5 T tomografu Siemens Symphony pomocí GE-EP sekvence (TR=2,9 s, TE=56 ms, FA=90 st). Během řešení TRT úlohy bylo pořízeno 260 dynamických objemů skládajících se z 25 axiálních řežů silných 4 mm. Morfologické zobrazení mozku bylo pořízeno pomocí konvenční T1-vážené sekvence MP-RAGE s řezy o síle 1,6 mm.

Zpracování dat bylo provedeno pomocí programu SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Spočívalo v korekci pohybových artefaktů, korekci časového zpoždění jednotlivých řežů, prostorové normalizaci do standardizovaného stereotaktického prostoru (Montreal Neurological Institute) a prostorovým vyhlazením isotropním 10 mm gausovským filtrem. Skupinová analýza byla provedena pomocí obecného lineárního modelu dvěma způsoby: a) Event-related analýzou, kdy událostí byl míněn okamžik začátku/konce fáze percepce nebo reprodukce a b) parametrickou analýzou, kdy událostí byla celá fáze percepce nebo reprodukce. U obou analýz byl pro každou událost vytvořen vektor vyjádřený očekávanou hemodynamickou funkcí signálu. V případě parametrické analýzy byla tato funkce vážena parametrem, který odpovídal logaritmu trvání intervalu ve fázi percepce transformovaného do intervalu od -1 (pro nejkratší interval 5s) do +1 (pro nejdelší interval 16,82 s). Pro odstranění nízkofrekvenčních artefaktů byl použit filtr 128 s. Výsledek skupinové event-related analýzy byl zobrazen na hladině významnosti $P < 0,05$ s korekcí pro vícečetná pozorování (FWE – Family Wise Error). Výsledek skupinové parametrické analýzy byl zobrazen na hladině významnosti $P < 0,01$ s korekcí typu FDR (False Discovery Rate).

VÝSLEDKY

Event-Related analýza

Aktivace oblastí vázaná postupně na jednotlivé fáze úlohy popisuje tabulka 1. Začátek fáze percepce (obr. II) byl spojen se zvýšenou aktivitou v levém horním occipitálním gyru. Na mediální ploše parietálních laloků došlo zároveň k aktivaci precuneu a posteriorní části gyrus cinguli. Frontálně se aktivovala rostrální porce gyrus frontalis medialis oboustranně. Skončení percepce (obr. III) bylo doprovázeno aktivací posteriorní části gyrus occipitalis medius a symetricky oboustrannou aktivací v jeho anterolaterální části (area V5).

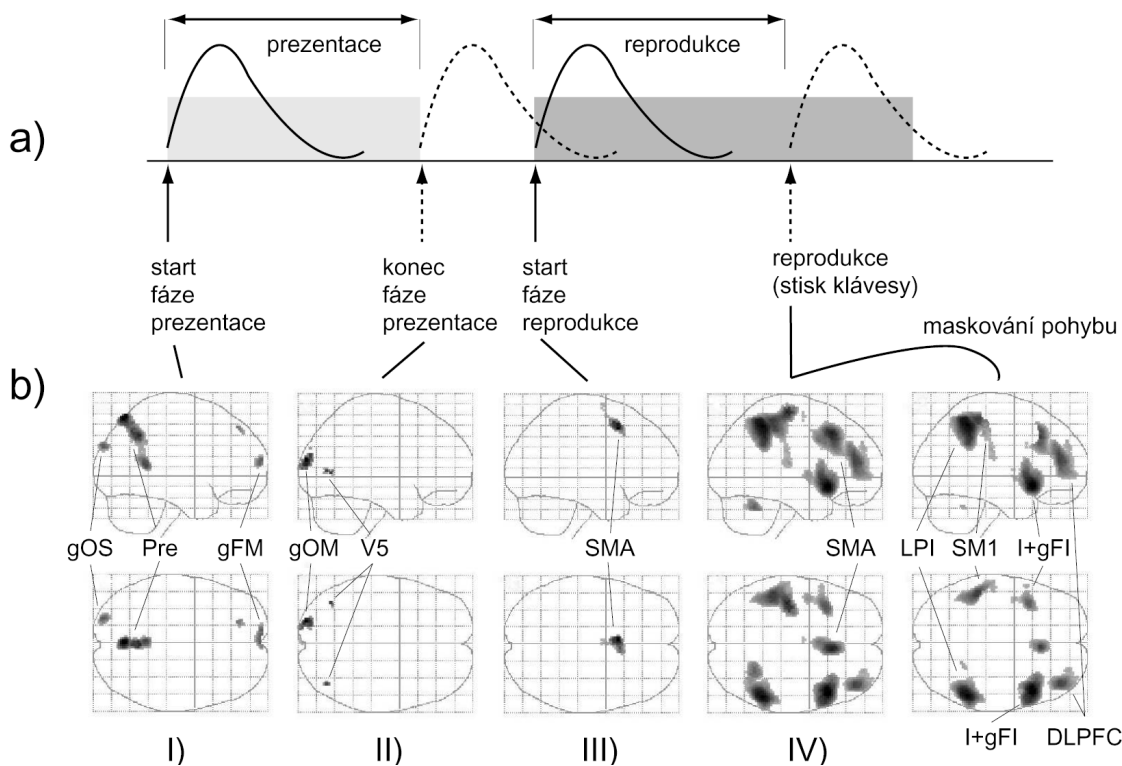
Při zahájení reprodukce (obr. IIII) se objevila aktivace ve střední části gyrus frontalis medialis v rozsahu doplňkové motorické oblasti (Supplementary Motor Area – SMA). Konečná fáze reprodukce vymezená stiskem tlačítka (obr. IIV) byla doprovázena rozsáhlou aktivací frontálních a parietálních laloků. Oblasti, které se aktivovaly současně i během úlohy s náhodným stiskem tlačítka, byly potlačeny subtrakcí. Na výsledném obraze konečné fáze reprodukce se vpravo podílela aktivace rostrální porce SMA včetně gyrus cinguli, dále aktivace dorsolaterální prefrontální části kůry (DLPFC) a lobulus parietalis inferior. Ten se částečně aktivoval i v levé hemisféře, přičemž vzadu navazoval na cluster primární senziorické a částečně i motorické kůry (SM1). Insula a ventrální část inferior frontal gyrus se aktivovaly oboustranně.

Oblasti aktivované v konečné fázi reprodukce vykazovaly dva odlišné dynamické průběhy BOLD signálu. Oblasti aktivované v pravé hemisféře měly dvouvrcholový průběh (obr. 2). První maximum bylo dosaženo za 2 s a druhé maximum za 13 s po stis-

Tab. 1. Skupinová event-related analýza: oblasti zvýšené aktivity během jednotlivých fází úlohy reprodukce časových intervalů

Začátek fáze percepce	BA	x	y	z	T	P (s FWE korekcí)
precuneus bilat.	7	0	-70	56	6,60	0,0001
g. cinguli bilat.	23, 31	-2	-48	10	5,89	0,0001
g. frontalis medialis sin.	10	-12	66	16	5,64	0,001
g. occipitalis superior sin.	19	-24	-90	28	5,70	0,001
konec fáze percepce	BA	x	y	z	T	P (s FWE korekcí)
g. occipitalis medius sin.	18, 19	-22	-92	18	5,68	0,001
g. occipitalis medius sin.	19, 39	-40	-68	4	5,32	0,004
g. occipitalis medius dex.	19, 39	40	-72	6	5,28	0,005
začátek fáze reprodukce	BA	x	y	z	T	P (s FWE korekcí)
g. frontalis medialis + g. cinguli	32	-4	12	48	6,05	0,0001
konec fáze reprodukce (stisk tlačítka)	BA	x	y	z	T	P (s FWE korekcí)
g. frontalis medius dex.	10, 46	40	44	16	7,82	0,0001
g. frontalis inferior dex. + insula	47	48	18	-10	9,64	0,0001
g. frontalis inferior sin. + insula	47	-36	16	-4	7,11	0,0001
g. cinguli dex.	32, 24	6	22	44	8,34	0,0001
lobulus parietalis inferior dex.	39, 40	52	-46	50	9,46	0,0001
g. precentralis sin. +	4, 3, 1, 2	-46	-38	56	7,84	0,0001
g. postcentralis cerebellum dex.		-50	-20	14	5,54	0,001

BA – Brodmannova area, x, y, z – souřadnice ve standardizovaném stereotaktickém prostoru MNI, T – skóre, P – hladina významnosti při FWE korekci



Obr. 1a. Úloha reprodukce časových intervalů (TRT)

Během fáze prezentace bylo úkolem subjektu zapamatovat si dobu, po kterou byl zobrazen červený křížek. Ve fázi reprodukce se objevil zelený křížek, který byl zobrazen po 1,5 násobku doby prezentace červeného křížku. Subjekt měl vymežit trvání zapamatovaného intervalu stiskem tlačítka. Křivky vymezují očekávaný průběh BOLD signálu po každé události.

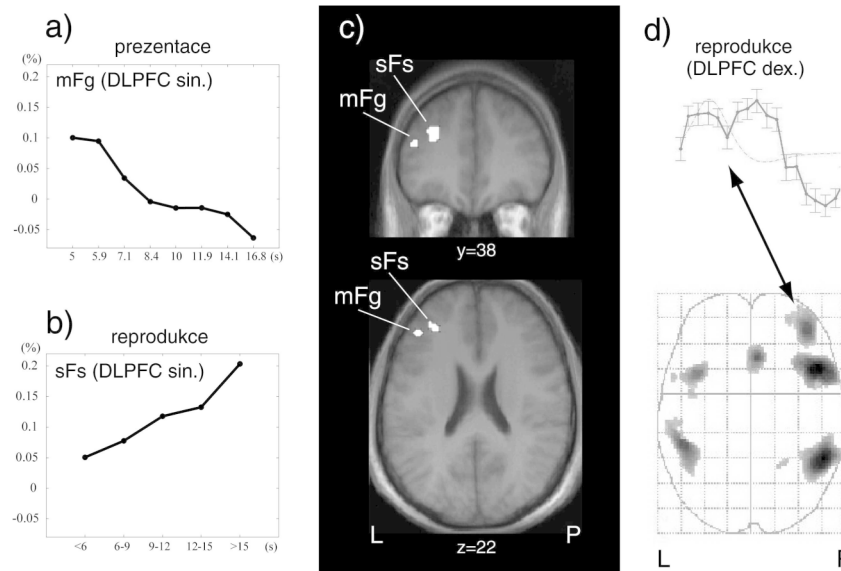
1b. Výsledek event-related analýzy fMRI vázané na jednotlivé fáze TRT (skupinová analýza, $P < 0,05$ s FWR korekcí)

- I) – precuneus (Pre), g. occipitalis superior (gOS), g. frontalis medialis (gFM); II) – g. occipitalis medius (gOM), oblast pro detekci pohybu (V5); III) – doplňková motorická oblast (SMA); IV) – primární sensorimotorická kůra (SM1), dorzolaterální prefrontální kůra (DLPFC), lobulus parietalis inferior (LPI), insula a přílehlá část g. frontalis inferior (I+gFI)

Tab. 2. Skupinová parametrická analýza: oblasti pozitivně/inverzně korelující s délkou časového intervalu ve fázi percepce a reprodukce

Fáze percepce						
pozitivní korelace	BA	x	y	z	T	P (s FDR korekcí)
nezjištěna						
inverzní korelace						
g. frontalis medius sin.	9, 46	-44	36	20	5,14	0,009
g. cinguli dex.	32	2	26	36	4,93	0,009
Fáze reprodukce						
pozitivní korelace	BA	x	y	z	T	P (s FDR korekcí)
g. frontalis superior sin.	9	-28	40	28	4,91	0,003
g. frontalis medialis sin.	32	-8	2	48	5,45	0,002
g. frontalis medialis dex.	32	6	8	50	4,60	0,005
g. precentralis sin.	4, 6	-50	-4	48	4,88	0,003
ncl. caudatus dex.		20	16	12	4,73	0,004
inverzní korelace						
precuneus bilat.	7, 31	2	-62	48	5,80	0,0003
lobulus parietalis superior	7	32	-58	56	4,29	0,005
g. temporalis superior et medius dex.	22, 21	64	-56	12	4,55	0,002
cerebellum dex.		46	-70	-24	4,80	0,001

BA – Brodmannova area, x, y, z – souřadnice ve standardizovaném stereotaktickém prostoru MNI, T – skóre, P – hladina významnosti při FDR korekci



Obr. 2. Aktivace dorsolaterální prefrontální kůry (DLPFC)

a) pokles BOLD signálu s prodlužující se délkou časového intervalu ve fázi prezentace v g. frontalis medius sin. a b) vzestup BOLD signálu s prodlužující se délkou časového intervalu ve fázi reprodukce v s. frontalis superior sin., c) oblasti s inverzní korelací během prezentace a pozitivní korelací během reprodukce se nacházejí v levé DLPFC, d) očekávaný (monofázický) a skutečný (bifázický) průběh BOLD signálu v pravé DLPFC po stisknutí tlačítka

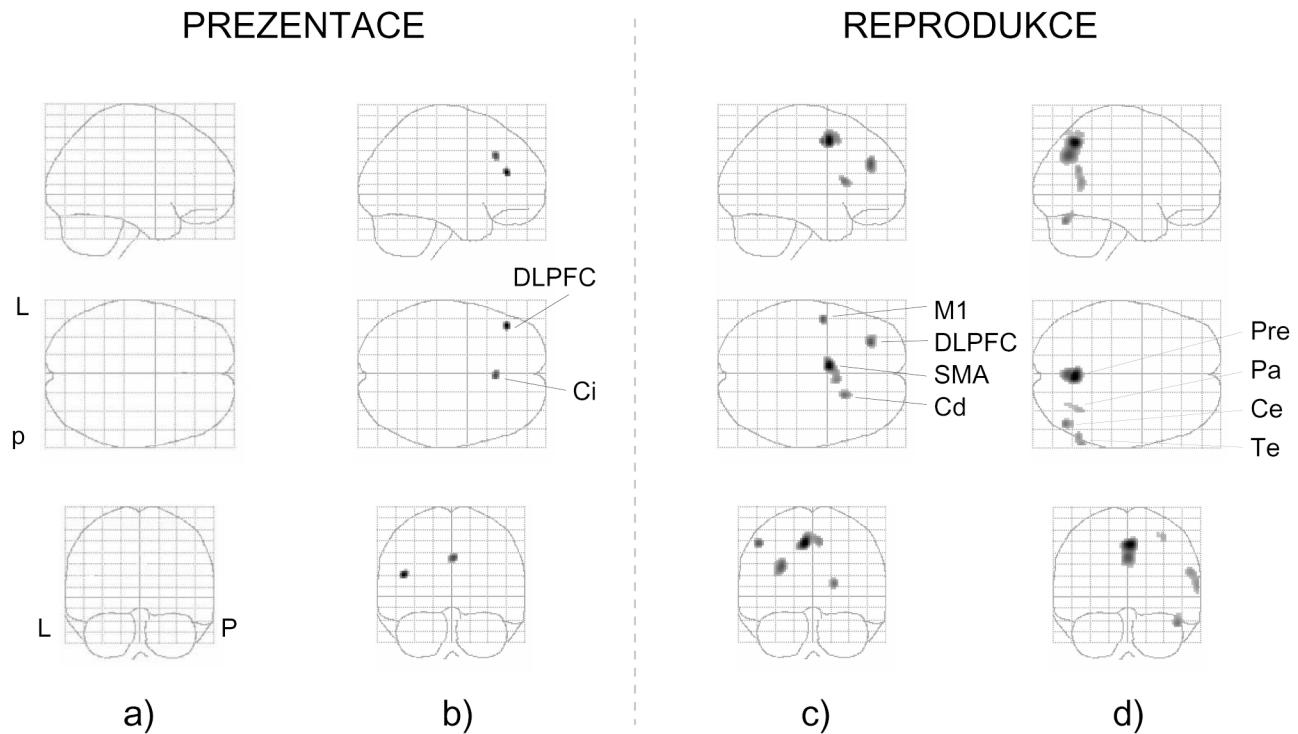
ku tlačítka. Signál levé SM1, pravého cerebella a SMA měl monofázický průběh s vrcholem shodným s prvním maximem bifázické křivky.

Parametrická analýza

Při percepce byla zaznamenána inverzní korelace BOLD signálu s délkou časového intervalu v levé DLPFC a předním cingulu (tzn., čím delší časový interval, tím větší pokles signálu) (obr. 3b).

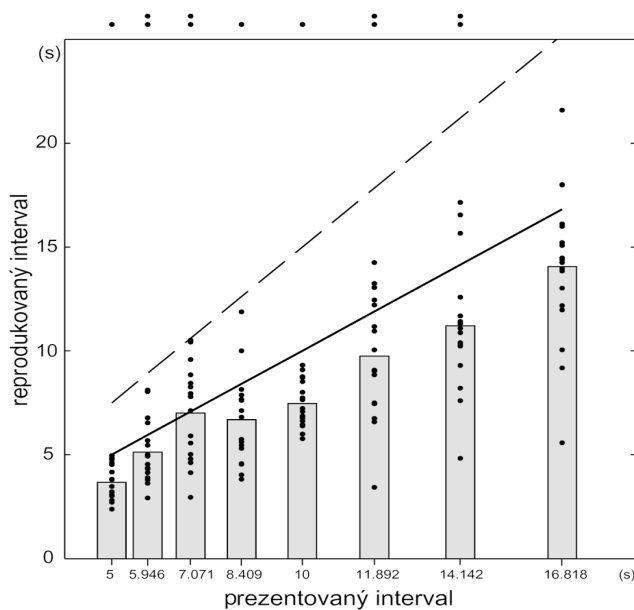
Pozitivní korelace nebyla ve fázi *percepce* pozorována v žádné oblasti (obr. 3a).

Přehled individuálních behaviorálních odpovědí ve fázi reprodukce uvádí graf 1. Časový interval byl pokusnými osobami podhodnocen v průměru o 18%. Během reprodukce byl vedle poklesu v řadě oblastí pozorován i kumulativní nárůst BOLD signálu (tab. 2, obr. 3c, d). V levé hemisféře došlo k pozitivní korelací BOLD signálu s délkou reprodukováného intervalu



Obr. 3. Výsledek parametrické analýzy fMRI

Korelace BOLD signálu s trváním časového intervalu ve fázi prezentace a reprodukce (skupinová analýza, $P < 0,01$ s FDR korekcí)
 a) Ve fázi prezentace pozitivní korelace nebyla zjištěna. b) Ve fázi prezentace signál inverzně koreloval s trváním intervalu v levé dorzolaterální prefrontální kůře (DLPFC) a pravém cingulu (Ci). c) Ve fázi reprodukce byla pozitivní korelace zaznamenána v levé DLPFC, levé primární motorické kůře (M1), pravém ncl. caudatus (Cd) a oboustranně v doplňkové motorické oblasti (SMA). d) Ve fázi reprodukce byla inverzní korelace pozorována oboustranně v precuneu (Pre), v kůře pravého parietálního (Pa) a temporálního (Te) laloku a mozečku (Ce).



Graf 1. Behaviorální odpovědi všech subjektů
 Sloupce grafu odpovídají průměrnému reprodukovánému času pro každou kategorii časového intervalu. Spojitá čára vyznačuje očekávané trvání reprodukováného intervalu a přerušovaná čára odpovídá času, do kterého byla očekávána behaviorální odpověď. Opožděné nebo chybějící odpovědi jsou vyznačeny nad horním okrajem grafu.

v DLPFC a primární motorické kůře (M1). Bilaterálně došlo k akumulaci v SMA. V pravé hemisféře byly kumulativní změny signálu prokázány pouze v pravém nucleus caudatus. Inverzní

korelace byla ve fázi reprodukce zjištěna posteriorně v pravé hemisféře – v oblastech zahrnující horní porci parietálního laloku a zadní část temporálního laloku. K nejrozsáhlejšímu inverznímu poklesu signálu s nárůstem délky reprodukováného intervalu však došlo na vnitřní ploše obou parietálních laloků v oblasti precuneu (tab. 2).

Při parametrické analýze úlohy s náhodným stiskem tlačítka nebyly mezi úrovní BOLD signálu a uplynulým časem zaznamenány žádné korelace.

DISKUZE

Jednotlivé fáze řešení TRT úlohy aktivovaly postupně různé části kortexu (obr. 1b). Event-related analýza sice umožnila tyto oblasti přesně lokalizovat a také určit jejich časovou posloupnost, o jejich konkrétní úloze v procesu vnímání času však nevyprávěla téměř nic. Ve fázi percepce se aktivovaly posteriorní oblasti occipitální kůře, tzv. sekundární zrakové oblasti, které se podílejí na diskriminaci specifických vlastností vizuálního podnětu, přičemž jejich aktivita bývá pozorována i při úlohách náročných na vizuální pozornost (14). Po skončení percepce se zrcadlově symetricky aktivovaly rostrální části g. occipitalis medius, které jsou zapojeny do vizuální diskriminace pohybu (area V5) (15). Tato oblast tak může plnit jistou roli i při vnímání času, neboť vnímání viděného pohybu nelze oddělovat od vnímání plynutí času. Aktivace V5 ale může být aktivována i optickým klamem ze zdánlivého pohybu (16). Některé pokusné osoby shodně uvedly, že po skončení percepce, tzn. po zhasnutí červeného křížku, došlo k doznívání jeho tvaru v doplňkové barvě. Fixační pohyby oka tak mohly vést k dynamické disparitě mezi tímto zdánlivým a fixačním křížkem indiferentního obrazce.

Fáze reprodukce byla doprovázena zvýšenou aktivitou více oblastí lokalizovaných především v pravé hemisféře. Na mediální ploše se výrazně zapojila SMA, hlavně ve své rostrální části označované jako pre-SMA, která se obvykle aktivuje při řešení kognitivních úloh (17). Po zahájení reprodukce se tato oblast aktivovala jako první. Ve fázi stisknutí tlačítka se rozšířila dále rostrálně a ventrálně až na gyrus cinguli. Aktivace SMA byla u časových úloh v minulosti pozorována opakovaně (18). Během reprodukce dominovala aktivita pravé DLPFC, pravého parietálního kortexu a oboustranná aktivita IPFC doprovázená aktivací inzulární kůry. Všechny jmenované oblasti byly v souvislosti s řešením časových úloh pozorovány opakovaně (4, 6), přičemž léze v oblasti pravé DLPFC nebo dolní parietální kůry vedly přímo k poruchám časové percepce (2, 19). Podobné účinky v minulosti měla i tranzitorní inaktivace těchto oblastí pomocí transkraniální magnetické stimulace (20). Přestože jsou tyto oblasti pro řešení TRT zřejmě nezbytné, jejich funkce však není zdaleka omezena jen na vnímání času. K jejich aktivaci dochází i při jiných kognitivních procesech (21). S tím pravděpodobně souvisel i bifázický průběh BOLD signálu v pravé DLPFC oblasti (obr. 2). Zatímco první vrchol byl dosažen vzápětí po vybavení reprodukováného intervalu, druhý širší vrchol následoval po zmenšení podnětu vymezujícího interval, během kterého byl očekáván stisk tlačítka. Subjekt si totiž v této fázi uvědomil, že stihl odpovědět ve stanoveném limitu.

Oproti event-related analýze prokázal parametrický přístup jistou souvislost přímo s vnímáním času. Korelaci intenzity BOLD signálu s délkou vnímaného časového intervalu jsme totiž pozorovali v řadě oblastí. Oproti očekávání se však tyto změny během fázi prezentace a reprodukce lišily a netýkaly se ani stejných oblastí. Výjimkou byla levostranná DLPFC, ve které došlo k významným změnám signálu během obou fází úlohy (obr. 2, 3). Při prezentaci se signál v levém gyrus frontalis medius s prodlužující se délkou časového intervalu vybíjel, zatímco v sousední, jen 9 mm vzdálené oblasti uložené v hloubi sulcus frontalis superior, se signál během reprodukční fáze akumuloval. Z toho vyplývá, že DLPFC možná plní funkci úložiště informací nějak souvisejících s časem. Při bližším pohledu na strategii řešení TRT úlohy mohou tyto zcela protichůdné děje, kdy v první fázi úlohy signál klesá a při druhé stoupá, odrážet opačné kognitivní procesy. Můžeme jen spekulovat, zda v průběhu první fáze TRT úlohy subjekt posuzuje délku uplynulého času vůči zahájení prezentace (tzn. odhad směrem do minulosti, protože o budoucnosti žádnou informaci nemá), přičemž v následné fázi reprodukce průběžně odhaduje čas, který zbývá do okamžiku stisknutí tlačítka (tzn. odhad směrem do budoucnosti). V takovém případě by se hypotetický akumulátor času v jedné fázi vybíjel a ve druhé nabíjel.

Omezení parametrické analýzy tkví samozřejmě v tom, že její výsledky nutně nemusí odrážet kauzální souvislost. Náš nález proto může být epifenomémem vzniklým v důsledku skryté závislosti na procesu, který nebyl zcela pod kontrolou. Na výsledcích se však zřejmě nepodílely vizuální percepce ani proces rozhodování, protože tyto procesy byly během řešení úlohy konstantní. Rovněž charakter pohybu i doba stisku tlačítka při reprodukci různých dlouhých intervalů byly stále stejné. Příčinou možná nebylo ani kolísání pozornosti, protože počet chyb se pro jednotlivé kategorie intervalů ani v průběhu úlohy nijak neměnil.

Pozorované kumulativní změny BOLD signálu, které korelovaly s délkou časového intervalu, jsou tedy v souladu s představou akumulátoru času, který plní buď funkci čítače časových kvant generovaných hypotetickým pacemakerem, nebo podle jiných představ plní současně funkce obě (8). Stav akumulátoru by se v takovém případě měnil spontánně a jeho dosažená úroveň by zároveň vypovídala o uplynulém čase (10, 11). Naše výsledky však naznačují, že princip akumulátoru je zřejmě mnohem složitější. Jeho funkci neplní jedna, ale pravděpodobně více oblastí, které sice mezi sebou úzce spolupracují, ale v různé fázi TRT úlohy se chovají opačným způsobem. Podobná představa vyplývá i z teorie „duálních vodních hodin“ (13).

Nečekaným nálezem bylo zapojení levé DLPFC, kterou jsme při reprodukci prokázali parametrickou analýzou za současné aktivace pravé DLPFC, která byla výsledkem event-related analýzy (obr. 2). Rozdílné nálezy však existují i mezi různými autory. Většina klade důraz na pravostrannou DLPFC (22), jiní zaznamenali aktivitu oboustranně (5) nebo vlevo (23). Domníváme se, že rozporuplnost našich nálezů je pouze zdánlivá a že obě metody analýzy vypovídají o různých úlohách levé a pravé DLPFC. Zatímco levá zřejmě plní funkci časového akumulátoru, pravá se podílí na procesu rozpoznání okamžiku, kdy daný časový interval právě uplynul. Zjednodušeně řečeno, levá DLPFC je ciferníkem hodin, na kterém ručičky vyznačují uplynulý čas, ale pravá DLPFC je nástrojem, pomocí kterého se subjekt na tyto hodiny dívá. Tuto hypotézu podporuje i obecný princip transcallosálních spojů, ve kterém převládá zapojení zrcadlově symetrických oblastí obou hemisfér.

Prefrontální kůra bývá zmiňována v souvislosti s řešením exekutivních úloh náročných na pozornost a pracovní paměť (24). Nálezy parametrických fMRI studií zaměřených na detekci kvantitativní aspektů pracovní paměti se přitom shodují s některými našimi výsledky. Máme na mysli především n-back úlohu (subjekt má rozpoznat terčový podnět, který se objevil v čase před 1 až n podněty) (24) a Sternbergovu úlohu (subjekt má rozhodnout zda prezentovaný podnět byl součástí naučené sady obsahující 1 až n podnětů) (25, 26), pomocí kterých byla prokázána korelace vyčerpání pracovní paměti s akumulovaným BOLD signálem v pravé i levé DLPFC. Jistě stojí za povšimnutí, že při těžší variantě n-back testu uplyne více času, nebo že prohledávání paměti u delších sad Sternbergova testu trvá déle. V kontextu s našimi nálezy lze proto usuzovat, že podobnost výsledků by mohla souviset s časovými aspekty řešení obou úloh nebo s možností, že pracovní paměť pro verbální i časovou doménu využívá podobných kortikálních oblastí.

Akumulátorem času byl při reprodukci i ncl. caudatus, což podporuje předpokládaný význam frontostriálního systému v percepce času (27). Zatímco putamen je zapojeno spíše do motorických okruhů, caudatum má bohaté spoje s prefrontální kůrou (28) a hraje proto větší roli právě v kognitivních procesech. Aktivace pravostranného caudata je navíc v souladu s nálezem zhoršené reprodukce času u pacientů Parkinsonovy nemoci s levostranným postižením (29), kteří trpí dopaminergním deficitem v bazálních gangliích převážně na pravé straně.

Co je fyziologickým podkladem akumulátoru času, však stále není jasné. Shodou okolností byla to právě DLPFC, ve které byly u opic popsány neurony, které dokáží s latencí několika set milisekund inhibovat neurony jiné (30), nebo neurony, jejichž aktivita postupně narůstá s očekáváním nějaké události (31).

Proces vybíjení či nabíjení časového akumulátoru v sobě odráží zřejmě i Contingent Negative Variation – několikasekundový vzestup negativního potenciálu nad přední oblastí skalpu, který postupně narůstá v době od varovného do imperativního podnětu (32). Podobný typ úlohy byl použit i u opic, u kterých byl za pomoci mikroregistrace zaznamenán časově vázaný nárůst neuronální aktivity v oblasti SMA (33). Tento vzestup byl pozorován pouze v případě, kdy zvíře dokázalo okamžik prezentace imperativního podnětu správně předpovědět. Také my jsme zaznamenali aktivaci v SMA. Během reprodukce zde BOLD signál přitom koreloval s délkou časového intervalu pozitivně. Na význam SMA v percepce času poukázala řada autorů (18). Její aktivace přitom zřejmě souvisí s mírou alokace pozornosti na časový aspekt řešené úlohy než s motorikou (34). Zda to platilo i v naší úloze, nelze jednoznačně rozhodnout.

Souvislost s motorickou složkou úlohy nicméně naznačila pozitivní korelace reprodukováného času a BOLD signálu v levé motorické oblasti. Aktivace M1 by sice mohla reflektovat přípravnou fázi motorické odpovědi, proti tomu však relativně svědčí výsledek úlohy s náhodným stiskem tlačítka. Podobnou korelaci signálu s uplynulým časem jsme ale při této úloze nikde nenalezli. Motorická

a SMA oblast totiž vedle řízení behaviorální odpovědi může sloužit i jako akumulátor pro časování (35).

Pomocí parametrické analýzy jsme zaznamenali několik kortikálních a subkortikálních oblastí, ve kterých intenzita BOLD signálu závisela na délce vnímaného nebo reprodukováného časového intervalu. Tento přístup na rozdíl od klasického „blokovaného“ nebo „event-related“ designu fMRI umožnil výrazně potlačit kontaminaci výsledků paralelními procesy, které běžně doprovázejí každou exekutivní úlohu. Časově vázané změny signálu byly zaznamenány v DLPFC, předním cingulu, SMA, precuneu, parieto-temporální kůře, bazálních ganglií a mozečku, tzn. v oblastech, jejichž aktivace byla při percepci času popsána již dříve. Naše nálezy tedy nepřímo podporují existenci oblastí, které plní funkci akumulátorů času.

Zkratky

BA	– Brodmannova area
BOLD	– Blood Oxygenation Level Dependent
DLPFC	– dorzolaterální prefrontální kůra
fMRI	– funkční magnetická rezonance
FDR	– False Discovery Rate (způsob korekce mnohočetných statistik)
FWE	– Family Wise Error (způsob korekce mnohočetných statistik)
IPFC	– dolní prefrontální kůra
M1	– primární motorická kůra
PET	– pozitronová emisní tomografie
SMA	– doplňková motorická oblast
SM1	– primární senzomotorická kůra
TRT	– Time Reproduction Task (Úloha reprodukce časových intervalů)

LITERATURA

- Pastor, M. A., Artieda, J., Jahanshahi, M., Obeso, J. A.:** Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*, 1992, 115, s. 211-225.
- Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Knight, R. T.:** Cortical networks underlying mechanisms of time perception. *J. Neurosci.*, 1998, 18, s. 1085-1095.
- Rammsayer, T. H.:** Neuropharmacological evidence for different timing mechanisms in humans. *Q. J. Exp. Psychol.*, 1999, 52, s. 273-286.
- Lewis, P. A., Miall, R. C.:** Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2003, 13, s. 250-255.
- Rao, S. M., Mayer, A. R., Harrington, D. L.:** The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat. Neurosci.*, 2001, 4, s. 317-323.
- Rubia, K., Smith, A.:** The neural correlates of cognitive time management: a review. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)*, 2004, 64, s. 329-340.
- Baddeley, A.:** Working memory. *Science*, 1992, 255, s. 556-559.
- Matell, M. S., Meck, W. H.:** Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. *Bioessays*, 2000, 22, s. 94-103.
- Church, R. M.:** Properties of the internal clock. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1984, 423, s. 566-582.
- Durstewitz, D.:** Self-organizing neural integrator predicts interval times through climbing activity. *J. Neurosci.*, 2003, 23, s. 5342-5353.
- Reutimann, J., Yakovlev, V., Fusi, S., Senn, W.:** Climbing neuronal activity as an event-based cortical representation of time. *J. Neurosci.*, 2004, 24, s. 3295-3303.
- Ivry, R. B., Spencer, R. M.:** The neural representation of time. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2004, 14, s. 225-232.
- Wackermann, J., Ehm, W., Späti, J.:** The 'klepsydra model' of internal time representation. In: Berglund, B., Borg, E.: *Fechner Day 2003*. Stockholm, Intl. Soc. for Psychophysics, 2003, s. 331-336.
- Martinez, A., Anllo-Vento, L., Sereno, M. I. et al.:** Involvement of striate and extrastriate visual cortical areas in spatial attention. *Nat. Neurosci.*, 1999, 2, s. 364-369.
- Zeki, S.:** Thirty years of a very special visual area, Area V5. *J. Physiol.*, 2004, 557, s. 1-2.
- Zeki, S., Watson, J. D., Frackowiak, R. S.:** Going beyond the information given: the relation of illusory visual motion to brain activity. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1993, 252, s. 215-222.
- Picard, N., Strick, P. L.:** Imaging the premotor areas. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2001, 11, s. 663-672.
- Macar, F., Lejeune, H., Bonnet, M. et al.:** Activation of the supplementary motor area and of attentional networks during temporal processing. *Exp. Brain Res.*, 2002, 142, s. 475-485.
- Koch, G., Oliveri, M., Carlesimo, G. A., Caltagirone, C.:** Selective deficit of time perception in a patient with right prefrontal cortex lesion. *Neurology*, 2002, 59, s. 1658-1659.
- Koch, G., Oliveri, M., Torriero, S., Caltagirone, C.:** Underestimation of time perception after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 2003, 60, s. 1844-1846.
- Levy, R., Goldman-Rakic, P. S.:** Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp. Brain Res.*, 2000, 133, s. 23-32.
- Brunia, C. H., de Jong, B. M., van den Berg-Lenssen, M. M., Paans, A. M.:** Visual feedback about time estimation is related to a right hemisphere activation measured by PET. *Exp. Brain Res.*, 2000, 130, s. 328-337.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E. et al.:** Prefrontal involvement in „temporal bridging“ and timing movement. *Neuropsychologia*, 1998, 36, s. 1283-1293.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E. et al.:** A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 1997, 5, s. 49-62.
- Manoach, D. S., Schlag, G., Siewert, B. et al.:** Prefrontal cortex fMRI signal changes are correlated with working memory load. *Neuroreport*, 1997, 8, s. 545-549.
- Kirschen, M. P., Chen, S. H., Schraedley-Desmond, P., Desmond, J. E.:** Load- and practice-dependent increases in cerebro-cerebellar activation in verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 2005, 24, s. 462-472.
- Ferrandez, A. M., Hugueville, L., Lehericy, S. et al.:** Basal ganglia and supplementary motor area subtend duration perception: an fMRI study. *Neuroimage*, 2003, 19, s. 1532-1544.
- Nakano, K., Kayahara, T., Tsutsumi, T., Ushiro, H.:** Neural circuits and functional organization of the striatum. *J. Neurol.*, 2000, 247 (Suppl. 5), s. V1-15.
- Koch, G., Brusa, L., Oliveri, M. et al.:** Memory for time intervals is impaired in left hemi-Parkinson patients. *Neuropsychologia*, 2005, 43, s. 1163-1167.
- Constantinidis, C., Williams, G. V., Goldman-Rakic, P. S.:** A role for inhibition in shaping the temporal flow of information in prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.*, 2002, 5, s. 175-180.
- Niki, H., Watanabe, M.:** Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Res.*, 1979, 171, s. 213-224.
- Brunia, C. H., van Boxtel, G. J.:** Wait and see. *Int. J. Psychophysiol.*, 2001, 43, s. 59-75.
- Akkal, D., Escola, L., Bioulac, B., Burbaud, P.:** Time predictability modulates pre-supplementary motor area neuronal activity. *Neuroreport*, 2004, 15, s. 1283-1286.
- Coull, J. T., Vidal, F., Nazarian, B., Macar, F.:** Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science*, 2004, 303, s. 1506-1508.
- Macar, F., Anton, J. L., Bonnet, M., Vidal, F.:** Timing functions of the supplementary motor area: an event-related fMRI study. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, 2004, 21, s. 206-215.

PŮVODNÍ PRÁCE

Variabilita srdeční frekvence ve spánku

Bušek P., Vaňková J., ¹Opavský J., ¹Salinger J., Nevšimalová S.

Neurologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

¹Katedra fyzioterapie a algoterapie Fakulty tělesné kultury UP, Olomouc

ABSTRAKT

Východisko. V průběhu spánku dochází ke změnám v aktivitě autonomního nervového systému, jejíž charakteristiky se liší v jednotlivých spánkových stádiích a pravděpodobně jsou též změny během jednotlivých spánkových cyklů. K přesnému zhodnocení autonomní aktivity lze využít spektrální analýzu variability srdeční frekvence (SA VSF), která nám podává přesné informace ohledně aktivity jednotlivých subsystémů autonomního nervového systému, tedy sympatiku a parasympatiku.

Metody a výsledky. U 11 zdravých subjektů byla provedena celonoční polysomnografie, přičemž na základě současné registrace EKG byla provedena též SA VSF. Hodnocen byl celkový spektrální výkon variability srdeční frekvence a dále relativní hodnoty jeho jednotlivých komponent, a sice pásmo velmi nízkých frekvencí (very low frequency – VLF), pásmo nízkých frekvencí (low frequency – LF) a pásmo vysokých frekvencí (high frequency – HF). Rovněž byly hodnocena absolutní délka RR-intervalu. Zastoupení LF komponenty v normalizovaných jednotkách bylo signifikantně vyšší v REM spánku oproti NREM spánku. HF komponenta v normalizovaných jednotkách byla naopak signifikantně vyšší v NREM spánku než během REM spánku. Poměr LF/HF, vyjadřující sympatovagální rovnováhu, dosahoval maximálních hodnot během REM spánku a minimální hodnoty byly zjištěny v průběhu NREM spánku. V průběhu noci bylo zjištěno postupné prodlužování RR-intervalu a rovněž postupné snižování hodnot LF/HF poměru.

Závěry. SA VSF se ukázala jako citlivá metoda schopná detekovat změny autonomní nervové aktivity v průběhu spánku s posunem sympatovagální rovnováhy ve prospěch sympatiku během REM spánku a naopak s převahou parasympatiku v průběhu NREM spánku. Rovněž byl zjištěn pozvolný posun sympatovagální rovnováhy ve prospěch parasympatiku v průběhu noci.

Klíčová slova: autonomní nervový systém, spánek, variabilita srdeční frekvence.

ABSTRACT

Bušek P., Vaňková J., Opavský J. et al.: Heart Rate Variability During Sleep

Background. Changes in the tone of the autonomic nervous system during sleep occur and characterize individual sleep stages and probably also sleep cycles. The spectral analysis of the heart rate variability (SA HRV) is a tool for exact assessment of autonomic nervous activity giving us precise information on the activity of the autonomic nervous system – on its sympathetic and parasympathetic component.

Methods and Results. All night polysomnographic recording was performed in 11 healthy subjects, during which the SA HRV was carried out. The total spectral power of the heart rate variability and relative values of its individual components were evaluated: the very low frequency component (VLF), the low frequency component (LF), and high frequency component (HF). The absolute value of the RR-interval duration was assessed. The LF spectral band in normalized units was significantly higher during REM sleep than in non-REM sleep. On the other hand, the HF spectral band in normalized units was significantly higher during non-REM sleep compared to REM sleep. The LF/HF ratio, which reflects the sympathovagal balance, had a maximal value during REM sleep and reached its minimum in non-REM sleep. A gradual lengthening of the RR-interval and lowering of the LF/HF ratio during night was observed.

Conclusions. The SA HRV showed to be a sensitive method for detection of activity of the autonomic nervous system during sleep. The sympathovagal balance was shifted to prevailing sympathetic activity in REM sleep. On the contrary, during non-REM sleep this balance was shifted towards prevailing parasympathetic influence. A gradual increase of parasympathetic influence during night was also observed.

Key words: autonomic nervous system, sleep, heart rate variability.

Bu.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 685–688.

Změny kardiální aktivity ve spánku byly popsány v řadě prací (1–6). V průběhu NREM spánku dochází k poklesu srdeční frekvence o 5–10 % hodnot při bdělosti, zatímco během REM spánku dochází k vzestupu srdeční frekvence s tím, že maximálních hodnot je dosaženo během nárůstu ponto-genikulo-okcipitální aktivity (2). V několika studiích byla hodnocena spektrální analýza variability srdeční frekvence (SA VSF) ve spánku (3–6). Výstupním parametrem SA VSF je celkový výkon variability RR-intervalu,

který lze dále rozdělit na jednotlivá frekvenční pásma. Je jím pásmo velmi nízkých frekvencí (VLF – very low frequency) v rozsahu 0,003–0,05 Hz, které odráží pomalé regulační mechanismy (např. systém renin-angiotenzin, termoregulační vlivy aj.), pásmo nízkých frekvencí (LF – low frequency) v rozmezí 0,05–0,15 Hz je podmíněno především modulačním vlivem sympatiku, nicméně zahrnuje též vliv parasympatiku. Pásmo vysokých frekvencí (HF – high frequency) v rozsahu 0,15–0,4 Hz odráží respiračně vázanou aktivitu

Tab. 1. SA VSF v jednotlivých spánkových stádiích a při bdělosti (n=11)

	Bdělost	NREM 2	NREM 4	REM
celk. výkon (ms ²)	2267±2068	3611±3318**	2747±3197**	4028±3746
LF/HF	1,03±0,9**	1,07±0,82**	0,98±0,79**	2,40±1,96
REL.VLF (%)	18,6±9,9	16,2±9,2*	16,2±6,5*	26,0±13,8
LF (n.u.)	0,43±0,16	0,42±0,17*	0,40±0,18**	0,55±0,21
HF (n.u.)	0,57±0,16	0,58±0,17*	0,60±0,18**	0,45±0,21

REL.VLF – relativní výkon VLF komponenty, tj. její podíl na celkovém výkonu; LF (n.u.), HF (n.u.) – LF a HF komponenty v tzv. normalizovaných jednotkách – podíl výkonu těchto komponent na celkovém výkonu po odečtení VLF pásma

*P<0,05, **P<0,01 (statisticky významné rozdíly od REM spánku)

vagu (7–12). V průběhu spánku byl pozorován pokles výkonu LF složky během NREM spánku a naopak její vzestup v REM spánku. Naopak výkon HF komponenty vzrůstá ve spánku bez rychlých očních pohybů (NREM) a klesá během spánku s rychlými očními pohyby (REM) (3, 4).

V naší studii jsme se zaměřili nejen na hodnocení změny LF a HF komponenty, ale i spektrálního pásma VLF v průběhu jednotlivých spánkových stádií, jednotlivých spánkových cyklů a během úseků předcházejících změnám spánkového stadia.

SOUBOR VYŠETŘOVANÝCH A POUŽITÉ METODY

Ve studii bylo vyšetřeno 11 zdravých jedinců (6 žen, 5 mužů) průměrného věku 29,6±10,6 let (v rozmezí 12–52 let). Všichni probandi absolvovali 2 polysomnografická vyšetření, přičemž první noc byla považována za adaptační a ve studii byla hodnocena pouze data z druhého polysomnografického vyšetření. V průběhu polysomnografie bylo registrováno EEG ze svodů F4-C4, C4-P4, F3-C3, C3-P3, C4-A1 a C3-A2 (vzorkovací frekvence 128 Hz), EMG z m. mentalis a mm. tibiales, EOG, respirační aktivita pomocí termistoru a videozáznam. Registrace byla zahájena mezi 22. a 23. hodinou a trvala do spontánního probuzení mezi 6. a 8. hodinou. V průběhu polysomnografického vyšetření byla registrována EKG aktivita z hrudního svodu (vzorkovací frekvence 500 Hz), přičemž na základě identifikace QRS komplexů byl rekonstruován histogram RR intervalů, který byl dále analyzován pomocí rychlé Fourierovy transformace. Celková hodnota spektrálního výkonu (v ms²) byla v námi užitých krátkodobých záznamech dále rozdělena do jednotlivých komponent: VLF (0,02–0,05 Hz), LF (0,05–0,15 Hz) a HF (0,15–0,4 Hz), přičemž komponenty LF a HF byly posuzovány v normalizovaných jednotkách (podíl zastoupení LF a HF na celkovém spektrálním výkonu po odečtení VLF složky) a komponenta VLF byla hodnocena jako podíl této složky na celkovém spektrálním výkonu. Analýza byla provedena opakovaně z každého segmentu 256 pulsů (cca 5 minut), a to v průběhu 15–20 minut trvající vigily před nástupem spánku a dále v průběhu celého spánku s tím, že hodnocena byla stádia NREM 2, NREM 4 a REM (nebyl hodnocen NREM 1 a NREM 3 spánek). Do analýzy nebyly zahrnuty úseky, kde docházelo k probouzecím reakcím, pohybu a rovněž byly eliminovány úseky zahrnující případnou ektopickou kardiální aktivitu. Vyšetření bylo provedeno vždy po vyloučení fyzické námahy střední a vyšší intenzity po dobu 24 hodin, s odstupem od lehkého jídla minimálně 3 hodiny, po minimálně 8 hodinách abstinence černé kávy či alkoholu. Ve všech případech se jednalo o nekuřáky. Do studie nebyli zařazeni jedinci s onemocněním autonomního nervového systému (např. v důsledku abúzu alkoholu, diabetu), jedinci s onemocněním srdce, arteriální hypertenzí, případně užívající léky ovlivňující srdeční aktivitu, jako jsou antihypertenziva, antiarytmika, léky s anticholinergním účinkem. Rovněž tak nebyly do studie zařazovány ženy v průběhu premenstruální a časné menstruační fáze.

Statistická analýza zahrnovala analýzu rozptylu (ANOVA) s post-hoc srovnáváním pomocí Tukey testu, dále Friedmanův testu a Wilcoxonův test. Normální rozdělení bylo testováno pomocí Shapiro-Wilksova testu. Jako signifikantní byly považovány p hodnoty <0,05.

VÝSLEDKY

Hodnoty parametrů SA VSF jsou uvedeny v tabulce 1. Zastoupení VLF komponenty se v jednotlivých spánkových stádiích liší (P<0,05), přičemž procentuální zastoupení tohoto spektrálního pásma je signifikantně vyšší v REM spánku oproti NREM 2 (P<0,05) a oproti NREM 4 spánku (P<0,05). Zastoupení LF komponenty se rovněž v jednotlivých stádiích liší (P<0,01) s tím, že signifikantně vyšší hodnoty v normalizovaných jednotkách byly pozorovány v REM spánku oproti NREM 2 (P<0,05) a oproti NREM 4 spánku (P<0,01). HF složka dosahuje v jednotlivých spánkových stádiích rovněž odlišných hodnot (P<0,01), přičemž vyšších hodnot v normalizovaných jednotkách dosahuje v NREM 2 spánku (P<0,05) a v NREM 4 spánku (P<0,01) než v REM spánku. Sympatovagální rovnováha, charakterizovaná LF/HF poměrem se mezi jednotlivými spánkovými stádii liší (P<0,01), přičemž tento parametr měl nejnižší hodnotu během NREM 4 spánku (P<0,01) a nízké hodnoty byly zjištěny i v NREM 2 spánku (P<0,01) a během vigily (P<0,01) oproti REM. Statisticky významný rozdíl v hodnotě LF/HF poměru byl nalezen při srovnání 5minutových segmentů NREM 2 spánku předcházejících buď delta spánku, nebo REM spánku (P<0,05), přičemž vyšší hodnoty tohoto poměru byly pozorovány v úsecích předcházejících nástupu REM spánku (=1,61±1,28) než před nástupem delta spánku (=0,96±1,28).

LF/HF poměr měl též odlišné hodnoty při srovnání jednotlivých cyklů NREM 2 spánku s tím, že hodnoty LF/HF poměru v jednotlivých cyklech v průběhu noci postupně klesají (P<0,05): v prvním cyklu je hodnota LF/HF poměru 1,69±1,84, ve druhém cyklu 1,48±1,46, ve třetím cyklu 0,89±0,53 a ve čtvrtém cyklu 0,99±0,83.

Vzhledem k tomu, že HF komponenta je respiračně vázaná, byla sledována též její centrální frekvence, tzn. frekvence, která dosahovala maximálních hodnot výkonové spektrální hustoty a měla by odpovídat průměrné dechové frekvenci. Během vigily byla tato hodnota 0,28±0,055 Hz, v NREM 2 spánku 0,25±0,023 Hz, v NREM 4 spánku 0,26±0,024 Hz a v REM spánku 0,25±0,023 Hz. Jednotlivá stadia se v hodnotě této centrální frekvence liší (P<0,05), přičemž signifikantní rozdíl byl nalezen mezi vigilitou a NREM 2 spánkem (P<0,05) a mezi vigilitou a REM spánkem (P<0,05).

DISKUZE

Ve studii byla zjištěna fluktuace zastoupení VLF komponenty v mezi jednotlivými spánkovými stádii s tím, že nárůst této složky byl pozorován v REM spánku. Vzhledem k tomu, že za genezi této komponenty jsou zodpovědné pomalé regulační mechanismy, jako je systém renin-angiotenzin, či termoregulační mechanismy, lze se domnívat, že aktivita těchto regulačních procesů během REM spánku vzrůstá. Změny v zastoupení LF a HF složky v jednotlivých spánkových stádiích byly reciproční. V REM spánku narůstá poměr

LF komponenty a klesá zastoupení HF složky a v průběhu NREM spánku je charakter těchto změn opačný. Tyto změny reflektují též rozdíly v LF/HF poměru, který odráží sympatovagální rovnováhu a jeho maximální hodnoty byly zaznamenány v REM spánku a naopak pokles tohoto poměru byl pozorován v NREM spánku. Z tohoto pozorování lze usuzovat na posun sympatovagální rovnováhy ve prospěch sympatiku během REM spánku a naopak ve prospěch parasympatiku v NREM spánku. Podobné výsledky byly zjištěny též jinými autory (3–5, 13). Toto pozorování koresponduje s nálezem zvýšené aktivity sympatiku v REM spánku registrované mikroneurografickou technikou přímo z vláken sympatiku (14, 15). Zajímavým nálezem je, že posun sympatovagální rovnováhy se objevuje ještě před nástupem REM spánku. Tento fakt znamená, že autonomní změny mohou předcházet změnu spánkového stadia.

S ohledem na skutečnost, že HF komponenta odpovídající vago-ové modulaci je respiračně vázaná, tzn., že její hodnoty mohou být ovlivněny dechovou frekvencí, sledovali jsme též změny dechového rytmu v jednotlivých stádiích (dle tzv. centrální frekvence HF), přičemž bylo zjištěno, že dechová frekvence je signifikantně nižší během NREM 2 a REM spánku ve srovnání s vigilií, nicméně jednotlivá stadia spánku se od sebe neliší. Vliv změn respirační frekvence by se tedy na pozorovaných změnách jednotlivých spektrálních komponent v průběhu spánku neměl podílet.

Postupný pokles hodnoty LF/HF poměru během noci by mohl být odrazem postupného posunu sympatovagální rovnováhy ve prospěch parasympatiku během spánku a může souviset s regenerační funkcí spánku.

Aktivace autonomního nervového systému doprovázená aktivací sympatiku během REM spánku může být podmíněna vzestupem aktivity orexinerghních neuronů hypothalamu během tohoto spánkového stadia (16, 17). Orexinerghní modulace ovlivňuje nejenom cyklus spánek-bdění, ale zasahuje i do činnosti struktur klíčových v regulaci autonomní aktivity (18–22). Elektrická stimulace orexinerghních neuronů vede k zvýšení krevního tlaku a k tachykardii. Podobně po intraventrikulární aplikaci orexinu docházelo ke zvýšení srdeční frekvence, krevního tlaku a aktivity renálního sympatiku (23).

Na vzestupu aktivity sympatiku během REM spánku by se též mohla podílet aktivace limbických a centrálních motorických struktur v průběhu procesu snění (24–27).

Změny srdeční aktivity v důsledku změn aktivity autonomního nervového systému se mohou podílet na patofyziologii některých srdečních příhod. Vzestup aktivity srdečního sympatiku během REM spánku facilituje depolarizaci myokardiálních buněk, zkracuje refrakterní fázi, zvyšuje srdeční frekvenci a snižuje fibrilační práh (28). Naproti tomu v NREM spánku dochází v důsledku převahy aktivity vagu k poklesu srdeční frekvence, někdy až se sinusovou bradykardií pod 40 pulzů za minutu a se sinusovými pauzami delšími než 1,75 s. Dále dochází k prodloužení refrakterní fáze myokardiálních elementů a k poklesu konduktivity A-V uzlu, někdy až s tranzitní A-V blokádu (29, 30).

Zkratky

ANOVA	– analýza rozptylu (analysis of variance)
EEG	– elektroencefalografie
EKG	– elektrokardiografie
EMG	– elektromyografie
EOG	– elektrookulografie
HF	– vysoké frekvence (high frequency)
LF	– nízké frekvence (low frequency)
NREM	– spánek bez rychlých očních pohybů
REM	– spánek s rychlými očními pohyby
SA VSF	– spektrální analýza variability srdeční frekvence
VLF	– velmi nízké frekvence (very low frequency)

LITERATURA

1. **Coccagna, G., Scaglione, C.:** Circulatory disorders and sleep. In: Billiard, M.: Sleep. Physiology, Investigations, and Medicine. New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003, s. 589-597.
2. **Dauvilliers, Y.:** The major physiological functions during sleep. In: Billiard, M.: Sleep. Physiology, Investigations, and Medicine. New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003, s. 45-60.
3. **Vaughn, B. V., Quint, S. R., Messenheimer, J. A., Robertson, K. R.:** Heart period variability in sleep. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1995, 94, s. 155-162.
4. **Baharav, A., Kotagal, S., Gibbons, V. et al.:** Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology*, 1995, 45, s. 1183-1187.
5. **Scholz, U. J., Bianchi, A. M., Cerutti, S., Kubicki, S.:** Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiol. Behav.*, 1997, 62, s. 1037-1043.
6. **Elsenbruch, S., Harnish, M. J., Orr, W. C.:** Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep*, 1999, 22, s. 1067-1071.
7. **Saul, J. P., Rea, R. F., Eckberg, D. L. et al.:** Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am. J. Physiol.*, 1990, 258, s. H713-H721.
8. **Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., Cerutti, S.:** Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 1991, 84, s. 1482-1492.
9. **Montano, A., Ruscone, T. G., Porta, A. et al.:** Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*, 1994, 90, s. 1826-1831.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 1996, 93, s. 1043-1065.
11. **Pagani, M., Montano, A., Porta, A. et al.:** Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*, 1997, 95, s. 1441-1448.
12. **Ewing, D. J.:** Analysis of heart rate variability and other non-invasive tests with special reference to diabetes mellitus. In: Bannister, R., Mathias, C. J.: Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. Oxford, Oxford University Press, 1999, s. 312-333.
13. **Bonnet, M. H., Arand, D. L.:** Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1997, 102, s. 390-396.
14. **Okada, H., Iwase, S., Mano, T. et al.:** Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. *Neurology*, 1991, 41, s. 1961-1966.
15. **Somers, V. K., Phil, D., Dyken, M. E. et al.:** Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, s. 303-307.
16. **Kilduff, T. S., Peyron, C.:** The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders. *Trends Neurosci.*, 2000, 23, s. 359-365.
17. **Alam, M. N., Gong, H., Alam, T. et al.:** Sleep-waking discharge patterns of neurons recorded in the rat perifornical lateral hypothalamic area. *J. Physiol.*, 2002, 538(Pt2), s. 619-631.
18. **Peyron, C., Tighe, D. K., Pol, A. N. et al.:** Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci.*, 1998, 18, s. 9996-10015.
19. **Date, Y., Ueta, Y., Yamashita, H. et al.:** Orexins, orexinergic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, s. 748-753.
20. **Salin-Pasqual, R., Gerashchenko, D., Greco, M. A. et al.:** Hypothalamic regulation of sleep. *Neuropsychopharmacol.*, 2001, 25, s. S21-S27.
21. **Shirasaka, T., Kunitake, T., Takasaki, M., Kannan, H.:** Neuronal effects of orexins: relevant to sympathetic and cardiovascular functions. *Regul. Pept.*, 2002, 104, s. 91-95.
22. **Llewellyn-Smith, I. J., Martin, C. L., Marcus, J. N. et al.:** Orexin-immunoreactive inputs to rat sympathetic preganglionic neurons. *Neurosci. Lett.*, 2003, 351, s. 115-119.

23. **Samson, W. K., Gosnell, B., Chang, J. K. et al.:** Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain. *Brain. Res.*, 1999, 831, s. 248-253.
24. **Smith, O. A., DeVito, J. L., Astley, C. A.:** Neurons controlling cardiovascular responses to emotion are located in lateral hypothalamus-perifornical region. *Am. J. Physiol.*, 1990, 259, s. R943 až R954.
25. **Stickgold, R., Hobson, J. A., Fosse, R., Fosse, M.:** Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science*, 2001, 294, s. 1052-1057.
26. **Siegel, J. M.:** The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, 2001, 294, s. 1058-1063.
27. **Kaufmann, H., Bhattacharya, K. F., Voustantioun, A., Gracies, J. M.:** Stimulation of the subthalamic nucleus increases heart rate in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 2002, 59, s. 1657-1658.
28. **Adlakha, A., Shepard, J. W.:** Cardiac arrhythmias during normal sleep and in the obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med. Rev.*, 1998, 2, s. 45-60.
29. **Brodsky, M., Wu, D., Denes, P. et al.:** Arrhythmias documented by 24-hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1977, 39, s. 390-395.
30. **Otsuka, K., Ichimaru, Y., Yanaga, T.:** Studies of arrhythmias by 24-hour polygraphic recordings: relationship between atrioventricular block and sleep states. *Am. Heart. J.*, 1983, 105, s. 934-940.

Výzkum byl podpořen grantem GA MZ ČR 309/03/P026.

Ubikvitárnost proopiomelanokortinu

Kůže je cílovým orgánem pro POMC peptidy, které reagují s MC (melanocortin)-receptory, jako je α -MCH. Ukazuje se, že cílem jsou i fibroblasty v dermis včetně papily vlasu. Obojí jsou schopné produkovat od POMC odvozené peptidy.

α -MCH vykazuje protizánětlivou činnost ve fibroblastech tím, že suprimuje IL-1 indukovaný produkci IL-8, aktivací AP-1 a indukci molekul ICAM-1 interferonem α . Současně α -MSH antagonizuje účinek TGF β ₁, ma kolagenní syntézu ve fibroblastech.

To vše svědčí pro aktivní spolupráci POMC a dermálních fibroblastů, při čemž α -MSH je modulátorem zánětu a fibrogenní odpovědi.

Literatura:

Böhm, M., Luger, T. A.: Melanocortins in fibroblast biology – current update and future perspective for dermatology *Experimental Dermatology*, 2004, 13, s. 16-21.

P. Barták

Dosažení cílů akce Millenium Development Goals – případ malárie

Malárie zahubí každoročně ve světě 3 milióny lidí, z nichž většina jsou děti ze subsaharské Afriky. Tento fakt je o to smutnější, že malárie je léčitelná a lze jí čelit prevencí. Nyní mezinárodní společenství přislíbilo v rámci akce Millenium Development Goals (MDG), že zajistí potřebné investice a prostředky, aby bylo možno dostat metlu malárie pod kontrolu. Jak zaznělo na shromáždění United Nations Millenium Assembly v roce 2000, je cílovým rokem pro dokončení tohoto úkolu rok 2015. Mezi dalšími cíly je i snížení extrémní chudoby a hladu, redukce dětské mortality o dvě třetiny a snížení mateřské mortality o tři čtvrtiny ve vztahu k úrovni roku 1990. Cíle MDG zahrnují mimo malárii též boj proti AIDS a tuberkulóze. Aby tento smělý program nezůstal jen papírovou proklamací, přislíbily Spojené státy americké a další ekonomicky bohaté země podstatné navýšení ekonomické pomoci. Praktický prováděcí plán byl předán generálnímu sekretáři OSN Cofi Annanovi v lednu roku 2005. Plán obsahu-

je myšlenku, že cíle jsou splnitelné za předpokladu, že konkrétní akce budou dobře rozvrženy a koordinovány. Konstatuje se, že pomoci dosud bylo příliš málo a že byla špatně směřována, takže v potřebném rozsahu nepomohla těm nejchudším oblastem, k nimž patří zejména subsaharská Afrika, kde je situace opravdu více než neutěšená. Tamní země jsou polapeny v tzv. „pasti chudoby“ (poverty trap), ve které nejsou schopny mobilizovat své zdroje a vytvořit investice nezbytné pro ekonomický růst. Výsledkem je, že se země pohybují v začarovaném kruhu chudoby, nemocí, chronického hladu a přelidnění. Extrémní chudoba může být v horizontu 10 let za pomoci bohatých zemí otvorena formou prospěšných zásahů v klíčové infrastruktuře (výstavba silnic, dodávky energie, zajištění pitné vody a sanitární prostředky) a formou pomoci v oblasti lidského kapitálu, jako je výchova, vzdělávání, zdravotní péče, plánování rodčovství. Do roku 2015 je reálné, aby i ty nejchudší země docílily udržitelného ekonomického růstu.

Reálným a splnitelným cílem je program řešící palčivou problematiku malárie. Situace s malárií se zhoršila v posledních deseti letech, kdy došlo k šíření takové formy nemoci, která je

rezistentní na antimalarika první řady, jako je chlorochin, a kdy došlo ke zhroucení veřejného zdravotního systému tváří v tvář extrémní chudobě, válečným konfliktům a pandemii AIDS. I když důsledky malárie jsou enormní, ekonomické investice do kontroly malárie jsou doposud velmi nedostatečné, pohybují se kolem 100–200 miliónů dolarů ročně. Náklady zahrnují cenu lůžkových moskytiér, přičemž velmi účinné se ukázaly lůžkové sítě napuštěné insekticidem, a cenu antimalarické léčby. Odhaduje se, že skutečně účinný rozsah pomoci by mohla sanovat částka 2–3 miliardy amerických dolarů, což představuje každoročně pouhé 2–3 americké dolary pro každého ze zhruba 1 miliardy lidí, které žijí v rozvojových zemích. Tato částka je pro bohatou zemi malá, ale pro chudé státy subsaharské Afriky představuje svépomocí nedosažitelnou sumu.

Literatura:

Sachs, J. D.: Achieving the Millenium Development Goals – The Case of Malaria. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, s. 115-117.

O. Louthan

PŮVODNÍ PRÁCE

Periodické pohyby končetinami ve spánku a jejich vyšetřování pomocí polygrafie a aktigrafie

Kemlink D., Pretl M., Kelemen J., Šonka K., Nevšímalová S.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Cílem studie bylo porovnat výsledky polysomnografického a aktigrafického záznamu, a tak určit senzitivitu a specifitu aktigrafického zjišťování periodických pohybů ve spánku (Periodic Leg Movements in Sleep – PLMS). Standardní metodou detekce PLMS je polysomnografický záznam povrchového EMG m. tibialis anterior. Od roku 1995 se datují snahy o diagnostiku PLMS pomocí aktigrafie, která je pohodlnější pro pacienta a snadněji se vyhodnocuje.

Metody a výsledky. Aktigrafy jsou fixovány kolem kotníků vyšetřovaných a hodnoty akcelerace byly zaznamenávány s nejvyšší frekvencí 11 Hz. U 42 pacientů bylo v naší laboratoři Centra pro poruchy spánku a bdění provedeno 44 současných polygrafických a aktigrafických záznamů. Stejná kritéria skórování PLMS a hranice pro stanovení diagnózy 5 PLMS za hodinu (PLMI) byla použita pro obě metody. Pro aktigrafické vyhodnocování PLMS byla zjištěna specifita 90 %, senzitivita 60 %, pozitivní prediktivní hodnota 88,2 %, negativní prediktivní hodnota 64,3 % a celková diagnostická přesnost 73,3 %. Těsná korelace byla prokázána mezi výslednými PLMI získanými pomocí obou metod (Spearmanův korelační koeficient $\rho > 0,64$, $p < 0,0001$), avšak výsledky aktigrafu jsou signifikantně nižší (Sign test, $p < 0,01$).

Závěry. Práce prokázala dobrou specifitu a negativní prediktivní hodnotu aktigrafie. K zlepšení senzitivity navrhuje snížení hranice minimálnímu významného počtu period pohybů za hodinu z 5 na 3. Aktigrafie se zdá být vhodnou skríninkovou metodou pro detekci PLMS jak v klinických, tak i výzkumných aplikacích.

Klíčová slova: periodické pohyby končetinami ve spánku, aktigrafie, polysomnografie.

ABSTRACT

Kemlink D., Pretl M., Kelemen J. et al.: Periodic Limb Movements in Sleep: Polysomnographic and Actigraphic Methods for Their Detection

Background. The aim of our study was to compare the results obtained by simultaneous polysomnographic and actigraphic recording and thus to estimate the specificity and sensitivity of actigraphic evaluation of periodic leg movements in sleep (PLMS). As a standard method, PLMS are detected by means of polysomnography, including superficial EMG of anterior tibial muscles. Since 1995, there have been efforts to detect PLMS by means of actigraphy, which is more convenient for both patient and investigator.

Methods and Results. Recordings were done during 44 nights in 42 patients (10 women, mean age 49.2, SD 13.1 years) in our sleep laboratory. The same criteria for periodic leg movements and the cut-off periodic leg movements index (PLMI > 5) were used in both methods. For the actigraphic way of PLMS detection, we found a specificity of 90 %, sensitivity 60 %, positive predictive value 88.2 %, negative predictive value 64.3 % and total diagnostic accuracy of 73.3 %. A close correlation (Spearman's coefficient $\rho > 0.64$, $p < 0.0001$) between PLMI resulting from either method of recording was observed, though the PLMI actigraph proved to be significantly lower (Sign test – $p < 0.01$).

Conclusions. Our study has proven good specificity a negative predictive value of the actigraphic recording. To improve its sensitivity, we suggest to reduce the threshold of significant presence PLMS, as expressed by PLMI, from 5 to 3. Actigraphy seems to be a suitable method from PLMS screening in the general population for both clinical and research purposes.

Key words: periodic limb movements, actigraphy, polysomnography.

Ke.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 689–691.

Periodické pohyby dolními končetinami ve spánku (periodic limb movements in sleep – PLMS) představují poměrně častou spánkovou poruchu. Jsou charakterizovány rytmickou motorickou aktivitou, od trojflexe v kyčli, kolena a kotníku, přes extenzi palce (podobně Babinského iritačního jevu) po pouhou izometrickou kontrakci svalů bérce zachytitelnou pouze pomocí elektromyografie (EMG). Původní závazná kritéria z roku 1982 (1) pro skórování periodických pohybů dolními končetinami (periodic limb movements – PLM) v polysomnografickém záznamu (PSG) byla

revidována pracovní skupinou Americké asociace pro poruchy spánku v roce 1993 (2). Index periodických pohybů vypočítaný jako počet jednotlivých pohybů za hodinu spánku (periodic leg movements index – PLMI) je nejčastěji používaným parametrem k hodnocení intenzity PLMS a takto definovaný je používaný většinou laboratoří.

Syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome – RLS) je často spojen s PLMS, která slouží jako vedlejším kritériem při diagnostice tohoto onemocnění a u dětí mladších 12 let s negativ-

ní rodinnou anamnézou stran RLS je průkaz významného množství PLMS pro diagnózu nutné (3). Monitorace noční pohybové aktivity dolních končetin může být rovněž používána k určení dlouhodobého efektu léčby RLS. Montplaisir et al. (4) prokázal, že 82,2 % pacientů s RLS má PLMI větší než 5, při záznamu dvou následných nocí tuto hodnotu alespoň v jednom záznamu překročí až 87,8 % pacientů. Tato studie rovněž prokázala významnou variabilitu v PLMI mezi jednotlivými nocemi a výhodu možnosti záznamu PLMS po více než jednu noc. Častý je výskyt PLMS i v rámci dalších onemocnění (5), zvláště při narkolepsii (6, 7), při poruše chování v REM spánku (8) a syndromu spánkové apnoe (9). Konečně PLMS se mohou vyskytovat i bez jakýchkoli subjektivních obtíží se spánkem, zvláště u starších lidí (10), avšak zdaleka ne tak často jako u pacientů s RLS. Od roku 1995 se datují snahy zaznamenávat pohyby dolními končetinami pomocí aktigrafu s vysokou snímací frekvencí. Tato metoda je levnější, pohodlnější pro pacienta, snadněji a rychleji se vyhodnocuje a je možné běžně získávat záznam až ze 3 nocí. Avšak dosud jsou dostupné jen omezené informace o senzitivitě a specifitě této metody (11, 12). Cílem této studie bylo srovnat výsledky získané při současném PSG a aktigrafickém záznamu a určit tak jeho srovnávací parametry oproti referenční metodě u všeobecně neselektované populace pacientů s poruchami spánku jak charakteru nadměrné denní spavosti, tak inzomnie.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Soubor pacientů

Záznam se současným zapojením PSG a aktigrafu bylo provedeno po 44 nocí u 42 pacientů (2 pacienti měli záznam po 2 noci, 10 žen, 32 mužů průměrný věk 49,2±13,1 let). Záznamy byly rutinně provedeny v Centru pro poruchy spánku a bdění Neurologické kliniky VFN a 1. LF UK. U 11 pacientů byl anamnesticky prokázán RLS, u 15 pacientů PSG vyšetření svědčilo pro významný syndrom spánkové apnoe (sleep apnoe syndrome – SAS). Všichni pacienti byli informováni o podstatě polygrafického a aktigrafického vyšetření a byl získán ústní informovaný souhlas.

Metody

Za referenční metodu pro detekci PLMS je považována polysomnografie. Zaznamenávali jsme pomocí standardního zapojení včetně povrchového EMG extenzorů nohy, 6 EEG svodů, 1 svodu EKG, 1 electrookulografického svodu (EOG), povrchového EMG svalů brady, záznamu rychlosti proudu vzduchu před nosem a ústy a pohybových čidel na hrudníku a břiše. Spánková stadia a respirační události byly vizuálně skórovány dle standardního postupu (13, 14) s pomocí příslušného softwarového vybavení (Schwarzer BrainLab 3.3). Aktigrafy AW-64 (Cambridge Neurotechnology) byly připevněny po jednom okolo kotníků obou dolních končetin. Absolutní

hodnoty zrychlení ve všech směrech se základní frekvencí 11Hz byly integrovány do 2 s trvajících epoch. Po sloučení stop z jednotlivých končetin do jednoho záznamu pomocí výrobcem dodaného software (PLMS 2.58) byla vyhodnocována přímo zdrojová data.

Kritéria pro periodické pohyby (2) byla použita pro obě metody následovně: 1. Jednotlivá aktivita musí trvat od 0,5 do 5 s a mít amplitudu minimálně 25 % aktivity zaznamenané při kalibračním pohybu. 2. Čtyři a více pohybů v řadě s intervaly 5 až 90 s, vyhodnocování prováděné ve všech spánkových stádiích i za bdělosti. V této studii byly všechny pohyby splňující tato kritéria započítávány, a to i v případě, že byly v PSG záznamu spojeny s respirační událostí typu apnoe či hypopnoe.

PLMI byl vypočítán pro polygrafický záznam jako počet jednotlivých periodických pohybů za hodinu spánku, u aktigrafu za počet hodin od ulehnutí do konce záznamu. Jako hraniční pro stanovení významného množství PLMS byla z počátku použita hodnota PLMI 5 pro obě vyhodnocovací metody. Tato hranice sloužila rovněž k určení specifity, senzitivity, nega-

Tab. 1. Výsledky párového testu a neparametrické korelační analýzy mezi parametry hodnocenými pomocí polysomnografie a aktigrafie

Parametr	sign test		Spearmanova korelace	
	Z	p	rho	p
PLMI celkový počet	3,17	0,002	0,650	0,000001
PLM celkový počet	2,56	0,010	0,661	0,000001
všech pohybů	2,98	0,003	0,644	0,000002

Počet pozorování byl ve všech případech 45.

Tab. 2. Výsledky analýzy vlivu nezávislých parametrů a hodnotu PLMI naměřenou pomocí polysomnografie

Mnohočetná regresní analýza PLMI			
parametr	beta	směr. odchylka	p
spánková efektivita	-0,082	0,052	0,12816866
věk	-0,243	0,175	0,17400604
počet apnoí/hypnoí	-0,259	0,137	0,06730657
přítomnost RLS	1,391	5,088	0,78599954
PLMI změřené aktigrafem	1,256	0,185	0,00000005

Statistiky významné hodnoty jsou vyznačeny tučně.

Tab. 3. Srovnání nové a referenční vyšetřovací metody před a po změně hranice pro stanovení diagnózy

polysomnografie	aktigrafie	
	PLMI>5	PLMI<5
PLMI>5	15	10
PLMI<5	2	18
senzitivita 60 % specifická 90 % negativní predikt. hodnota 64,3 % pozitivní predikt. hodnota 88, 2 % celková diagnostická přesnost 73,3 %		

polysomnografie	aktigrafie	
	PLMI>5	PLMI<5
PLMI>5	17	8
PLMI<5	3	17
senzitivita 68 % specifická 85 % negativní predikt. hodnota 68 % pozitivní predikt. hodnota 85 % celková diagnostická přesnost 75,6%		

Jako hlavní výstup byl zvolen PLMI, který je nejčastěji využíván v klinické praxi.

tivní a pozitivní hodnoty a celkové diagnostické přesnosti aktigrafu. Dále byly hodnoceny absolutní počty jak periodických, tak i všech pohybů. U aktigrafu jsme rovněž stanovovali index periodicity jako počet intervalů mezi jednotlivými pohyby, které trvaly mezi 5–90 vteřinami děleno celkovým počtu pohybů. Pro porovnávání skupin byly vzhledem k výrazným odchylkám rozdělení všech sledovaných parametrů od normálního používány převážně neparametrické testy, za signifikantní byla zvolena hladina $p < 0,01$, za sugestivní $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Ve srovnání s PSG zachytil aktigraf signifikantně méně jak periodických pohybů, tak i pohybů neperiodických, rovněž PLMI je významně nižší (medián 2,0 vs. 6,7). Avšak přes významný rozdíl absolutních hodnot jsou výstupy obou hodnot ve velmi významně těsné korelaci ($\rho > 0,6$). Výsledky párového Sign-testu a Spearmanovy korelace jsou shrnuty v tabulce 1. Nebyla nalezena žádná ani hraničně významná korelace kteréhokoliv parametru pohybů dolními končetinami s počtem apnoí nebo hypopnoí.

Vzhledem k nálezu těsné korelace jsme se pokusili modelovat závislost polysomnografického výsledku PLMI na parametrech získaných pomocí aktigrafu (PLMI, absolutní počty pohybů, index periodicity), avšak jediným reálným modelem se zdá být lineární závislost bez konstanty v regresní rovnici ($R=0,737$, vysvětluje 54% variability, $\beta=1,46$).

Rozdíly mezi modelovanými a skutečnými hodnotami PLMI jsou normálně rozděleny, a proto je možné provést mnohočetnou regresi k ověření vlivů dalších faktorů. Ta potvrzuje vysoce významný vliv aktigraficky změřeného PLMI ($F(5,38)=13,6$, $P < 0,00001$, $R=0,801$), ale neprokázala signifikantní význam jiných parametrů nesouvisejících s pohyby DKK. Výsledky jsou podrobně uvedeny v tabulce 2.

Při hodnocení senzitivity a souvisejících parametrů při hraniční hodnotě PLMI 5 pohybů za hodinu byla citlivost aktigrafu 60 %, specifická však 90 %. S ohledem na výsledky regresní analýzy a významně nižší záchyt pohybů aktigrafem jsme vypočetli srovnávací hodnoty pro hranici pozitivitu aktigrafických výsledků sníženou na 3 pohyby za hodinu. Tím došlo k vzestupu senzitivity na 68 % a poklesu specifity na 85 %. Dále se zlepšila i negativní prediktivní hodnota z 64 na 68 %. Všechny výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.

DISKUZE

Výsledky záznamu periodických pohybů dolními končetinami, zvláště vyjádřené hlavním parametrem široce užívaným v klinické praxi – PLMI, jsou v aktigrafickém záznamu v těsné korelaci s výsledky z referenční polysomnografické metody. Avšak absolutní hodnoty jsou v aktigrafickém záznamu signifikantně nižší. Podobná pozorování konstatovali již předchozí studie (11, 12). Tato skutečnost se odráží i v relativně nižší senzitivě této techniky při použití stejných kritérií jako u metody referenční. Proto navrhuje pro záznam pomocí aktigrafů upevněných na kotníky dolních končetin snížit hraniční hodnotu pro stanovení významnosti PLMS z 5 na 3 pohyby za hodinu. Tím je zároveň dosaženo uspokojivějších hodnot senzitivity a negativní prediktivní hodnoty, které jsou rozhodujícími parametry u skrínkových metod. Dále se neprokázal významný vliv počtu respiračních událostí ve spánku na výsledky aktigrafu, přestože apnoe a hypopnoe se často vyskytují periodicky a jsou spojeny s motorickou aktivitou. Závěrem lze konstatovat, že výsledky této práce podporují možnost užití aktigrafů pro spolehlivou detekci periodických pohybů ve spánku jak v klinické praxi, tak i ve výzkumných aplikacích.

Zkratky

- EMG – elektromyografie
- PLM – periodické pohyby dolními končetinami (periodic limb movements)
- PLMI – počet jednotlivých pohybů za hodinu spánku (periodic leg movements index)
- PLMS – periodické pohyby dolními končetinami ve spánku (periodic limb movements in sleep)
- PSG – polysomnografický záznam
- RLS – syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome)
- SAS – syndrom spánkové apnoe (sleep apnoe syndrome)

LITERATURA

1. **Coleman, R.:** Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault, C. (eds.), *Sleeping and waking disorders: indications and techniques*. Addison-Wesley, Menlo Park, CA, 1982, s. 265-295.
2. The Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association, *Recording and scoring leg movements*. Sleep, 1993, 16, s. 748-759.
3. **Allen, R. P., Picchetti, D., Hening, W. A. et al.:** Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Medicine, 2003, 4, s. 101-119.
4. **Montplaisir, J., Boucher, S., Poirier, G. et al.:** Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. Movement Disorders, 1997, 12, s. 61-65.
5. **Montplaisir, J., Michaud, M., Denesle, R., Gosselin, A.:** Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. Sleep Medicine, 2000, 1, s. 163-167.
6. **Harsh, J., Peszka, J., Hartwig, G., Mitter, M.:** Night-time sleep and daytime sleepiness in narcolepsy. Journal of Sleep Research, 2000, 9, s. 309-316.
7. **Okura, M., Fujiki, N., Ripley, B. et al.:** Narcoleptic canines display periodic leg movements during sleep. Psychiatry Clinical Neuroscience, 2001, 55, s. 243-244.
8. **Schenck, C. H., Mahowald, M. W.:** REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. Sleep, 2002, 25, s. 120-138.
9. **Warnes, H., Dinner, D. S., Kotagal, P., Burgess, R. C.:** Periodic limb movements and sleep apnoea. Journal of Sleep Research, 1993, 2, s. 38-44.
10. **Ancoli-Israel, S., Kripke, D. F., Klauber, M. R. et al.:** Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. Sleep, 1991, 14, s. 496-500.
11. **Kazenwadel, J., Pollmacher, T., Trenkwalder, C. et al.:** New actigraphic assessment method for periodic leg movements (PLM). Sleep, 1995, 18, s. 689-697.
12. **Sforza, E., Zamagni, M., Petiav, C., Kreiger, J.:** Actigraphy and leg movements during sleep: a validation study. Journal of Clinical Neurophysiology, 1999, 16, s. 154-160.
13. **Rechtschaffen, A., Kales, A.:** A Manual of standardized Terminology, Technique and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA: Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
14. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep, 1999, 22, s. 667-689.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR 8086-3/2004.

PŮVODNÍ PRÁCE

Alternující hemiplegie v dětství – longitudinální studie

Nevšimalová S., Havlová M., Tauberová A., Příhodová I.

Neurologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Alternující hemiplegie v dětství (alternating hemiplegia of childhood, AHC) je vzácné neurologické onemocnění dosud neznámé etiologie, charakterizované paroxysmálními stavy hemiparéz či hemiplegií, které střídají strany a opakují se v nepravidelných intervalech a časově měnlivém trvání. Hybné poruchy jsou spojeny i s dalšími paroxysmálními projevy. Záchvatové ataky začínají v kojeneckém věku, v průběhu dalších let se však objevuje neurologický deficit narůstající s věkem.

Metody a výsledky. Během posledních 20 let bylo sledováno s diagnózou AHC 8 nemocných (5 chlapců, 3 dívky). Průměrný věk v době diagnózy byl 2,3 roku, věkové rozmezí 2–5 let; průměrná délka sledování 13,9 roku (rozmezí 1 měsíc až 20 let). Diagnóza byla stanovena na podkladě klinické anamnézy a neurologického nálezu, doplněného neurofyziologickými a zobrazovacími metodami (SPECT, PET) a výsledky psychologického vyšetření i biochemickými nálezy. U všech nemocných se objevily jako první projev paroxysmální ataky (okulomotorické, tonické, choreo-athetické, autonomní) ve věku $4,1 \pm 2,2$ měsíců následované opakovanými stavy hemiplegií od věku $16,3 \pm 13,0$ měsíců. Progresivní neurologické postižení zahrnovalo projevy spasticity, dyskinetický syndrom, ataxii a intelektový deficit, epileptické záchvaty mělo 7 z 8 pacientů. Iktální vyšetření zobrazovacími metodami SPECT/PET vykazalo hypoperfuzi/snížený metabolismus glukózy nad postiženými hemisférami včetně bazálních ganglií, thalamu a obou mozečkových hemisfér. Hybné zlepšení ve spánku bylo dokumentováno video-polysomnografickým monitorováním. **Závěry.** AHC je chronické onemocnění s trvalým neurologickým deficitem. Léčba flunarizinem příznivě ovlivní tíži a frekvenci záchvatových stavů, nezabrání však vzniku progresivního neurologického postižení.

Klíčová slova: alternující hemiplegie, paroxysmální ataky, diagnostika, zobrazovací techniky, video-polysomnografie, dlouhodobé sledování, prognóza, léčba.

ABSTRACT

Nevšimalova S., Havlova M., Tauberova A., Prihodova I.: Alternating Hemiplegia of Childhood (AHC)

Background. Alternating hemiplegia of childhood (AHC) is a rare neurological disease of unknown aetiology characterized by recurrent paroxysmal attacks of side - alternating hemiplegias of variable duration associated with other paroxysmal dysfunctions. Paroxysmal attacks start in infants but neurological deficits become progressive with the age.

Methods and Results. During the last 20 years 8 patients (5 boys, 3 girls) with AHC were followed. Mean age at the time of diagnosis was 2.75 years, age range 2–5 years; mean follow up period 13.9 years (range 1 month–20 years). The diagnosis was based on clinical history and neurological findings, completed by neurophysiological and neuroimaging methods (SPECT, PET), and results of psychological and biochemical findings. Paroxysmal phenomena (occulo-motor, tonic, choreo-athetotic, autonomic) appearing at the age of 4.1 ± 2.2 months and followed by repeated attacks of hemiplegia (age onset 16.3 ± 13.0 months) were the first symptoms. Progressive neurological impairment covering spasticity, dyskinetic syndrome, cerebellar ataxia and intellectual deficit was present in all cases, epileptic seizures in 7 out of 8 patients. On ictal SPECT/PET examination hypoperfusion/glucose hypometabolism were demonstrated above affected hemispheres including basal ganglia, both thalami and cerebellar hemispheres. Improvement of hemiparesis was illustrated by nocturnal videomonitoring.

Conclusions. AHC is a chronic disease with progressive neurological deficit. A flunarizine therapy has a favorable effect on frequency and severity of paroxysmal attacks, but does not prevent a progressive neurological impairment.

Key words: alternating hemiplegia, paroxysmal attacks, diagnosis, neuroimaging methods, video-polysomnography, long-term follow-up, prognosis, therapy. *Ne.*

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 692–696.

Alternující hemiplegie v dětství (Alternating Hemiplegia of Childhood – AHC) je vzácné neurologické onemocnění dosud nejjasné etiologie, charakterizované paroxysmálními stavy hemiparéz či hemiplegií, které střídají strany a opakují se v nepravidelných intervalech a časově měnlivém trvání. Hybné poruchy jsou spojeny i s dalšími paroxysmálními projevy. Záchvatové ataky začínají v kojeneckém věku, v průběhu dalších let se však objevuje neurologická symptomatologie spojená s intelektovým deficitem a tento nálezný je konstantním průvodním projevem onemocnění po zbytek života nemocných.

Diagnostická kritéria (1) zahrnují záchvatové stavy tonických či dystonických spasmů manifestujících se v kojeneckém věku, doprovázené (2) atakami paroxysmálního nystagmu či jinými okulomotorickými poruchami a (3) záchvaty autonomní dysfunkce. Během kojeneckého či počátkem batolecího věku se přidružují (4) ataky prchavých, stranově měnlivých pseudochabých hemiparéz či hemiplegií, případně oboustranných hemiparéz/hemiplegií – kvadruparéz či kvadruplegií. Hybné poruchy jsou často uváděny či provázeny výše popsány paroxysmálními projevy. Trvání paretických projevů je

měnlivé – od několika hodin do několika dnů, vzácně i týdnů. V průběhu ataky může dojít ke střídání strany postižení. První příznaky onemocnění se objevují zpravidla do 18. měsíce, výjimečně později.

Onemocnění je spojeno s pozvolně progredujícím neurologickým postižením a vývojovým opožděním. Součástí vyvíjející se klinické symptomatologie je choreoatetóza spojená s dystonickými projevy, ataxie, spasticita a mentální retardace. Popisována je zvýšená mortalita se zkrácenou délkou života (2). Autoptické nálezy (3) svědčí pro postižení kortikálních i subkortikálních struktur s gliózou, úbytkem neuronů v neokortexu, mozečku i hipokampu.

Mikati et al. (4) rozlišují v průběhu onemocnění 3 odlišné klinické fáze:

1. V prvním roce života převládají paroxyzmální stavy abnormálních očních pohybů, tonické či dystonické epizody a psychomotorické opoždění. Stavy alternujících hemiplegií jsou v této době relativně vzácné.
2. Mezi 2.–5. rokem života se epizody alternujících hemiplegií či kvadruplegií stávají dominantním projevem choroby. Dochází ke zvýraznění psychomotorického opoždění, objevuje se choreoatetóza, mozečkové projevy a počáteční hypotonie přechází ve spasticitu.
3. Od 6. roku je neurologické a mentální postižení konstatním klinickým projevem onemocnění. Stavy hemiplegií či kvadruplegií bývají provázeny bolestivými dystonickými spazmy.

V etiopatogenezi onemocnění převládaly v 70. až 90. letech minulého století názory, že choroba je ekvivalentem migrény (5–7), atypickou formou epilepsie (8) či projevem paroxyzmálních dyskiniéz (9, 10). Novější trendy ukazují na možnost primární či sekundární mitochondriální encefalopatie (11–13), zvažována je porucha iontových kanálů či cerebrovaskulární dysfunkce (14, 15).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Během posledních 20 let bylo sledováno na Neurologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze celkem 8 nemocných s diagnózou AHC (5 chlapců, 3 dívky). Průměrný věk v době diagnózy byl 2,3 roku, věkové rozmezí stanovení diagnózy 2–5 let; průměrná délka sledování nemocných je 13,9 roku (rozmezí 1 měsíc až 20 let). Diagnóza byla stanovena na podkladě klinické anamnézy a neurologického nálezu, doplněného neurofyziologickými a zobrazovacími metodami (SPECT, PET) a výsledky psychologického vyšetření i biochemickými nálezy. Soubor nemocných znázorňuje tabulka 1. Z 8 nemocných 2 zemřeli ve věku 32, resp. 14 let, věkové rozmezí 6 žijících pacientů je 2–41 let.

VÝSLEDKY

Klinické nálezy

U všech nemocných se objevily jako první projev paroxyzmálních atak okulomotorických projevů – nejčastěji nystagmu, tonických či dystonických spasmů, případně choreoatetotických

Tab. 1. Soubor nemocných sledovaných pro alternující hemiplegie v dětství (AHC) v posledních 20 letech

Pacient	pohlaví	věk vzniku 1. příznaku (měs.)	věk vzniku hemiparet. projevů (měs.)	současný věk (roky)
1	M	8	14	41
2	Ž	4	8	+ (32)
3	M	6	8	+ (14)
4	M	1	2	28
5	M	5	17	21
6	Ž	2	48	21
7	M	5	15	3
8	Ž	2	18	2

záchvatových atak. Stavy byly často spojeny s průvodní dysfunkcí autonomní nervové soustavy – zblednutím či zčervenáním, tachykardií, zrychleným nepravidelných dýcháním apod. Průměrný věk vzniku těchto prvních příznaků onemocnění byl 4,1±2,2 měsíců (tab. 1). Teprve v návaznosti několika měsíců, vzácněji delšího období, se objevily opakované stavy pseudochabých hemiparéz/hemiplegií, případně kvadruparéz/kvadruplegií s frekvencí alespoň 1 ataky měsíčně. Věk vzniku alternujících hemiplegií u našich pacientů byl 16,3±13,0 měsíců (tab. 1). Trvání parietických projevů kolísalo od několika hodin do několika dnů. I v průběhu jednotlivého záchvatu se u většiny nemocných objevilo střídání stranového postižení i změna tíže ochrnutí. Stavy byly zpravidla uváděny pláčem, tonickými spazmy, často i okulomotorickými poruchami a v průběhu hybné poruchy se na postižené straně objevovaly i choreoatetotické dyskinezy. Dysfagie a řečová porucha provázely stavy oboustranného hybného postižení. Provokačním mechanismem vzniku atak byly nejčastěji infekty, změny barometrického tlaku, u starších dětí i stres. V průběhu nočního i denního spánku došlo u všech dětí ke zmírnění až vymizení parietických projevů, které se znovu objevily (při několika denním postižení) krátce po probuzení. V případě oboustranného postižení provázeného poruchou polykání mohly být první minuty po probuzení využity k nakrmení dítěte.

Psychomotorická retardace se začala objevovat již v kojeneckém věku a zvyrazňovala se v batolecím a předškolním věku. Původní hypotonický syndrom přecházel v období mezi 2.–3. rokem ve spasticitu, někdy výraznější na straně postižené častěji parietickými projevy. V interiktálním neurologickém nálezu je přítomný dyskinetický choreoatetotický syndrom a u většiny nemocných i mozečkové projevy (tab.2). Sporadickými, vzácněji častějšími epileptickými záchvaty tonicko-klonického charakteru trpí 7 z 8 sledovaných pacientů.

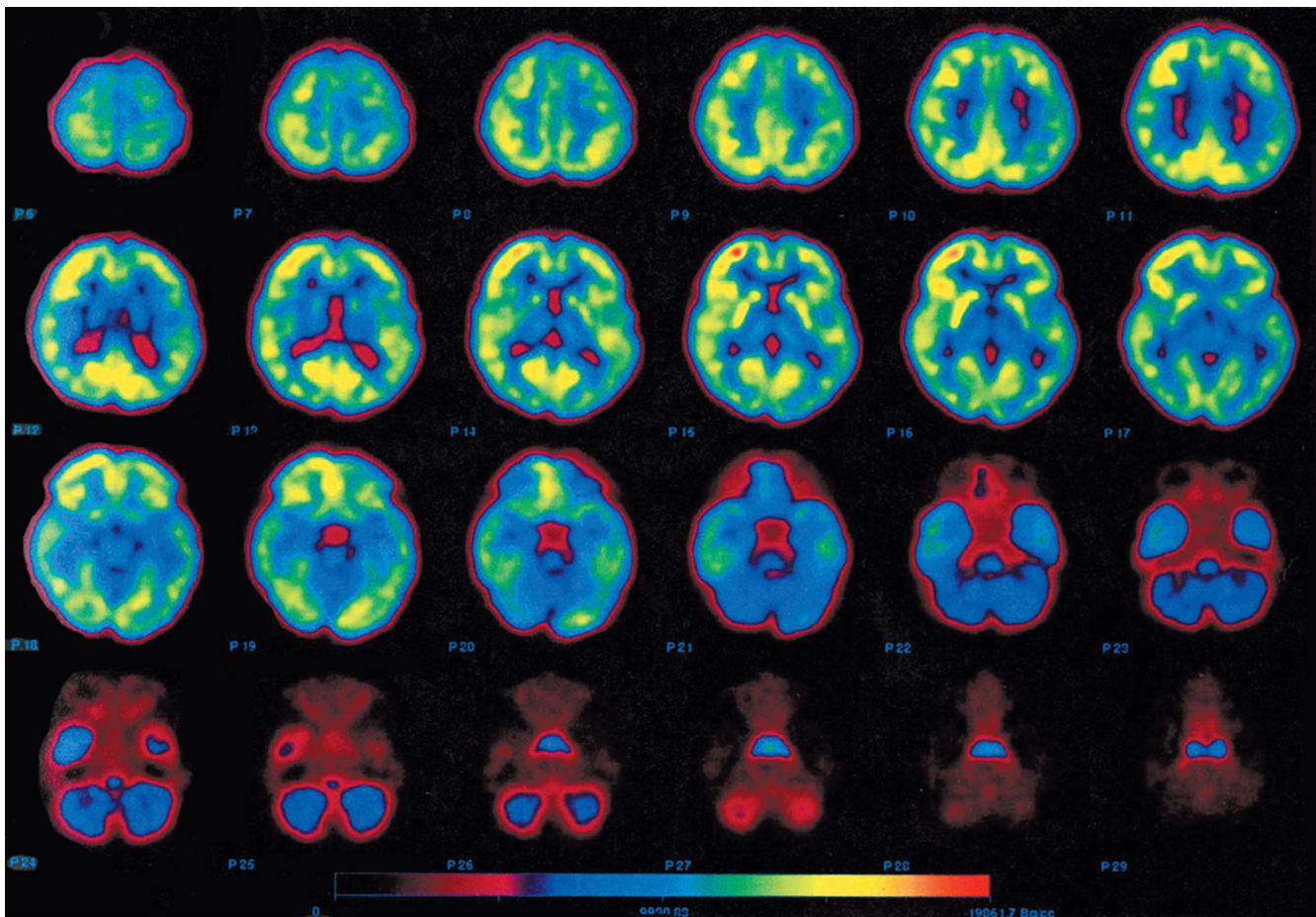
Tab. 2. Neurologický nálezy v mezidobí záchvatů (interiktálně) u nemocných s alternujícími hemiplegiemi

Pacient	hypotonický syndrom s přechodem do spasticity	lehké až střední hemiparetické postižení	expy dyskinetický syndrom	mozečkové příznaky	epilepsie
1	+	+	+	+	+
2	+	–	+	+ –	+
3	+	–	+	+	+
4	+	+	+	–	+
5	+	–	+	–	+
6	+	+	+	+ –	+
7	+	+	+	+	–
8	+	–	–	+	+

Tab. 3. Struktura nočního spánku u 6 pacientů s alternujícími hemiplegiemi vyjádřená percentuálním zastoupením jednotlivých stadií, bdělosti a efektivity spánku

Pacient	věk	NREM (%)				REM (%)	bdělost (%)	efektivita spánku (%)
		st. 1	st. 2	st. 3	st. 4			
1	28	10,65	45,19	8,76	1,20	28,18	6,02	93,98
2	25	8,60	41,31	7,47	2,06	23,93	16,63	83,37
4	15	1,57	57,59	5,93	6,81	27,57	0,53	99,47
5	8	5,60	27,80	11,19	16,42	24,44	14,55	85,45
7	3	7,40	27,60	19,0	7,90	31,70	6,40	93,60
8	2	10,20	40,20	8,90	14,40	22,30	4,0	96,0
celkem		7,35	39,95	10,16	8,13	26,39	8,02	91,98

Šípkou jsou značeny odchylky od normy.



Obr. 1. Pozitronová emisní tomografie (PET), provedená v záchvatu levostranné hemiparézy u pacienta 7, vykazuje snížení glukózového metabolismu v pravé mozkové hemisféře včetně postižení bazálních ganglií, thalamu a obou mozečkových hemisfér.

V pozdějším vývoji onemocnění (počínaje předškolním až školním věkem) mají ataky alternujících hemiplegií méně dramatický průběh. Chybí úvodní okulomotorické či tonické projevy na počátku záchvatu a hybné postižení je méně výrazné. V průběhu dospívání se však akcentují záchvatové dystonické projevy, provázející či nahrazující hybnou poruchu, které jsou často velmi bolestivé. Někdy dochází i k fokálnímu postižení orofaciálních svalových skupin s průvodní paroxysmální dysfagií či dyspnoí. Bolestivé dystonické projevy mohou postihovat jen jednu končetinu, nebo pouze její akrální část.

Postižení intelektu kolísá od mírného stupně u nejmladších pacientů ke střednímu až těžšímu postižení u starších nemocných. Všichni však absolvovali zvláštní školu a jsou soběstační.

Terapeuticky se ke zmírnění stavů alternujících hemiplegií nejlé-

pe osvědčil flunarizin (Sibelium v dávce 5–10 mg dle stáří dítěte). Při pravidelné medikaci došlo ke zmírnění intenzity stavů alternujících hemiplegií, zkrátila se jejich délka, zmírnila se tíže hybného postižení a stavy se staly méně frekventními. K ovlivnění záchvatových dystonických projevů se nejlépe osvědčila atypická neuroleptika (Akineton), případně diazepinové preparáty (Diazepam, Rivotril).

Neurofyziologické, zobrazovací a biochemické nálezy

Neurofyziologická vyšetření

Elektroencefalografické (EEG) vyšetření vykazovalo interiktálně u všech nemocných pouze lehčí nespecifickou abnormitu. V období záchvatových paretických projevů došlo k difúznímu zpomalení záznamu nad postiženou mozkovou hemisférou. U dvou

nemocných bylo v průběhu ataky hybného postižení provedeno elektromyografické (EMG) vyšetření, které svědčilo pro lézi centrálního motoneuronu. Vyšetření evokovaných potenciálů (EP) vykazalo interiktálně u všech nemocných normální hodnoty sluchových kmenových EP. U spolupracujících pacientů bylo přítomno prodloužení vlny P300 (korelující se stupněm psychologického postižení) u kognitivních EP a s věkem narůstající latence vlny P100 u zrakových EP. V atace hybné poruchy bylo přítomno snížení amplitudy kortikálních komponent somatosenzorických EP nad postiženou hemisférou, u některých starších nemocných snížení amplitudy přetrvávalo jako konstantní nález.

Noční polysomnografické (PSG) monitorování bylo provedeno u 6 z 8 nemocných. U většiny pacientů bylo nalezena snížená efektivita spánku s deficitem hlubších stadií spánku bez rychlých očních pohybů (NREM) přibližně u $1/2$ nemocných (tab. 3). Signifikantní rozdíly mezi záznamem monitorovaným v době ataky a interiktálně nebyly zjištěny. Video-PSG záznamem se podařilo dokumentovat zlepšení, resp. vymizení hybného postižení ve spánku.

Zobrazovací techniky

Pomocí výpočetní tomografie (CT) mozku ani magnetické rezonance (MR) nebyly u žádného z vyšetřovaných zjištěny strukturální abnormality. Rovněž mozková angiografie (Ag), provedená u části nemocných nevykázala kauzální odchylky od normy. U všech pacientů, kteří byli v atace hybného postižení vyšetřeni pomocí ^{99m}Tc -HMPAO SPECT (single photon emission tomography), byla zjištěna hypoperfuze postižené hemisféry, u jednoho z nemocných se podařilo zachytit i stav bilaterálního postižení s obrazem hypoperfuze obou mozkových hemisfér. U dvou starších nemocných byl překvapivě nalezen lehký průtokový deficit mozkové hemisféry i v mezidobě záchvatů, stranově odpovídající zbytkové hemiparetické symptomatologii. U dvou nejmladších pacientů byla v době záchvatové hemiplegie provedena i pozitronová emisní tomografie (PET). Iktální vyšetření vykazalo snížený metabolismus glukózy nad postiženou hemisférou včetně bazálních ganglií, deficit metabolismu byl zjištěn i v talamu a obou mozečkových hemisférách (obr. 1).

Biochemické nálezy

U 5 starších nemocných byla zjištěna hraniční či zvýšená hladina plazmatického laktátu a zvýšený poměr laktát/pyruvát v séru (vyšetření bylo prováděno před a po jídle), u 3 nemocných mladšího věku nebyla tato odchylka prokázána. Abnormita energetického metabolismu byla prokázána u čtyř starších nemocných svalovou MR-P31 spektroskopii. Charakteristickým rysem byly zvýšené hodnoty anorganického fosfátu (Pi) s následným snížením poměru fosfokreatinu (Pcr):Pi. U některých nemocných byl zjištěn i pokles Pcr-fosfordiesterům (PDE) a abnormita celkového adenosin-nukleotidového signálu. U 3 nemocných byla provedena i svalová biopsie, která však neprokázala žádnou přesvědčivou histologickou, histochemickou ani elektronoptickou odchylku; nebyla nalezena ani zvýšená aktivita lyzozomálních enzymů či abnormita mitochondriálních enzymatických reakcí. K objasnění příčiny onemocnění nepříspěly ani výsledky excize bukální sliznice (2 nemocní) či kožní biopsie (1 pacient).

DISKUZE

Bizarní záchvatové stavy objevující se v kojeneckém, případně batolecím věku zůstávají etiopatogenetickou hádankou po mnoho desetiletí (16, 14). Longitudinální sledování AHC pacientů však ukazují, že záchvatové změny, které se odehrávají v centrálním nervovém systému postižených dětí, mají trvalé následky; případně tyto stavy a výsledný neurologický i mentální deficit mají společ-

nou příčinu. Okulomotorické poruchy, objevující se na počátku hybné poruchy, tonické či dystonické spazmy, autonomní dysfunkce i choreo-atetoidní dyskinezy, objevující se v průběhu záchvatu, navštědčují spoluúčasti kmenových struktur včetně diencefala a postižení bazálních ganglií. Bolestivé spazmy ukazují i na talamickou spoluúčast. Iktální zobrazovací studie, zejména PET, svědčí i pro alteraci mozečkových struktur.

Společným jmenovatelem difuzních změn, vyvolávajících záchvatové stavy a vedoucích k trvalému neuronálnímu postižení, může být nejspíše porucha iontových kanálů s průvodní cerebrovaskulární dysfunkcí (14). Klíčovou roli v etiopatogenezi onemocnění mají patrně kalciové kanály a patologická aktivace N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů, která je spouštěcím mechanismem cerebrovaskulární poruchy a vede k ireverzibilním, difuzním a pomalu progredujícím neuronálním změnám.

I když naprostá většina AHC případů je sporadických, byly popsány ojedinělé rodiny s autozomálně dominantním výskytem onemocnění (17, 18). Nedávno Bassi et al. (19) vyšetřovali u rodového výskytu AHC, částečně se překrývajícího s familiárním výskytem hemiplegické migrény, ATP1A2 gen kódující ≈ 2 podjednotku Na/K pumpy a našli u pacientů s AHC novou bodovou heterozygotní mutaci ATP1A2 genu, u které threonin byl nahrazen asparaginem. U sporadických případů identická mutace (20) nebyla potvrzena.

Uvedené studie ukazují, že onemocnění má geneticky heterogenní podklad, který odpovídá i klinické variabilitě. Kromě častěji se vyskytujících sporadických případů s těžším průběhem se ojediněle objevují i lehčí formy onemocnění s autozomálně dominantní dědičností a benignější prognózou. V žádném z našich případů se koincidence s hemiplegickou migrénou nevyskytla a v rodinách jsme nezachytili ani výskyt nekomplikované, prosté migrény.

Longitudinální sledování našich pacientů nasvědčuje pomalu progresivnímu průběhu onemocnění s narůstajícím trvalým neurologickým i mentálním deficitem, který se v dospělosti stává stacionárním. Léčba flunarizinem sice zmírní záchvatové projevy, nezabrání však vzniku trvalé neurologické symptomatologie ani mentálnímu postižení. Ataky hemiplegií mění postupně charakter a v záchvatech převládá dystonická složka. Okulomotorické a autonomní dysfunkce, uvádějící zpočátku hybnou poruchu, se postupně zmírňují až mizí. Opakované hypoperfuze CNS, dokumentované nálezy SPECT i PET v průběhu záchvatů, zanechávají trvalé následky. Zvýrazňuje se patologie některých neurofyziologických nálezu (EP) i zobrazovacích metod (SPECT) a v průběhu dětství narůstá i klinická symptomatologie.

Velmi zajímavým nálezem, který může dokládat řídicí funkci bazálních ganglií při záchvatové hybné poruše, je vymizení paretických projevů během spánku. Možným vysvětlením je i ochranný vliv neurotransmiterů a neuromodulačních mechanismů, uplatňujících se v regulaci spánku. Pfund et al. (15) našli při vyšetřování $\approx(11\text{C})$ Methyl-L-Tryptofan PET v průběhu atak alternujících hemiplegií regionální zvýšení syntézy serotoninu ve fronto-parietálním kortexu, laterálních i mediálních částech temporálního laloku, ve striátu a talamu a domnívají se proto, že serotonin v etiopatogenezi AHC má důležitou úlohu.

Abnormita energetického metabolismu, prokázána u některých starších nemocných svalovou MR-P31 spektroskopii (zvýšení Pi a následným snížením poměru Pcr:Pi) může souviset s předpokládanou poruchou iontových kanálů, jde však současně o nález typický pro myogenní postižení (12). Porucha energetického metabolismu souvisí s metabolickou dysfunkcí na úrovni Krebsova cyklu či β -oxidace mastných kyselin. Biochemické změny svědčící pro možnost mitochondriální poruchy (zvýšené hladiny laktátu v séru a poměru laktát/pyruvát) u některých starších nemocných mohou souviset spíše se sekundární metabolickou poruchou.

Evropská databáze pacientů s AHC koncipovaná v rámci 6. rámcového projektu Evropské Unie s účastí 10 evropských států (včetně ČR) přispěje nepochybně k zpřesnění diagnostiky onemocnění, zkvalitnění léčby a výhledově i zlepšení prognózy nemocných. Genetická banka, realizovaná v průběhu projektu, se v budoucnosti uplatní i při objasnění patogeneze této klinické jednotky.

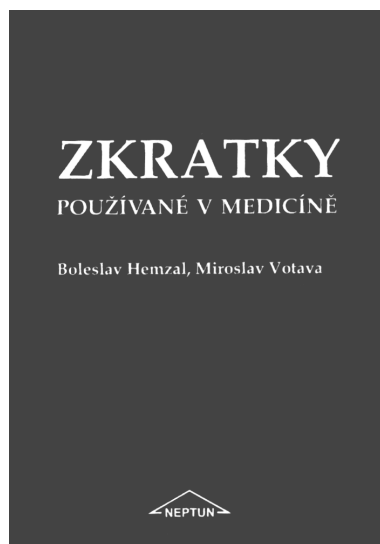
Zkratky

Ag	– mozková angiografie
AHC	– alternující hemiplegie v dětství (alternating hemiplegia of childhood)
CT	– výpočetní tomografie
EEG	– elektroencefalografie
EMG	– elektromyografie
EP	– evokovaný potenciál
MR	– magnetická rezonance
NMDA	– N-metyl-D-aspartátový receptor
Pcr	– fosfokreatin
PDE	– fosfordiester
PET	– pozitronová emisní tomografie
Pi	– anorganický fosfát
PSG	– polysomnografie
SPECT	– single photon emission tomography

LITERATURA

1. **Aicardi, J., Bourgeois, M., Goutiers, F.:** Alternating hemiplegia of childhood: Clinical findings and diagnostic criteria. In: Andermann, F., Aicardi, J., Vigeveno, F. (eds.) Alternating hemiplegia in childhood. New York, Raven Press, 1995, s. 3-18.
2. **Burgeois, M., Nevšimalová, S., Aicardi, J., Andermann, F.:** Alternating hemiplegia of childhood: Long-term outcome. In: Andermann, F., Aicardi, J., Vigeveno, F. (eds.) Alternating hemiplegia in childhood. New York, Raven Press, 1995, s. 49-54.
3. **Becker, L. E.:** Alternating hemiplegia of childhood: A neuropathologic review. In: Andermann, F., Aicardi, J., Vigeveno, F. (eds.) Alternating hemiplegia in childhood. New York, Raven Press, 1995, s. 57-56.
4. **Mikati, M. A., Kramer, U., Zupanc, M. L., Shanahan, R. J.:** Alternating hemiplegia of childhood: Clinical manifestation and long-term outcome. *Ped. Neurol.*, 2000, 23, s. 134-141.
5. **Verret, S., Steele, J. C.:** Alternating hemiplegia in childhood. A report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy. *Pediatrics* 1971, 47, s. 675-680.
6. **Hosking, G. P., Cavanagh, N. P. C., Wilson, J.:** Alternating hemiplegia: Complicated migraine of infancy. *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, s. 656-659.
7. **Hockday, J. N.:** Basilar migraine in childhood. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1979, 21, s. 455-463.
8. **Schirasaka, Y., Ito, M., Okuno, T. et al.:** Epileptic seizures difficult to differentiate from alternating hemiplegia in infants. A case report. *Brain Dev.*, 1990, 12, s. 521-524.
9. **Bressman, S. D., Fahn, S., Burke, R. E.:** Paroxysmal non kinesigenic dystonia. *Adv. Neurol.*, 1988, 80, s. 403-413.
10. **Brunt, E. R. P., Van Weerden, T. W.:** Familial paroxysmal kinesigenic ataxia and continuous myokimia. *Brain*, 1990, 113, s. 1361-1382.
11. **Arnold, D. L., Silver, K., Andermann, F.:** Evidence for mitochondrial dysfunction in patients with alternating hemiplegia of childhood. *Ann. Neurol.*, 1993, 33, s. 604-607.
12. **Nevšimalová, S., Dittrich, J., Havlová, M. et al.:** Alternating hemiplegia in childhood. A cross-sectional study. *Brain Dev.*, 1994, 16, s. 189-194.
13. **Silver, K., Scriver, C., Arnold, D. L. et al.:** Alternating hemiplegia of childhood associated with mitochondrial disease: A deficiency of pyruvate dehydrogenase. In: Andermann, F., Aicardi, J., Vigeveno, F. (eds.) Alternating hemiplegia in childhood. New York, Raven Press, 1995, s. 165-171.
14. **Rho, J. M., Chugani, H. T.:** Alternating hemiplegia of childhood: Insights into its pathophysiology. *J. Child Neurol.*, 1998, 13, s. 39-45.
15. **Pfund, Z., Chugani, D. C., Muzik, O. et al.:** ^{11}C -Methyl-L-tryptofan positron emission tomography in patients with alternating hemiplegia of childhood. *J. Child Neurol.*, 2002, 17, s. 253-260.
16. **Dittrich, J., Havlová, M., Nevšimalová, S.:** Paroxysmal hemiparesis in childhood. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1979, 21, s. 800-806.
17. **Mikati, M. A., Tuama, L. O., Dangond, F.:** Autosomal dominant alternating hemiplegia of childhood. In: Andermann, F., Aicardi, J., Vigeveno, F. (eds.) Alternating hemiplegia in childhood. New York, Raven Press, 1995, s. 125-143.
18. **Kanavakis, E., Xaidara, A., Papathanasiou Klontza, D. et al.:** Alternating hemiplegia of childhood: A syndrome inherited with an autosomal dominant trait. *Dev. Med. Child Neurol.*, 2003, 45, s. 833-836.
19. **Bassi, M. T., Bresolin, N., Tonelli, A. et al.:** A novel mutation in the ATP1A2 gene causes alternating hemiplegia in childhood. *J. Med. Genet.*, 2004, 41, s. 621-628.
20. **Schyns, T.:** Ústní sdělení, Launch Meeting 6. FP EU, Vienna, 23.-24.4.2005, Vienna.

Podpořeno 6. RPEU č. 516513.



ZKRATKY POUŽÍVANÉ V MEDICÍNĚ

Boleslav Hemzal, Miroslav Votava

Příručka obsahuje thesaurus zkratk používaných v medicíně společně s vysvětlujícími texty, co tyto zkratky znamenají. Tam, kde to bylo zapotřebí, uvedli autoři i cizojazyčný originál.

Vydal NEPTUN v roce 2005, ISBN 80-902896-9-X, A5, váz., 120 str., cena 195 Kč.

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

KAZUISTIKA

Embolie do horní mezenterické tepny

Krška Z., ¹Hořejš J., ²Danzig V.*I. chirurgická klinika I. LF UK a VFN, Praha**¹Radiodiagnostická klinika I. LF UK a VFN, Praha**²I. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha*

SOUHRN

Je prezentována kazuistika 53letého muže operovaného pro ischemickou gangrénu tenkého střeva a pravé poloviny tračnicku v.s. embolické etiologie při závažné komorbiditě. Byla provedena resekce většiny tenkého střeva a pravostanná hemikolektomie s vysokou jejunostomií a transversostomií. Pacient překvapivě velmi dobře zvládl tuto operaci, ale i následnou s obnovením kontinuity pasáže. Pro mykotickou infekci pravé síně (kde vegetace u kardiostimulační elektrody) byla vynucena další chirurgická intervence. Pacient v odstupu 5 měsíců od první operace umírá na generalizaci mykotické infekce. Diskuze k uvedené problematice.

Klíčová slova: mezenterická cévní okluze, horní mezenterická tepna, embolizace.

SUMMARY

Krška Z., Hořejš J., Danzig V.: Embolism of the Upper Mesenteric Artery

The article presents a case report of a 53-year-old man, who underwent abdominal surgery for the ischemic vascular necrosis of the small bowel and right colon of the embolic aetiology and who has had several serious comorbidities. Resection of the major part of the small bowel and right hemicolectomy with high jejunostomy and transversostomy was performed. Not only has the patient very well tolerated the first surgery, but he tolerated also the other one with recovery of passage continuity. The other surgery was necessary due to mycotic infection in the right atrium (vegetations at the heart pacing electrode). After 5 months the patient died because of generalisation of mycotic infection. The problem of mesenteric vascular occlusions is discussed.

Key words: mesenteric vascular occlusion, mesenteric superior artery, embolism.

Kr.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 697–698.

A akutní embolizace do horní mezenterické tepny patří do skupiny akutních mezenterických okluzí. Příčinou těchto jsou v 50 % arteriální okluze (trombóza či embolie horní mezenterické tepny), v 15–20 % pak žilní okluze (trombóza horní mezenterické žíly). Zbytek těchto okluzí se projevuje jako mezenterický infarkt za absence větších arteriálních či žilních okluzí. Jednou z příčin problematického stanovení primární příčiny léze je možnost kombinace obou forem – okluze tepenná může vyvolat okluzi žilní a obráceně, malý embolus v ateroskleroticky změněných tepnách se staršími trombotickými změnami může vyvolat akutní okluzi atd. U střevního infarktu je dále častý nález na obou stranách řečiště, kdy iniciální okluze vede následně ke vzniku trombů na straně druhé, a to v obou směrech řečiště v důsledku oblenění či zástavy toku.

KAZUISTIKA

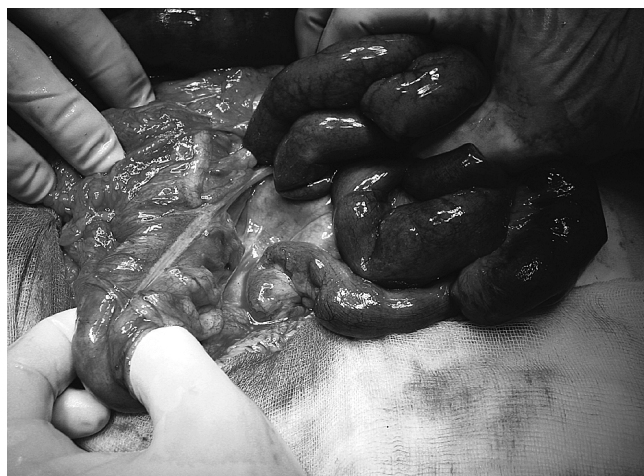
Muž, 53 let, se závažnou komorbiditou (diabetik na inzulínu, oběžní hypertonik s alkoholickou anamnézou (ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, trvalá kardiostimulace pro poruchy rytmu, chronická levostranná kardiální nedostatečnost, chronická bronchitida, stavy po cévní mozkové příhodě (CMP) a opakovaných tranzitorních ischemických atak (TIA), hyperurikémie, syndrom spánkové apnoe) byl po odmítnutí jinými pracovišti indikován pro opakovaně závažnější biliární obtíže při mnohočetné cholecytolithi-

ase a recidivujících zánětech a kolikách k cholecystektomii na našem pracovišti. Cholecystektomie byla provedena laparoskopicky (8/2003) za transezofageální echokardiografické monitorace. Vlastní perioperační průběh byl zcela klidný.

Pacient odjíždí 10/2003 na dovolenou na Kypr, kde se dostavují náhlé kruté bolesti břicha, zvracení, objevuje se rychle krev ve stolici. Stav je místními zdravotníky naprosto bagatelizován. Pacient se vrací vlastními prostředky (které má k dispozici) do ČR a je dopraven v celkově špatném stavu na naše pracoviště. Ihned je – a to v odstupu 36 hodin od počátku obtíží – operován s nálezem difúzní peritonitidy při gangréně téměř celého tenkého střeva a pravé poloviny tračnicku (obr. 1) Provedena resekce uvedených úseků, jejunostomie ve 30 cm a transversostomie. Klinický průběh i lokální a patologický nález potvrzují diagnózu embolizace do kmene horní mezenterické tepny. Pooperační průběh je překvapivě klidný, zhojen p.p., přeložen na metabolickou jednotku s následnou včasnou kombinovanou výživou. Dimitován, v průběhu dalších 2 měsíců přibírá 2,5 kg. Od počátku se prohlubuje lokální i psychická intolerance vysoké stomie. Proto 12/2003 další operace – jejunotransversoanastomosa, opět s klidným průběhem, krátkým pobytem na metabolické jednotce, včasnou dimisí a kombinovanou domácí výživou. V 2/2004 dochází k elevaci teplot, jejíž příčinou je mykotická kandidová infekce (*Candida glabrata*). Zdrojem je oblast pravého srdce – pravá síň s kardiostimulační elektrodou. Dochází k selhání antimykotické léby s nutností odstranit infekt (vegetace) a elektrodu kar-



Obr. 1. Nekróza tenkého střeva a pravé poloviny tračníku – oblast Bauhinské chlopně



Obr. 2. Zdravá levá polovina transversa

diochirurgickou intervencí. I tuto operaci pacient dobře zvládá, počíná rehabilitovat. Dochází však ke generalizaci mykotické infekce, nezvládnutelné sepsi s exitem 28. 2. 2004.

DISKUZE

Z historického chápání problémů a někdejších možností medicíny se jistě jednalo od prvních chvil o „ztracený“ případ. V důsledku radikální léčby a multidisciplinárního přístupu při současných možnostech intenzivní medicíny došlo k prodloužení života pacienta o 5 měsíců, z nichž většinu strávil doma, řídil své firmy a stačil vyřešit – dle sdělení rodiny – všechny osobní věci. K úmrtí došlo paradoxně v odstupu od ataky u „chirurgicky vyřešeného stavu“ na generalizaci rezistentní mykotické infekce, a to v průběhu několika dnů. Všechny operace jinak pacient velmi dobře zvládl a jeho metabolický status byl ještě několik dní před smrtí velmi příznivý. V průběhu opakovaných hospitalizací byl pacient léčen celou řadou antibiotik, byly udržovány žilní vstupy, což se jistě při celkovém významném oslabení organismu podílelo na vzniku mykotické infekce. Prevence tromboembolické nemoci proběhla pomocí nízkomolekulárního heparinu adjustovaného k váze.

ZÁVĚR

Reálný výskyt akutních mezenterálních okluzí včetně emboli-začních příhod není přesně určitelný (1–7). Vyskytují se především u vysokých věkových skupin a jejich klinický průběh a symptomatologie nejsou jednoznačné a mohou se skrývat či imitovat symptomatologii jiných chorob při vysoké závažné komorbiditě. Jedná se o vysoce letální diagnózu, kde u pacientů vysokého věku je letalita prakticky absolutní (3, 5, 6, 9). Subakutní průběhy mají šanci na angioinvasivní léčbu a mají i logicky lepší prognózu (2, 5, 7–11). Šance se zvyšuje i u akutních průběhů v závislosti na rozsahu a rychlosti diagnózy, léčby a perioperačního zajištění, a to především u relativně mladších pacientů (1–11). Doložená kazuistika dokládá, že i rozsáhlý tristní nález při závažné polymorbiditě mají

v možnostech dnešní medicíny naději na určité řešení a pacient musí dostat šanci. Rychlost diagnózy, adekvátní chirurgická péče a následná spolupráce oborů v péči o pacienta představují základní stavební kameny péče o tyto stavy (1–11).

Zkratky

CMP – cévní mozková příhoda

TIA – tranzitorní ischemická ataka

LITERATURA

1. **Anderson, R. et al.:** Acute intestinal ischemia: A 14-year retrospective investigation. *Acta Chir. Scand.*, 1984, 150, s. 217-221.
2. **Clark, R., Gallant, T. E.:** Acute mesenteric ischaemia: Angiographic spectrum. *Amer. J. Radiol.*, 1984, 142, s. 555-562.
3. **Khan, A. H., Rubinstein, P. C.:** Ischemic bowel disease: Diagnosis and prognosis. *Geriatr.*, 1984, 39, s. 63-72.
4. **Krška, Z., Pešková, M., Šváb, J.:** K problematice akutních mezenterálních okluzí. *Sbor. Lék.*, 1996, 97, s. 385-390.
5. **Krška, Z.:** Tromboembolická nemoc v chirurgii. Praha, Galén, 1998, s. 133-141.
6. **Schneider, T. A. Longo, W. E., Are, T. et al.:** Mesenteric ischaemia-Acute arterial syndromes. *Dis. Colon Rektum*, 1994, 37, s. 1163-1174.
7. **Cleveland, T. J., Nawaz, S., Gaines, P. A.:** Mesenteric arterial ischaemia: diagnosis and therapeutic options. *Vasc. Med.* 2002, 7, s. 311-321. Review.
8. **Krausz, M. M., Manny, J.:** Acute superior mesenteric arterial occlusion: a plea for early diagnosis. *Surgery*, 1978, 83, s. 482-485.
9. **Schwilden, E. D.:** Guidelines in vascular surgery: acute mesenteric artery occlusion. *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.*, 1997, 114, s. 225-228. Review.
10. **Sharafuddin, M. J., Olson, C. H., Sun, S. et al.:** Endovascular treatment of celiac and mesenteric arteries stenoses: applications and results. *J. Vasc. Surg.*, 2003, 38, s. 692-698.
11. **Windsor, C. W.:** Management of acute intestinal ischaemia. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 1977, 59, s. 50-51.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR 8185-3.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Kršky Z., Hořejše J. a Danziga V. „Embolie do horní mezenterické tepny“

Akutní mezenterální ischemie je stále život ohrožující onemocnění s vysokou mortalitou (80–100 %), která je zapříčiněna většinou plíživým rozvojem klinické symptomatologie, špatně cílené diagnostiky a pozdním zahájením agresivní léčby. Jako příčina akutní mezenterální ischemie je nejčastěji udávána arteriální embolizace (50 %), arteriální i žilní trombóza (25 %), primární vazokonstrikce (tzv. neokluzivní ischemie, 20 %). Důsledkem je redukce průtoku v oblasti střev. Míra symptomů závisí na především na době trvání ischemie, na velikosti poklesu průtoku a na individuálních anatomických rozdílech. V klinickém obraze pak dominují zpočátku jen bolesti břicha s normálním fyzikálním nálezem. S progresí ischemie střeva dochází ke zhoršování bolesti až do těžkého obrazu peritonitidy. Většinou je v tomto stavu prováděna laparotomie, kde je pak nemilým překvapením rozsáhlá infarzace střeva, které je nutné resekovat. Těžká acidóza, šokový stav často s další perforací střeva vedou rychle ke smrti nemocného.

Zvláštním typem je tzv. **neokluzivní mezenterická ischemie**, která je ze všech forem akutní mezenterální ischemie nejméně často odhalena. I když se často vyskytuje u polymorbidních nemocných hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče, její léčba je neadekvátní. Tato forma vzniká bez lokálních patologických změn v důsledku významně snížené perfuze s následnou vazokonstrikcí. Vzniká zejména při významném snížení srdečního výdeje, hypotenzi v důsledku šokových stavů. Stav může být navíc ještě zhoršen léky, jako jsou digoxin, ergotamin, katecholaminy, angiotenzin II, vazopresin a betablokátory. Zásadním problémem jsou změny v mikrocirkulaci, kdy některé erytrocyty jsou díky zpomalenému toku kompletně desaturovány, zatímco jiné zrychleně procházejí arteriovenózním zkraty, aniž by se účastnily výměny plynů.

Trombóza mezenterické žíly je vzácnou příčinou intestinální ischemie, která může být po týdny asymptomatická, ale může se projevit i náhlou bolestí. Predisponujícími faktory jsou primární i sekundární hyperkoagulační stavy, pyelflebitida při zánětech v dutině břišní, anamnéza nedávné břišní operace nebo traumatu. Akutní trombóza se může projevit bolestí břicha s velmi rozdílnou intenzitou, nechutenstvím, febriliemi. Většina nemocných má současně nauzeu, zvrací, má průjem nebo zácpu. V léčbě se většinou užívá heparin s následnou chronickou antikoagulací. V literatuře jsou popisovány ojedinělé případy léčby trombolýzou. Nejdůležitější je u sekundárních trombofilii pátrat po vyvolávající příčině (chronický zánět či nádor).

Nejzávažnější formou je **akutní embolie a trombóza** postihující ve většině případů horní mezenterální tepnu. Trombóza většinou nastává na preexistující aterosklerotickou stenózu. Preexistující kolateralizace může oddálit vznik nekrózy či příznaky zmírnit. Náhlá příhoda vzniká ve chvíli, kdy i poslední viscerální tepna se zavírá, nebo dojde k uzávěru významné kolaterály. Většinou je ale obtížné rozlišit primární příčinu, neboť v konečném důsledku jsou symptomy velice podobné. Onemocnění probíhá pod obrazem akutních bolesti břicha bez většinou většího lokálního nálezu jen s mírnou difúzní palpační citlivostí. Bolesti vznikají v důsledku rozvíjející se ischemie střeva od jeju na po transverzum.

Diagnóza akutní mezenterální ischemie je obtížná. Klíčovým přístupem je trvalá suspekce, vyslovená na základě adekvátní anamnézy a fyzikálně neurčitěho nálezu. Zásadním se v diagnostice se jeví časový faktor, neboť s postupující ischemií, dochází k ireverzibilním změnám v oblasti střeva. I při správném stanovení diagnózy během prvních 24 hodin přežívá však pouze 50 % nemocných, při odhalení příčiny po delší době však toto číslo klesá pod 25 %. Suverénním diagnostickým postupem je provedení výpočetní tomografie (CT) břicha, která vedle vizualizace nespecifických znaků ischemie (ztluštění stěny střeva, ascitu, pneumatózy) je jedinečná v diagnostice mezenterální embolie, resp. trombózy se senzitivitou 90–100 %. Chirurgická léčba je stále nejčastějším způsobem léčby akutní mezenterální ischemie, přičemž určující je jednak rozsah poškození střeva a přítomnost či nepřítomnost toku v a. mesenterica superior. Smyslem chirurgické léčby je znovuoživení průtoku (embolektomií nebo implantací bypassu) a resekcí nekrotického střeva.

U selektovaných nemocných lze na specializovaných pracovištích s možností intervenční angiologie odstranit embolus či trombus pomocí endovaskulárních technik. Výhoda těchto procedur spočívá v jejich semiinvasivité bez většího zatížení nemocného. Dále v možnosti kombinovat různé perkutánní techniky, jako je lokální trombolýza, aspirace trombu, angioplastiku, resp. stenting reziduálních stenóz. Cílem výkonu je rychlá reperfuze a vzhledem k časovému souslednostem se nepředpokládá vznik infarzace střeva. Výhodou je i zobrazení rozsahu eventuálního poškození tepenného zásobení střeva.

Jedním se základních předpokladů úspěšné léčby je na možnost tohoto onemocnění myslet. Například náhle vzniklá bolest břicha bez většího fyzikálního nálezu u kardiaka s epizodou arytmií by nás měla vést minimálně k provedení určitého diagnostického postupu k vyloučení embolizace do a. mesenterica. Lze tak vytípotvat nemocné s vysokým rizikem embolické příhody. Jedná se o kardiaky s arytmií, ve stadiu srdečního selhání, při akutním infarktu myokardu, nemocné v hypotenzi a hypovolémii, po hemodialýze, s trombofilním stavem nebo o pacienty užívající léky s vazokonstrikčním efektem v oblasti splanchniku. Včasná diagnostika a zavedení emergentní léčby pak může být u takto nemocných vysoce efektivní.

KAZUISTIKA

Liečba juvenilného pemphigus vulgaris intravenóznymi imunoglobulínmi

Szép Z., Danilla T., Buchvald D.
Detská kožná klinika LFUK a DFNsP, Bratislava, SR

SOUHRN

Juvenilný pemphigus vulgaris (JPV) je zriedkavou autoimunitnou chorobou. Na jej terapiu sa používajú rôzne imunosupresívne lieky, ktoré môžu mať závažné nežiaduce účinky. To predstavuje problém hlavne v liečbe detských a adolescentných prípadov. Použitie intravenózných imunoglobulínov (IVIG) je bezpečné a efektívne, preto môže nahradiť resp. oddialiť zavedenie kombinovanej imunosupresívnej liečby. Autori referujú o svojich skúsenostiach s IVIG liečbou ťažkého JPV u 16-ročnej pacientky. Autori použili dvojkombináciu IVIG + prednizón. IVIG podávali 3 za sebou nasledujúce dni v mesiaci, v dávke 400 mg/kg/deň. Celkovo aplikovali 5 cyklov, v 1 resp. 2-mesačných intervaloch. Liečebný účinok bol výborný, nastupoval už za niekoľkých dní, ale jeho trvanie bolo prechodné, 1–2 mesačné. Pri IVIG liečbe sa mohli znížiť dávky prednizónu z 50 mg/deň až na 15 mg/deň. Po skončení IVIG terapie bola zavedená dvojkombinácia liečba prednizón + azatioprin, ktorá nestačila ku kontrole choroby. Pri trojkombinácii prednizón (25 mg/deň) + azatioprin (100 mg/deň) + dapson (50 mg/deň) je choroba v porovnateľnej remisii, aká bola dosiahnutá dvojkombináciou IVIG + prednizón. Autori na podklade priaznivých skúseností odporúčajú použitie IVIG aj v prípadoch detského a JPV, kde IVIG môže oddialiť podávanie potenciálne nebezpečných imunosupresívnych liečiv.

Kľúčové slová: juvenilný pemphigus vulgaris, detský pemphigus, intravenózne imunoglobulíny, liečba, IVIG.

SUMMARY

Szép Z., Danilla T., Buchvald D.: Treatment of Juvenile Pemphigus Vulgaris with Intravenous Immunoglobulins
 Juvenile pemphigus vulgaris (JPV) is a rare autoimmune disease. It is treated by different immunosuppressive drugs, which may have serious side effects. Such problems are most apparent in the therapy of children and adolescents. The use of intravenous immunoglobulins (IVIG) is a safe and effective method and therefore it can replace or at least postpone the initiation of the combined immunosuppressive therapy. The article reports experience with the IVIG therapy of severe JPV in 16-year-old female patient. The double combination of IVIG and prednisone was used. IVIG were administered in a dose of 400 mg/kg/day during three consecutive days with the intervals of 1–2 months. Totally 5 cycles were applied. The therapeutic effect was excellent, it started within few days, but it was only temporary and lasted for 1–2 months. IVIG therapy enabled the dose of prednisone to be reduced from 50 mg/day to 15 mg/day. Following the cessation of IVIG, the double combination therapy of prednisone and azathioprine was initiated, but it was unsuccessful in controlling the disease. Remission of JPV achieved with triple combination of prednisone (25 mg/day), azathioprine (100 mg/day) and dapsone (50 mg/day) was comparable to that of IVIG and prednisone combination. On the basis of their positive experience the authors recommend to use IVIG also for cases of childhood and juvenile pemphigus, in which this therapy can delay the need for administration of immunosuppressive drugs with potential of serious adverse effects.

Key words: juvenile pemphigus vulgaris, childhood pemphigus, intravenous immunoglobulins, therapy, IVIG.

Sz.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 700–703.

Klinické obrazy tvoriace skupinu pemfigu sú chorobami dospelých, ich výskyt je typický medzi 40.–60. rokom veku. Výskyt v detskom a adolescentnom veku je veľmi vzácný, k dispozícii sú len sporadické správy (1, 2). Najčastejším je juvenilný pemphigus vulgaris (JPV). Liečba PV je problematická aj u dospelých, tým viac v detskom veku. Princípy terapie sa zhodujú s princípmi liečby dospelých prípadov. U detí však musíme zvýšene dbať o možné nežiaduce účinky a ireverzibilné poškodenia podávanými imunosupresívami. Základom terapie je podávanie systémových kortikosteroidov, doplnené pri nedostatočnom účinku o ďalšie imunosupresíva. Najčastejšie používaným doplnkovým liekom je azatioprin. Dvojkombinácia steroidov s azatiopriénom vo väčšine prípadov stabilizuje chorobu. Ďalšími používa-

nými liekmi sú cyklofosamid, metotrexát, dapson, cyklosporín, takrolimus, mykofenolát mofetil, zlato a kolchicín (3). Spomenuté lieky však majú dobre známe, závažné nežiaduce účinky. Preto u zriedkavých prípadov JPV musíme nájsť účinnú, ale čo najmenej škodiacu kombináciu a zabezpečiť tak čím fyziologickejšiu liečbu. K tomu nám ponúka vhodnú alternatívu zavedenie intravenózných imunoglobulínov (IVIG) do terapie PV (4, 5). Metodika použitia IVIG doposiaľ nebola štandardizovaná, skúšali sa jej účinky v najrôznejších kombináciách a dávkovacích schémach, predovšetkým u dospelých (3, 6, 7).

S použitím IVIG v liečbe JPV je veľmi málo skúseností, preto prezentujeme vlastné pozorovanie u 16-ročnej pacientky.

MUDr. Zoltán Szép
 833 40 Bratislava, Limbová 1, Slovenská republika
 fax: 00421/254 793 614, e-mail: zoltanszep@atlas.cz

OPIS PŘÍPADU

Choroba 16-ročnej, 50 kg pacientky začala progredujúcimi bolestivými eróziami na sliznici dutiny ústnej v auguste 2002. O niekoľko týždňov neskôr nastal výsev búl a erózií na trupe a končatinách. Pre rozsiahly nález a zlý celkový stav bola pacientka v septembri 2002 prijatá na detskú kožnú kliniku.

Pri prijíme bola sliznica dutiny ústnej v celom rozsahu erodovaná, z časti krytá belavými povlakmi. Na silne bolestivých ulceráciách pier boli hemoragicko-nekrotické krusty. Na trupe a končatinách bolo veľké množstvo búl a erózií. Histologické a imunohistologické vyšetrenia potvrdili diagnózu pemphigus vulgaris. Laboratórne výsledky boli v norme. Kultivácia z bielych povlakov dutiny ústnej dokázala masívnu superinfekciu *Candida albicans* a *Acinetobacter* sp.

Terapiu sme začali *per os* podávaným prednizónom (Prednison® tbl.) v dávke 50 mg/deň (1 mg/kg/deň). Pri tejto dávke sa zastavila tvorba nových búl behom 14 dní. Pri znížení dávky prednizónu na 30 mg/deň vznikli nové buly. Na liečbu kandidovej a baktériovej superinfekcie sme podávali itraconazol a amoxicilín s klavulanátom. Došlo však k rýchlemu zvyšovaniu hladín hepatálnych aminotransferáz, preto sme boli nútení uvedenú terapiu prerušiť. Na umožnenie ďalšej redukcie dávok steroidov a zvládnutie superinfekcie sme k prednizónu pridali infúznú terapiu IVIG (Flebogamma 5% inf., 10 g, Institutio Grifols S.A., Barcelona, Spain).

1. cyklus IVIG sme podali v októbri 2002 v dávke 400 mg/kg/deň, v 3 nasledujúcich dňoch (tj. 60 g/cykus) (tab. 1.). Po uvedenej liečbe sa všetky erózie na koži kompletne zhojili. Na sliznici dutiny ústnej sa väčšina erózií zhojila, pretrvávali rezistentné erózie na gingívach a na tvrdom podnebí. Kultivačný nález z erózií bol opakovane negatívny. Dávky prednizónu sme zredukovali na 20 mg/deň.

V novembri 2002 sme podali plánovaný **2. cyklus IVIG** podľa rovnakej schémy, dávky prednizónu sme postupne zredukovali na 15 mg/deň. Kompletne zhojený kožný nález pretrvával, subjektívne sa pacientka cítila veľmi dobre.

V decembri 2002 mal nasledovať **3. cyklus IVIG**, ktorý sa však kvôli administratívnym problémom spôsobeným zdravotnou poisťovňou podal s 1-mesačným oneskorením (tj. s 2-mesačným odstupom od 2. cyklu) až v januári 2003. Pre začínajúcu tvorbu menšieho množstva nových búl sme prednizón zvýšili na 25 mg/deň. Po podaní IVIG sme prednizón znížili na 20 mg/deň.

4. cyklus IVIG plánovaný na február 2003 sa opäť vďaka zdravotnej poisťovni podal s 1-mesačným oneskorením (tj. s 2-mesačným odstupom od 3. cyklu), v marci 2003. Napriek dvojmesačnej prestávke dobrý liečebný efekt 3. cyklu pretrvával bez recidívy JPV, čo umožnilo po podaní 4. cyklu ďalšie zníženie prednizónu na 17,5 mg/deň.

5. cyklus plánovaný na apríl 2003 pre opätovné problémy zo strany poisťovne sa podal až v júni 2003, tj. s 3-mesačným odstupom od 4. cyklu. Pacientka bola na dávke 17,5 mg prednizónu denne. Remisia trvala približne 2 mesiace. V máji 2003 pre mierne zhoršenie nálezu a po obdržaní odkazu zdravotnej poisťovne o poslednom povolenom 5. cykle sme zvýšili dávky prednizónu na 25 mg/deň a podali posledný 5. cyklus IVIG, s dobrým efektom.

Pre nemožnosť ďalšej dvojkombinačnej liečby prednizón + IVIG, sme sa v septembri 2003 vrátili k štandardnej liečbe prednizón

(25 mg/deň) + azatioprin (Imuran® tbl.) (100 mg/deň). Pri uvedenej liečbe kontrola JPV nebola dostatočná, preto sa v januári 2004 k uvedenej kombinácii pridal dapson (Disulone® tbl.) (100 mg/deň). V súčasnosti je pacientka liečená trojkombináciou prednizón (25 mg/deň), azatioprin (100 mg/deň) a dapson (50 mg/deň). Choroba je v remisii.

DISKUSIA

Intravenózne imunoglobulíny boli pôvodne vyvinuté na substitučnú liečbu primárnych a sekundárnych protilátkových imunodeficiencií a na prevenciu a liečbu infekcií komplikujúcich uvedené stavy (8). V roku 1981 referoval Imbach et al. (9) o úspešnom použití IVIG v liečbe akútnej idiopatickej trombocytopenickej purpury u detí. Povzbudivé výsledky viedli k experimentálnej liečbe IVIG aj u ďalších ochorení, v patogenéze ktorých sa predpokladala účasť autoprotilátok. Liečebné úspechy boli zaznamenané u Kawasakiho syndrómu, syndrómu Guillan-Barré, myastenia gravis, dermatomyozitidy a ďalších ochorení (10, 11). O prvom použití IVIG u bulózných autoimunodermatóz referoval v roku 1985 Godard et al. (12) u pacientov s bulóznym pemfigoidom. V roku 1989 Tappeiner et al. (4) použil prvýkrát IVIG v terapii PV. V nasledujúcich rokoch viacero prác referovalo o úspešnom použití IVIG aj u terapii-rezistentných prípadov PV (5, 13, 14). V súčasnosti je liečebný efekt IVIG u PV nepochybný a hľadajú sa vhodné dávkovacie schémy (režimy) na optimalizáciu liečby.

Prvé použitie IVIG v monoterapeutickom režime u 3 pacientov s PV neprineslo očakávaný liečebný účinok (4). Ďalší autori podávali IVIG už vo forme adjuvantnej terapie pri základnej imunosupresívnej liečbe. O veľkosti terapeuticky žiaducej dennej resp. kumulatívnej dávky na 1 cyklus nie je zhoda v literatúre. Messer použil dávky 250 mg/kg/deň (13), Wever a iní 300 mg/kg/deň (5, 14, 15), ostatní autori 400 mg/kg/deň (4, 6, 7, 16, 17). Počet za sebou nasledujúcich dní v mesiaci, v ktorých sa podávajú IVIG pulzne, je opäť rôzny. Humbert odporúča 3 dni (17), väčšina autorov 5 dní (5–7, 15, 16). Nie je zhoda ani v potrebnom počte cyklov. Tappeiner podal len 1 cyklus (4), Messer 3 cykly (13), Humbert 6 cyklov (17) a Wever až 16 cyklov (14). Intervaly medzi jednotlivými cyklami IVIG boli u niektorých 2-týždňové (13, 15), u väčšiny ostatných autorov pravidelne 1-mesačné (5, 14, 17). Na podklade kritického zhodnotenia použitých režimov vo vzťahu k účinnosti liečby (3) sa v súčasnosti odporúča terapeutický režim uvedený v tabuľke 2.

My sme použili liečebnú schému Humberta z roku 1990 (17). Podali sme IVIG v režime 400 mg/kg/deň, 3 po sebe nasledujúce dni, 1x mesačne, celkovo 5 cyklov. Pacientka dostala 60 g IVIG/cykus, ktorý tak nedosahoval doporučené množstvo 100 g/cykus (tab. 2), prezentované viacerými autormi ako optimálne (3, 16). Humbert však referoval o dobrom liečebnom efekte aj pri použití tohto režimu, ktorý je oproti ostatným režimom najlacnejší. Na našu voľbu liečebného režimu mal rozhodujúci vplyv ekonomický tlak.

V liečbe sme použili preparát Flebogamma® 5%, 10g, infúzny roztok (Institutio Grifols, S.A., Barcelona, Spain) (8), ktorý sa aplikuje intravenóznou infúziou, separátne. Prípravok obsahuje

Tab. 2. Odporúčaný terapeutický režim IVIG u PV (podľa (3))

Tab. 1. Nami použitý liečebný protokol IVIG-terapie (podľa (17))

- 400 mg/kg/deň
- 3 po sebe nasledujúce dni v mesiaci (= 1 cyklus)
- opakované cykly mesačne, 5 cyklov celkovo
- 60 g/cykus v našom prípade, tj. 20 g denne

- 2 g/kg/cykus, resp. 400 mg/kg/deň
- 5 po sebe nasledujúcich dní v mesiaci (= 1 cyklus)
- pravidelne, 1x mesačne podané cykly
- minimálne 3 cykly
- len ako adjuvantná terapia

podtředy IgG v nasledujúcom zastúpení: IgG1 69,6 %, IgG2 28,13 %, IgG3 1,32 % a IgG4 0,87 %. Obsah IgA je nižší ako 0,05 mg/ml. Uvedený roztok nešpecifických Ig sa získava z ľudskej plazmy. Za 3–5 dní po podaní sa dosiahne rovnovážny stav medzi plazmou a extravaskulárnou tekutinou. Počas prípravku je 36–65 dní. Kontraindikáciou podania sú vzácne stavy IgA deficiencie s protilátkami proti IgA a známe alergické reakcie na zložky preparátu. Flebogamma sa toleruje dobre, vzácne nežiaduce účinky (triaska, horúčka, závrate, nauzea, hypotenzia) súvisia s príliš rýchlym podaním infúzie. Prípravok môže oslabiť účinnosť živých oslabených vírusových vakcín, príp. môže viesť k falošnej pozitívite sérologických testov (8).

Na podklade analýzy publikovaných prác môžeme súhrnne uviesť, že podávanie IVIG bolo neefektívne vo forme monoterapie, ale malo vynikajúci účinok ako adjuvantná terapia. Klinický efekt bol vo všetkých prípadoch prechodný, trvajúci 1–2 mesiace, ale nastupoval veľmi rýchle, počas 3–7 dní (3). Dočasný efekt súvisí s odbúraním IgG obsiahnutého v preparáte s možnosťou individuálnej rýchlosti metabolizácie (8). Základom terapie PV sú kortikosteroidy doplnené ďalšími imunosupresívami. Význam použitia IVIG je niekoľkonásobný: a) Pri začatí terapie u čerstvého alebo recidivujúceho prípadu PV pomôže navodiť rýchlu remisiu a súčasne umožní začať liečbu nízkodávkovanou imunosupresívnou liečbou, čo má význam pri šetrení organizmu pred nežiaducimi účinkami.

b) Opakované cykly IVIG zavedené kedykoľvek v priebehu terapie imunosupresívami umožnia ďalšiu výraznú, aj keď len dočasnú redukciu dávok týchto liekov.

c) Pri imunosupresívnej terapii hrozia infekčné komplikácie, riziko ktorých možno odstrániť, príp. už prebiehajúcu infekciu liečiť použitím IVIG.

d) IVIG možno účinne použiť v prípadoch terapie – rezistentných PV, ktoré odpovedajú slabou na liečbu imunosupresívami.

e) IVIG možno účinne použiť pri kontraindikáciách imunosupresív alebo pri rozvinutí ťažkých nežiaducich účinkov pri dlhodobej terapii.

V zhode s hore uvedeným, aj my sme použili IVIG ako adjuvantnú terapiu v dvojkombinácii s prednizónom. Použitie IVIG sme indikovali z viacerých dôvodov:

1. U pacientky sa jednalo o ťažký prípad PV, ktorý bol kontrolovateľný len vyššími dávkami prednizónu v monoterapii. To by v ďalšom vyžadovalo zavedenie prídátnej imunosupresívnej liečby s jej rizikami.
2. Nízky vek pacientky, ktorú sme chceli chrániť pred nežiaducimi účinkami kombinovanej imunosupresie, resp. odsunúť zavedenie tejto terapie až do vyššieho veku.
3. Masívna baktériová a mykotická superinfekcia, pri liečbe ktorej antibiotikami a antimykotikami došlo k progredujúcemu zvýšeniu sérových hladín hepatálnych enzýmov, ktoré nás nútilo k prerušeniu antimikróbnej terapie. Klinický efekt IVIG bol výborný, nastupoval do 3 dní a viedol ku kompletnému zhojeniu lézií na koži a výraznej redukcii erózií na sliznici dutiny ústnej. Umožnil navodiť rýchlu remisiu ochorenia bez nutnosti kombinovanej vysokodávkovanej imunosupresie. Na zvládnutie bakteriovej a kvasinkovej superinfekcie sme nepotrebovali antimikróbnou terapiu. V zhode s literatúrou aj my sme pozorovali prechodný efekt IVIG, ktorý trval 1–2 mesiace, s následným postupným zhoršovaním stavu. IVIG nám ale umožnil zníženie dávok steroidov až na 15–17,5 mg/deň v monoterapii. Kvôli problémom s poisťovňou sa nám nepodarilo podávať IVIG-cykly v pravidelných mesačných intervaloch, čo pravdepodobne zhoršilo liečebné výsledky a vyžiadalo si intermitentné zvýšenie dávok prednizónu na 25 mg/deň.

O použití dvojkombinácie IVIG + prednizón v prípadoch detského ani dospelého PV sme v dostupnej literatúre nenašli údaje.

Po skončení IVIG terapie bola zavedená dvojkombinácia prednizón + azatioprin, ktorá nestačila ku kontrole choroby. Pri trojkombinácii prednizón + azatioprin + dapson je stav porovnateľný s úroveňou remisie, ktorá bola dosiahnutá dvojkombináciou IVIG + prednizón.

Mechanizmus účinku IVIG nie je presne objasnený. Prípravky pravdepodobne obsahujú anti-idiotypové protilátky, ktoré vyviažu a inaktivujú cirkulujúce autoprotilátky. To vedie v konečnom dôsledku k rýchlemu zníženiu ich sérových hladín. Nedochádza tak k naviazaniu autoprotilátok na cieľové antigény epidermálnych dezmozómov (16). IVIG tiež zvyšujú katabolizmus IgG molekúl uľahčením fagocytózy vytvorených dimérov retikuloendotelovým systémom (6, 16). Ig v IVIG blokujú Fc-receptory imunokompetentných buniek a znižujú syntézu autoprotilátok (6, 7). Inhibujú komplementom spôsobené poškodenia, znižujú syntézu a sekréciu cytokínov a modulujú funkciu T a B lymfocytov (7, 13). Niektoré preparáty IVIG obsahujú solubilné CD4, CD8 a HLA-molekuly, ktoré majú imunomodulačný efekt (7). Na základe súčasných poznatkov sa predpokladá, že vznik akantolytických pľuzgierov pri pemfigu spúšťajú špecifické autoprotilátky indukovaním procesu apoptózy keratinocytov (18, 19). V tomto procese dôležitú úlohu zohrávajú proteolytické enzýmy označované ako kaspázy, zodpovedné za štiepenie rôznych proteínov dezmozómov, čo vedie k rozrušeniu medzibunkových spojení a v konečnom dôsledku k vývoju akantolytických pľuzgierov. Zníženie sérových hladín autoprotilátok pôsobením IVIG má za následok zastavenie týchto procesov a je možným vysvetlením účinnosti tejto terapie.

Podľa našich priaznivých skúseností môžeme doporučiť použitie IVIG aj v liečbe pemphigus vulgaris detí a adolescentov, kde použitie zdôvodňujú horeuvedené okolnosti.

Skratky

CD	– cluster of differentiation
HLA	– human leukocyte antigen
Ig	– imunoglobulín
IVIG	– intravenózne imunoglobulíny
JPV	– juvenilný pemphigus vulgaris
PV	– pemphigus vulgaris

LITERATÚRA

1. **Graff-Lonnevig, V., Kaaman, T.:** Juvenile pemphigus vulgaris. *Acta Paediatr. Scand.*, 1991, 80, s. 262-265.
2. **Harrington, I., Sneddon, I. B., Walker, A. E.:** Pemphigus vulgaris in a 15-year-old girl. *Acta Derm. Venerol.*, 1978, 58, s. 277-279.
3. **Engineer, L., Bhol, K. C., Ahmed, A. R.:** Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulins in management of pemphigus vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 43, s. 1049-1057.
4. **Tappeiner, G., Steiner, A.:** High-dose intravenous gammaglobulin: therapeutic failure in pemphigus and pemphigoid. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989, 20, s. 684-685.
5. **Bewley, A. P., Keefe, M.:** Successful treatment of pemphigus vulgaris by pulsed intravenous immunoglobulin therapy. *Br. J. Dermatol.*, 1996, 135, s. 128-129.
6. **Beckers, R. C. Y., Brand, A., Vermeer, B. J. et al.:** Adjuvant high-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of pemphigus and bullous pemphigoid: experience in six patients. *Br. J. Dermatol.*, 1995, 133, s. 289-293.
7. **Harman, K. E., Black, M. M.:** High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br. J. Dermatol.*, 1999, 140, s. 865-874.
8. Mikroversze AISLP, 2000.3 pro MS Windows, Flebogamma® 5% inf. 10g (Institutio Grifols S.A., Barcelona, Spain), príbalová informácia – datum poslednej revízie 07/2000.
9. **Imbach, P., Barundun, S., d'Apuzzo, V. et al.:** High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*, 1981, 1, s. 228-231.

10. Dalakas, M. C.: Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann. Intern. Med.*, 1997, 126, s. 721-730.
11. Jolles, S., Hughes, J., Whittaker, S.: Dermatological uses of high-dose intravenous immunoglobulins. *Arch. Dermatol.*, 1998, 134, s. 80-86.
12. Godard, W., Roujeau, J. C., Guillot, B. et al.: Bullous pemphigoid and intravenous gammaglobulin. *Ann. Intern. Med.*, 1985, 103, s. 964-965.
13. Messer, G., Sizmann, N., Feucht, H. et al.: High-dose intravenous immunoglobulins for immediate control of severe pemphigus vulgaris. *Br. J. Dermatol.*, 1995, 133, s. 1014-1015.
14. Wever, S., Zillikens, D., Brocker, E.-B.: Successful treatment of refractory mucosal lesions of pemphigus vulgaris using intravenous gammaglobulins as adjuvant therapy. *Br. J. Dermatol.*, 1996, 135, s. 862-863.
15. Colonna, L., Cianchini, F., Frezzolini, A. et al.: Intravenous immunoglobulins for pemphigus vulgaris: adjuvant or first choice therapy? *Br. J. Dermatol.*, 1998, 138, s. 1102-1103.
16. Bystryń, J.-C., Jiao, D., Natow, S.: Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 47, s. 358-363.
17. Humbert, P., Derancourt, C., Aubin, F. et al.: Effects of intravenous gammaglobulin in pemphigus. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1990, 22, s. 326.
18. Pelacho, B., Natal, C., Espana, A. et al.: Pemphigus vulgaris autoantibodies induce apoptosis in HaCaT keratinocytes. *FEBS Lett.*, 2004, 21, s. 6-10.
19. Wang, X., Bregegere, F., Frusic-Zlotkin, M. et al.: Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. *Apoptosis*, 2004, 9, s. 131-143.

KNIHY

Halaška, M. et al.: UROGYNEKOLOGIE

Praha, Galén, 2004, 256 s. ISBN 80-272-8.

Péče o dolní močové cesty v ženském lékařství vždy patřila především do operační části gynekologie. Teprve až posledních dvacet let vedlo k prudkému rozvoji nového samostatného podoboru urogynekologie.

V našem odborném písemnictví jsme však dosud postrádali souborné zpracování této moderní tematiky, přestože naši odborníci dosáhli v oblasti urogynekologie i na mezinárodním poli celou řadu odborných i vědeckých úspěchů.

Nelehkého autorského i editorského úkolu, zpracovat urogynekologickou problematiku ve formě monografie, se ujal náš přední odborník prof. M. Halaška. Sdružil 24 specialistů, mezi nimiž jsou dva ze SRN. Mezi českými autory jsou také renomovaný urolog a chirurg. Ti všichni se podíleli na zpracování celkem 14 kapitol.

Ihned v úvodu a na počátku některých kapitol jsou údaje o poměrně bohaté historii a vývoji urogynekologie. Myslím, že je zbytečnou skromností, že jsou opomenuty zásluhy a podíl českých autorů.

Cílená anatomická a funkční pojednání jsou nezbytným základním teoretickým podkladem pro pochopení specifčnosti funkce dolních močových cest a východiskem pro následně prakticky zaměřené kapitoly.

Velká pozornost je právem věnována především močové inkontinenci. Látka je logicky

seřazena a utříděna. Kapitola věnovaná vyšetřovacím metodám – seznamuje nás nejen s klasickými postupy, ale i s nejmodernějšími zobrazovacími metodami (ultrazvuk, magnetická rezonance) a jejich přínosem pro současnou urogynekologickou diagnostiku. Je zde prokázáno významné snížení invazivity diagnostických postupů a také důležité upřesnění léčebných indikací.

Významná je kapitola věnovaná zánětům dolních močových cest, která někdy bývá v tematice urogynekologie neprávem opomíjena. Stejně tomu je tak i s konzervativní léčbou, která často ke škodě pacientky chybí v algoritmu při léčení a doléčování některých forem močové inkontinence. Velmi obecně je koncipována část věnovaná balneoterapii.

Fundovaná a prakticky zaměřená je kapitola o farmakologické léčbě, která poukazuje na šíři, specifčnosti různých lékových skupin a vhodné indikace při konzervativním zvládnutí močové inkontinence.

Velmi zdařilá je kapitola chirurgické léčby, kde vedle její didaktičnosti jsou ve značné šíři uplatněny také veliké osobní zkušenosti autora. Důležitým doplňkem jsou pojednání o možných časných i pozdních komplikacích urogynekologické operativy, jejich poznání i řešení.

Velkou šíři urogynekologické problematiky demonstrují kapitoly věnované vlivu gestace a porodu na močové cesty, stejně tak jako onkogynekologické oblasti.

Speciální kapitoly s urogynekologickou tematikou v závěru obsahují stručná sdělení o ambu-

lantní péči a posudkové činnosti. Zcela obecný charakter má kapitola o statistice.

Závěr textu obsahuje překlady důležitých mezinárodních dokumentů s uvedením doporučení standardizace urogynekologické terminologie, hodnocení nálezů a výsledků a také doporučení racionálních diagnostických postupů.

Velice kvalitní je zpracování 593 použitých literárních pramenů, které obsahují ve velkém množství především velmi aktuální a nejdůležitější citace ze současného světového urogynekologického písemnictví. Chvályhodné jsou hojně citace prací českých autorů, které zároveň demonstrují významný podíl našich odborníků na rozvoji nejen naší, ale i světové urogynekologie.

Jedním z vrcholů a ozdobou monografie je její obrazová část. Svoji vysokou profesionální úroveň zvyšuje názornost a didaktičnost díla.

Urogynekologické obtíže má téměř polovina ženské populace, tato onemocnění často představují nejen zdravotní, ale i socio-ekonomický problém. Moderní diagnostické postupy cíleně indikují vhodnou konzervativní či operační léčbu, která může ženám většinu obtíží odstranit a významně tak zlepšit úroveň jejich každodenního života.

Je proto zásluhou hlavního editora i všech spoluautorů, že české odborné písemnictví, jako jedno z nemnoha, má v tak důležité medicínské oblasti svoji moderní monografii.

*Evžen Čech
128 00 Praha 2, Apolinářská 18*

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Alkohol v těhotenství

Nešpor K., ¹Csémy L.

Oddělení léčby závislosti (muži) – Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

¹Psychiatrické centrum Praha

SOUHRN

Zneužívání alkoholu je spojeno se širokým spektrem poruch plodu, počínaje nenápadným opožděním ve vývoji až k obrazům plně rozvinutého fetálního alkoholového syndromu. Těhotné ženy by proto neměly pít žádný alkohol. Alkohol by se měly vyhybat i ženy, které počítají s otěhotněním, protože k závažným poškozením plodu dochází i na počátku těhotenství, když žena o svém těhotenství ještě neví. Podle výzkumu provedeného v České republice koncem 90. let minulého století pije alkoholické nápoje před otěhotněním zhruba 75 % žen a z nich třetina pokračuje v pití alkoholu i během prvních tří měsíců těhotenství. Podle novějších údajů pilo v roce předcházejícím těhotenství alkoholické nápoje 83,4 % českých žen ve věku 18 až 40 let. Z uvedeného vyplývá, že prevence v této oblasti není v České republice dostatečná. Situaci komplikuje reklama často zaměřená na ženy, nízké zdanění alkoholu a další skutečnosti.

Klíčová slova: alkohol v těhotenství, prevence.

SUMMARY

Nešpor, K., Csémy, L.: Alcohol and Pregnancy

Alcohol abuse in pregnancy causes fetal alcohol spectrum disorders ranging from discreet developmental problems to fetal alcohol syndrome. That is why pregnant women and the women considering pregnancy should abstain from alcohol. Fetal alcohol spectrum disorders occur even after drinking at early stages of pregnancy when women are not aware of being pregnant. According to one study 75 % Czech women drank alcohol before pregnancy and one third of them continued during first three months of pregnancy. According to new epidemiological data 83,4 % of Czech women aged between 18 and 40 drank alcohol during the year preceding the pregnancy. The prevention in this area in the Czech Republic is clearly not satisfactory, and it is complicated by the alcohol advertising targeted at women, low taxation of alcohol and other factors.

Key words: alcohol in pregnancy, prevention.

Ne.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 704–705.

SOUČASNÝ STAV POZNATKŮ

Hlavní lékař USA vydal nedávno doporučení týkající se alkoholu a těhotenství (1). Mimo jiné se v něm uvádí následující. Těhotné ženy by se měly alkoholu zcela vyhybat, aby předešly spektru letálních alkoholových poruch (Fetal Alcohol Spectrum Disorders – FASD). Tyto poruchy sahají od mírných poruch učení a menších tělesných vad až k plně rozvinutému fetálnímu alkoholovému syndromu (typicky se projevuje nižším intelektem, poruchami růstu, abnormalitami v oblasti hlavy, obličeje a centrálního nervového systému). Prevalence fetálního alkoholového syndromu se v USA odhaduje na 0,5 až 2 případy na 1000 narozených (2). Rozdílné odhady jsou dány tím, že studie využívající aktivního vyhledávání vykazují vyšší výskyt než studie pasivně se spokojující s hlášeními. Diagnostika fetálního alkoholového syndromu je nejsnazší mezi 3. až 12. rokem, nikoliv už při narození, proto jsou údaje vycházející z prostého hlášení podhodnoceny. Odhaduje se také, že v USA připadají na jeden fetální alkoholový syndrom tři postižení spektra fetálních alkoholových poruch mírnějšího stupně. Prohlášení hlavního lékaře USA shrnuje současný stav výzkumu v této oblasti následovně:

Alkohol požívaný v těhotenství zvyšuje riziko souvisejících vrozených vad včetně poruch růstu, abnormalit v oblasti obličeje,

postižení centrálního nervového systému, poruch chování a vývoje intelektu. Častější je výskyt poruch pozornosti s hyperaktivitou (3).

V těhotenství nelze žádné množství alkoholu považovat za bezpečné.

Alkohol může poškodit plod v celém průběhu těhotenství. K poškození může dojít už v prvních týdnech těhotenství, kdy žena ještě o svém těhotenství neví.

Postižení kognitivních funkcí a poruchy chování, k nimž došlo v důsledku pití alkoholu v těhotenství, mají trvalý charakter.

Alkoholovým poškozením plodu lze předejít.

Z toho pak logicky vyplývají následující doporučení:

1. Ženy by v těhotenství neměly pít žádný alkohol.
2. Těhotné ženy, které alkohol v těhotenství pily, by alkohol měly přestat pít, aby zmírnily riziko.
3. Ženy, které plánují těhotenství, by neměly pít 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. (V České republice by se měli lékaři všech klinických oborů zajímat o spotřebu alkoholu u svých pacientů, i když se nejedná o ženy

Tab. 1. Frekvence pití alkoholických nápojů u žen ve věku 18 až 40 let (6)

Denně nebo skoro denně	2,1 %
3 až 4x týdně	5,5 %
1 až 2x týdně	22,9 %
1 až 2x měsíčně	10,4 %
1 až 20 za čtvrt roku	6,1 %
1 až 2x ta rok	6,4 %
v posledním roce nepila alkohol	16,6 %

ve fertilním věku. Důvodem je vysoká spotřeba alkoholu a rozšířenost zdravotních škod působených alkoholem.)

V USA přibližně 10 % těhotných žen pokračuje v pití alkoholu a 2 % pije dokonce v tazích, což je pro plod zvláště nebezpečné (3). O tom, že efektivní prevence je možná svědčí např. práce, podle níž se ve státě Washington podařilo v letech 1991–1998 snížit počet žen, které v těhotenství pily alkohol, i počet dětí s fetálním alkoholickým syndromem, které se dostaly do náhradní péče (4). Ideální preventivní program zahrnuje: 1. všeobecnou prevenci zaměřenou na celou populaci žen ve fertilním věku; 2. selektivní prevenci zaměřenou na ženy ve fertilním věku, které pijí alkohol; 3. indikovanou prevenci zaměřenou na ženy s vysokým rizikem včetně těch, které zneužívaly alkohol během minulých těhotenství (5).

SITUACE V ČESKÉ REPUBLICCE

Jedná o aktuální problém. Spotřeba alkoholu na jednoho obyvatele v České republice je podstatně vyšší než v USA a větší jsou i škody, které zde alkohol působí. Marketingové strategie

alkoholového průmyslu jsou často zaměřeny na ženy ve fertilním věku (tab. 1).

Podle Kukly et al. (7) pije v České republice alkoholické nápoje před otěhotněním 75 % žen. Z nich třetina pokračuje v pití alkoholu během prvních 3 měsíců těhotenství a dalších 16 % i mezi 3 až 6 měsícem. Uvedené skutečnosti svědčí o tom, že poruchy ze spektra alkoholových poškození budou v České republice častější než v USA. Vznikají tak škody na genetickém fondu populace a dochází i k těžkým ekonomickým škodám. Tomu by se dalo předejít.

Zkratky

FASD – spektrum letálních alkoholových poruch
(Fetal Alcohol Spectrum Disorders)

LITERATURA

1. U.S. Surgeon General Releases Advisory on Alcohol Use in Pregnancy. Dostupné na <http://www.hhs.gov/surgeongeneral/pressreleases/sg02222005.html>.
2. **May, P. A., Gossage, J. P.:** Estimating the Prevalence of Fetal Alcohol Syndrome: A Summary. *Alcohol Res Health*, 2001, 25, s. 159-167.
3. **Burd, L., Klug, M. G., Martsof, J. T., Kerbeshian, J.:** Fetal alcohol syndrome: neuropsychiatric phenomics. *Neurotoxicol, Teratol.*, 2003, 25, s. 697-705.
4. **Astley, S. J.:** Fetal alcohol syndrome prevention in Washington State: evidence of success. *Pediatr Perinat. Epidemiol.*, 2004, 18, s. 344-351.
5. **Hankin, J. H.:** Fetal Alcohol Syndrome Prevention Research. *Alcohol Research & Health*, 2002, 26, s. 58-65.
6. **Csémy, L.:** Nepublikovaná data z projektu Genacis, sběr dat v roce 2003, zpracováno 2005.
7. **Kukla, L., Hrubá, D., Tyrlik, M.:** Alkohol a drogy v těhotenství. Rozdíly mezi kuřačkami a nekuřačkami. *Alkoholizmus a drogové závislosti (Bratislava)*, 1999, 34, s. 193-202.

Fekální DNA versus vyšetření na okultní krvácení při skríninku pro kolorektální karcinom

I když je test na okultní krvácení jedinou neinvazivní skríninkovou metodou, která snižuje riziko smrti v důsledku kolorektálního karcinomu, má toto vyšetření limitovanou senzitivitu. Prezentovaná studie porovnávala validitu DNA panelu s Hemocultem u asymptomatických osob starších 50 let. Studii dokončilo 4404 subjektů. Vyšetřování podstoupili DNA analýzu vzorku stolice, vyšetření pomocí standardního testu Hemocult II a absolvovali kolonoskopické vyšet-

ření. Fekální DNA dokázala odhalit 16 z 31 případů invazivního karcinomu, kdežto Hemocult II jen 4 případy z 31 (51,6 % vs. 12,9 %, $P=0,003$). DNA panel detekoval 29 z 71 případů invazivního karcinomu plus adenomy s vysokým stupněm dysplazie, kdežto Hemocult II prokázal 10 z 71 (40,8 % vs. 14,1 %, $P<0,001$). Mezi 418 subjekty s pokročilou neoplazií (definovanou jako tubulární adenom o velikosti o průměru >1 cm, vilózní polyp a polyp s vysokým stupněm dysplazie nebo karcinom), byl panel DNA pozitivní u 76 případů (18,2 %), kdežto Hemocult II byl pozitivní u 45 případů (10,8 %). Specificita u subjektů s negativním kolonoskopickým nálezem byla 94,4 % pro panel fekální DNA a 95,2 % pro Hemocult II.

Lze uzavřít, že i když většina neoplazií

identifikovaných kolonoskopií nebyla odhalena žádným z neinvazivních testů, multitarget analýza fekální DNA odhalila větší část významných kolorektálních neoplazií nežli Hemocult II.

Literatura:

Imperial, T. F., Ransohoff, D. F., Itzkowitz, S. H. et al: Fecal DNA versus Fecal Occult Blood for Colorectal-Cancer Screening in an Average-Risk Population. *N. Eng. J. Med.*, 2004, 351, s. 2704-2714.

O. Louthan

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Kolik je v České republice patologických hráčů?

Nešpor K., ¹Csémy L.*Oddělení léčby závislosti (muži) – Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha*¹*Psychiatrické centrum Praha*

SOUHRN

Přesný počet patologických hráčů v České republice není znám. Jsou ale k dispozici údaje zkušenostech s hazardní hrou u dopívajících (přibližně každý 10. muž ve věku 18 let hraje na automatech 1x měsíčně nebo častěji), údaje o počtu tzv. výherních automatů (přibližně jeden na 200 obyvatel) a prevalenční studie z jiných zemí. Autoři odhadují počet patologických hráčů v České republice na 0,5 až 1 % populace, při čemž mnoho dalších je postiženo nepřímo (např. rodinní příslušníci nebo oběti opatrovací trestné činnosti). Účinná prevence by měla snižovat dostupnost hazardních her v České republice i poptávku po nich.

Klíčová slova: patologické hráčství, epidemiologie, prevence.

SUMMARY

Nešpor K.: How Many Pathological Gamblers is in the Czech Republic

The number of pathological gamblers in the Czech Republic is not known. Every 10th male adolescent 18-year-old gambles once a month or more often. The number of slot machines in the Czech Republic is 1 per 200 of residents. Considering the prevalence of pathological gambling in other countries, we estimate that the prevalence of pathological gambling in the Czech Republic is probably not lower than 0.5 - 1 % of population. Many more people are affected indirectly (family members and the victims of gambling related crimes). Effective prevention should both decrease availability and the demand.

Key words: pathological gambling, epidemiology, prevention.

Ne.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 706–708.

EPIDEMIOLOGIE HAZARDNÍCH HER A SOUVISEJÍCÍCH PROBLÉMŮ

Přes velké rozšíření hazardních her a navzdory velkému počtu osob, které trpí problémy způsobené hazardní hrou, nemáme v České republice studii zaměřenou na výskyt patologického hráčství. Na rozsah problémů však lze usuzovat nepřímo z jiných zdrojů.

1. Patrně nejméně spolehlivým ukazatelem jsou počty ústavně léčených, protože ty odrážejí spíše ochotu patologických hráčů se léčit a dostupnost léčby. Vzestup pacientů ústavně léčených pro patologické hráčství v Psychiatrické léčebně Bohnicích v letech 1994–2003 se zvýšil o 37 %, což svědčí o rostoucí poptávce po léčbě, kterou nejsme vždy schopni plně uspokojovat.

2. Cenné jsou výsledky rozsáhlého školního dotazového šetření ESPAD/NASUD, které proběhlo v roce 2003. Výsledky shrnuté do tabulky 1 naznačují, že hraní na tzv. výherních (správněji hazardních) automatech převažuje výrazně u chlapců. Výskyt pravidelného hraní se v dospívání u chlapců zvyšuje s věkem. Alespoň jednou za měsíc hrálo na automatu o peníze 6,3 % šestnáctiletých, ale mezi osmnáctiletými to byl již každý desátý. Zanedbatelné nejsou ani procenta těch, kdo hrají o peníze alespoň jednou týdně (2,7 % šestnáctiletých chlapců, 4 % osmnáctiletých) (1). Otázka týkající se hraní na tzv. výherních automatech byla součástí šetření také v jiných zemích v rámci projektu ESPAD, ale tyto výsledky bohužel nebyly zahrnuty do mezinárodní zprávy.

3. Důležité jsou údaje o rozšířenosti hazardních her, protože ty korelují podle literatury (2) s počty problémově hazardně hrajících osob i s počty patologických hráčů. Průmysl hazardních her vykazuje v České republice stoupající zisky a počet tzv. „výherních“ automatů má přesáhnout v roce 2005 plných 50 000 kusů, tedy přibližně 1 kus na 200 obyvatel (pro zajímavost v sousedním Německu je to 1 kus na 500 obyvatel). V roce 2004 vzrostl objem peněz vsazených do hazardních her o 8,5 % (3). Je velmi pravděpodobné, že výskyt patologického hráčství v české populaci bude v celosvětovém měřítku nadprůměrný s ohledem na nadprůměrnou dostupnost hazardních her.

4. Údaje o prevalenci patologického hráčství v jiných zemích není snadné porovnávat. Severoamerické práce používají poněkud odlišnou definici patologického hráčství podle DSM-IV (diagnostický a statistický manuál Americké psychiatrické asociace), dále dotazník South oaks gambling screen a pojem „problémové hráčství“ (při něm existují problémy související s hazardní hrou včetně mírnějších, aniž by byla splněna kritéria patologického hráčství podle DSM-IV). Cox et al. (2) odhadují výskyt problémového hráčství v Kanadě na 2 % populace. Petry odhaduje výskyt patologického hráčství v USA na 0,42 % a zdůrazňuje, že patologické hráčství se často pojí s jinými duševními problémy, zejména se zneužíváním alkoholu a drog (4). Jiný tým odhaduje výskyt problémového hazardního hraní v americké populaci dospívajících na 20 % a v dospělé populaci na 6 % (5). Nepřekvapuje zjištění Lahna (6), že 34 % odsouzených Australanů mělo problémy způsobené

hazardní hrou, což je podle citovaného autora 18x více než v populaci ze srovnatelné oblasti. Schofield et al. (7) uvádějí, že se patologické hráčství ve venkovských oblastech Austrálie vyskytuje u 0,8 % populace. Johansson a Gotestam (8) odhadují výskyt problémového hazardního hraní mezi norským dospívajícími na 5,22 % a výskyt patologického hráčství na 1,76 %.

5. Z výše uvedeného vyplývá, že výskyt patologického hráčství nebude v České republice patrně nižší než 0,5 až 1 % populace. Celkově tedy půjde nejméně o 50 až 100 tisíc osob a mnohonásobně vyšší počet těch, kdo hrají problémově nebo kdo trpí hazardními hrami druhotně (rodiče, manželky a děti patologických hráčů, zaměstnavatelé, věřitelé atd.).

NÁSLEDKY

Toce-Gerstein et al. (9) správně upozorňují na skutečnost, že problémy působené hazardní hrou se objevují i u osob, které nesplňují kritéria patologického hráčství, ale čím více diagnostických kritérií patologického hráčství dotyčný splňuje, tím závažnější problémy lze očekávat. Schofield et al. (7) zmiňují konkrétní důsledky hazardních her jako krachy v podnikání, ztrátu bydlení čili bezdomovectví, rozpady manželství a rodin. U pokročilých forem patologického hráčství je častá trestná činnost, zejména zpronevěry, krádeže, podvody, neplacení výživného, mohou se objevit i násilné trestné činy a homosexuální prostituce. Nezákonně si počinají podle zpráv z médií i provozovatelé hazardních her například tím, že nechávají hazardně hrát nezletilé nebo se dopouštějí daňových úniků (10). Podstatná je i skutečnost, že problémy působené hazardní hrou se pojí s vyšším relativním rizikem zneužívání alkoholu a jiných psychoaktivních látek, jak o tom svědčí údaje z České republiky i ze zahraničí (4). Důležitý je také lidský rozměr problému. Podle jistého britského odborníka způsobí jeden patologický hráč problémy a utrpení v průměru 15 dalším lidem ve svém okolí.

PREVENCE

Schofield et al. (7) upozorňují, že prevence problémů působených hazardní hrou je celospolečenským problémem. Například lékaři, psychologové a další odborníci mohou na závažnost problému upozorňovat a podle možností pomáhat individuálním patologickým hráčům. Podobně na problémy s hazardní hrou upozorňují i sdělovací prostředky, a tak vyvíjejí tlak na osoby v rozhodovací sféře k účinnějšímu omezování dostupnosti hazardních her a důslednému prosazování stávajících zákonných norem. Prevence problémů působených hazardní hrou by měla být integrována i do programů prevence problémů působených alkoholem a jiným látkami ve školním prostředí i v rodině.

POZNÁMKA NA ZÁVĚR

Z adresy www.plbohnice.cz/nespor je možné si bezplatně stáhnout svépomocný manuál pro patologické hráče, který obsahuje i diagnostické dotazníky. Na stejné adrese je ke stažení také zvuková nahrávka desenzitizace pro patologické hráče.

PŘÍLOHY

Patologické hráčství (F63.0) podle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10)

G 1. Během období nejméně jednoho roku se vyskytnou dvě nebo více epizod hráčství.

Tab. I. Hraní na tzv. výherních automatech podle pohlaví věku a frekvence hraní v roce 2003

	1x měsíčně a častěji	1x týdně a častěji
chlapci		
rok narození 1985	9,8 %	4,0 %
rok narození 1986	7,5 %	2,9 %
rok narození 1987	6,3 %	2,7 %
dívky		
rok narození 1985	1,2 %	0,4 %
rok narození 1986	1,7 %	0,6 %
rok narození 1987	1,5 %	0,6 %

G 2. Tyto epizody nejsou pro jedince výnosné, ale opakují se přesto, že vyvolávají tíseň a narušují každodenní život.

G 3. Jedinec popisuje silné puzení ke hře, které lze těžko ovládnout, a hovoří o tom, že není schopen silou vůle hře odolat.

G 4. Jedinec je zaujat myšlenkami a představami hraní a okolností, které tuto činnost doprovázejí.

Hráčství a sázkařství (Z72.6) podle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10)

Časté hraní pro vzrušení nebo jako pokus vyhrát peníze: Lidé této kategorie budou svůj zvyk pravděpodobně držet na uzdě, když budou muset čelit těžkým ztrátám nebo jiným nepříznivým důsledkům.

Tato diagnostická kategorie není řazena mezi duševní poruchy, ale do skupiny „faktory ovlivňující zdraví a kontakt se zdravotnickými zařízeními“ (III. osa víceosé diagnostiky MKN-10).

Diagnostická kritéria patologického hráčství Americké psychiatrické asociace (DSM IV)

A. Trvající a opakující se nepřizpůsobivé chování ve vztahu k hazardní hře, jak ukazuje pět (nebo více) z následujících znaků:

1. Zaměstnává se hazardní hrou (např. znovu prožívá minulé zážitky související s hazardní hrou, plánuje další hazardní hru, uvažuje o tom, jak si opatřovat prostředky k další hazardní hře).

2. Aby docílil žádoucího vzrušení, musí zvyšovat množství peněz vkládaných do hazardní hry.

3. Opakovaně a neúspěšně se pokoušel hazardní hru ovládat, redukovat nebo s ní přestat.

4. Když se pokouší snížit hazardní hru nebo s ní přestává, cítí neklid a podrážděnost.

5. Používá hazardní hru jako prostředek, jak uniknout problémům nebo mírnit dysforickou náladu (např. pocity bezmocnosti, viny, úzkosti, deprese).

6. Po ztrátě peněz při hazardní hře se následujícího dne k hazardní hře vrací, aby je vyhrál nazpět.

7. Lže příbuzným, terapeutovi nebo jiným lidem, aby tak zakryl rozsah svého zaujetí hazardní hrou.

8. Dopustil se ilegálních činů jako padělání, podvodů, krádeží nebo zpronevěry kvůli hazardní hře.

9. Ohrozil nebo ztratil kvůli hazardní hře významné vztahy, zaměstnání, vzdělání nebo kariéru.

10. Spoléhá na druhé, aby mu poskytovali finanční prostředky a mírnili tak zoufalou finanční situaci, do které se dostal kvůli hazardní hře.

B. Hazardní hraní nelze lépe vysvětlit manickou epizodou.

Jako **skřínkový nástroj** patologického hráčství doporučují Johnson et al. (11) následující dvě otázky:

1. Cítil jste někdy potřebu vyhrávat více a více peněz?
 2. Musel jste někdy lidem, kteří jsou pro vás důležití, kvůli hazardní hře lhát?
 Dvě kladné odpovědi pravděpodobně znamenají patologické hráčství. Tento skríninkový nástroj ukáže spíše falešně negativní než falešně pozitivní výsledek.

LITERATURA

1. Csémy, L., Sovinová, H., Sadílek, P., Lejčková, P.: Evropská školní studie o alkoholu a jiných drogách (ESPAD), Česká republika, 2003. Nepublikovaná výzkumná zpráva. Psychiatrické centrum Praha.
2. Cox, B. J., Yu, N., Affi, T. O., Ladouceur, R.: A national survey of gambling problems in Canada. *Can. J. Psychiatry*, 2005, 50, s. 213-217.
3. Urbánek, V.: Výsledky provozování loterií a sázkových her v roce 2004. www.profit.cz/clanek.php?iArt=7557.
4. Petry, N. M., Stinson, F. S., Grant, B. F.: Comorbidity of DSM-IV Pathological Gambling and Other Psychiatric Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J. Clin. Psychiatry*, 2005, 66, s. 564-574.
5. Pietrzak, R. H., Ladd, G. T., Petry, N. M.: Disordered gambling in adolescents: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Paediatr. Drugs.*, 2003, 5, s. 583-595.
6. Lahn, J.: Gambling among offenders: results from an Australian survey. *Int. J. Offender Ther. Comp. Criminol.*, 2005, 49, s. 343-355.
7. Schofield, G., Mummery, K., Wang, W., Dickson, G.: Epidemiological study of gambling in the non-metropolitan region of central Queensland. *Aust. J. Rural. Health*, 2004, 12, s. 6-10.
8. Johansson, A., Gotestam, K. G.: Gambling and problematic gambling with money among Norwegian youth (12-18 years). *Nord J. Psychiatry*, 2003, 57, s. 317-321.
9. Toce-Gerstein, M., Gerstein, D. R., Volberg, R. A.: A hierarchy of gambling disorders in the community. *Addiction*, 2003, 98, s. 1661-1672.
10. Hazard stojí Česko ročně milióny na daních. Citováno podle www.pravo.flashnews.cz/03/49/15.html, 2005
11. Johnson, E. E., Hamer, R., Nora, R. M. et al.: The lie/bet questionnaire for screening pathological gamblers. *Psychological Reports*, 1997, 80, s. 83-88.

KNIHY

Hegyí, L., Krajčík, Š.: GERIATRIA PRE PRAKTICKÉHO LEKÁRA

Bratislava, Herba, 2004, 298 s. ISBN 80-89171-06-0.

Vydáním Geriatrie pre praktického lekára se dostává slovenské i české zdravotnické veřejnosti do rukou dlouho postrádaná moderní geriatrická monografie postgraduálního zaměření a skutečně příručního formátu. Tedy praktická příručka, kterou může mít klinický lékař opravdu neustále „při ruce“, totiž v kapse svého pláště. Autorská dvojice je zárukou nejen vysoké odborné úrovně, ale také účelného výběru informací, které musely být vzhledem ke kapesnímu formátu publikace důsledně selektovány. Oba autoři nejen patří k nejzkušenějším a nejkvalifikovanějším česko-slovenským geriatrům, ale mají také mnohaletou zkušenost s postgraduální geriatrickou výukou na Slovenské zdravotnické univerzitě (obdoba IPVZ).

Výsledkem jejich úsilí je uměřený a účelný text přehledně utříděný do 4 částí, z nichž třetí je rozdělena do dvou velkých podkapitol.

První část je označení pro úvod, předmluvu a seznam zkratk. Druhá část přináší ve 23 tematických celcích přehled obecné gerontologie a geriatric. Jen okrajově jsou připomenuty demografické údaje či involuční teorie a zájem je účel-

ně soustředěn na klinické zvláštnosti práce s geriatrickými pacienty platné ve všech oborech. Jde například o zvláštnosti chorob ve stáří, o progerii, o význam a hodnocení funkčního stavu, o zvláštnosti geriatrické farmakoterapie a rehabilitace, o přípravu seniora na operační výkon (potřebné a dobře zpracované téma), o podceňovanou geriatrickou prevenci a dispenzarizaci, o paliativní problematiku, o úskalí ústavní péče či o maladaptaci ve stáří (syndrom z přemístění je zde označen jako relokační syndrom).

Třetí část podává v podkapitole A přehled geriatrických syndromů a symptomů, které se vyskytují převážně či výhradně u seniorů či které jsou u geriatrických pacientů velmi běžné. Jde například o imobilitu, poruchy termoregulace, pády, ortostatickou hypotenzi, dekubity, delirantní stavy, inkontinenci či retenci moči, o bolesti břicha ve stáří, o poruchy výživy, ale také o geriatrické sociální syndromy (např. izolace starého člověka či týrání a zneužívání ve stáří). Podkapitola B je věnována nejčastějším a typickým chorobám stáří probíraným po orgánových systémech. U syndromů i chorob nalezne čtenář vysvětlení problému a doporučení diagnostických i terapeutických postupů uzpůsobených geriatrické praxi. Při formálním oddělení „syndromů a symptomů“ a „chorob“ pochopitelně vždy vyvstávají formálně logické otázky, proč např. byla zácpa zařazena mezi symptomy, ale

dysfagie mezi choroby. Pokud není dotčena přehlednost textu, což v tomto případě není, je možno akceptovat způsob členění použitý autory.

Závěrečná část je tvořena literárními odkazy, rejstříkem a seznamem tabulek, kterých je celkem úctyhodných 141. Tabulky se významně podílejí na přehlednosti a informační hodnotě textu.

Při nutnosti dodržet stránkový rozsah kapesní příručky nemá smysl příliš diskutovat o rozsáhlosti jednotlivých pojednání ani o tom, proč bylo zvoleno právě to či ono téma a zavrženo jiné. Selektce a heslovitost jsou nezbytné a dle mého názoru byly použity citlivě. Otázkou spíše je, nakolik bylo možno uvést alespoň literaturu citovanou v záhlaví tabulek standardním plnoodkazovým způsobem a zda by knize neprospěl také větší rozsah doporučené literatury uváděné v závěrečné části. To však nijak nesnižuje přínos a užitečnost recenzované publikace.

Publikaci považuji za zdařilý a doporučeníhodný počín. Kromě samotných praktických lékařů, „geriatrů první linie“, přinese největší prospěch lékařům pracujícím na geriatrických odděleních, v léčebnách pro dlouhodobě nemocné, v ústavech sociální péče pro seniory, ale také internistům ochotným naslouchat geriatrické edukaci.

MUDr. Zdeněk Kalvach, CSc.
128 00 Praha 2, U Nemocnice 1

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Neznámá priorita Jana Ev. Purkyně: myokardiální rukávce plicních žil – příspěvek k patogenezi fibrilace síní

Šteiner I.

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové

SOUHRN

Podle současných elektrofyziologických poznatků je fibrilace síní spouštěna ektopickým vzruchem, který ve velké většině případů vzniká v plicních žilách, ve výběžcích myokardu levé síně, které přecházejí na tyto žíly jako tzv. myokardiální rukávce. Jako autor prvního popisu této anatomické struktury je v literatuře uváděn Ferdinand Raeschel, roku 1836 v práci „De arteriarum et venarum structura“. Uvedená publikace je dizertační prací studenta lékařské fakulty univerzity ve Vratislavi Raeschela, která vznikla na tamějším ústavu fyziologie pod vedením Jana Ev. Purkyně. V úvodu práce autor děkuje svému učiteli za uvedení do problematiky a za pomoc a uvádí, že všechny nové poznatky v práci mají být přičteny na vrub Purkyňovi. Je tedy možno první popis myokardiálních rukávců plicních žil přičítat k dlouhé řadě objevů našeho velkého vědce.

Klíčová slova: myokardiální rukávce, J. Ev. Purkyně, fibrilace síní, priority, plicní žíly.

SUMMARY

Šteiner I.: A Hitherto Unknown Priority of Jan Ev. Purkyně – Myocardial Sleeves of the Pulmonary Veins. Contribution to the Pathogenesis of Atrial Fibrillation

According to recent electrophysiological discoveries, atrial fibrillation is triggered by ectopic beats which in most cases originate in the pulmonary veins, in extensions of left atrial myocardium upon these veins, so called myocardial sleeves. In the relevant literature it is stated that this anatomical structure was first described by Ferdinand Raeschel in 1836 in the publication “De arteriarum et venarum structura”. This publication appeared as Raeschel’s dissertation thesis at the faculty of medicine in Breslau (now Polish Wroclaw) at the department of physiology under the leadership of Jan Ev. Purkyně. In the introduction, the author thanks his tutor for introducing him into the problematic and for the continuous help, stating that all new discoveries in the dissertation should be ascribed to Purkyně. Thus, the description of myocardial sleeves of pulmonary veins appears as a yet further priority of the great Czech scientist.

Key words: myocardial sleeves, J. Ev. Purkyně, atrial fibrillation, priorities, pulmonary veins.

Št.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 709–710.

V roce 1998 vyšla zásadní práce francouzských autorů (1), která na základě elektrofyziologických studií prokázala, že impulz, který spouští fibrilaci síní – ektopický vzruch, vychází ve velké většině případů z oblasti plicních žil. V uvedené publikaci to bylo v 94 % případů, a to nejčastěji z levé horní plicní žíly. Od základu se tak změnil náhled na patogenezi fibrilace síní, tuto nejčastější supraventrikulární poruchu srdečního rytmu. Důsledkem nového objevu byly m.j. i nové katetizační metody léčby setrvalé fibrilace síní – ablace ektopického ložiska uvnitř plicní žíly či úplná elektrická izolace plicních žil (2).

Nový objev samozřejmě vedl k hledání morfologického substrátu elektrického impulzu v plicních žilách; objevila se řada anatomických a patologických studií oblasti spojení levé síně s plicními žilami (3–5). Dnes se zdá být prokázáno, že ektopický vzruch vzniká ve výběžcích myokardu levé síně, který přechází na plicní žíly jako tzv. myokardiální rukávce; tyto jsou vytvořeny u 70–90 % plicních žil, jejich délka je průměrně 10 mm (ale ojediněle i až 30 mm) a tloušťka průměrně 1 mm.

V posledních 2 letech jsme se zabývali v rámci grantového projektu patologií těchto rukávců ve vztahu k fibrilaci síní; výsledky této práce budou publikovány na jiném fóru.

Při studiu literatury k tématu myokardiálních rukávců jsem opakovaně narazil na údaj, že tuto anatomickou strukturu poprvé popsal roku 1836 F. Raeschel (6, 7). Jméno mi bylo povědomé a posléze jsem si uvědomil, že je uvedeno v 6. dílu sebraných spisů (Opera omnia) Jana Evangelisty Purkyně – Disertace Purkyňových žáků (8).

V letech 1823–1850 Purkyně působil jako profesor fyziologie na lékařské fakultě univerzity v tehdy pruském Breslau (Vratislav, nyní polská Wroclaw). V roce 1832 získal dlouho žádaný mikroskop a jal se jím zkoumat nejrůznější tkáň lidského těla, ale i zvířat a rostlin. Do mikroskopických studií zapojoval i své studenty. Podmínkou absolvování fakulty ve Vratislavi tehdy bylo i předložení a veřejné obhájení dizertační práce. Řada těchto dizertačních prací, m.j. i Raeschelova, vznikla na Purkyňově ústavu a není divu, že často měla tematiku mikroskopickou.

Student Ferdinand Raeschel (narozen 1809 ve Slezsku) obhájil svou inaugurační anatomicko-fyziologickou dizertaci „De arteriarum et venarum structura“ dne 29. října 1836. Dizertaci vydal i tiskem – jako 24 stránkovou brožuru s jednou stranou přílohy anatomicko-histologických kreseb (9). Ve své práci se autor zabývá mikroskopickou strukturou tepen, žil i vlásečnic, přičemž používá originálních histologických technik k fixaci tkání i k jejich zpracování.

Na straně 18, v poslední kapitole, se Raeuschel zabývá skladbou žil. V latinském textu zde uvádí (překlad prof. K. Žlábek) (10): „Skutečná svalová vlákna (tj. vlákna svaloviny srdeční – K. Ž.) nalézáme jen na horní a dolní duté žíle blízko srdce, kde tvoří jejich prostřední blánu ... Stejně se chovají žíly plicní, jejichž svalovou prostřední vrstvu můžeme ukázat až tam, kde se jejich kmeny dělí po druhé do větví.“ Toto je tedy první popis myokardiálních rukávců plicních žil!

Z pohledu priority popisu této anatomické struktury je zajímavý úvod Raeuschelovy dizertace! Svou první vědeckou práci autor věnuje „Muži pro své skvělé vzdělání a učenost nejslovutnějšímu, nejmávanějšímu a nejslavnějšímu, J. E. Purkyňovi ... nejdražšímu učiteli, hodnému úcty až za hrob.“

Ale zejména předmluva práce mnohé vypovídá!: „... Purkyně mne, který jsem tápal v nejistotě při vybírání tematu disertace, snadno přemluvil, abych pod jeho vedením prozkoumal skladbu stěn krevních cév a svá pozorování uvedl v skromné disertaci ... Onen slovutný muž poskytl mně, začátečníkovi, v takových pokusech nemalou pomoc, a otevřeně se přiznávám, že jestliže čtenář najde něco nového nebo pečlivěji pozorovaného v této skromné disertaci, musí to být přičteno na vrub ne tak mně, jako onomu slavnému muži ...“

Takže situace byla podobná jako i dnes u studentských vědeckých prací, kdy většinou myšlenka i metodika pocházejí od učitele – školitele.

Je tedy možné s čistým svědomím popis myokardiálních rukávců plicních žil přičítat k dlouhé řadě objevů našeho velkého vědce. Trvalo však více než 160 let, než se Raeuschelův-Purkyňův objev dočkal uznání a praktické aplikace při léčbě nemocných s fibrilací síní.

LITERATURA

1. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C. et al.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, s. 659-666.
2. Kautzner, J. (ed.): Fibrilace síní. *Kardiologická revue*, 2002, 2 (Suppl.), s. 108-145.
3. Saito, T., Waki, K., Becker, A. E.: Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2000, 11, s. 888-894.
4. Ho, S. Y., Cabrera, J. A., Tran, V. H. et al.: Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart*, 2001, 86, s. 265-270.
5. Kholová, I., Kautzner, J.: Anatomic characteristics of extensions of atrial myocardium into the pulmonary veins in subjects with and without atrial fibrillation. *PACE*, 2003, 26, s. 1348-1355.
6. Burch, G. E., Romney, R. B.: Functional anatomy and „throttle valve“ action of the pulmonary veins. *Am. Heart J.*, 1954, 47, s. 58-66.
7. Nathan, H., Eliakim, M.: The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*, 1966, 34, s. 412-422.
8. Purkyně, J. E.: Opera omnia, svazek VI. (Dizertace Purkyňových žáků). Praha, SZN, 1954.
9. Idem, s. 167-183.
10. Idem, s. 551-572; s. 758-760.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ č. NA 7592-3/2003.

KOMENTÁŘ

K článku Šteinerja I. „Neznámá priorita Jana Ev. Purkyně: myokardiální rukávce plicních žil – příspěvek k patogenezi fibrilace síní“

Lze jen s potěšením kvitovat, že jméno Jana Ev. Purkyně nezůstává jen jménem na náhrobku velikána minulosti, tedy pouhou kamenou klasikou. Článek prof. Šteinerja upozorňuje na další a nikoliv bezvýznamnou prioritu asi největšího velikána české lékařské vědy. To, že si velikost Jana Ev. Purkyně uvědomovali už jeho současníci, svědčí mimo jiné zřejmě už notoricky známý citát z dopisu J. W. Goetha Purkyňovi z 18. března 1826: „Není snadné osvojit si všechny poklady zkušeností, které jste přírodě vyrval s tak velkou námahou a obětavostí.“ Rovněž není žádnou výjimkou, že se o geniálních nápadech Jana Ev. Purkyně dozvídáme z dizertačních prací jeho žáků. Přitom právě Raeuschelova dizertační práce je dlouho známa a badatelsky zajímavá oblast strukturálních rozdílů různých arterií, kterou se hlavně zabývá, je často citována. Nicméně právě zmiňovaná část jeho dizertační práce, pojednávající o objevu myokardiálních rukávců plicních žil, evidentně po celou dobu unikala naší pozornosti. Velmi pravděpodobně tak bylo právě proto, že úloha myokardiálních rukávců plicních žil v patogenezi fibrilace síní byla odhalena teprve nedávno (1), a tak nebyl tomuto objevu přisuzován dostatečný význam. Jak je ale zřejmé z článku I. Šteinerja, ještě jsme kapitolu nacházení badatelských priorit z vědecké dílny Jana Ev. Purkyně neuzavřeli a možná nás v tomto směru čekají ještě další zajímavá překvapení.

Zastavme se však na chvíli u významu zmíněného objevu myokardiálních rukávců plicních žil, zejména pak z pohledu současného názoru na patogenezi fibrilace síní. Současné teorie mechanismu fibrilace síní vycházejí jednak z existence a aktivní činnosti jednoho nebo více ektopických ložisek (iniciace fibrilace síní) a z přítomnosti jednoho nebo více reentry okruhů (udržení – fixace fibrilace síní). Obvykle je podle těchto teorií fibrilace síní spouštěna opakujícími se impulzy z ektopických ložisek, která jsou (jak se zdá) nejčastěji právě v myo-

kardu ostí plicních žil. Asi lze považovat za prokázanou skutečnost dnes už klasický poznatek, že myokardium síní vykazuje strukturální změny narůstající s postupujícím věkem. Nejzřetelnější z těchto změn je asi ostrůvkovitá fibrotizace myokardu síní. Zcela recentní studie (2) odhalují, že právě tyto strukturální změny jsou výraznější u srdcí pacientů s paroxyzmální fibrilací síní ve srovnání se stejně starými pacienty trpícími ischemickou chorobou srdeční, ale bez prokazatelných supraventrikulárních arytmií. Z pohledu článku I. Šteinera je zajímavou skutečností, že tyto změny zahrnují právě myokardiální rukávce plicních žil a kromě nich také místa s rychlým vedením vzruchu v síních, jako je například Bachmannův svazek. Právě tyto strukturální změny by odpovídaly teoriím o možných substrátech iniciace (např. myokardiální rukávce plicních žil) a fixace (např. Bachmannův svazek) síňových arytmií zejména pak fibrilace síní. Na druhou stranu je však třeba stále brát v úvahu i jiné případné mechanismy vzniku fibrilace síní. Chevalier a spolupracovníci (3) upozornili zcela nedávno na zajímavou skutečnost, že levá předsíň má také několik různých gradientů inervace v různých oblastech síně. Přitom právě ústí čtyř plicních žil mají hustotu nervů signifikantně vyšší než distálnější úseky levé síně. Nelze vyloučit souvislost této skutečnosti s patogenezi fibrilace síní nebo alespoň s úspěšnými dopady radiofrekvenční ablace jako terapeutického postupu při léčení fibrilace síní. Každopádně ale tato inervace souvisí zcela jistě s myokardiálními rukávci plicních žil, protože inervace jiných tkání srdce, například endokardu se od tohoto myokardiálního typu inervace z morfologického hlediska podstatně liší.

Ať už je však patogeneze fibrilace síní jakákoliv, hraje v této patologii evidentně myokardiální rukávce plicních žil nezanedbatelnou roli, a tak poznání jejich existence je i z pohledu dnešní lékařské vědy záležitostí s mimořádným teoretickým i praktickým významem. Můžeme být tady bezesporu právem hrdi na to, že tento objev patří (vedle mnoha jiných objevů) do zlatého fondu priorit badatelské hutě Jana Ev. Purkyně.

LITERATURA

1. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C. et al.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N. Engl. J. Med., 1998, 339, s. 659-666.
2. Becker, A.E.: How structurally normal are human atria in patients with atrial fibrillation? Heart Rhythm, 2004, 1, s. 627-631.
3. Chevalier, P., Tabib, A., Meyronnet, D. et al.: Quantitative study of nerve supply of the human left atrium. Heart Rhythm, 2005, 2, s. 518-522.

KNIHY

Hulín, I. et al.: ÚVOD DO VEDECKÉHO BĀDANIA DIALOGY, ÚVAHY A ZAMYŠLENIA

Bratislava, Slovak Academic Press s.r.o. 2005,
2. díl, 531 s.

V rozmezí dvou let předkládá prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc., přednosta Ústavu patologické fyziologie LF UK v Bratislavě a šéfredaktor Bratislavských lékařských listů se všemi spolupracovníky druhý díl své úspěšné monografie Úvod do vědeckého bádání. O jeho předchozích monografiích (Patofyziologii a 1. dílu Úvodu do vědeckého bádání) jsem podal zprávy v českém odborném tisku. Druhý díl doplňuje monumentální dílo, které charakterizuje současný stav vědeckého bádání a jeho vliv na širokou oblast lidského myšlení a dění. Doplnuje v detailech, proč se věda stane i rozhodující sociologickou silou v 21. století.

Druhý díl má 531 stranu. Pozvání spolupracovníci v počtu 22 se spolu s prof. Hulínem zabývají v 5 kapitolách těmito otázkami: Dialogy, Významné vědecké objevy a osobnosti, Úvahy, Názory na souvislosti a Zamyšlení.

Hosté prof. Hulína pocházejí z různých intelektuálních oblastí. Jsou to lékaři, umělci, osobnosti z exaktních věd, filozofové. V knize jsou rovněž uvedeny charakteristiky a názvy několika nositelů Nobelovy ceny. Každý z účastníků

vyjadřuje vztah svého zaměření k vědě obecně a hledá a objevuje společné jmenovatele. Každý příspěvek je tak mimořádný, že čtenář je jako by vtažen do diskuze a hledá sám odpověď na dané otázky. Někde se odpovědi ztotožňují, jinde je osobní názor možná odlišný, čtenář však vždy získává nový pohled na širší a mnohotvárnost intelektuálního horizontu dané oblasti. Diskuze a neobvyklé myšlenky jsou pak i podnětem k dalším vlastním úvahám. Je nutno obdivovat úžasný rozsah vědomostí a hloubku intelektu tazajícího se a komentujícího profesora Hulína, který není pasivním tazatelem, nýbrž aktivním účastníkem interogativního dialogu. V úvodu k 2. dílu se autor sám zamýšlí nad názvem, který dílu vtiskl, totiž „Úvod k vědeckému bádání“. Pojem „úvod“ vyjadřuje nepřetržitost bádání a stále nové otevírající se otázky, do nichž je badatel trvale uváděn, aby se přiblížil nikdy nekončícímu cíli. Hulín byl jistě ovlivněn svojí vědou, patologickou fyziologií, jejíž mnohotvárnost vyžaduje nadhled a citlivou diskriminační schopnost s pochopením priorit a jejich souvislostí. Čtenáře zaujmou i diskuze tohoto vědce s umělci. Věda i umění mají mnoho styčných ploch. Jednou z nich je i intuice a imaginace, kterou např. Einstein považoval za stejně důležitou jako karteziánské ratio. V rychle se rozvíjejícím světě vědy a techniky je pro 21. století i jistým prvkem klidu, zpomalení rychle plynoucích dějů.

Jedna ze statí, v níž diskutují renomované osobnosti, Ivan Hulín, Milan Rúfus, Ivan Žucha a Ivan Ďuriš se týká právě perspektiv vědy a lidstva obecně. Čtenář chápe, že učinit postizitelny závěr není možné, ale hloubka úvah je fascinující. Tři profesori, lékaři, Hulín, internista Ďuriš a psychiatr Žucha se zamýšlejí také nad funkcí učitelů ve vztahu k vědecké činnosti svých žáků. Hulín hodnotí i úlohu odborných organizací, vědeckých společností, univerzit a akademií, které musí podporovat vědu a uvádí Claude Bernardovo přesvědčení, vyslovené v College de France v roce 1856: „Je třeba učinit vše, aby existovala vědecká medicína.“ Bernardovo dílo Úvod do studia experimentální medicíny, dramaticky změnilo medicínu. V medicíně a v biologii vůbec se pak začaly uplatňovat exaktní vědy.

Domnívám se, že vzdělaný student medicíny i lékař by se měl s Hulínovým dílem seznámit. Zcela jistě by našel statě, jež mu budou svým zaměřením blízké a nad nimiž se již sám zamýšlel. Kniha je vhodná z těchto důvodů i pro medicínské (a obecněji i biologické) pedagogy. Přeji tomuto významnému dílu, aby přispělo ke zvýšení odbornosti i všeobecné kultury vzdělanců našich národů.

Jaroslav Blahoš
169 02 Praha 6, U Vojenské nemocnice 1/1200

OSOBNÍ ZPRÁVY

**PROFESOR JAROSLAV
HOŘEJŠÍ (1905–1997),
ZAKLADATEL ČESKÉ
KLINICKÉ BIOCHEMIE**

V letošním roce si připomínáme výročí 100 let od narození profesora MUDr. Jaroslava Hořejšího, DrSc., jedné z nejvýznamnějších osobností české novodobé medicíny.

Jaroslav Hořejší se narodil 4. září 1905 v Trhové Kamenici na Českomoravské vrchovině. Pocházel z učitelské rodiny. Jeho otec i dědeček byli raisovští řídicí učitelé a regentes chori na Českomoravské vysočině – v Železných Horách. V nehlubším zákoutí jeho paměti z dětství byl kamenický rodinný lékař pan doktor Freigang a zejména vzpomínka na tehdy smrtelně těžkou chorobu jeho maminky. Šlo o prasklé mimoděložní těhotenství a její život visel na vlásku. Tehdy čtyřletý ji byl navštívit v nemocnici v Německém Brodě a zřejmě to v něm zanechalo hluboký dojem, neboť se již tehdy „rozhodl“, že bude lékařem, ale takovým, jaký uzdravil jeho maminku.

Jeho učitelem v obecné škole byl jeho vlastní otec a malý Jaroslav to neměl lehké, ale určitě to v něm vypěstovalo soustavnost a zodpovědnost při jakékoli činnosti. Také mu z toho až do stáří zbylo kaligrafické písmo.

Do gymnázia chodil v Chrudimi, kde jeho otec působil jako ředitel školy. Z jeho dětství a jinošství se již v rodině netraduje nic, co mohlo ovlivnit jeho definitivní rozhodnutí jít studovat medicínu. Mnohem více se vždy mluvilo o jeho vzdělání v hudbě. Začal se učit současně na violoncello, pikolu a na klavír. Klavír zvítězil. Vztah k hudbě kromě vrozených vloh ovlivňovalo také prostředí – Chrudim, nazývaná východočeské Athény, byla v té době velmi kulturním městem, kde často koncertovali významní hudebníci i hudební tělesa. V bohatém kulturním životě Chrudimi jako dvanáctiletý také veřejně hrál na klavír, ale i doprovázel – tehdy pětiletou houslistku Marii Musilovou, kterou si o 23 let později zvolil za svou celoživotní partnerku.

Jaroslav Hořejší se dále věnoval klavíru na zcela profesionální úrovni jako žák Dr. Václava Štěpána – uvedl například jako první v Čechách klavírní verzi Musogrského Obrázků z výstavy (Kartinky). S manželkou, která absolvovala Mistrovskou školu (nynější AMU) v houslové hře u primária slavného Českého kvarteta Karla Hofmana, byli známým duem na pódiu Umělecké Besedy a uvedli i řadu premiér skladeb pro housle a klavír současných skladatelů. Některé skladby spolu také studovali u violisty a uměleckého vedoucího Pražského kvarteta Ladislava Černého – s tímto kvartetem i hrál



veřejně – např. Schubertův klavírní kvartet Pstruzi. V dilematu, zda být lékařem či hudebníkem z povolání, zvítězila medicína jako profese, ale hudba mu zůstala jako trvalý koníček.

Jaroslav Hořejší vystudoval medicínu a po promoci v roce 1931 se stal lékařem na I. interní klinice profesora Syllaby, kde už předtím jako student fiškusoval. Zprvu se věnoval kardiologii a endokrinologii, s příchodem profesora Hynka se však kromě klinické medicíny nadchl i pro laboratorní práci v nově se rodícím oboru klinické biochemie. Odjíždí na svůj první studijní pobyt do Anglie, kde strávil 2x půl roku v Middlesex Hospital u profesora Doddse. Po návratu zřizuje na Hynkově klinice samostatnou biochemickou laboratoř a obrací svou pozornost k hepatologii. V roce 1940 vychází jeho první monografie „Základy biochemického vyšetřování ve vnitřním lékařství“, která se stala pionýrskou monografií klinické biochemie a dočkala se 8 reedici. Za války publikuje také 1000stránkovou dvoudílnou monografii „Choroby jaterní“ a již v této době má na svém kontě několik desítek prací z biochemie, kardiologie, endokrinologie a hepatologie.

Habilitační řízení, přerušené okupací, dokončuje hned po válce v roce 1945. O 7 let později je jmenován profesorem vnitřního lékařství, v roce 1956 získává hodnost doktora lékařských věd. Když se uvolnilo místo přednosty jeho rodinné I. interní kliniky, chtěl se o ně ucházet, ale pro »politickou neangažovanost« mu byla tato možnost tehdejšími vedení fakulty odepřena.

V roce 1951 buduje první Centrální biochemické laboratoře při fakultní nemocnici, které vede do roku 1957, poté se stává ředitelem vědecké laboratoře Fakulty všeobecného lékařství Univerzity Karlovy pro výzkum proteinového metabolismu a proteosyntézy. Současně je jmenován ředitelem Ústavu hematologie a krev-

ní transfuze při ministerstvu zdravotnictví a také velmi úzce spolupracuje s I. i III. interní klinikou lékařské fakulty.

Jeho odborná činnost mu vynesla celou řadu čestných členství a ocenění, například Medaili Johnovu (1965), Medaili Lavoisierovu (1969) či Zlatou medaili Švédské akademie věd (1970). Byl také členem redakčních rad domácích i zahraničních odborných časopisů, členem výboru řady odborných společností, léta předsedal České lékařské společnosti J. Ev. Purkyně i Československé společnosti biochemické při ČSAV. Byl členem Royal Society of Medicine v Londýně, zasedal v ústředním výboru International Union of Biochemistry v New Yorku, byl expertem pro laboratorní metody u Světové zdravotnické organizace v Ženevě. Řadu let působil na Fakultě všeobecného lékařství v Praze jako proděkan pro výzkum, předsedal také vědecké radě ministerstva zdravotnictví.

V roce 1963 vydal první vydání „Základy klinické biochemie ve vnitřním lékařství“, kdy čtvrté přepracované vychází v roce 1989, v jeho čtyřiaosmdesáti letech. Je obdivuhodné, že i v tomto věku byl autorem více než poloviny kapitol této na svou dobu velmi moderní monografie, což podtrhuje ohromný potenciál a znalosti autora. Již v roce 1975 hodnotí profesor Charvát na stránkách Časopisu lékařů českých odbornou činnost profesora Hořejšího jako nadlidskou a s tímto tvrzením nelze než souhlasit. V této souvislosti je nutné o to více obdivovat, že jeho odkaz podložený zásluhami o rozvoj klinické biochemie i několika sty publikovaných odborných prací, ke kterému dodnes s úctou vzhlížíme, vznikl i přes četná politická protivenství minulého režimu.

Život profesora Hořejšího byl krásný, plodný a šťastný. Jistě na tom měla velký podíl i jeho žena, s níž si krásně rozuměl nejen v hudbě a která mu vytvářela rodinné zázemí pro vše, co kdy dělal a vykonal. Hudba provázela celý jeho život, což dokládá i to, že ještě do posledních chvil hrál na svůj klavír.

Profesor Hořejší byl nejen zakladatelem oboru klinické biochemie, ale můžeme ho považovat i za jednoho z tvůrců systému postgraduálního vzdělávání v laboratorní medicíně. Svou prací ovlivnil nejen rozvoj tohoto oboru, ale také celé novodobé medicíny v České republice. O významu jeho osobnosti hovoří mimo jiné i fakt, že od roku 2003 je výběrem České společnosti klinické biochemie udělována Hořejšího medaile za mimořádné zásluhy o klinickou biochemii a laboratorní medicínu.

*doc. MUDr. Libor Vitek, PhD, MBA
a prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2*

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

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

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

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

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

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

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

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvy-

klostech pracoviště. K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

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

Pro urychlení komunikace uvádějte prosím svůj e-mailovou adresu.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (SystŽme international deUnités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. V nadpise a souhrnu zkratky nepoužívejte. Seznam zkratek v abecedním pořádku s vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. Číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

TABULKY

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

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

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

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

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

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

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

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

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

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

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

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

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

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

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

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

ETICKÉ ASPEKTY

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

KONFLIKT ZÁJMŮ

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

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

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

FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

Přehledový článek

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

Aktuální téma, Původní práce,

Speciální sdělení, Vyšetřovací metody

Maximální rozsah textu 10 stran, tj. 2500 slov, 6 tabulek, 40 citací, 4 ilustrace.

Farmakoterapie, Kazuistika,

Lékařská etika, Dějiny lékařství

Maximální rozsah 8 stran, tj. 2000 slov, 30 citací, 4 ilustrace.

Komentáře

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

Zprávy ze sjezdů a konferencí

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov; u světových sjezdů 3 strany, tj. 750 slov.

Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

Dopisy redakci, Diskuze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov, 5 citací.

Zprávy, Osobní zprávy

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

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

Aktuální téma, Přehledový článek, Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Souhrn: 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov) bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text. Seznam použitých zkratk. Literatura. Poděkování.

Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Původní práce, Vyšetřovací metody

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Strukturovaný abstrakt: 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov).

Části abstraktu:

Východisko: 2–4 věty charakterizující stav problému, 2–3 věty udávající cíl práce.

Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti.

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

Vlastní text, metody, výsledky, diskuze. Seznam použitých zkratk. Literatura.

Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství,

Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana:

- krátký, výstižný název,
- zkratka křestního jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Vlastní text, celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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

Redakce nepřijme práce:

- které neodpovídají uvedeným požadavkům,
- které byly nepříznivě posouzeny recenzenty,
- jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala, není-li v záměru redakce a posílání časopisu danou problematiku publikovat.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:

doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
nebo petr.bartunek@lf1.cuni.cz

VÝZVA REDAKCE

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

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

Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

KNIHY

**Schüssler, G.:
PSYCHOSOMATIK /
PSYCHOTHERAPIE SYSTEMATISCH**

UNI – MED Verlag AG, Bremen, London, Boston, 3. vydání, 2005, 266 s., cena 32,80 euro. ISBN 3-89599-165-1.

Recenzovaná práce je učebnicí a vychází ve třetím aktualizovaném vydání (prvně vyšla v roce 1995). Jejím cílem je poskytnout studentům medicíny, psychologie, ale i mladým lékařům a psychologům připravujícím se na atestace informace a způsob uvažování o problémech, jež jsou v souladu s aprobačními řády postgraduálního atestačního studia. Důraz je kladen na systematickosti, těsném vztahu ke klinické praxi a na kombinaci modulového a tradičně oborového zpracování témat.

Autorem knihy je lékař a přednosta Univerzitní kliniky pro lékařskou psychologii a psychoterapii univerzity Leopolda Františka (Leopold – Franzens – Universität) v rakouském Innsbrucku. Prof. Dr. Gerhard Schüssler knihu připravil ve spolupráci se sedmi dalšími německými a rakouskými kolegy na univerzitách. Jejich podíl na knize je však relativně střídavý.

Učebnice sestává ze tří hlavních částí, na konci knihy pak nalezneme několikastránkový dodatek o postgraduálním atestačním vzdělávání v psychosomatické a psychoterapeutické medicíně v německy mluvících zemích. A zcela závěrem je zařazen stručný seznam použité a doporučené literatury (34 tituly), stejně jako věcný rejstřík.

Hlavní části publikace se nazývají: Psychosomatická medicína a psychoterapie – přehled a diagnostika, Psychosomatická medicína, Psychoterapie.

Psychosomatická medicína a psychoterapie – přehled a diagnostika

V této části učebnice je vymezena psychosomatická a psychoterapeutická medicína, jež se stala

v roce 2003 v Německu samostatným postgraduálním atestačním oborem. Psychosomatickým postojem lékaře je míněn přístup zohledňující současně tělesné a duševní faktory při diagnostice a léčbě poruch zdraví. Cílem výzkumné činnosti je lépe porozumět vzájemnému vztahu a interakci psychické a somatické stránky člověka, tvořící principiálně jeden celek. Dozvíme se, že v současné době je v německy mluvících zemích tímto způsobem v praxi přístupováno zejména k neurózám, poruchám vyvolaným stresem, k poruchám nálady, somatoformním poruchám a k poruchám osobnosti. Celková prevalence zmíněných poruch zdraví je zde u dospělé populace asi 25 %. V praxi, jak autor píše, to znamená, že diagnostikujeme a léčebně působíme vždy současně v rovině biologické, v rovině psychických funkcí a v rovině sociální. Českého čtenáře překvapí, že zde není téměř žádná pozornost věnována závislostem ani funkčním sexuálními poruchám. Potud první část učebnice.

Psychosomatická medicína

Druhá část knihy je zdaleka nejrozsáhlejší, a proto její kapitoly pouze vyjmenuji. Je jich sedmáct a nazývají se: Dějiny a pojetí psychosomatické medicíny; problém těla a duše, Filozofické a neurobiologické základy, Terapeutická pojetí psychosomatické medicíny, Neurotické a somatoformní poruchy, Zvládání chronických onemocnění a lékařských zákroků, Psychosomatické aspekty onkologických onemocnění, Bolest – psychosomatický děj, Psychosomatické aspekty ve vnitřním lékařství, Psychosomatické aspekty v gynekologii a porodnictví, Psychosomatické aspekty v dermatologii, Psychosomatické aspekty v neurologii, Psychosomatické aspekty v ortopedii, Vybrané poruchy v pediatrii, Vybrané poruchy v ušním, nosním a krčním lékařství a ve foniatřii, Vybrané poruchy v očním lékařství, Psychosomatické aspekty v zubním lékařství, Poruchy příjmu potravy.

Psychoterapie

Ve třetí části knihy je pojednáno o dějinách

psychoterapie zejména s přihlédnutím k teoriím neuróz. Ve velké stručnosti se dovíme o konkrétních psychoterapeutických postupech a o účinnosti léčby psychologickými prostředky. Zdůrazněna je diferenciatní indikace určitých léčebných postupů ve vztahu k osobnosti nemocného a specifickému typu (a klinickému obrazu) poruchy zdraví. Dále je zde probírána většina z hlavních psychoterapeutických směrů (psychoanalýza a hlubinné psychologické postupy, behaviorální terapie, rogersovská psychoterapie, relaxační postupy a hypnóza). Poslední dvě kapitoly jsou věnovány psychoterapii dětí a mládeže, dále pak farmakoterapii a psychoterapii.

Při celkovém zhodnocení učebnice lze konstatovat, že odpovídá publikacím na témata, jež jsou obsahem značně široká a různorodá. Na poměrně málo stránkách se chce sdělit příliš mnoho, tedy převládá didaktická zkratka. Přínos knihy vidím v tom, že se zabývá celou škálou poruch zdraví u různých medicínských oborů v souvislosti s psychologickými proměnnými. Přitom je překvapující a čtenáře zarazí, že výrazy „psychologie“ a „psychologický“ se v učebnici téměř nevyskytují. Kritiku zaslouží, že zde paradoxně není vždy důsledně respektováno biopsychosociální paradigma medicíny, tedy že je v každé poruše zdraví přítomna a zároveň propojena stránka biomedicínská se stránkou psychosociální. A dodal bych, že i s dimenzí ekologickou, jež je jiným vyjádřením pro jednotu organismu a prostředí. Místy tak může u čtenáře vzniknout mylný dojem, že psychosociální stránka je něčím navíc, tedy ne zcela pro lékaře důležitým.

Přes uvedené výhrady lze tuto učebnici našim studentům medicíny i psychologie, stejně tak lékařům v praxi a klinickým psychologům doporučit, neboť u nás dosud zcela chybí analogické učebnice či vůbec odborné publikace.

Jan Vymětal

128 00 Praha 2, Karlovo nám. 40

**Kalvach, Z., Zadák, Z., Jiráček, R. et al.:
GERIATRIE A GERONTOLOGIE**

Praha, Grada Publishing, 2004, 861 s., cena neuvedena. ISBN 80-247-0548-8.

Součástí exploze rozsáhlých monografií z produkce Galéna a Grady, které se v posledních měsících ocitly na pracovních stolech českých lékařů, je i recenzované dílo. Úctyhodný počet autorů (75) a stran (861) dává tušit úctyhodnou práci 5členného editorského týmu.

I když se čtenář dozví, že první počátky oboru v Českých zemích jsou kladeny do poloviny předminulého století, je zřejmé, že systémový přístup k oboru, který má nejen medicínský, ale ve značné míře i sociální rozměr se datuje až od 70. let minulého století, kdy byla mj. prof. Prusíkem založena takto orientovaná odborná společnost. Nesporně dalším katalyzujícím momentem bylo úsilí

prof. Pacovského v této oblasti, které vyústilo v založení tzv. gerontologického kabinetu (1977), a v neposlední řadě i jeho a dr. Hefmanové první učebnice v oboru vydaná v roce 1981.

Monografie prezentující škálu informací o gerontologii (soubor vědomostí o stárnutí a stáří) až po geriatrii (zaměřenou na zdravotní a funkční stav starých lidí) je zřejmě úplným výčtem současných znalostí.

Vedle kapitoly věnované demografii stáří, která operuje pro širší lékařskou veřejnost neznámými pojmy, jako jsou například fenomén „relativního životního potenciálu“, „mužská nadumrtlost“ či „drastický výskyt ovdovělých žen“, nalezneme zajímavé údaje o biologických mechanismech stárnutí, pojetí komplexního geriatrického hodnocení a především geriatrickou syndromologii, která vyčerpávajícím způsobem reflektuje multi-borbiditu stáří.

Nebývalá koncentrace autorů – předních odborníků téměř všech medicínských oborů i podoborů – je jistě spolehlivou garancí vysoké kvality i up to date informací. Jako učitele lékařské fakulty mě mj. potěšila kapitola poslední, která je zaměřena na problematiku výuky toho oboru jak v oblasti pregraduální, tak i postgraduální.

Je to již téměř klišé, že většina recenzentů svoje zamyšlení nad knižní novinkou končí doporučením komu všemu může kniha prospět, resp. kde by neměla chybět. Bez nadsázky mohu konstatovat, že předmětnou monografií by neškodilo zalistovat nikomu, kdo se věnuje praktické medicíně.

V závěru nemohu necitovat Maurice Chevaliera: „Dávám přednost stáří před tou druhou možností.“

Petr Bartůněk

128 08 Praha 2, U Nemocnice 2

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

JOSEF THOMAYER

(23. 3. 1853 Trhanov – 18. 10. 1927 Praha)

V první generaci učitelů české lékařské fakulty, která zahájila svoji činnost v říjnu 1883, patřili k nejlepším její mladí představitelé. Mezi teoretiky to byl patolog Jaroslav Hlava, mezi kliniky rázovitý a brzy legendární Chod Josef Thomayer. Narodil se jako jeden z pěti dětí vrchnostenského zahradníka. Již na klatovském gymnáziu (maturoval v roce 1871) se tento vynikající žák živě zajímal o přírodní vědy, ale i o krásnou literaturu a sám začal brzy publikovat své první beletristické práce. Po celý život dovedl oba dva zájmy obdivuhodně spojovat. Pražskou lékařskou fakultu absolvoval v letech 1871–1876. Krátce působil jako demonstrátor v patologicko-anatomickém ústavu, v letech 1877–79 byl operačním elémem chirurgické kliniky, poté několik měsíců externistou v ústavu choromyslných. Na počátku roku 1880 získal asistentké místo na české interní klinice a podnikl i první vědecké cesty do Paříže a Londýna. Brzy po aktivování české lékařské fakulty byl v prosinci 1883 habilitován z vnitřního lékařství. V roce 1886 získal titul mimořádného profesora a stal se přednostou fakultní polikliniky. Záhy se mu podařilo učinit z ní pracoviště s uznávanou vědeckou úrovní. V roce 1902 byl jmenován řádným profesorem a stanul v čele druhé interní kliniky, kterou vedl až do odchodu na odpočinek (na vlastní žádost ze zdravotních důvodů) v roce

1921. Byl vynikajícím pedagogem, učitelem nad jiné milovaným být někdy i obávaným. Právem je nazýván tvůrcem proslulé lékařské školy, z níž vyšla řada vynikajících internistů.

Thomayer je pokládán za prvního českého internistu, který postavil tento obor důsledně na patologicko-anatomickou a patologicko-fyziologickou základnu. Suverénně ovládl vnitřní lékařství v celé jeho šíři, zvláštní pozornost věnoval tehdy ještě nesamostatné neurologii (bývá nazýván naším prvním neurologem) a byl také jedním z prvých stoupenců bakteriologie u nás. Mimořádný pozorovací talent uplatnil nejen jako vynikající diagnostik, ale i ve své práci vědecké. Učinil řadu původních objevů, některé byly nazvány jeho jménem (např. Thomayerův příznak – distribuce poklepu při rakovinném a tuberkulózním zánětu pobřišnice, Thomayerův syndrom obrny kořenové). Ne vždy správně posuzoval některé chirurgické postupy, známý je jeho negativní postoj k operacím apendixu. Je autorem více než 200 vědeckých prací, jeho hlavní dílo „Odborná patologie a terapie nemocí vnitřních“ vydaná v Praze v roce 1893 se v roce 1923 dočkala pátého přepracovaného vydání. „Úvod do drobné praxe lékařské“, Praha 1886, vyšel v roce 1919 potřetí. Tato díla patří ke klasickým spisům české medicíny. V roce 1880 založil Thomayer Sbirku přednášek a rozprav z oboru lékařského, která dodnes nese jeho jméno. Do roku 1902 zredigoval jejich sto čísel. Spolu s J. Hlavou založili a zpočátku obětavě sponzorovali dodnes vycházející vědecký orgán

pražské fakulty Sborník lékařský, jehož první sešit vyšel v roce 1885. Měl velké zásluhy i o vytváření české odborné terminologie.

Od roku 1871 do konce života byl literárně činný jako beletrista známý pod pseudonymem R. E. Jamot. Náměty čerpal ze života lékařského, z přírody, cest i ze života kulturního. Jeho příspěvky nalezneme v řadě časopisů, své sebrané spisy vydal v letech 1919–1922 v deseti svazcích. K jeho přátelům patřili přední čeští literáti a výtvarní umělci. Svě národní uvědomění manifestoval mj. podpisem pod manifest českých spisovatelů poslancům na říšské radě v květnu 1917.

Závěrem uvedme, jak na svého učitele vzpomínali při jeho skonu jeho nejvýznamnější žáci. Ladislav Syllaba: „... bystrý pozorovatel života ve všech jeho projevech, výborný znalec lidí, člověk bohaté životní zkušenosti a moudrosti, zjev jadrné životnosti a iniciativní energie, plný humoru a thomayerovského vtipu ...“. Josef Peňáz pak připomenul Thomayera mladým kolegům těmito slovy: „Nejmłodší generace lékařská nezná už Thomayera osobně, ale musí si uvědomit, že most medicínské vědy i etiky přes nějž kráčí do vlastního lékařského života, stojí na pilířích, z nichž pilíř Thomayerův je nejmocnější.“ A dosud se nezachvěl.

*doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků I. LF UK
128 00 Praha 2, Kateřinská 32
e-mail: dejiny@lf1.cuni.cz*



*Jednou z výhod dobrých skutků je,
že povznášejí duši a uzpůsobují ji
ke skutkům ještě lepším.*

JEAN JACQUES ROUSSEAU