

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146
2008, č. 5, s. 253–300
CLC EAL 147 (5)
253–300 (2008)

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

ROČNÍK 147/2008, č. 5

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

MUDr. Petr Čáp, PhD.
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
Nemocnice Na Homolce
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

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

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

Doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc.
Národné referenčné centrum pre manažment
a liečbu chronických hepatitíd
Limbová 12, 833 03 Bratislava, Slovenská republika

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika UVN
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
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Aktuální téma

- Bureš J., Kopáčová M., Rejchrt S.: Pokles prevalence infekce
Helicobacter pylori v České republice 255
Opatrná M.: Lékařská etika a etikoterapie 258

Přehledové články

- Tomková M., Marohnic C. C., Baxová A., Martásek P.: Antley-Bixlerův
syndrom nebo POR deficeience? 261

Původní práce

- Plevová P., Drobčinská L., Štekrová J., Šilhánová E.: Jednonukleotidová
substituce c.645+32C>T v genu APC je nepatogenním
polymorfismem s výskytem přibližně
u 16 % české populace 266
Kukla L., Hrubá D., Tyrlik M., Matějová H.: Poruchy chování
u sedmiletých dětí – výsledky studie ELSPAC
1. Komorbidita 269

Speciální sdělení

- Janků K., Kukleta M., Humpolíček P., Svoboda P., Sas I., Zámečník M.:
Vliv psychického stresu na zdravotní stav obviněného v průběhu
trestního řízení 278

- Křížek G. O.: Proč Čech Čecha málo cituje? Existuje česká
„národní povaha“? 284

Dějiny lékařství

- Kachlík D., Bozděchová I., Čech P., Musil V., Báča V.: Deset let
nového anatomického názvosloví 287

- Vybrané souhrny 295

- Osobní zprávy 296

- Zprávy 297

- Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých 298

Laureáti Nobelovy ceny

- Procházková O.: Henrik Carl Peter Dam a Edward Adalbert Doisy ... 300

Příloha

- Urbánek P., Husa P., Galský J., Šperl J., Kümpel P., Němeček V., Plíšek S.,
Volfvová M.: Standardní diagnostický a terapeutický
postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV) I–XII

CONTENTS

(No. 5, 1st May) Journal of Czech Physicians

Topic

- Bureš J., Kopáčová M., Rejchrt S.: Decrease of the Prevalence
of *Helicobacter pylori* Infection in the Czech Republic 255
Opatrná M.: Medical Ethics and Ethicotherapy 258

Review Articles

- Tomková M., Marohnic C. C., Baxová A., Martásek P.: Antley-Bixler
syndrome or POR deficiency? 261

Original Articles

- Plevová P., Drobčinská L., Štekrová J., Šilhánová E.: Single
Nucleotide c.645+32C>T Substitution in the APC Gene
is a Non-pathogenic Polymorphism Appearing in about
16% of the Czech Population 266
Kukla L., Hrubá D., Tyrlik M., Matějová H.: Conduct Disorders
in Seven-year-old Children – Results of ELSPAC Study
1. Co-morbidity 269

Special Articles

- Janků K., Kukleta M., Humpolíček P., Svoboda P., Sas I., Zámečník M.:
Effects of Mental Stress on the Health Status of the Accused
during a Criminal Trial 278

- Křížek G. O.: Lack of Czech Medical Doctors Cited in the Works
of Other Czech Scientists? 284

History of Medicine

- Kachlík D., Bozděchová I., Čech P., Musil V., Báča V.: Ten Years
After the Latest Revision International
Anatomical Terminology 287

- Selected Abstracts 295

- Personal News 296

- News 297

- Instruction to the Authors 298

Nobel Prize Laureates

- Procházková O.: Henrik Carl Peter Dam a Edward Adalbert Doisy ... 300

Appendix

- Urbánek P., Husa P., Galský J., Šperl J., Kümpel P., Němeček V., Plíšek S.,
Volfvová M.: Standard Diagnostic and Therapeutic
Approach to the Chronic Infection
with Hepatitis C (HCV) Virus I–XII

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2008

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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

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

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1212 Kč (1668 Sk), jednotlivé číslo 101 Kč (139 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz
Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz
Rukopis předán do výroby dne 28. 4. 2008. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské
právo k jejich užití. Otiské 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, at již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických
nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r. o.,
U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342–3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

AKTUÁLNÍ TÉMA

Pokles prevalence infekce *Helicobacter pylori* v České republice

Bureš J., Kopáčová M., Rejchrt S.

2. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

SOUHRN

Helicobacter pylori (Hp) je nejčastější chronickou bakteriální infekcí člověka. Hp byl prokázán celosvětově ve všech věkových kategoriích. V České republice v posledních 15 letech prevalence infekce Hp dramaticky poklesla (ze 70 % v roce 1993 na 35 % v roce 2006). Tento pokles je možno vysvětlit především relativně příznivými a zlepšujícími se socio-ekonomickými podmínkami po pádu komunistického režimu. Je však třeba zvažovat i možné zásadní determinanty současného moderního světa, které mohou způsobit postupné mizení Hp z lidského „mikrobiomu“.

Klíčová slova: *Helicobacter pylori*, pokles prevalence.

SUMMARY

Bureš J., Kopáčová M., Rejchrt S.: Decrease of the Prevalence of Helicobacter pylori Infection in the Czech Republic

Helicobacter pylori (Hp) is the most common chronic bacterial infection in humans. Hp has been demonstrated worldwide and in individuals of all ages. The overall prevalence of Hp infection has fallen dramatically in the Czech Republic over recent 15 years (from 70 % in 1993 to 35 % in 2006). This decrease can be explained mostly by the relatively favourable and improving socioeconomic conditions after the fall of communist regime. However, it is necessary to consider also the fundamental determinants of “modern times” that could cause gradual disappearing of Hp from the human “microbiome”.

Key words: *Helicobacter pylori*, decrease of prevalence.

Bu.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 255–257.

Infekce *Helicobacter pylori* (Hp) patří mezi nejčastější vůbec. Odhaduje se, že je infikováno 60–80 % celosvětové populace. Ve vyspělých zemích západní Evropy a Severní Ameriky je prevalence Hp 15–40 % (s přírůstkem zhruba 3 % za dekádu), v rozvojových zemích je nositeli infekce 80–95 % populace (1–3). Byla vyslovena hypotéza, že s člověkem a jeho předchůdci může být Hp spjat až 1–10 milionů let (4). Výzkumy z poslední doby naznačují, že se infekce Hp rozšířila z východní Afriky před 58 tisíci lety (5). Hp je pro člověka nepochybně patogenem, chronická infekce Hp způsobuje vždy chronickou gastritidu (6). U většiny infikovaných osob je průběh chronické gastritidy mírný, celoživotně bez dalších konsekvencí. U malé části pacientů však dojde v kauzální souvislosti s infekcí Hp ke vzniku vředové choroby žaludku a duodena, maligní transformace nebo pravděpodobně i některých extragastrických onemocnění. Příčiny této mimořádné diverzifikace nejsou beze zbytku objasněny. U malé části (odhadem ~ 10 %) se Hp může naopak zapojit do žaludečních fyziologických regulačních mechanismů (7). Zdá se, že s modernizující se civilizací Hp v rozvinutých zemích postupně mizí z lidského „mikro-

mu“ (8). Proto jsou velmi důležité všechny epidemiologické studie věnované Hp a změnám incidence a prevalence této infekce.

V posledních 15 letech byla v České republice publikována řada prací k prevalenci infekce Hp (9–19) s kontroverzními výsledky kolísajícími mezi 7,5–42 % u dětí a 45–83 % u dospělých. Výsledky těchto studií je obtížné navzájem porovnávat, protože autoři vyšetřovali odlišné skupiny osob (dárci krve, pacienti odeslaní k endoskopii, dyspeptici, asymptomatické osoby) za použití odlišných diagnostických metod (sérologie, rychlá ureázová reakce, dechové testy s 13C-ureou).

Naše skupina provedla rozsáhlou epidemiologickou studii prevalence Hp v České republice (20). Vyšetřeno bylo 2509 osob ve věku 5–100 let, randomizovaně vybraných z neselektované všeobecné populace 30 012 osob. Do projektu bylo zapojeno 19 center praktických lékařů v celé České republice pokrývajících velká i malá města a vesnice. Soubor vyšetřených velmi těsně kopíroval složení populace České republiky podle posledního sčítání lidu (2001). K diagnostice Hp byl použit dechový test s 13C-ureou (21–23), který je

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
2. interní klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
fax: +420 495 834 785, e-mail: bures@lfhk.cuni.cz

zlatým standardem diagnostiky Hp (24). V naší studii byla v neselektované populaci České republiky zjištěna prevalence Hp 41,9 %. Stoupala s věkem, vyšší prevalence byla spojena s nižším socio-ekonomickým statutem vyšetřených. Z další analýzy vyplývá, že infekce Hp je spojena s nižším indexem tělesné hmotnosti u dětí a naopak vyšší hmotností starších osob. U starších osob je infekce Hp spojena také s vyššími hodnotami krevního tlaku (25).

Zajímavé je, že v České republice nebyl zjištěn tzv. kohortový fenomén (26). Ve vyspělých zemích západní Evropy došlo k významnému poklesu prevalence Hp u osob narozených po druhé světové válce (tento znak se označuje jako kohortový fenomén) (27). Vysvětlení pro absenci tohoto znaku v České republice můžeme hledat ve velkých přesunech osob po druhé světové válce (odsun Němců a následné osídlování pohraničí), násilné kolektivizaci zemědělství, nivelizaci populace a především v nízké sociálně-ekonomické úrovni obyvatelstva v době komunistického režimu (26).

Šterzl et al. (28) nedávno uveřejnili epidemiologickou studii prevalence Hp u 1621 osob tří okresů České republiky. Autoři vyšetřovali protilátky proti Hp ve třídě IgG a IgA a dále protilátky proti parietálním buňkám žaludeční sliznice a proti tyreoperoxidáze. Prevalence Hp byla 35,6 % (IgG), resp. 34,2 % (IgA). Práce je cenná mimo jiné i tím, že oživuje zájem o tyreogastrický syndrom. Protilátky proti tyreoperoxidáze byly zjištěny častěji (10,4 %) u Hp pozitivních osob ve srovnání s Hp negativními (5,8 %). Také protilátky proti parietálním buňkám byly přítomny častěji u Hp pozitivních (6,1 %) než u Hp negativních (1,7 %).

Pokud s vědomím určitých limitací srovnání vybereme studie vyšetřující výskyt Hp v České republice, můžeme zjistit trvalý klesající trend: 70 % (rok 1993) (11, 12) – 59 % (1997) (15) – 49 % (1999) (16) – 42 % (2001) (20) – 35 % (2004–2006) (28). V poslední dekádě minulého století se zdvojnásobil hrubý národní produkt v České republice (srovnání roku 1992 a 2001) a ve stejném období došlo i k poklesu mortality na karcinom žaludku (z 17,3 na 11,9/100 000 obyvatel). Pokles prevalence Hp v České republice je možno vysvětlit především zlepšující se sociálně-ekonomickou situací obyvatelstva (20). Na Slovensku Jurgoš zjistil pokles infekce Hp u dospělých pacientů s funkční dyspepsií (52 % v roce 1992 – 41 % v roce 2002) (29). Podobný pokles Hp byl zjištěn také v Estonsku u dětí (z 42 % v roce 1991 na 28 % v roce 2002). Autoři pokles vysvětlují pozitivními ekonomickými změnami ve společnosti po pádu komunistického režimu (30).

K významnému poklesu prevalence Hp v poslední době však došlo i v zemích západní Evropy (Nizozemí, Velká Británie, Spolková republika Německo a další). Tento pokles nelze vysvětlit pouze kohortovým fenoménem (31, 32). Finští autoři se domnívají, že u nich k poklesu prevalence Hp došlo díky plošnému programu „screen and treat“, kdy byly aktivně vyhledávány Hp pozitivní osoby a následně přeléčeny antibiotiky (33). Avšak ani široké používání antibiotik z dalších indikací v jiných studiích neposkytuje úplné vysvětlení. Nebyl například zjištěn rozdíl v prevalenci Hp u pacientů s Crohnovou chorobou léčených a neléčených antibiotiky (34), prevalence Hp u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí (přes častou antibiotickou léčbu) se neliší od všeobecné populace (35). Samostatným rizikovým faktorem chronické infekce Hp je kouření (36, 37). Je otáz-

kou, zda snižující se počty kuřáků mohou rovněž přispívat k poklesu prevalence Hp.

Kontroverzním tématem zůstává otázka infekce Hp u dyspepsie (jak nevyšetřené, tak i funkční). V rozsáhlé britské epidemiologické práci Moayyedi et al. uzavírají, že infekce Hp by mohla být zodpovědná za dyspeptické příznaky horního typu 5 % pacientů (38). V naší studii se neliší výskyt infekce Hp u osob s dyspepsií a bez dyspepsie (39, 40). Klesající výskyt infekce Hp při stabilní prevalenci funkční dyspepsie (29) by mohl být nepřímým argumentem proti kauzální roli Hp u funkční dyspepsie.

Závěrem je možno konstatovat, že v České republice dochází k poklesu prevalence infekce Hp. Vysvětlení pro tento fenomén není jednoduché a jednoznačné. Rozhodující jsou pravděpodobně zlepšující se hygienické podmínky v rodinách, životní prostředí jako celek a zlepšující se sociálně-ekonomická situace obyvatelstva. Ostatní faktory (nízká porodnost, široké užívání antibiotik, pokles kuřáků) hrají pravděpodobně méně důležitou roli. Nelze však vyloučit, že pokles prevalence Hp má hlubší a zásadnější příčiny, související se změnami „moderní doby“, rezultujícími mimo jiné ve změnách bakteriálního osídlení člověka nebo stoupající prevalenci civilizačních chorob (refluxní choroba jícnu, obezita, diabetes mellitus, alergické choroby a některé malignity).

Zkratky

Hp – *Helicobacter pylori*

LITERATURA

1. **Lehours, P., Yilmaz, O.:** Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 2007, 12 (Suppl. 1), s. 1–3.
2. **Magalhães Queiroz, D. M., Lizza, F.:** Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 2006, 11 (Suppl. 1), s. 1–5.
3. **Peura, D. A.:** Bacteriology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *UpToDate*, vol. 15.3, Wellesley, 2007 (www.uptodate.com).
4. **Blaser, M. J.:** Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J. Infect. Dis.*, 2000, 179, s. 1523–1530.
5. **Linz, B., Balloux, F., Moodley, Y. et al.:** An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*, 2007, 445, s. 915–918.
6. **Yardley, J. H., Hendrix, T. R.:** Acute and chronic gastritis due to *Helicobacter pylori*. *UpToDate*, vol. 15.3, Wellesley, 2007 (www.uptodate.com).
7. **Blaser, M. J.:** *Helicobacter pylori*: balance and imbalance. *Eur. J. Gastroent. Hepatol.*, 1998, 10 (Suppl. 1), s. S15–S18.
8. **Blaser, M. J., Atherton, J. C.:** *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, s. 321–333.
9. **Sedláčková, M., Souček, A., Mucksová, J.:** Serologická detekce protilátek proti *Helicobacter pylori* u dětí a dospívajících pomocí ELISA. *Českoslov. Pediatr.*, 1992, 47, s. 577–580.
10. **Fixa, B., Komárková, O.:** Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in various gastroduodenal disorders. Critical view on the basis of sufficient numbers of patients. *Čs. Gastroenterol.*, 1993, 47, s. 57–58.
11. **Fixa, B., Komárková, O., Melichar, B. et al.:** Výskyt infekce *Helicobacter pylori* u české dospělé populace. *Čes. Slov. Gastroent.*, 1995, 49, s. 83–85.

12. **Mégraud, F., Bouchard, S., Bruggmann, D. et al.:** Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in six countries of eastern Europe using common methodology. *Gut*, 1995, 37 (Suppl. 1), s. A71.
13. **Sedláčková, M., Souček, A., Dohnalová, A.:** Infekce *Helicobacter pylori*: shlukování v rodinách. *Čas. Lék. čes.*, 1995, 134, s. 651–654.
14. **Zelenková, J., Součková, A., Souček, A. et al.:** Seroprevalence *Helicobacter pylori* u pražské populace. *Čes. Slov. Gastroent.*, 1998, 52, s. 51–56.
15. **Dítě, P., Hep, A., Dolina, J. et al.:** Prevalence infekce *Helicobacter pylori* v ČR– region jižní Morava. *Vnitř. Lék.*, 1998, 44, s. 132–134.
16. **Bureš, J., Dítě, P., Kopáčová, M. et al.:** Prevalence of *Helicobacter pylori* in Czech Republic– preliminary data based on ¹³C–urea breath test in 389 symptom-free persons. *Gut*, 1999, 45 (Suppl. 5), s. A106.
17. **Malaty, H., Sedláčková, M., Graham, D.Y. et al.:** *Helicobacter pylori* infection in symptomatic and asymptomatic children in the Czech Republic. *Gut*, 2001, 49 (Suppl. 2), s. A80.
18. **Sýkora, J., Varvařovská, J., Kuntschnerová, J. et al.:** Symptomatologie a specifické rysy chronické gastritidy způsobené infekcí *Helicobacter pylori* v dětském věku v české populaci– epidemiologicko–klinická, endoskopická a histomorfologická studie. *Čas. Lék. čes.*, 2002, 141, s. 615–621.
19. **Sedláčková, M., Malaty, H., Volf, V. et al.:** Infekce *Helicobacter pylori* u souboru symptomatických a asymptomatických dětí a dospívajících v České republice. *Čas. Lék. čes.*, 2003, 142, s. 102–105.
20. **Bureš, J., Kopáčová, M., Koupil, I. et al.:** Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Czech Republic. *Helicobacter*, 2006, 11, s. 56–65.
21. **Bureš, J., Palička, V., Kopáčová, M. et al.:** Diagnostika *Helicobacter pylori* pomocí dechového testu s ureou značenou přirozeným izotopem uhlíku ¹³C: metodika vyšetření. *Čas. Lék. čes.*, 2000, 139, s. 776–778.
22. **Kopáčová, M., Bureš, J., Voříšek, V. et al.:** Clinical use of mass spectrometry in *Helicobacter pylori* diagnostics. Reproducibility of the ¹³C–urea breath test. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2001, 39, Suppl., s. 220.
23. **Kopáčová, M., Bureš, J., Voříšek, V. et al.:** Comparison of different protocols for (¹³C)–urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in healthy volunteers. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2005, 65, s. 491–498.
24. **Malfertheiner, P., Mégraud, F., O'Morain, C. et al.:** Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007, 56, s. 772–781.
25. **Kopáčová, M., Bureš, J., Koupil, I. et al.:** Body indices and basic vital signs in *Helicobacter pylori* positive and negative persons. *Eur. J. Epidemiol.*, 2007, 22, s. 67–75.
26. **Kopáčová, M., Bureš, J., Koupilová, I. et al.:** Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in non-selected general population in Czech Republic. No birth–cohort phenomenon found in multicentre prospective study. *Gut*, 2002, 51, Suppl. 3, s. A108.
27. **Sipponen, P.:** *Helicobacter pylori*: a cohort phenomenon. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1995, 19 (Suppl. 1), s. S30–S36.
28. **Šterzl, I., Hrdá, P., Matucha, P. et al.:** Anti-*Helicobacter pylori*, anti-thyroid peroxidase, anti-thyroglobulin and anti-gastric parietal cells antibodies in Czech population. *Physiol. Res.*, 2008, epub.
29. **Jurgoš, L.:** Infekcia *Helicobacter pylori* a funkčná dyspepsia – argumenty pre a proti. *Postgrad. Med. (Praha)*, 2003, 5, s. 530–534.
30. **Oona, M., Utt, M., Nilsson, I. et al.:** *Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: decreasing seroprevalence during the 11-year period of profound socioeconomic changes. *Helicobacter*, 2004, 9, s. 233–241.
31. **Brown, L. M.:** *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol. Rev.*, 2000, 22, s. 283–297.
32. **O'Connor, H., Sebastian, S.:** The burden of *Helicobacter pylori* infection in Europe. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, 18 (Suppl. 3), s. 38–44.
33. **Rautelin, H., Kosunen, T. U.:** *Helicobacter pylori* infection in Finland. *Ann. Med.*, 2004, 36, s. 82–88.
34. **Guslandi, M., Fantì, L., Testoni, P. A.:** *Helicobacter pylori* seroprevalence in Crohn's disease: lack of influence by pharmacological treatment. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49, s. 1296–1297.
35. **Pronai, L., Schandl, L., Orosz, Z. et al.:** Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease– antibiotic use in the history does not play a significant role. *Helicobacter*, 2004, 9, s. 278–283.
36. **Bateson, M. C.:** Cigarette smoking and *Helicobacter pylori* infection. *Postgrad. Med. J.*, 1993, 69, s. 41–44.
37. **Brenner, H., Rothenbacher, D., Bode, G. et al.:** Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study. *Br. Med. J.*, 1997, 315, s. 1489–1492.
38. **Moayyedi, P., Forman, D., Braunholtz, D. et al.:** The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Leeds HELP Study Group. *Am. J. Gastroent.*, 2000, 95, s. 1448–1455.
39. **Rejchrt, S., Kopáčová, M., Koupil, I. et al.:** Delta values of the ¹³C–urea breath test in *Helicobacter pylori* positive persons with and without dyspepsia. *Folia Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 2, s. 105–110.
40. **Rejchrt, S., Kopáčová, M., Koupil, I. et al.:** Prevalence and socio–demographic determinants of uninvestigated dyspepsia in the Czech Republic. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008 (v tisku).

Další rozsáhlá literatura je k dispozici u autorů.

Práce vznikla v rámci řešení výzkumného záměru MZO 00179906.

AKTUÁLNÍ TÉMA

Lékařská etika a etikoterapie

Opatrná M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Základní principy lékařské etiky, především princip nonmaleficence a beneficence zůstávají neměnné od starověku až dodnes. Pacienta nepoškodit a přinést mu co největší benefit při zohlednění lidských práv a dodržení zásad pravdivé otevřené komunikace je v medicíně chronických chorob a v medicíně paliativní zásadní. Některé alternativní metody, zvláště ty, které jsou provozovány samotnými lékaři a halí se do pláště vědeckosti, mohou vážně nemocného těžce poškodit jak po stránce fyzické, tak po stránce psychické. Varovným příkladem je etikoterapie, která jako jedna z nevědeckých metod navozuje mylný dojem spojení terapie a etiky, zatímco sama je hrubě neetická.

Klíčová slova: lékařská etika, etikoterapie, esoterismus, gnóze, alternativní metody.

SUMMARY

Opatrná M.: Medical Ethics and Ethicotherapy

Elementary principles of Medical Ethics, namely the Nonmaleficence and Beneficence have not changed since antiquity till present. Not to harm the patient and give him the largest possible benefit with considering human rights and directives of true and open communication represent the basic rules in the treatment of chronic patients and in the palliative medicine. Some alternative methods, namely those used by medical doctors themselves and wrapped in scientific terms can seriously impair the patient both physically and psychically. A warning example is the ethicotherapy, one of the non-scientific methods, which induces an erroneous illusion of the association of therapy and ethics, and meanwhile it is strongly unethical.

Key words: medical ethics, ethicotherapy, esoterism, gnosis, alternative methods.

Po.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 258–260.

Lékařská etika je nejstarší profesní etikou, historicky dobře doloženou Hippokratovou přísahou z doby přelomu 5. a 4. století před naším letopočtem.

Přestože byla Hippokratova přísaha ve své „odborné“ náplni dávno překonána, její základní etické zásady, které se dochovaly v průběhu staletí až do současnosti, jsou neměnné. Princip nonmaleficence, beneficence, zákaz zabít nemocného (pomínil-li státy, které povolily asistované suicidium nebo eutanázii) a zachovávání lékařského tajemství nacházíme ve slibech skládanými novými lékaři i ve všech etických doporučeních také ve 21. století.

Princip neškodit vždy znamenal neublížit svým lékařským postojem, chováním ani léčbou ani čímkoli jiným nemocnému. Snaha přinést benefit a po druhé světové válce uvědomování si lidských práv vedly postupně i k opuštění *pia fraus*. Přinášet benefit neznamená totiž oklamat nemocného, aby se na chvíli cítil lépe, případně i vyléčen, a následně na to upadl do deprese, protože se přísliby ukazují jako nereálné, nepravdivé, lživé.

Lékaři stojí mnohdy, na některých pracovištích prakticky denně, před řadou svízelných situací, kdy je obtížné se rozhodovat jak postupovat, aby při progredující nemoci byla pacientovi poskytnuta pomoc, která je skutečným benefitem, která ho tedy ještě více nezatíží. Jedná se o umění současné medicíny chronických chorob i paliativní medicíny a péče, kterému se všichni zúčastnění stále učíme, jak v přístupu a v komunikaci s nemocným, tak v podávání co nevhodnější medikace.

Výraz **etikoterapie** navozuje dojem, že se jedná o druh léčby v rámci lékařské etiky či o léčbu, která je založená či klade podstatný důraz na etické principy. Náš dojem může být umocněn tím, že se touto „terapií“ zabývají i někteří lékaři.

V. Vogeltanz, který podle vlastních slov opustil metody oficiální vědecké medicíny, tvrdí, že etikoterapie je „lčba morálními silami“ a „zabývá se uzdravováním nemocných vztahů. V **nemravných vztazích k sobě a k druhým hledá příčiny nemocí člověka.**“¹

¹<http://www.etikoterapie.com/index.php?show=etikoterapie>

V. Vojtíšek ve své nejnovější publikaci Encyklopedie náboženských směrů v ČR² uvádí etikoterapii pod hlavičkou západního ezoterismu. Na pochybách nás nenechává ani sám V. Vogeltanz:

Studoval jsem je (metody alternativní medicíny³), praktikoval a postupně opouštěl a ponechával si jen esenci poznání a intenzivně studoval ezoterní prameny ... Už jsem dokázal „předvídat“ z nemravných vztahů diagnózu a naopak z diagnózy nemravnost vztahů.⁴

V sebezpůsobných seminářích nabízí etikoterapie témata jako „Nemoci všeho druhu včetně rakoviny a deprese“, „Psychospirituální krize“, ale také „Hledání nového partnera“. Jedná se opravdu o témata „všeho druhu“ a můžeme jen žasnout, co všechno (nemoci, vztahy, závislost, zneužívání atd.) lze v rámci etikoterapie zvládnout.⁵

Navzdory tomu, že se etikoterapie honosí názvem terapie a je spojována se jmény, před nimiž stojí titul MUDr., se dozvídáme, že:

Etikoterapeut je jen pasivním zrcadlem, které nabízí duchovní vhled do životní situace nemocného. [...] **Etikoterapie neléčí.**⁶ Je „pouze“ pomocí při procesu sebeuzdravování a vědomého duchovního růstu těch, kteří už chtějí převzít zodpovědnost za svůj život do svých rukou a uzdravit se sami. Vzhledem k všeobecnému úpadku mravnosti je etikoterapie cestou k uzdravení jedince i celé společnosti. Tím, že si klade za cíl zdraví ducha – duše – i těla, stává se **etikoterapie medicínou budoucnosti.**⁷

Obdobného názoru je E. Kalvínská, která se i na V. Vogeltanze odvolává. Tato původně dětská lékařka se později věnovala konstituční homeopatii a nyní provozuje etikoterapii. Na svých webových stránkách⁸ tvrdí, že etikoterapie je léčebná metoda. Např. „Etikoterapie je léčebná metoda, která pomáhá při dlouhodobém procesu uzdravování.“ Nebo přímo jeden z nadpisů: „Od kdy je etikoterapie známá jako léčebná metoda?“ Ale i podle ní je etikoterapeut jen ten, kdo „může jako by nastavit zrcadlo“.

Odborníka, pracujícího s vážně nemocnými lidmi, šokuje následující tvrzení:

Pro etikoterapeuta není nejdůležitější typ onemocnění, se kterým klient přichází. Předpokládá totiž, že jakmile člověk najde ve své minulosti bod zlomu, kdy se odchýlil od obecně platných zákonů soužití a dle mnohých filosofů nejvyššího zákona života – lásky, pak pokud se mu podaří změnit svůj životní postoj, který k této odchylce vedl, může se začít postupně **uzdravovat** na všech úrovních.⁹

Předpoklad, že vážná nemoc (např. nádorové onemocnění či následky úrazu) je důsledek nějakého odklonu od obecně platných zákonů nebo výsledkem nemravných vztahů, je pro vědeckou medicínu i psychologii naprosto nepřijatelný¹⁰, a proto pro nemocného zhoubný. Chronicky nemocný člověk naopak potřebuje psychologickou, sociální, emocionální a duchovní podporu v průběhu nemoci (zde je možné příznivé ovlivnění průběhu nemoci dokázáno)¹¹, ne hledání viny či hříchu, která nemoc „způsobila“. Jedná se o vysoce neetické chování zmíněných lékařů, které je umocněno ještě tvrzením, že jakmile lidé „dojdou k poznání, že pokud nezmění své vnitřní postoje, nemohou se natrvalo změnit ani okolnosti a průběh jejich onemocnění.“¹²

Etikoterapii se nezabývají jen uvedení lékaři, ale můžeme najít webové stránky Jana Cindlera¹³. Snad jedna věta dokreslí dostatečně vědeckost celé metody etikoterapie: „Uvědomme si, že duše vstupuje do plodu v těle matky ve 2. měsíci těhotenství.“¹⁴ Z. Hoffmanová, která uvádí, že studovala jógu, astrologii, ajurvědu i reiki, tvrdí: „Etikoterapie nám dává jasné návody, jak odstranit pravé příčiny bez předsudků a iluzí. Její předností je možnost vyřešení a vyléčení natrvalo. Záleží však na každém, jak zodpovědně tyto návody naplní, a jak bude motivovat sám sebe.“¹⁵

Už ve starozákonní knize Job je vyjádřena myšlenka, že utrpení není následek nějaké viny nebo nějakého hříchu. Joba stíhá jedna katastrofa za druhou včetně jeho vlastní nemoci, ale biblický text opakovaně říká, že se Job ničím neprohřešil (Job 1,22; 2, 10).

Nový zákon sice zná myšlenku spojitosti viny a nemoci, ale spojitost není jednoduchá či přímočará.¹⁶ Většina novozákonních textů neklade, podobně jako kniha Job, souvislost mezi proviněním a nemocí. Například v Janově evangeliu čteme, že příčinou slepoty člověka, kterého Ježíš uzdravil,

²Vojtíšek, V.: Encyklopedie náboženských směrů v České republice, s. 191 a 291.

³Pod metodami alternativní medicíny, které studoval, uvádí mimo jiné: homeopatie, holotropní dýchání, dianetika, numerologie atd. Dále se věnoval „senzibilní diagnostice a práci s léčebnou bioenergií (léčení rukama).“

⁴<http://www.etikoterapie.com/index.php?show=uvod>

⁵Čtenáři doporučuji přečíst si příčinu vzniku křečových žil i návrh řešení: <http://www.e-stranka.cz/regenerace/2002/05/etikoterapie.htm>

⁶V citovaných textech jsou zvýraznění provedena autorkou článku kromě zvýraznění „etikoterapie medicínou budoucnosti“ dle V. Vogeltanze.

⁷<http://www.etikoterapie.com/index.php?show=etikoterapie>

⁸<http://www.etikoterapie-kalvinska.cz/>

⁹<http://www.etikoterapie-kalvinska.cz/>

¹⁰Ve studiích nebyla prokázána souvislost mezi psychosociálními faktory a vznikem nádorového onemocnění. Srov. Tschuschke, V.: *Psychoonkologie*, s. 13–34, dále srov. Vymětal, J.: *Úvodní poznámka* k Tschuschke, V.: *Psychoonkologie*, s. 11. Ani u dalších chorob není prokázána přímá souvislost mezi např. hostilitou a vznikem nemocí. A už vůbec nikde neexistuje doklad o tom, že by osoby ve výkonu trestu byly častěji nemocné či trpěly některými chorobami ve zvýšené míře.

¹¹Srov. Tschuschke, V.: *Psychoonkologie*, s. 10, 35 an.

¹²<http://www.etikoterapie-kalvinska.cz/>

¹³Absolvent pedagogické fakulty Univerzity Ostrava; srovnej <http://www.etikoterapiecindler.cz/>

¹⁴<http://www.etikoterapiecindler.cz/vztahy.php>

¹⁵<http://www.volny.cz/hoffmanova/etikoterapie.html>

¹⁶Je pravda, že v novozákonních textech se můžeme setkat i s myšlenkou, že určitý člověk trpěl následkem nějakého provinění, ale to je doba následující skutečnosti: Když řidič ve velké nepřiměřené rychlosti havaruje a zraní se, je opravdu svým následným ochrnutím vinen. Jak je však vinen spolujezdec či ten, kterého auto těžce zranilo na přechodu?

nebyla vina ani jeho ani jeho rodičů: „Nezhřešil ani on ani jeho rodiče“.¹⁷

Narovnání mezilidských vztahů má bezesporu vliv na průběh nemoci, ale nelze tvrdit, že nějaký „nemravný vztah“ nebo odklon od „obecně platných zákonů“ byl „zlomem“, který způsobil nemoc a nalezení zlomu bude mít za následek uzdravování.

Vést ale například onkologicky nemocného nebo jeho blízkého, který se ptá PROČ (proč já, proč moje dítě, proč moje matka), k názoru, že nemoc je důsledek jeho neetického chování, je vskutku neetické, byť se nazývá etikoterapie.

Dojít k „poznání“ je základní charakteristikou západního ezoterismu, jehož jedním z hlavních kořenů je gnóze¹⁸, a gnostikové se od starověku „považovali za vědoucí, zasvěcenou elitu, obdařenou poznáním, které není dostupné všem.“¹⁹ Tato skutečnost dobře objasňuje, jak je možné, že si může někdo osobovat právo nastavovat druhým zrcadlo, aby změnil svůj život a došli slibovaného „uzdravení“. Pokud by někdo pochyboval o spojitosti etikoterapie a ezoterismu i po prostudování zatím uvedených webových stránek, odkazují na stránky další.²⁰

Nabízení této „terapie“ vycházející z ezoterismu a založené na nepravdivých tvrzeních jak ve svých východiscích, tak ve výsledných neobhajitelných příslibech, je hrubě neetické a může pacienta těžce poškodit po stránce fyzické i psychické, podobně jako jiná alternativní medicína. Dopad nekritického použití tzv. alternativních a/nebo různých nepokrytě šarlatánských metod zneužívajících důvěru/důvěřivost a těžkou životní situaci pacienta je dobře znám každému onkologovi.

Záměna výchozích pojmů bez prostudování si základní literatury a textů přibližujících etikoterapii samotnými jejími provozovateli vytváří bizarní obraz toho, co je možné v současné české, a to i odborné společnosti, provozovat.

LITERATURA

1. Bible: Podle ekumenického vydání z r. 1985. Praha, Česká biblická společnost, 1991.
2. **Vojtíšek, V.:** Encyklopedie náboženských směrů v České republice: Náboženství, církve, sekty, duchovní společenství. Praha, Portál, 2004.
3. **Tschuschke, V.:** Psychoonkologie: Psychologické aspekty vzniku a zvládnutí rakoviny. Praha, Portál, 2004.

Informace dostupné na webových stránkách.

<http://www.etikoterapie.com/index.php?show=etikoterapie>
<http://www.etikoterapie.com/index.php?show=uvod>
<http://www.etikoterapie.com/index.php?show=etikoterapie>
<http://www.etikoterapie-kalvinska.cz/>
<http://www.etikoterapie-kalvinska.cz/>
<http://www.etikoterapiecindler.cz/>
<http://www.etikoterapiecindler.cz/vztahy.php>
<http://www.volny.cz/hoffmanova/etikoterapie.html>
<http://www.volny.cz/hoffmanova/akce.html>
<http://www.volny.cz/hoffmanova/kde.html>
<http://www.metamorfoza.szm.com/>
<http://www.cestykesvetlu.cz/>
<http://www.ezotera.cz/>
<http://www.e-stranka.cz/regenerace/2002/05/etikoterapie.htm>

¹⁷Jan 9, 2.

¹⁸Gnóze – náboženský systém, který čerpal z předkřesťanských náboženství a rozvinul se v zápase s křesťanstvím. Srov. Vojtíšek, V.: Encyklopedie náboženských směrů, s. 141

¹⁹Vojtíšek, V.: *Encyklopedie náboženských směrů*, s. 141.

²⁰<http://www.volny.cz/hoffmanova/etikoterapie.html>, přejít na <http://www.volny.cz/hoffmanova/akce.html>, přejít na <http://www.volny.cz/hoffmanova/kde.html> a odtud na <http://www.metamorfoza.szm.com/> nebo <http://www.cestykesvetlu.cz/> nebo <http://www.ezotera.cz/>

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Antley-Bixlerův syndrom nebo POR deficiencie?

¹Tomková M., ²Marohnic C. C., ¹Baxová A., ¹Martásek P.

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

²Department of Biochemistry, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA

SOUHRN

Antley-Bixlerův syndrom (ABS) je vzácné kongenitální onemocnění charakterizované četnými kranio-faciálními, skeletálními a v některých případech i urogenitálními abnormalitami vyplývajícími z porušené steroidogeneze. Donedávna jedinou známou genetickou příčinou u sporadických případů ABS byly dominantní mutace v genu pro receptor pro fibroblastový růstový faktor 2 (FGFR2). Současný výzkum však velmi překvapivě odhalil, že za projevy Antley-Bixlerova syndromu spojeného s poruchami steroidogeneze a urogenitálními anomáliemi stojí mutace v genu POR kódujícím enzym NADPH-cytochrom P450 oxidoreduktázu (CYPOR). CYPOR je flavoprotein, obsahuje dva flaviny, flavin adenin dinukleotid (FAD) a flavin mononukleotid (FMN) a také sekvenci pro vazbu NADPH. Enzym je monomer organizován do čtyř domén. Sekvence 25 aminokyselin v N-terminální části proteinu zodpovídá za mikrozomální lokalizaci proteinu. CYPOR je hlavním elektronovým dárcem pro mikrozomálně lokalizované cytochromy P450, které se účastní metabolismu xenobiotik a biosyntézy steroidních hormonů. Mutace v genu POR vedou k zdánlivě insuficienci některých P450 enzymů. Asociace CYPOR s ABS odhalila nové skutečnosti ohledně tohoto onemocnění. Dle současných výsledků se zdá, že pacienti se skeletálními anomáliemi charakteristickými pro ABS, kteří však nesou mutaci v genu POR a mají porušenou steroidogenezi, představují nové onemocnění, POR deficienci.

Klíčová slova: Antley-Bixlerův syndrom, POR deficiencie, NADPH-cytochrom P450 oxidoreduktáza, poruchy steroidogeneze.

SUMMARY

Tomková M., Marohnic C. C., Baxová A., Martásek P.: Antley-Bixler syndrome or POR deficiency?

Antley-Bixler syndrome (ABS) is a rare congenital disorder characterized by numerous craniofacial, skeletal and, in some cases, urogenital abnormalities resulting from disordered steroidogenesis. Known genetic causes in sporadic cases of ABS include dominant mutations in the fibroblast growth factor 2 receptor gene (FGFR2). Recent research shows surprisingly that symptoms of Antley-Bixler syndrome, combined with disordered steroidogenesis and urogenital anomalies, are caused by mutations in the POR gene that encodes NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase (CYPOR). CYPOR is a four domain-containing monomeric flavoprotein that contains two flavins, flavin adenine dinucleotide (FAD) and flavin mononucleotide (FMN), a binding site for NADPH, and the N-terminal sequence of 25 amino acids which determines the microsomal localization of the protein. CYPOR is the electron donor to microsomally localized cytochromes P450 that participate in xenobiotic metabolism and steroidogenesis. Mutations in the POR gene lead to apparent diminished activity of some P450 enzymes. Association of CYPOR with ABS discloses new facts about this disease and recent research shows that patients with ABS-like skeletal anomalies, but with mutations in the POR gene and disordered steroidogenesis, represent a new disorder called POR deficiency.

Key words: Antley-Bixler syndrome, POR deficiency, NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase, disordered steroidogenesis.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 261–265.

KLINICKÉ PROJEVY ANTLEY-BIXLEROVA SYNDROMU

Antley-Bixlerův syndrom (ABS, OMIM 207410) je vzácně se vyskytující, zato však velmi závažné onemocnění, charakterizované početnými kraniofaciálními, skeletálními a urogenitálními abnormalitami. První případ Antley-Bixlerova syndromu byl popsán v roce 1975 (1). K jeho nejběžnějším fenotypovým projevům patří brachycefalie, hypoplazie středního obličeje, kraniosynostózy, radiohumerální synostózy, ohýbání stehenních kostí a spontánní zlomeniny dlouhých kostí. Tyto malformace se objevují u většiny dosud popsaných případů (do dnešního dne je jich kolem 70). Mezi další projevy, kterými se syndrom může vyznačovat, patří zúžení či dokonce neprůchodnost choán, ztráta sluchu, ageneze ledvin, proptóza, arachnodaktylie, srdeční malformace a u části případů také poruchy steroidogeneze a obojaké pohlavní orgány. Pacienti se většinou dožívají nízkého věku, i když v posledních letech bylo popsáno více postižených jedinců, kteří se dožili dospělosti a mají dobré vyhlídky do dalšího života (2–4). Časná smrt byla zaznamenána přibližně u poloviny známých případů, přičemž hlavní příčinou bylo selhání respiračního systému (5). Rozvoj intelektuálních schopností postižených jedinců je pravděpodobně úzce spjat se dvěma faktory – kraniosynostózy a obstrukce horních dýchacích cest (6). Zdá se, že časná a efektivní zvládnutí těchto komplikací představuje nezbytný předpoklad pro zdravý duševní vývoj pacienta.

ETIOLOGIE ANTLEY-BIXLEROVA SYNDROMU

V současné době se původ ABS vysvětluje genetickou heterogenitou. Na počátku se předpokládal autozomálně recesivní typ dědičnosti. Tyto úvahy vycházely ze tří případů, ve kterých byl ABS zjištěn u sourozenců (7–9), a z případů, ve kterých se postižené dítě narodilo z příbuzenského manželského svazku (10, 11). Zbývající popsané případy se vyskytovaly sporadicky, proto se hledaly jiné možné příčiny vzniku onemocnění.

V roce 1998 Chun et al. (12) publikoval práci, ve které dítě s anomáliemi charakteristickými pro ABS neslo *de novo* mutaci v heterogenním stavu v genu pro receptor pro fibroblastový růstový faktor 2 (FGFR2). Autoři navrhli autozomálně dominantní typ dědičnosti s možným gonadálním mozaicismem. Ačkoli se objevily námitky, že pacient popsaný Chunem možná nereprezentuje pacienta s ABS (13, 14), asociace kraniosynostózy a kloubní ankylózy s dominantní mutací v FGFR2 byla potvrzena (15).

Dalším záchytným bodem při poznávání etiologie ABS bylo zjištění, že se fenotyp podobný ABS vyskytuje u potomků žen, kterým byly v raných stádiích těhotenství podávány vysoké dávky flukonazolu (16–18). Flukonazol je antimykotikum, které inhibuje biosyntézu ergosterolu v buněčných stěnách plísni. Jeho mechanismus účinku spočívá v tom, že prostřednictvím inhibice enzymu lanosterol-14-alfa-demetylázy (CYP51A1) zabraňuje demethylaci lanosterolu, důsledkem čehož je deplece ergosterolu v buněčných stěnách. V savčích buňkách hraje enzym CYP51A1 významnou roli při syntéze cholesterolu. V následujících studiích se

sice nepotvrdil teratogenní účinek flukonazolu (19), ale tato diskuze a také abnormální růst pohlavních orgánů některých pacientů s ABS přiměly vědce ke studiu metabolismu steroidů u postižených jedinců.

Průlom v pochopení etiologie ABS představovala práce Reardona et al. (20), v níž referoval o abnormálních steroidních profilech u 7 ze 16 pacientů s ABS, přičemž u jednoho z nich byla zjištěna mutace v FGFR2. Poruchy metabolismu steroidů byly mírného až průměrného charakteru a u pěti žen z této skupiny se zjistily anomálie ve vývoji pohlavních orgánů. Pozorované odchylky v steroidogenezi naznačovaly insuficienci enzymu 21-hydroxylázy (CYP21A2), ale DNA analýza u žádného ze zkoumaných pacientů neodhalila mutaci v genu pro CYP21A2. V této práci bylo poprvé upozorněno na fakt, že by jednotlivé případy ABS mohly být výsledkem mutací dvou různých genů, konkrétně genu pro FGFR2 a nějakého genu způsobujícího defekty v syntéze steroidů. Následovaly další práce o odchylkách v biosyntéze steroidních hormonů (2, 21). Po vyloučení mutací v genech kódujících enzymy, které u sledovaných pacientů prokazovaly nedostatečnou aktivitu (lanosterol-14-alfa-demetyláza, 17-alfa-hydroxyláza, 21-hydroxyláza) (2, 20, 21), byly jako příčina ABS rozpoznány mutace v genu POR kódujícím enzym NADPH-cytochrom P450 oxidoreduktázu (CYPOR) (22–24). CYPOR je hlavní elektronový dárce všech zmíněných enzymů.

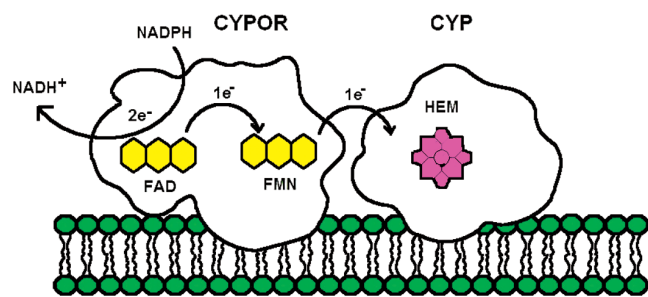
Millerova skupina (22) zjistila u čtyř nepříbuzných pacientů s narušenou steroidogenezi 6 alelických variant genu POR (R457H, V492E, A287P, C569Y, V608F a varianta ve splicingu 6. intronu vedoucí k předčasnému vzniku stop kodonu). Tři z nich byli popsáni jako ABS pacienti a u žádného nebyla prokázána mutace v genu pro FGFR2. Arlt et al. (25) objevili jinou mutaci v genu POR (Y181D) tím, že analyzovali tento gen u pacientů s kongenitální adrenální hyperplazií. Několik nových mutací bylo popsáno u japonských pacientů. Ty zahrnovaly inserce (I444fsX449, L565fsX574) (23), dále delecí (L612_W620delinsR), tichou mutaci (G5G) a missense mutaci (Y578C) (3). U všech popsaných pacientů byla do různé míry porušena steroidogeneze. Oba Adachiho pacienti (23) byli složení heterozygoti v genu POR a nenesli mutaci v genu pro FGFR2. Fukami et al. (3) zjistil u devíti z deseti pacientů homozygotní či složený heterozygotní stav pro pět typů mutací genu POR. Jeden pacient nesl mutaci jen na jedné alele. Analýza genu FGFR2 nebyla provedena. Další 11 missense mutací (A115V, T142A, Q153R, M263V, Y459H, A503V, G539R, L565P, R616X, V631I a F646del) bylo zjištěno ve studii, při které bylo analyzováno 32 pacientů s ABS. Cílem studie bylo zjištění distribuce mutací POR a FGFR2 (24). Sekvence exonů POR a FGFR2 ukázala kompletní genetickou segregaci mutací POR a FGFR2. Patnáct pacientů neslo mutace v genu POR na obou alelách, čtyři na jedné alele, deset neslo mutace na jedné alele v genech FGFR2/3 a u tří pacientů nebyla nalezena žádná mutace. Tímto zjištěním Huang et al. jasně potvrdili dvojí původ ABS a značný podíl mutací v genu POR na jeho vzniku. Naposledy popsal tři nové POR mutace (Q201X, A462_S463insIA a E580Q) Homma et al. (26).

V únoru tohoto roku vstoupil do hry ještě jeden protein, který může hrát důležitou roli v etiologii ABS. Hughes et al. (27) referoval o mikrozomálně lokalizovaném hemoproteinu PGRMC1, který se váže na některé členy rodiny

cytochromu P450 a pozitivně moduluje jejich funkci. PGRMC1 je v pořadí jen třetím známým proteinem (kromě CYPOR a cytochromu b5), který se váže na cytochromy P450.

NADPH-CYTOCHROM P450 OXIDOREDUKTÁZA

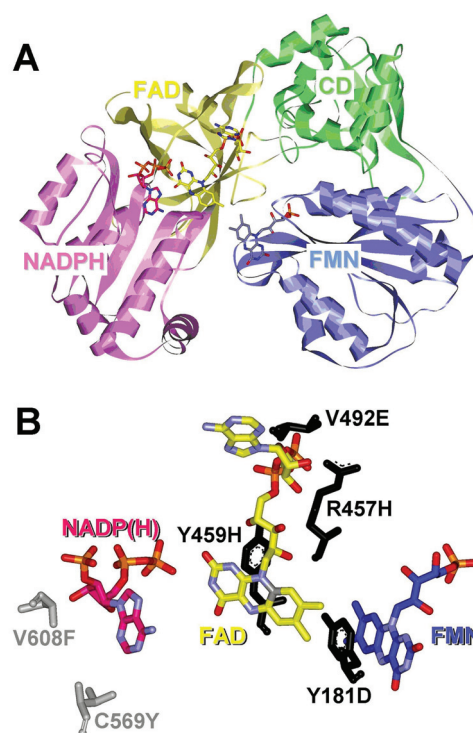
Enzym NADPH-cytochrom P450 oxidoreduktáza je membránově vázaný flavoprotein obsahující dva flaviny, flavin adenin dinukeotid (FAD) a flavin mononukleotid (FMN). Hlavní funkcí CYPOR je poskytovat redukující ekvivalent z NADPH všem členům mikrozomálních cytochromů P450 (obr. 1) a současně i řadě dalších akceptorů, jakými jsou například mikrozomálně lokalizovaný enzym hemové degradace, hem oxygenáza (28), elongáza mastných kyselin (29),



Obr. 1. Diagram elektronového transportu z NADPH-cytochrom P450 oxidoreduktáza na mikrozomální cytochromy P450

skvalenová epoxidáza (30) nebo cytochrom b5 (31). Interakce s mikrozomálními cytochromy se CYPOR účastní oxidativního metabolismu xenobiotik, léčiv a steroidů – a jinými biochemickými cestami, také metabolismu prostaglandinů a mastných kyselin.

Enzym NADPH-cytochrom P450 oxidoreduktáza byl poprvé izolován a purifikován z jaterních buněk Horeckerem v roce 1950 (32). Tyto počáteční studie nedovolovaly lokalizovat enzym do žádné subcelulární organely. V roce 1956 objevili Strittmatter a Velick (33) při studiu aktivit NADH samostatnou mikrozomální frakci, která katalyzovala redukcí cytochromu c dvacetinásobně rychleji s NADPH než s NADH. To dle jejich návrhu mohlo být díky aktivitě enzymu popsaného Horeckerem. Mikrozomální lokalizace CYPOR byla potvrzena ve studii Williamse a Kamina (34) a současně Phillipse a Langdona (35). Další důležitou událost v historii studia CYPOR představovalo zjištění, že enzym je flavoprotein obsahující jak FAD, tak FMN (35) a nejen FAD, identifikovaný již na samém počátku při izolaci enzymu. Lidskou a myší CYPOR poprvé sekvenoval Shephard et al. (37). Použitím Southern blot analýzy zjistili, že CYPOR je kódována jediným genem lokalizovaným na dlouhém raménku 7. chromozómu a pomocí *in situ* hybridizace upřesnili lokalizaci na 7q11.23. Gen pro CYPOR obsahuje 15 exonů. A nakonec, nedávno popsaná krystalová struktura CYPOR (38) ukázala, že enzym je monomer a je organizován do čtyř domén (obr. 2A). Sekvence 25 aminokyselin v N-terminální části proteinu je zodpovědná za mikrozomální lokalizaci proteinu a jeho vazbu na membránu.



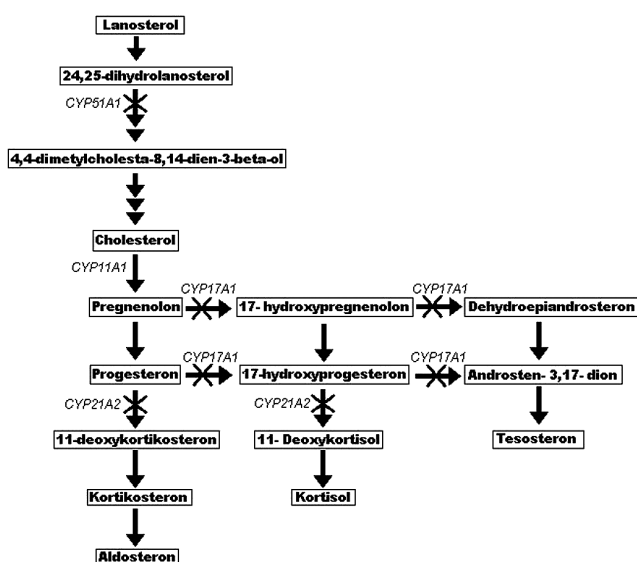
Obr. 2. Struktura krysí NADPH-cytochrom P450 oxidoreduktázy vykazující 95% sekvenční identitu s lidskou CYPOR

Panel A – stuhlý diagram terciární struktury CYPOR s vyznačeným N a C koncem. FMN-vážíci doména je označena modře, spojující doména je označena zeleně, FAD-vážíci doména je označena žlutě a NADPH-vážíci doména je označena růžově. Panel B – polymorfizmy nacházející se v blízkosti FMN, FAD a NADPH jsou znázorněny v pevné konfiguraci. Varianty 1 až 4 (černě) korelují s těžkými mutacemi způsobujícími ABS, zatímco 5–6 (sivě) korelují s lehkými mutacemi vedoucími ke poruše v steroidogenezi (22, 25)

Fenotypové projevy různých mutací genu POR mají rozmanitý charakter. Bylo prokázáno, že pro embryo myši je nefunkční gen POR letální (39). Popsané mutace u pacientů s ABS jsou pravděpodobně mírnější povahy a zajišťují zbytkové aktivity CYPOR.

Porucha ve funkci NADPH-cytochrom P450 oxidoreduktázy vede ke zdánlivé deficienci CYPOR dependentních enzymů, CYP17A1 (17-alfa-hydroxyláza a 17,20-lyáza), CYP21A1 (21-hydroxyláza) a CYP51A1 (lanosterol-14-alfa-demetyláza). V nedávné práci Marohnic et al. prokázali, že některé mutace v POR snižují její afinitu k nezbytnému kofaktoru FAD (40). Je tedy porušen vztah koenzym – kofaktor a CYPOR tak nemůže poskytovat redukující ekvivalent svým akceptorům. Cytochromy P450 nemohou plnit svou funkci a jeví se jako deficientní. Co se týče steroidogeneze, ta je primárně inhibována právě sníženou aktivitou těchto enzymů (obr. 3).

Vliv mutací v genu POR na vznik skeletálních abnormalit není jasný. Dle letálního vlivu POR *-/-* na embryo myši, u které byly pozorovány různé abnormality neurální trubice, srdce a končetin (39), je možné usuzovat, že vážné poškození CYPOR může být zodpovědné za skeletální projevy u některých jedinců s ABS a být příčinou prenatalního úmru



Obr. 3. Schéma steroidogeneze a její poruchy u pacientů s mutací genu POR

tí plodu. Tato teorie byla poprvé vyslovena v práci Flückea et al. (22). Bylo také dokázáno, že u embrya myši s narušenou aktivitou CYPOR dependentního cytochromu metabolizujícího kyselinu retinovou (CYP26A1) dochází k poruchám vaskulogeneze a vývoje hlavy (41). CYP26A1 plní důležitou funkci při metabolismu kyseliny retinové, čímž chrání embryo před možnými teratogenními účinky této kyseliny. V současnosti se bádání zaměřuje také na studium metabolismu cholesterolu, protože je zřejmé, že některé nemoci s porušenou biosyntézou cholesterolu zahrnují i skeletální deformace (42). Tvorba cholesterolu je závislá na dvou CYPOR dependentních enzymech, CYP51A1 a skvalenové epoxidáze. Předpokládá se, že vznik anomálií bude mít souvislost hlavně se sníženou aktivitou CYP51A1 (43), ale základní mechanismus jejich vzniku musí být ještě objasněn.

ZÁVĚR

Je důležité si uvědomit, že klinický obraz pacientů s mutacemi v genu POR je velmi variabilní. Předpokládá se, že mutace v genu POR jsou běžnější, než je relativně nízká incidence ABS. Mírnější mutace mohou vést pouze k poruchám steroidogeneze, zvýšené senzitivitě na toxiny a léčiva (22) nebo k lehčím projevům syndromu. Výskyt mírnějších forem ABS potvrzují i některé studie (4). Většina popsanych POR missens mutací se nachází v oblastech důležitých pro vazbu kofaktorů NADPH, FAD a FMN a ve funkčně důležitých místech (obr. 2B), zatímco zdánlivé polymorfizmy se nacházejí v méně strukturálně významných oblastech (24, 25). Různé mutace genu POR ovlivňují aktivitu mikrozomálních P450 jiným způsobem a vedou k odlišným fenotypovým projevům, proto jsou nesmírně důležité studie, které by objasnily korelaci mezi variacemi v genu POR a fenotypem pacientů. Nové poznatky o etiologii ABS vedly k tomu, že v současnosti je už tendence užívat termín ABS jen pro pacienty se skeletálními deformacemi bez poruchy steroidogeneze a bez genitálních anomálií. Pro případ, kdy se u pa-

cientů kromě skeletálních a kraniofaciálních malformací vyskytují i poruchy steroidogeneze a růstu genitálií a také mutace v genu POR, se již užívá nový název – POR deficiencie (24, 26, 44). Jak je vidět, lepší pochopení biologické a genetické podstaty onemocnění, vlivu různých polymorfismů v genu POR na fenotyp postižených a jejich frekvence v populaci vyžaduje další studium.

Zkratky

ABS	– Antley-Bixlerův syndrom
CYP17A1	– 17-alfa-hydroxyláza
CYP21A2	– 21-hydroxyláza
CYP26A1	– cytochrom P450 metabolizující kyselinu retinovou
CYP51A1	– lanosterol-14-alfa-demetyláza
CYPOR	– NADPH-cytochrom P450 oxidoreduktáza
FAD	– flavin adenin dinukleotid
FGFR2	– receptor pro fibroblastový růstový faktor 2
FMN	– flavin mononukleotid
POR	– gen pro NADPH-cytochrom P450 oxidoreduktázu

LITERATURA

1. **Antley, R. M., Bixler, D.:** Trapezoidocephaly, midface hypoplasia and cartilage abnormalities with multiple synostoses and skeletal fractures. *Birth Defects Orig. Art. Ser.*, 1975, 11, s. 397–401.
2. **Adachi, M., Asakura, Y., Tachibana, K., Shackleton, C.:** Abnormal steroidogenesis in three patients with Antley-Bixler syndrome: apparent decreased activity of 17alpha-hydroxylase, 17,20-lyase and 21-hydroxylase. *Pediatr. Int.*, 2004, 46, s. 583–589.
3. **Fukami, M., Horikawa, R., Nagai, T. et al.:** Cytochrome P450 Oxidoreductase Gene Mutations and Antley-Bixler Syndrome with Abnormal Genitalia and/or Impaired Steroidogenesis: Molecular and Clinical Studies in 10 Patients. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 2005, 90, s. 414–426.
4. **Williamson, L., Arlt, W., Shackleton, C. et al.:** Linking Antley-Bixler syndrome and congenital adrenal hyperplasia: a novel case of P450 oxidoreductase deficiency. *Am. J. Med. Genet.*, 2006, 140A, s. 1797–1803.
5. **Hassell, S., Butler, M. G.:** Antley-Bixler syndrome: report of a patient and review of literature. *Clin. Genet.*, 1994, 46, s. 372–376.
6. **Bottero, L., Cinalli, G., Labruno, P. et al.:** Antley-Bixler syndrome: Description of two new cases and a review of the literature. *Childs. Nerv. Syst.*, 1997, 13, s. 275–281.
7. **Schinzel, A., Savoldelli, G., Briner, J. et al.:** Antley-Bixler syndrome in sisters: a term newborn and a prenatally diagnosed fetus. *Am. J. Med. Genet.*, 1983, 14, s. 139–147.
8. **LeHeup, B. P., Masutti, J. P., Droulle, P., Tisserand, J.:** The Antley-Bixler syndrome: report of two familial cases with severe renal and anal anomalies. *Europ. J. Pediatr.*, 1995, 154, s. 130–133.
9. **Suzuki, K., Kanda, Y., Sugiyama, K. et al.:** Antley-Bixler syndrome in a sister and brother. *Jpn. J. Hum. Genet.*, 1987, 32, s. 247–252.
10. **Yasui, Y., Yamaguchi, A., Itoh, Y. et al.:** The first case of the Antley-Bixler syndrome with consanguinity in Japan. *Jpn. J. Hum. Genet.*, 1983, 28, s. 215–220.
11. **Feigin, E., Udassin, R., Seror, D. et al.:** Antley-Bixler syndrome and esophageal atresia in a patient with trisomy 21. *Clin. Genet.*, 1995, 47, s. 53–55.

12. **Chun, K., Siegel-Bartelt, J., Chitayat, D. et al.:** FGFR2 mutation associated with clinical manifestations consistent with Antley-Bixler syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 1998, 77, s. 219–224.
13. **Gorlin, R. J.:** Patient described by Chun et al. may not present Antley-Bixler syndrome. (Letter). *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 83, s. 64.
14. **Gripp, K. W., Zackai, E. H., Cohen, M. M., Jr.:** Not Antley-Bixler syndrome. (Letter). *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 83, s. 65–66.
15. **Tsai, F. J., Wu, J. Y., Yang, C. F., Tsai, C. H.:** Further evidence that fibroblast growth factor receptor 2 mutations cause Antley-Bixler syndrome. *Acta Paediatr.*, 2001, 90, s. 595–597.
16. **Lee, B. E., Feinberg, M., Abraham J. J., Murthy, A. R.:** Congenital malformation in an infant born to a woman treated with fluconazole. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1992, 11, s. 1062–1064.
17. **Pursley, T. J., Blomquist, I. K., Abraham, J. et al.:** Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 22, s. 336–340.
18. **Aleck, K. A., Bartley, D. L.:** Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am. J. Med. Genet.*, 1997, 72, s. 253–256.
19. **Jick, S. S.:** Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy*, 1999, 19, s. 221–222.
20. **Reardon, W., Smith, A., Honour, J. W. et al.:** Evidence for digenic inheritance in some cases of Antley-Bixler syndrome? *J. Med. Genet.*, 2000, 37, s. 26–32.
21. **Kelley, R. I., Kratz, L. E., Glaser, R. L. et al.:** Abnormal sterol metabolism in a patient with Antley-Bixler syndrome and ambiguous genitalia. *Am. J. Med. Genet.*, 2002, 110, s. 95–102.
22. **Flück, C. E., Tajima, T., Pandey, A. V. et al.:** Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat. Genet.*, 2004, 36, s. 228–230.
23. **Adachi, M., Tachibana, K., Asakura, Y. et al.:** Compound heterozygous mutations of cytochrome P450 oxidoreductase gene (POR) in two patients with Antley-Bixler syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*, 2004b, 128A, s. 333–339.
24. **Huang, N., Pandey, A. V., Agrawal, V. et al.:** Diversity and function of mutations in p450 oxidoreductase in patients with Antley-Bixler syndrome and disordered steroidogenesis. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, 76, s. 729–749.
25. **Arlt, W., Walker, E. A., Draper, N. et al.:** Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet*, 2004, 363, s. 2128–2135.
26. **Homma, K., Hasegawa, T., Nagai, T. et al.:** Urine Steroid Hormone Profile Analysis in Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency: Implication for the Backdoor Pathway to Dihydrotestosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, s. 2643–2649.
27. **Hughes, A. L., Powell, D. W., Bard, M. et al.:** Dap1/PGRMC1 binds and regulates cytochrome P450 enzymes. *Cell. Metab.*, 2007, 5, s. 143–149.
28. **Schacter, B. A., Nelson, E. B., Marver, H. S., Masters, B. S.:** Immunochemical evidence for an association of heme oxygenase with the microsomal electron transport system. *J. Biol. Chem.*, 1972, 247, s. 3601–3607.
29. **Ilan, Z., Ilan, R., Cinti, D. L.:** Evidence for a new physiological role of hepatic NADPH:ferricytochrome (P-450) oxidoreductase. Direct electron input to the microsomal fatty acid chain elongation system. *J. Biol. Chem.*, 1981, 256, s. 10066–10072.
30. **Ono, T., Bloch, K.:** Solubilization and partial characterization of rat liver squalene epoxidase. *J. Biol. Chem.*, 1975, 250, s. 1571–1579.
31. **Enoch, H. G., Strittmatter, P.:** Cytochrome b5 reduction by NADPH-cytochrome P-450 reductase. *J. Biol. Chem.*, 1979, 254, s. 8976–8981.
32. **Horecker, B. L.:** Triphosphopyridine nucleotide-cytochrome c reductase in liver. *J. Biol. Chem.*, 1950, 183, s. 593–605.
33. **Strittmatter, P., Velick, S. F.:** The isolation and properties of microsomal cytochrome. *J. Biol. Chem.*, 1956, 221, s. 253–264.
34. **Williams, C. J., Kamin, H.:** Microsomal triphosphopyridine nucleotide-cytochrome c reductase of liver. *J. Biol. Chem.*, 1962, 237, s. 587–595.
35. **Phillips, A. H., Langdon, R. G.:** Hepatic triphosphopyridine nucleotide-cytochrome c reductase: isolation, characterization, and kinetic studies. *J. Biol. Chem.*, 1962, 237, s. 2652–2660.
36. **Iyanagi, T., Mason, H. S.:** Some properties of hepatic reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-cytochrome c reductase. *Biochemistry*, 1973, 12, s. 2297–2308.
37. **Shephard, E.A., Phillips, I. R., Santisteban, I. et al.:** Isolation of a human cytochrome P-450 reductase cDNA clone and localization of the corresponding gene to chromosome 7q11.2. *Ann. Hum. Genet.*, 1989, 53, s. 291–301.
38. **Wang, M., Roberts, D. L., Paschke, R. et al.:** Three-dimensional structure of NADPH-cytochrome P450 reductase: prototype for FMN- and FAD-containing enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1997, 94, s. 8411–8416.
39. **Shen, A. L., O'Leary, K. A., Kasper, C. B.:** Association of multiple developmental defects and embryonic lethality with loss of microsomal NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, s. 6536–6541.
40. **Marohnic, C. C., Panda, S. P., Martásek, P., Masters, B. S.:** Diminished FAD binding in the Y459H & V492E Antley-Bixler syndrome mutants of human cytochrome P450 reductase. *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, s. 35975–35982.
41. **Ribes, V., Fraulob, V., Petkovich, M., Dolle, P.:** The oxidizing enzyme CYP26A1 tightly regulates the availability of retinoic acid in the gastrulating mouse embryo to ensure proper head development and vasculogenesis. *Dev. Dyn.*, 2007, 236, s. 644–653.
42. **Herman, G. E.:** Disorders of cholesterol biosynthesis: prototypic metabolic malformation syndromes. *Hum. Mol. Genet.*, 2003, 12, s. R75–R88.
43. **Debeljak, N., Fink, M., Rozman, D.:** Many facets of mammalian lanosterol 14 α -demethylase from the evolutionarily conserved cytochrome P450 family CYP51. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2003, 409, s. 159–171.
44. **Miller, W. L., Huang, N., Pandey, A. V. et al.:** P450 oxidoreductase deficiency: a new disorder of steroidogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005, 1061, s. 100–108.

Práce vznikla díky podpoře grantů GA UK 252000100007 a VZ 64165.

PŮVODNÍ PRÁCE

Jednonukleotidová substituce c.645+32C>T v genu APC je nepatogenním polymorfismem s výskytem přibližně u 16 % české populace

^{1,2}Plevová P., ³Drobčinská L., ⁴Štekrová J., ¹Šilhánová E.

¹Oddělení lékařské genetiky FN, Ostrava

²Ústav patologie & Laboratoř molekulární patologie LF UP, Olomouc

³Zdravotně sociální fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

⁴Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Familiární adenomatózní polypóza je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované predispozicí ke vzniku polypů v tlustém střevě a v rektu a ke kolorektálnímu karcinomu. Příčinou onemocnění jsou zárodečné mutace v genu APC. Cílem studie bylo stanovit frekvenci jednonukleotidové substituce c.645+32C>T v intronu 5 genu APC u pacientů s mnohočetnou střevní polypózou a v obecné populaci a pokusit se objasnit, zda je tato substituce nepatogenním polymorfismem (tj. populační variantou) nebo onemocnění způsobující mutací.

Metody a výsledky. Frekvence substituce c.645+32C>T v genu APC byla studována v souboru 170 pacientů s fenotypem familiární adenomatózní polypózy nebo její atenuované formy metodou denaturační gradientové gelové elektroforézy a přímou sekvenací. Dále byla frekvence této substituce vyšetřena u souboru 200 neonkologických pacientů pomocí metody alelické specifické polymerázové řetězové reakce. Substituce c.645+32C>T byla zjištěna u 27 ze 170 pacientů s mnohočetnou střevní polypózou (tj. 15,9 %) a dále u 32 z 200 pacientů v kontrolní skupině (tj. 16 %). Rozdíl ve výskytu substituce mezi pacienty s polypózou a kontrolní skupinou nebyl statisticky významný ($p = 0,979$; test chí-kvadrát).

Závěry. Jednonukleotidová substituce c.645+32C>T v intronu 5 genu APC je nepatogenním polymorfismem, tedy populační variantou, která se vyskytuje přibližně u 16 % české populace.

Klíčová slova: familiární adenomatózní polypóza, gen APC, mutace, polymorfismus.

ABSTRACT

Plevová P., Drobčinská L., Štekrová J., Šilhánová E.: Single Nucleotide c.645+32C>T Substitution in the APC Gene is a Non-pathogenic Polymorphism Appearing in about 16% of the Czech Population

Background. Familial adenomatous polyposis is an autosomal dominant disease characterised by predisposition to colon polyposis and colorectal cancer and caused by germline mutations in the APC gene. The aim of the study was to establish the frequency of c.645+32C>T substitution in intron 5 of the APC gene in patients with multiple colon polyposis and in the general population and to determine if this substitution is a nonpathogenic polymorphism or a pathogenic mutation associated with multiple polyposis coli.

Methods and Results. The frequency of c.645+32C>T substitution in the APC gene was established in 170 patients with the clinical phenotype of familial adenomatous polyposis or its attenuated form using denaturing gradient gel electrophoresis and direct sequencing. We tested a population of 200 non-cancer persons using allelic specific polymerase chain reaction. The c.645+32C>T substitution was detected in 27 of 170 patients with multiple colon polyposis (i.e. 15.9%). The substitution was found in 32 of 200 control persons, i.e. in 16%. The difference between patients with polyposis and the control group was not statistically significant ($p = 0.979$; chí-square test).

Conclusions. Our results suggest that the c.645+32C>T substitution is a non-pathogenic single nucleotide polymorphism appearing in about 16% of the Czech population.

Key words: familial adenomatous polyposis, APC gene, mutation, polymorphism.

Pl.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 266–268.

VÝSLEDKY

Substituce c.645+32C>T byla zjištěna u 27 ze 170 pacientů s familiární adenomatózní polypózou nebo její atenuovanou formou (tj. 15,9 %) a dále u 32 z 200 pacientů v kontrolní skupině (tj. 16 %). Rozdíl ve výskytu substituce mezi pacienty s polypózou a kontrolní skupinou nebyl statisticky významný ($p = 0,979$; test chí-kvadrát).

DISKUZE

Jednonukleotidová substituce c.645+32C>T v intronu 5 genu *APC* je relativně často zachycována u pacientů s familiární adenomatózní polypózou nebo její atenuovanou formou. Její patogenní význam není jasný. Z výsledků naší studie vyplývá, že se tato substituce vyskytuje přibližně u 16 % české populace, tedy se stejnou frekvencí jako u pacientů se střevní polypózou. Vzhledem k prevalenci výskytu familiární adenomatózní polypózy včetně její atenuované formy u 1 na 5000 až 7500 jedinců (1) se tedy v případě této substituce jedná o nepatogenní polymorfismus, tedy populační variantu, jejíž nosičství pro příslušnou osobu nepředstavuje zvýšené riziko střevní polypózy.

Zkratky

APC – z angl. „adenomatous polyposis coli“
 DGGE – denaturační gradientová gelová elektroforéza
 PCR – z angl. „polymerase chain reaction“

LITERATURA

- Štekrová, J., Šulová, M., Zídková, K. et al.: Familiární adenomatózní polypóza – novinky v molekulární diagnostice. *Klin. Onkol.*, 2006, 19 (Suppl.), s. 63–67.
- Olschwang, S., Laurent-Puig, P., Groden, J. et al.: Germ-line mutations in the first 14 exons of the adenomatous polyposis coli (*APC*) gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 1993a, 52, s. 273–279.
- Olschwang, S., Tiret, A., Laurent-Puig, P. et al.: Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of *APC* mutations in adenomatous polyposis coli patients. *Cell*, 1993b, 75, s. 959–968.

Děkujeme RNDr. Janě Zapletalové, Ph.D. za provedení statistické analýzy.

Práce byla podpořena projekty IGA Ministerstva zdravotnictví ČR č. NR/9092-3 a Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR č. MŠM 0021620808.

Nahradí nový lék kortikosteroidy?

Ukazuje se, že topický N-acetyl-S-farnesyl-L-cystein (AFC) dovede inhibovat edém a neutrofilní infiltraci *in vivo* na uchu myšního modelu zánětu. Je také inhibován zánět spojený s alergickou kontaktní dermatitidou. Je zřejmé, že tato inhibice fun-

guje jak na přirozenou imunitu, tak i na imunitu adaptivní. Přitom mechanismus je sice podobný kortikoidům, ale v celé akci se liší, a to především v tom, že akce se soustřeďuje pouze na místo limitované aplikace. Další analoga mají unikátní vlastnosti a jeví se jako velmi nadějná náhražka kortikosteroidů v protizánětlivé terapii a přitom s mnohem menšími vedlejšími účinky.

Literatura:

Gordon, J. S. et al.: Topical N-acetyl-S-Farnesyl-L-cystein inhibits mouse skin inflammation, and unlike Dexamethazon its effects are restricted to the application site. *J. invest. Dermatol.*, 2008, 128, s. 643–654.

PŮVODNÍ PRÁCE

Poruchy chování u sedmiletých dětí – výsledky studie ELSPAC

1. Komorbidita

¹Kukla L., ²Hrubá D., ³Tyrlík M., ²Matějová H.

¹Výzkumné pracoviště preventivní a sociální pediatrie LF MU, Brno

²Ústav preventivního lékařství LF MU, Brno

³Psychologický ústav FF MU, Brno

ABSTRAKT

Východisko. V posledních dvou desetiletích se zvyšuje zájem odborníků o studium poruch chování (Conduct Disorders – CD), jejich diagnostiky, etiopatogeneze a léčby a také komorbidity, zejména k výskytu hyperkinetického syndromu (Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD). Předmětem sdělení je deskripce výskytu poruch chování a dalších projevů jeho odlišností, zjištěných při vyšetření dětí sledovaných v prospektivní longitudinální studii ELSPAC v 7., resp. 8. roce jejich věku.

Metody a výsledky. U 6100 sedmiletých dětí byly získány údaje charakterizující jejich chování od matek a od ošetřujících lékařů. Ve školním roce, v němž probíhala tato etapa šetření, dosáhlo 2518 dětí věku 8 let a chování, temperament a školní výsledky těchto dětí byly ještě posouzeny učiteli. Děti byly rozděleny do 3 skupin podle absence či přítomnosti znaků, charakterizujících poruchy chování, zjišťované lékařem: „úporné negativistické chování“, „neschopnost soustředění“, „agresivita“ a „nepřiměřenost reakcí“. Přítomnost dvou těchto znaků byla zjištěna u 3 %, všech čtyř znaků u dalších 1,4 % dětí. Rodiče i učitelé častěji uváděli u dětí s poruchami chování různé symptomy hyperaktivity.

Závěry. U téměř 5 % dětí kohorty ELSPAC byly v 7 letech jejich věku diagnostikovány symptomy, které odpovídají kritériím poruch chování (Conduct Disorders) a hyperkinetickému syndromu s poruchou koncentrace pozornosti (Attention Deficit Hyperactivity Disorder). V souladu s obdobnými studii byly častou komorbiditou poruchy spánku, psychomotorického vývoje a změny laterality. Kognitivní schopnosti hodnocené matkami a také učiteli podle výsledků školní práce byly častěji zhoršené u dětí s poruchami chování. Častěji se u těchto dětí vyskytly různé údaje svědčící o jejich horší sociální přizpůsobivosti, která výrazně narušovala proces vyučování.

Klíčová slova: poruchy chování, psychomotorický vývoj, ELSPAC, sedmileté děti, komorbidita.

ABSTRACT

Kukla L., Hrubá D., Tyrlík M., Matějová H.: Conduct Disorders in Seven-year-old Children – Results of ELSPAC Study – 1. Co-morbidity

Background. The interest of experts in conduct disorders (CD) research is growing during the last two decades. The research areas include the diagnostics, etiopathogenesis and treatment and also the comorbidity, especially with the hyperkinetic syndrome incidence (Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD). This paper intends to describe the conduct disorder occurrence and its other manifestations of divergence found during the investigation of children followed in the prospective longitudinal study ELSPAC in seven, respectively eight years of their age.

Methods and Results. Data of 6100 seven-year-old children characterizing their behaviour was collected from mothers and attending physicians. In the school year during which this investigation phase took place 2518 of the children reached eight years of age and their behaviour, temperament and school results were also evaluated by their teachers. The children were divided into three groups according to the presence or absence of the symptoms, which characterize conduct disorders (found by physicians): „stubborn negativistic behaviour“, „inability to pay attention“, „aggressiveness“ and „inadequacy of reactions“. The presence of two of these symptoms was found in 3%, presence of all four symptoms in additional 1.4% of children. Parents and teachers more often indicated various symptoms of hyperactivity in children with conduct disorders.

Conclusions. In almost 5% of the ELSPAC cohort children in seven years of their age those symptoms were diagnosed, which match the Conduct Disorder criteria and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) criteria. In agreement with similar studies these frequent comorbidities were found: sleep disorders, psychomotor development disorders and laterality

changes. The cognitive abilities evaluated by mothers and also teachers based on schoolwork results were more often worsened in children with conduct disorders. Various data indicating their worse social adaptability (which significantly disturbed the class) occurred more frequently in these children.

Key words: conduct disorders, psychomotor development, ELSPAC, seven-year-old children, co-morbidity. *Ku.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 269–277.

V posledních dvou desetiletích se zvyšuje zájem odborníků o studium poruch chování (Conduct Disorders – CD), jejich diagnostiky, etiopatogeneze a léčby, a také komorbidity, zejména k výskytu hyperkinetického syndromu (Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD). V longitudinálních sledováních se zkoumá, zda poruchy chování v dětství mohou být faktorem predisponujícím k obdobným poruchám v dospělosti, abúzu návykových látek, eventuálně výskytu delikvence a kriminality, nebo sebepoškození a sebevražd.

Studium této problematiky naráží na metodologické problémy diagnostiky, kdy je důležité stanovit míru, za jejímž rámcem je chování dětí označeno už za odlišné či abnormální a může být rizikovým faktorem pro syndrom rizikového chování adolescentů a dospělých (1). V počátcích výzkumu poruch chování byly shromažďovány údaje rodičů o častých a intenzivních projevech negativních afektů, zahrnovaných pod pojem „nedostatek sebeovládání“ (Lack of Control) (1). V současnosti se odlišuje reakce na závažný stres a poruchy přizpůsobení (dg. F 43) a poruchy chování (dg. F 91 a F 92) (2). Poruchy přizpůsobivosti pokládáme za maladaptivní syndrom, při kterém se dlouhodobě fixují reakce a stavy, které se u normálních lidí vyskytují jen jako krátkodobé a bezprostřední reakce. Poruchy chování označují opakující se až trvalý výskyt disociálního, agresivního a vzdorovitěho chování, které porušuje sociální očekávání přiměřené věku dítěte či dospívajícího (3). Nízká úroveň sebekontroly a poruchy chování jsou rovněž jedním z atributů hyperkinetické poruchy; k tomuto onemocnění patří ještě nápadně zhoršená koncentrace pozornosti, zejména dlouhodobé, a hyperaktivita (4).

Prospektivní Evropská longitudinální studie těhotenství a dětství (ELSPAC), byla iniciována začátkem 90. let minulého století výzkumným týmem odborníků z Bristolu, Athén a Moskvy a záměr byl podporován Světovou zdravotnickou organizací. Do studie se přihlásila řada evropských zemí, v současnosti ji řeší 6 zemí – Velká Británie, ostrov Man, Česká republika, Slovensko, Rusko a Ukrajina. Česká republika je zapojena kohortou rodičů a dětí z Brna a Znojma podchycených v letech 1990–1991 v období 18. až 20. týdne těhotenství. Tým odborníků řídicího střediska připravuje pro každou etapu vyšetření jednotlivé dotazníky a vyšetřovací protokoly, které jsou pro všechny zapojené země povinné a mimoto může každá země vložit další otázky či celé oddíly, které by byly zaměřeny na podchycení národních specifik. Dotazníky zahrnují široký okruh anamnestických údajů o obou biologických rodičích (rodinná a osobní zdravotní anamnéza, životní podmínky a způsob života v dětství, před otěhotněním a v průběhu těhotenství i po narození dítěte), údaje o dítěti, které vyplňuje matka, ošetřující lékař, později učitel, a detailnější vyšetření náhodně vybraného souboru ze sledované kohorty, realizované podle jednotného protokolu řešitelským výzkumným týmem. V období raného života

byly intervaly mezi jednotlivými etapami krátké (polovina těhotenství, porod, věk 6 a 18 měsíců a 3 let), pak se ustálily na dvouleté periodě (ve věku 5 a 7 let) s dalším prodloužením po této době. Podle původních plánů má být sledování vedeno alespoň do věku 19 let.

Mezi mnoha ukazateli životních podmínek a zdravotního stavu se sledují i údaje, které umožňují posuzovat mj. i výskyt poruch chování u dětí, jeho trendy v jednotlivých etapách vyšetření i některé možné příčinné souvislosti. Předmětem první části sdělení je deskripce výskytu poruch chování a dalších projevů jeho odlišností, zjištěných při vyšetření dětí v 7., resp. 8. roce jejich věku.

SOUBOR DĚTÍ A POUŽITÉ METODY

Děti byly rozděleny do 3 skupin podle absence či přítomnosti znaků, charakterizujících poruchy chování, rekapitulované lékařem při vyšetření v 7. roce věku za období mezi 5. a 7. rokem života dítěte. Ze 12 sledovaných markerů odlišného chování, které mohl lékař posuzovat jednak podle výpovědí matek, z případných odborných vyšetření i podle projevů dítěte při vyšetření ve dvouletém sledovaném období, byly pro vytvoření skupin s různým chováním vybrány čtyři znaky: „úporné negativistické chování“, „neschopnost soustředění“, „agresivita“ a „nepřiměřenost reakcí“. Skupiny byly tvořeny dětmi:

1. s absencí poruch chování (nevyskytoval se žádný z uvedených znaků),
2. s přítomností jednoho či dvou ze 4 vybraných znaků,
3. s přítomností tří či všech 4 vybraných znaků.

Ve sledovaných skupinách byla analyzována frekvence dalších odchylek chování či psychomotorického vývoje, které byly zjišťovány lékaři a matkami v průběhu posledních dvou let.

Některé údaje jsou získávány opakovanými dotazy a v různých dotaznicích, přičemž v metodických doporučeních jsou rodiče poučováni, aby při vyplňování dalšího dotazníku nepátrali po tom, jak na podobnou otázku už odpověděli dříve.

U části souboru dětí vyšetřovaných v této etapě, které dovršily během školního roku osmi let věku, bylo provedeno dotazníkové hodnocení jejich učitelů.

Rozdíly ve frekvenci výskytu znaků byly u obou skupin postižených dětí porovnávány ke skupině dětí bez odlišností chování. Ke statistickému hodnocení rozdílů byl použit program SPSS (testy Pearsonův chí-kvadrát, lineárních asociací, poměru pravděpodobnosti, ANOVA).

VÝSLEDKY

Údaje od rodičů a ošetřujících lékařů byly získány pro 6100 sedmiletých dětí, z nichž většina (5825 = 93,6 %) neměla podle vyšetření lékařem žádné výrazné odchylky

Tab. 1. Znaky, kterými se významně liší děti s rozdílným chováním (dle lékaře – %)

Znak	skupiny		
	1	2	3
poruchy spánku	0,6***	4,9	12,8
zvraty nálad	0,2***	14,1	41,0
některé neurotické projevy	1,6***	20,7	47,6
diagnostikovaná porucha psychomotor. vývoje	3,5***	47,6	63,2
dítě je pravák	95,0	86,6***	91,5**
používá stejnou ruku pro všechny činnosti	98,6***	95,4	93,1
vyjadřovací schopnosti neodpovídají věku	1,2***	24,9	31,0
slovní zásoba neodpovídá věku	1,1***	24,0	29,9
dítě pravidelně pobývá samo jinde než v rodině	6,4***	13,7	25,6
dítě má odklad školní docházky	18,1***	77,1	57,0
dítě navštěvuje speciální školu	0,9***	16,1	24,1
dítě se špatně adaptovalo na školu	1,4***	22,8	43,1
dítě mělo/má ve škole problémy	3,2***	23,1	46,9

Statistická významnost: ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$

Tab. 2. Frekvence poruch psychomotorického vývoje podle údajů matky (%)

Znak	skupiny		
	1	2	3
potíže s řečí během posledních 2 let	34,6***	72,1	52,0
potíže s řečí v současné době	28,8**	53,2	38,5
problémy s nemotorností, pohyblivostí, koordinací	1,5***	11,9	16,0
čtení jednoduchých slov	neumí	51,5	40,0
	umí dobře	34,8	44,0
čtení příběhu s 10 slovy	neumí	49,2	56,5
	umí dobře	25,4	34,8
počítání do 20	neumí	7,6	24,0
	umí dobře	75,8	68,0
počítání do 100	neumí	38,1	37,5
	umí dobře	41,3	50,0

Statistická významnost: ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$

chování. U dalších 187 (3,0 %) byly zjištěny 1–2 odchylky a u 88 (1,4 %) byly nalezeny 3 až 4 odchylky chování.

Ve všech znacích použitých v jednotném metodickém postupu vyšetření lékařem, které podrobněji charakterizovaly chování dítěte a okolnosti jeho nástupu do povinné školní docházky, byly mezi dětmi s absencí poruch chování a těmi, u nichž poruchy byly zjištěny, vysoce signifikantní rozdíly (tab. 1), častěji se vyskytovaly poruchy spánku, výrazné zvraty nálad a neurotické projevy. Častěji byla u dětí s poruchami chování diagnostikována porucha psychomotorického vývoje, pro kterou byly děti v péči odborníků (neurologů, psychologů, rehabilitačních pracovníků). Děti bez známek poruch chování preferovaly významně častěji pravou ruku a rovněž mezi nimi bylo více těch, kteří měli pravou nebo případně levou ruku zcela dominantní a vykonávaly s ní všechny hodnocené činnosti (psaní, kreslení, sport apod.).

Mezi dětmi nebyly rozdíly ve frekvenci logopedických poruch (koktavost, patlavost, nesprávné vyslovování hlásek), ale výrazně se odlišovaly výskytem horších vyjadřovacích schopností a neodpovídající slovní zásobou. Děti s poruchami chování měly častěji odložený nástup do školy, buď na základě doporučení ošetřujícího lékaře, nebo jako výsledek

pedagogického nálezu při zápisu do školy. Měly ve škole častější problémy, kvůli horší adaptaci na školu byly v péči odborníků, nebo navštěvovaly speciální školy (dříve nazývané jako pomocné, zvláštní).

V uvedeném období mezi 5. a 7. rokem byly děti s poruchami chování častěji delší dobu mimo domov, nejčastěji ve zdravotnickém či rehabilitačním zařízení; pobyt v dětských domovech či ústavech sociální péče byl naopak jen ojedinělý.

Psychomotorický vývoj sedmiletých dětí byl hodnocen také matkami pomocí různých znaků, z nichž jsme vybrali takové, které doplňovaly data poskytnutá při vyšetření lékařem (tab. 2). Jednoznačně se ukázalo, že děti s absencí výrazně odlišného chování jsou méně často postiženy opožděním psychického vývoje, hodnoceného podle slovních projevů, znalostí začátků čtení a počítání. Tyto děti měly také jen ojediněle v posledních 2 letech problémy s motorikou, na rozdíl od dětí s diagnostikovanými odlišnostmi. Podrobnější odborné vyšetření (dyslexie, dyskalkulie či dysgrafie) se v kohortě dětí ELSPAC provádělo až mezi 8. a 9. rokem věku a pak v 11 letech: Výraznější rozdíly se objevily jen ve frekvenci dysortografie; tuto oblast však výuka v první třídě základní školy ještě neřeší.

Tab. 3. Frekvence poruch chování podle údajů matky (%)

Znak		skupiny		
		1	2	3
výbuchy vzteku	denně, většinu dní	6,9***	19,4	24,0
	nikdy	33,6***	22,4	16,0
	v posledních 6 měsících	42,9***	60,0	68,0
neklid, hyperaktivita v posledních 6 měsících		49,6***	66,7	76,0
neposednost, neustálé vtěnění		61,8	80,3***	64,0
roztržitost, kolísání soustředění		49,4***	69,7	68,0
lidé se pozastavovali nad chováním dítěte		6,6***	23,4	36,0
dítě bylo kvůli chování vyšetřeno odborníkem)*		44,9***	80,0	88,9
problémy s chováním dosud přetvárají)*		72,2	66,7	88,9
matka má obavy z vývoje chování dítěte)*		6,7***	18,2	44,0

Statistická významnost: *** = $p < 0,001$

Pozn.: U znaků)* se frekvence týkala pouze těch dětí, u nichž matka potvrdila, že se někdo pozastavoval nad nepřiměřeným chováním dítěte, což ji přimělo k vyhledání specialisty.

Tab. 4. Charakteristiky dítěte podle vyjádření učitelů (%)

Znak		skupiny		
		1	2	3
je neklidné, hyperaktivní	neplatí	57,8***	31,5	31,6
	určitě platí	15,0	33,3***	36,8***
má časté výkyvy nálad, je zlostné	neplatí	73,8***	50,0	57,9
	určitě platí	6,6	11,1*	36,8***
pořád se vrtí, ošívá	neplatí	57,8***	35,2	36,8
	určitě platí	14,2	27,8**	36,8**
často se pere, je neurvalé k dětem	neplatí	71,4***	59,3	42,1
	určitě platí	7,5	11,1	31,6**
snadno se rozptýlí, je nepozorné	neplatí	43,5***	18,5	15,8
	určitě platí	17,7	38,9**	42,1***
je nervózní, nejisté	neplatí	43,2	20,4**	42,1
	určitě platí	13,5	16,7	31,6**
bere (krade) věci ve škole, doma, jinde	neplatí	95,6	96,3	89,5*
	určitě platí	1,2	1,9	10,5*
je zlomyslné, ubližuje dětem	neplatí	81,8	75,9	63,2*
	určitě platí	3,2	3,7	15,8*

Statistická významnost: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$

Na dotazy o poruchách chování dítěte odpovídaly matky ve dvou různých dotaznících: Zatímco v jednom bylo anamnestické období vztahováno k době mezi 5. až 7. rokem věku, ve druhém se otázky týkaly posledních 6 měsíců (tab. 3). Je zajímavé, že i matky dětí, u nichž lékař nenašel odchylky od běžného chování, udávaly poměrně vysokou frekvenci častých výbuchů vzteků, hyperaktivity, roztržitosti, i když méně často než matky dětí s výskytem odlišností chování. Celkem 209 matek odpovědělo kladně na dotaz, zda se někdy někdo pozastavoval nad chováním či vlastnostmi jejich dítěte takovým způsobem, že upozornění věnovala velkou pozornost. Většina z nich zajistila vyšetření dítěte u odborníka, ale přesto má obavy z dalšího vývoje chování jejich dítěte: opět i u těchto znaků byla signifikantně vyšší frekvence u dětí s odlišnostmi chování.

Vyjádření učitele bylo získáno pro 2518 osmiletých dětí z této kohorty. Z celého souboru dětí vyšetřovaných v sedmi letech tak bylo vyjádřením učitelů podchyceno celkem 41,3 % dětí: údaje byly získány pro 42 % dětí bez odlišnos-

tí, pro 29 % dětí s menšími odlišnostmi a pro necelých 22 % dětí s většími odlišnostmi chování. V tomto podsouboru bylo proto zastoupení dětí s diagnostikovanými odlišnostmi chování méně: 54 (2,1 %) s menšími a 19 (0,8 %) s většími odlišnostmi chování. Učitelé nebyli nijak informováni o předcházejícím hodnocení dětí ošetřujícími lékaři a rodiči.

V prvním oddíle dotazníku měli učitelé vyjádřit, zda uvedené charakteristiky poruch chování se dítěte vůbec netýkají, nebo zda jsou pravdivým popisem dítěte, a to jen někdy, nebo zcela určitě (tab. 4). U všech uvedených znaků poruch chování se ve skupině dětí s absencí diagnostikovaných odlišností významně častěji vyskytovala odpověď, že daná charakteristika pro dítě neplatí a naopak nejméně často odpověď, že charakteristika pro dítě určitě platí.

Znaky chování, které souvisejí s pracovními podmínkami při vyučovacím procesu, byly hodnoceny učitelem v samostatném oddíle: Podobně jako v předchozím hodnocení, poruchy chování se vyskytovaly často u většího počtu dětí zařazených do skupin s odlišným chováním.

Tab. 5. Podrobnější popis chování dítěte dle učitele (%)

Znak		skupiny		
		1	2	3
má potíže s udržení pozornosti na úkol	nikdy	36,9***	14,8	10,5
	často	8,5	18,5**	21,1**
snadno se nechá rozptýlit	nikdy	23,5***	3,7	10,5
	často	13,7	33,3**	36,8**
provádí neúčelné, samovolné pohyby	nikdy	61,5***	25,9	47,4
	často	9,1	22,2**	15,8*
vstává bez důvodů ze židle, když má sedět	nikdy	72,4***	46,3	47,4
	často	4,1	11,1*	15,8**
nedá se zklidnit v situacích, kdy je to rušivé	nikdy	78,2***	55,6	47,4
	často	2,9	9,3**	5,3
chová se přetokně, je hyperaktivní	nikdy	70,0***	46,3	47,4
	často	5,2	9,3*	21,1**

Statistická významnost: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$

Tab. 6. Děti s potížemi v oblasti emotivního prožívání, chování a mezilidských vztahů – dle hodnocení učitele (% dětí)

Znak		skupiny		
		1	2	3
počet dětí s uvedenými potížemi		1184	35	13
z celkového souboru (%)		48,4	64,8	68,4
dítě se svými problémy nermoutí		26,1	31,4	7,7**
dítě se svými problémy velmi rmoutí		17,5	22,9	61,6**
problémy dítěte do osobních vztahů nezasahují		28,1	16,7	7,7**
problémy dítěte velmi zasahují do osobních vztahů		21,1	41,7*	61,6**
problémy dítěte nenarušují výuku		20,7	8,3**	7,7**
problémy dítěte velmi narušují výuku		28,5	55,6**	69,3***
problémy dítěte nejsou zátěží pro učitele		35,4	19,4*	23,1*
problémy dítěte jsou velkou zátěží pro učitele		17,0	41,7**	46,2**
problémy dítěte nejsou zátěží pro třídu		46,1	25,0*	23,1*
problémy dítěte jsou velkou zátěží pro třídu		14,9	33,3**	46,2**

Statistická významnost: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$

Tab. 7. Hodnocení schopností dětí v různých oborech školní výuky (% dětí)

Znak	klasifikace	skupiny		
		1	2	3
čtení	velmi dobré	43,8**	37,7	15,8
	špatné	2,7	7,5*	15,8**
psaní	velmi dobré	38,7***	16,7	15,8
	špatné	4,4	7,4	26,5***
matematika	velmi dobré	54,4**	31,5	31,6
	špatné	1,2	3,7	10,5***
všeobecné znalosti	velmi dobré	43,2**	29,6	21,1
	špatné	1,2	7,4**	5,3*
pohybové schopnosti	velmi dobré	56,0	38,9*	55,6
	špatné	1,9	7,4*	5,6*
manuální zručnost a tvořivost	velmi dobré	47,8***	18,5	22,2
	špatné	1,5	5,6*	5,6*
zjištěna potřeba speciální pedagogické péče		18,4	38,9***	47,4***

Statistická významnost: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$

Zajímavé je porovnání hodnocení stejných aspektů chování dítěte matkou a učitelem: Údaje o hyperaktivitě a nepozornosti byly udávány dvakrát častěji v hodnocení matek než učitelů, a to ve všech skupinách dětí (tab. 3 a 4). K další

redukci frekvence těchto znaků na polovinu došlo ještě při hodnocení stejných dětí učiteli v údajích, zda se tyto poruchy vyskytují často (tab. 5).

U téměř poloviny všech dětí, na které psali učitelé svá

hodnocení, uvedli, že mají potíže v oblasti emotivního prožívání, nebo pozornosti a soustředění, chování a mezilidských vztahů: Překvapivé je, že frekvence těchto potíží není podle učitelů výrazně odlišná v jednotlivých skupinách dětí, rozdělených podle hodnocení lékařů (tab. 6). Nicméně intenzita těchto potíží je asi nižší u dětí první skupiny, neboť podle názorů učitelů jen menším způsobem narušují práci učitele a třídy, zasahují do osobních vztahů a jsou důvodem duševní nerovnováhy dětí, při porovnání s problémy, které vyvolávají děti z obou dalších skupin, u nichž odlišnosti chování diagnostikoval lékař.

Diference mezi jednotlivými skupinami dětí se projeví i při hodnocení jejich schopností v jednotlivých oborech školní práce: Ve skupině dětí bez odlišností chování byla vždy nejvyšší frekvence velmi dobrých hodnocení (ve školní klasifikační stupnici známkami 1 nebo 2), naopak děti s poruchami chování byly častěji klasifikovány špatně (známkami 4; klasifikace 5 se v první třídě nevyskytovala) (tab. 7). Nejvyšší výskyt špatných hodnocení byl označován ve všech skupinách dětí u psaní, což by mohlo naznačovat určité problémy v motorické koordinaci ruky. S tím ovšem kontrastuje naopak nízká četnost špatných hodnocení manuální zručnosti. Podle názorů učitelů velmi mnoho dětí by potřebovalo speciální pedagogickou péči, dokonce až téměř pětina ve skupině dětí, u nichž odchylky chování nezjistili lékaři.

DISKUZE

Poruchy chování nejsou výhradní doménou psychopatologie, neboť různé prvky, které obvykle označujeme za asociální, pronikají i do chování lidí, kteří jsou posuzováni jako „normální“. V zásadě jde o plynulý přechod mezi projevy maladaptace a poruchami chování, v němž záleží na délce trvání výskytu odlišností. Poruchy chování jsou významnou součástí nemocí, které jsou označovány jako hyperkinetické poruchy (podle 10. revize mezinárodní klasifikace nemocí ICD-10) nebo deficit pozornosti s hyperaktivitou (ADHD podle systému Americké Medicínské Asociace DSM-IV). V obou systémech hodnocení byla pro diagnostiku těchto onemocnění se složkou poruch chování stanovena tato kritéria:

- často chybí soustředění při hře nebo plnění úkolů, úkoly přiměřené věku nejsou dokončovány, jsou často odmítány;
- časté zapomínání, ztrácení pomůcek pro plnění úkolů;
- snadné rozptylování pozornosti vnějšími stimuly;
- hlučnost, snížená schopnost být potichu;
- vyskakování ze židle, pobíhání;
- neustálá aktivita bez přijatelného podnětu nebo kontextu;
- výskyt symptomů musí být minimálně ve dvou odlišných prostředích (např. doma a ve škole);
- jejich začátek je v období předškolního věku;
- přetrvávají déle než 6 měsíců;
- nesouvisejí s úrovní vývoje;
- významně narušují sociální nebo profesní činnost (5).

ADHD je nyní pokládáno vzhledem k široké symptomatologii za klinicky heterogenní jednotku, kterou odborníci obvykle dělí na tři subtypy: nepozorný, hyperaktivně-impulzivní a kombinovaný (6).

Nejnovější stanoviska odborníků upozorňují na stálý nedostatek objektivních diagnostických metod jak při posu-

zování poruch chování, tak při diagnostice hyperkinetického syndromu s poruchami pozornosti (ADHD). Při subjektivním přístupu záleží na tom, jaké má lékař zkušenosti s chováním dětí, co vnímá ještě jako normu a co považuje za abnormální reakce. V konkrétních případech je důležité, jak dobře zná posuzované dítě, aby mohl hodnotit jeho chování nejen v den prohlídky, ale v různých situacích (5). Může se stát, že při subjektivní povaze současné diagnostiky bude kterékoli dítě, které má problémy s rodiči nebo ve školním systému, zařazeno praktickými lékaři mezi pacienty s psychiatrickou diagnózou, často jen na základě několikaminutového vyšetření. Diagnostický model nezahrnuje zkoumání sociálních, vzdělávacích a dalších zevních faktorů, které mají vztah k problémovému chování. Dítě, u něhož je stanovena diagnóza rizikového chování nebo hyperaktivity s poruchou pozornosti, se může stát méně přijatelným až nepřijatelným pro rodiče i učitele. Jeho výkony nebývají hodnoceny jako úspěšné, je mu upírána šance na samostatná rozhodnutí. Nedostatek prospektivních longitudinálních, dobře kontrolovaných studií o výsledcích dlouhodobé medikamentózní léčby ADHD ponechává, bohužel, prostor pro možnost, že může spíše poškozovat (vyvolávat deprese), zejména jsou-li podávány léky amfetaminového typu (7). Proto jsou i rozporné odhady o incidenci těchto poruch, která se v poslední době obvykle udává mezi 5–10 %, s převahou vyššího výskytu u chlapců (8).

Oprávněné kritické připomínky ke starším studiím z konce minulého a začátku toho století vedly k vývoji objektivnějších diagnostických kritérií: Začaly se užívat výčtové dotazníky (např. Achenbachův, Connersův, Rutterův, Barkleýův) (9) a také různé kognitivní výkonnostní testy (Continuous Performance Tests – CPTs), nověji test variant pozornosti (Test of Variables Attention – TOVA), který umožní podchytit i subklinické formy problémového chování (10). Stanovení diagnózy hyperaktivity a poruch chování je komplikované, mělo by zahrnovat:

- interview lékaře s rodiči (pátrání po vývoji dítěte, po rodinné anamnéze, po symptomatologii současných problémů ve smyslu diagnostických kritérií);
- diskuze s učitelem, získání systematických informací ze všech oblastí diagnostických kritérií;
- užití novějších speciálních dotazníků;
- vyšetření dítěte pro vyloučení somatických příčin poruch chování, pozornosti, aktivity;
- doplňkovým vyšetřením může být použito kognitivních testů (9).

Znaky vyjadřující temperament a charakter zjišťují u postižených dětí vyšší a častější emocionální labilitu, negativní afekty, střídání nálad, vzrušivost a impulzivitu, těkavost, sociální potíže s vrstevníky, rodiči a vychovateli (11). Také tato oblast psychických projevů dětí je podchycena souborem kritérií: Model JTCI (Junior Temperament and Character Inventory) (12) zahrnuje 4 dimenze temperamentu (vyhledávání novinek, vyhýbání se nebezpečí, závislost na odměně a vytrvalost) a 3 dimenze charakteru (řízení sebe sama, schopnost spolupracovat, schopnost vynikat). Studie zaměřená na standardizované posouzení temperamentu a charakteru zjistila, že znak „vyhledávání novinek“ je silně asociován s poruchami chování typu: problémy s pozorností, častější agresivní až delikventní chování, sociální problémy. Tyto charakteristiky byly nacházeny častěji u dětí s diagnó-

zou hyperaktivních symptomů, které měly současně snížené skóre samoregulace a schopností spolupráce (6). Temperament charakterizovaný markerem „vyhledávání novinek“ je typický pro hyperaktivní osoby nejen dětského, ale i prepubertálního a dospělého věku (13, 14). Výrazné popsané projevy temperamentu se projevily nejen u dětí se syndromem ADHD, ale podobně jako ve studii ELSPAC také u dětí s poruchami chování (15).

Na podporu diagnózy poruch chování a ADHD byly publikovány také výsledky objektivních pozorování, která dokumentují určité poruchy vývoje (změny denzity bílé hmoty) v některých regiorech mozku (zejména prefrontální laloky), které jsou významné pro motorické dovednosti, kognitivní schopnosti, emotivitu a paměť (16). Rozvoj genetiky umožnil rozeznání více než 30 dopaminergních, serotonergních a noradrenergických genů: Řada z nich vykazuje genetické variace, které ovlivňují chování prostřednictvím jejich působení na neurotransmiterový systém. Dosavadní výzkum přinesl konzistentní výsledky svědčící pro hereditární podmíněnost ADHD: za prokázané se pokládají polymorfismy u DRD3, DRD4, DRD5 genů dopaminového receptoru, dopamin transportního genu DAT a genu ovlivňujícímu dopamin beta hydroxylázu DBH (16). Polymorfismus u genů DRD3 a DAT rovněž souvisí s výskytem významného temperamentního znaku „vyhledávání novinek“ (17).

V souladu s hypotézou o serotonergní dysfunkci jako jedné možné příčině byly zkoumány a posléze nalezeny rozdíly genetického polymorfismu u genů HTR1B (serotoninové receptory), 5HTT (serotonin-transportní geny), SNAP25 (ovlivňuje synapční protein 25) (18), nebo TPH 2, který reguluje enzym tryptofan hydroxylázu zasahující do syntézy serotoninu v mozku (19).

I když hledání biochemických markerů, které by korelovaly s klinickou symptomatologií poruch chování a hyperkinetického syndromu, je do určité míry limitováno etickými omezeními (zejména vyšetření cerebrospinnálního moku), existuje už nyní řada studií, které shodně nacházejí např. zvýšené sérové hladiny noradrenalinu a 3-metoxy-4-hydroxyfenyl glykolu u pacientů s poruchami chování a dyslexií (20), snížené hladiny serotoninu a kyseliny homovanilinové u osob s hyperkinetickým syndromem (21).

Studie ELSPAC, zahájená v České republice v letech 1990–1991, použila v metodice pro charakteristiku chování předškolních a mladších školních dětí znaky obvyklé v době před 10 lety: Z údajů získaných při lékařském vyšetření není možno odvodit, které děti vykazovaly komplex symptomů typických pro diagnózu deficitu pozornosti a hyperaktivní poruchy (ADHD). Zejména posouzení nápadného neklidu, hyperaktivity, nebylo od lékařů v metodice požadováno, a proto se ve výsledcích ELSPAC tento symptom objevuje jako komorbidita poruch chování, jak ji uváděli matky a učitelé.

Od té doby se diagnostická kritéria upřesnila a zvýšila se i informovanost odborné veřejnosti o této problematice. Ve studii ELSPAC lékaři při diagnózách odlišného až poruchového chování nebrali v úvahu hodnocení dětí od učitelů a jejich školní výkony; ty byly posuzovány až o rok později. Určitě však vycházeli z výpovědí rodičů a informace konfrontovali s vlastním vyšetřením. Výpovědi matek o výrazně odlišném chování byly lékaři posuzovány více kriticky, častěji hodnotili abnormality jako normální projevy. Proto byly

zaznamenány i pozitivní údaje matek a později i učitelů o nejrůznějších symptomech poruch chování také ve skupině dětí, která byla lékaři označena jako bezproblémová.

V literatuře se naopak odlišné až narušené chování uvádí jako komorbidita deficitu pozornosti a hyperaktivní poruchy: vyskytuje se u 50–80 % dětí s ADHD (22). Časté jsou rovněž údaje o poruchách učení (20–25 %). V tomto ohledu výsledky ze studie ELSPAC dosavadní poznatky potvrdily.

V určité době byly do diagnostických kritérií ADHD zahrnovány i přehnané pohyby ve spánku, nápadná únavnost a poruchy spánku, i když později byly jako nespecifické symptomy z diagnostických kritérií eliminovány. Je mnoho důkazů pro tvrzení, že nedostatečný spánek vyvolává poruchy regulace chování, ovlivňuje kognitivní funkce (zejména pozornost a paměť, řízené z prefrontální oblasti kory mozku) a má rovněž přímý vliv na náladu a nárůst afektivních symptomů (23). Někteří badatelé nejen potvrdili vysokou korelaci mezi výskytem poruch spánku a problémy s pozorností, učením a chování v dětské populaci, ale dokonce poskytli podklady pro předpoklad, že přinejmenším alespoň u části dětí byly poruchy spánku prvotní příčinou později se vyskytujících poruch chování (24). Za hlavní vnitřní příčiny poruch spánku se považuje syndrom obstrukční spánkové apnoe a spánkové poruchy dýchání (časté chrápání): U takto postižených dětí se 2,4× častěji vyskytovala hyperaktivita, 4× častěji poruchy pozornosti, 9,7× častěji problematické vztahy k vrstevníkům (25). Děti s poruchami spánku měly poruchy motorických funkcí, paměti a horší výkony ve škole (26). Poruchy chování ve smyslu náladovosti, úzkosti a hyperaktivity měly k poruchám spánku užší vztah, než jaký byl nacházen u dětí s ADHD (27). Zvýšený výskyt poruch spánku u dětí s poruchami chování byl potvrzen i v souboru ELSPAC.

Řada studií sledovala kognitivní výkonnost dětí s poruchami chování, výsledky ovšem nejsou jednoznačné. Podrobnější popis podmínek zjišťování kognitivních schopností ukázal, že výsledky souvisejí s použitou metodikou. Problémové excitované děti mohou lépe plnit úkoly, které je něčím zaujaly (28). Při použití různých psychologických testů je obvykle věnována vysoká pozornost explicitnímu vysvětlení pravidel, opakování instrukcí, opakovanému povzbuzování: To vše může maximalizovat i výkonnost dětí s poruchami chování (29). Tím se liší podmínky hodnocení psychologů a učitelů, kteří posuzují děti podle běžné školní práce, jak tomu bylo i v metodice studie ELSPAC. Také výsledky studií hodnotících deficit paměti se různí: Dřívější práce popisovaly vyšší výskyt u dětí s poruchami chování (např. 30), zatímco jiné rozdíly mezi dětmi nenašly (31). Je možné, že výsledky jsou ovlivněny tím, zda se posuzuje paměť krátkodobá (zopakování informací) nebo dlouhodobá (testy vizuální paměti). V souboru ELSPAC byly údaje o horší výkonnosti ve školní práci velmi významně častější u dětí s poruchami chování, a to jak podle údajů rodičů, tak podle hodnocení učitelem.

Některé studie našly poruchy motorických schopností a dovedností až u poloviny dětí s poruchami chování (32, 33): Autoři se domnívají, že jde o následek deficitu pozornosti, snížené sensorické percepce, které snižují schopnosti kontrolovat motoriku. Také potřeba delší doby k provedení pohybu byla označena u dětí s poruchami chování a hyper-

aktivitou jako charakteristická (34). Poruchy psychomotorického vývoje byly v souboru ELSPAC diagnostikovány lékařem u téměř poloviny dětí s menšími a u téměř dvou třetin dětí s většími poruchami chování. Podle údajů matek a učitelů byl sice výskyt horší manuální zručnosti častější u dětí s problémovým chováním, ale frekvence byla podstatně vzácnější ve všech skupinách. Je zřejmé, že odborné posouzení lékařem se děje podle přísnějších kritérií, která laici nezhledňují.

Častější výskyt změn laterality ve smyslu preference levé ruky a ambivalentní používání obou končetin u dětí s poruchami chování a hyperaktivním syndromem popisuje řada studií (např. 35-38). Signifikantní vztahy jsme našli i u dětí studie ELSPAC. Změny laterality jsou pokládány za možný marker poškození prenatálního vývoje mozku ovlivněného expozicí chemickým látkám, psychickým distresem matek v těhotenství (39).

ZÁVĚR

Přestože metodika zkoumající poruchy chování, temperament a charakter neodpovídala v době šetření sedmiletých dětí v české kohortě ELSPAC přesnějším doporučením, lze konstatovat, že u téměř 5 % dětí byly v tomto období diagnostikovány symptomy, které odpovídají kritériím poruch chování (Conduct Disorders) a hyperkinetickému syndromu s poruchou koncentrace pozornosti (Attention Deficit Hyperactivity Disorder). V souladu s obdobnými studii byly častou komorbiditou poruchy spánku, psychomotorického vývoje a změny laterality. Kognitivní schopnosti hodnocené matkami a také učiteli podle výsledků školní práce byly častěji zhoršené u dětí s poruchami chování. Častěji se u těchto dětí vyskytly různé údaje svědčící o jejich horší sociální způsobilosti, která výrazně narušovala proces vyučování.

Longitudinální vývoj chování a výskyt možných rizikových faktorů, které mohly poruchy chování ovlivnit, jsou analyzovány v dalších sděleních.

Zkratky

ADHD	– Attention Deficit Hyperactivity Disorder (hyperaktivní porucha s deficitem pozornosti)
CD	– Conduct Disorders (poruchy chování)
CPTs	– Continuous Performance Tests (testy nepřetržité výkonnosti)
DAT	– Dopamine Transporter Gene (gen přenášející dopamin)
DBH	– enzym dopamin-beta hydroláza
DRDs	– geny dopaminových receptorů
DSM-IV	– Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ELSPAC	– European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (Evropská longitudinální studie těhotenství a dětství)
HTR1B	– Serotoninové receptory
5 HTT	– Serotonin-transportní geny
ICD-10	– International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10. revize
JTCI	– Junior Temperament and Character Inventory (seznam znaků temperamentu a charakteru v juniorském – středoškolském – věku)

SNAP 25	– Synaptosomal-associated Protein 25 (gen pro synapční protein 25)
TOVA	– Test of Variable Attention (test variability pozornosti)
TPH	– gen pro regulaci enzymu tryptofan hydrolázy

LITERATURA

1. **Paclt, I., Zvolský, P., Florián, J.:** Vývojové aspekty poruch chování u dětí a adolescentů. *Čs. Pediat.*, 1999, 54, s. 237–240.
2. **Malá, E.:** Diagnostika poruch chování dle ICD-1. *Čes. Slov. Psychiat.*, 1994, 90, s. 262–268.
3. **Hamanová, J., Hellerová, P.:** Syndrom rizikového chování v dospívání, 1. část. *Čes.–slov. Pediat.*, 2000, 35, 6, s. 380–387.
4. **Paclt, I., Florián, J.:** Hyperaktivní porucha (ADHD): pokroky v kognitivním, neurobiologickém a genetickém výzkumu. *Čs. Pediat.*, 1999, 54, s. 503–508.
5. **Williams, Ch., Wright, J. B., Partridge, I.:** Attention deficit hyperactivity disorders – a review. *Br. J. Gen. Practice*, 1999, 49, s. 563–571.
6. **Yoo, H. J., Kim, M., Ha, J. H. et al.:** Biogenetic temperament and character and attention deficit hyperactivity disorder in Korean children. *Psychopathology*, 2006, 39, s. 25–31.
7. **Kean, B.:** The risk society and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A critical social research analysis concerning the development and social impact of the ADHD diagnosis. *Ethical Hum. Psychol. Psychiat.*, 2005, 7, s. 131–142.
8. **Scabill, I., Schwab-Stone, M.:** Epidemiology of ADHD in school-age children. *Child Adolesc. Clin. North Am.*, 2000, 9, s. 541–555.
9. **Williams, Ch., Wright, J. B., Smith, R.:** CHEAF – a multidisciplinary Pow Wow for children. *Psychiatric Bull.*, 1999, 23, s. 104–106.
10. **Preston, A. S., Fennell, E. B., Bussing, R.:** Utility of a CPT in diagnosis ADHD among a representative sample of high-risk children: A cautionary study. *Child. Neuropsychology*, 2005, 11, s. 459–469.
11. **Shea, T., Fisher, B. E.:** Self ratings of mood levels and mood variability as predictor of Junior 1-6 impulsivity and ADHD classroom behaviors. *Pers. Individ. Diff.*, 1996, 20, s. 209–214.
12. **Luby, J. L., Svakic, D. M., McCallum, K. et al.:** The junior temperament and character inventory: preliminary validation of a child self-reported measure. *Psychol. Rep.*, 1999, 84, s. 1127–1138.
13. **Tillman, R., Geller, B., Crany, J. L. et al.:** Temperament and character in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention deficit hyperactive and normal controls. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.*, 2003, 13, s. 531–543.
14. **Downey, K. K., Stelson, F. W., Pomerlau, O. F., Giordani, B.:** Personality differences related to smoking and adult attention deficit hyperactivity disorder. *J. Subst. Abuse*, 1996, 8, s. 129–135.
15. **Schmeck, K., Poustka, F.:** Temperament and disruptive behavior disorders. *Psychopathology*, 2001, 34, s. 159–163.
16. **Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M. et al.:** White matter development during childhood and adolescence: A cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex*, 2005, 15, s. 1848–1854.
17. **Bussing, R., Gary, F. A., Masob, D. M. et al.:** Child temperament, ADHD, and caregiver strain: exploring relationships in an epidemiological sample. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2003, 42, s. 184–192.

PŘÍLOHA

**STANDARDNÍ DIAGNOSTICKÝ
A TERAPEUTICKÝ POSTUP
CHRONICKÉ INFEKCE VIREM HEPATITIDY
C (HCV)**

Pracovní skupina pro virové hepatitidy
České hepatologické společnosti
České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

Pracovní skupina pro virové hepatitidy
Společnosti infekčního lékařství
České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

www.ceska-hepatologie.cz
www.infekce.cz

PŘÍLOHA

Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV)

¹Urbánek P., ²Husa P., ³Galský J., ⁴Šperl J., ⁵Kümpel P., ⁶Němeček V.,
⁷Plíšek S., ⁸Volfová M.

¹Interní klinika I. LF UK a ÚVN, Praha

²Klinika Infekčních chorob FN, Brno

³Infekční oddělení Nemocnice Mělník

⁴Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

⁵Infekční oddělení Nemocnice Opava

⁶NRL pro virové hepatitidy SZÚ, Praha

⁷Infekční klinika FN, Hradec Králové

⁸Hepato-Gastroenterologie HK, s.r.o.

PREAMBULE

Níže uvedená doporučení pro diagnostiku a terapii infekce virem hepatitidy C byla vytvořena členy pracovních skupin pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP. Jsou založena především na doporučeních Americké asociace pro studium jaterních chorob z roku 2004 (AASLD) a Asijsko-Pacifické asociace pro studium jater z roku 2007 (APASL). Zapracovány jsou i nejnovější znalosti a pokroky v dané oblasti z období let 2004–2007. Doporučení představují preferovaný přístup k řešení všech níže probíraných aspektů péče o pacienty s virovou hepatitidou C. Nedílnou součástí dokumentu jsou i doporučení racionálních preventivních opatření bránících přenosu viru hepatitidy C.

Maximální možné dodržování odborných doporučení je podmínkou dosažení efektivní péče o nemocné s virovou hepatitidou C v celostátním měřítku. Předkládaný dokument je oporou při jednání obou odborných společností se státními orgány a s plátcí zdravotní péče.

EPIDEMIOLOGIE HCV

Celosvětová prevalence infekce HCV se pohybuje v běžné populaci kolem 3 %. V roce 2001 bylo pomocí sérologického přehledu zjištěno, že prevalence protilátek anti-HCV v běžné populaci ČR je 0,2 %. HCV infekce je nejčastější příčinou jaterních onemocnění ve vyspělých zemích světa.

Infekce virem hepatitidy C patří mezi krví přenosné infekce. Hlavními cestami šíření HCV infekce jsou:

- přenos krevními deriváty,

- injekční aplikace drog,
- pravidelné dialyzační léčení (PDL),
- profesionální riziko expozice HCV,
- sexuální kontakt s osobou HCV pozitivní,
- rodinný kontakt s osobou HCV pozitivní,
- vertikální přenos z HCV pozitivní matky na novorozence (perinatální přenos),
- iatrogenní přenos,
- transplantační štěpy.

Recentní studie ukazují na to, že až v 90 % se podaří některý z rizikových faktorů u infikované osoby identifikovat, nicméně je zapotřebí velmi podrobného a aktivního dotazování.

Prevence přenosu HCV

HCV pozitivní osoba musí být poučena jak zabránit přenosu HCV na další osoby, zejména:

- HCV pozitivní osoba nesmí darovat krev, orgány, tkáň či sperma.
- HCV pozitivní osoba by si měla řádně ošetřit každou otevřenou ránu tak, aby nedošlo k jakékoliv expozici jiné osoby infikovanou krví.
- HCV pozitivní toxikomani by měli být zařazeni do programu kontrolované výměny injekčního instrumentaria a všech dalších potřeb, pokud nejsou indikováni k odvykací léčbě.
- HCV pozitivní osoba by měla být poučena, že riziko přenosu HCV sexuální cestou je malé a infekce sama o sobě není indikací k používání bariérové antikoncepce. Metody bezpečného sexu jsou dostatečnou prevencí přenosu.

- HCV pozitivní osoba by měla bránit i náhodnému použití svého zubního kartáčku, holicích potřeb ap. další osobou.

LABORATORNÍ VYŠETŘOVACÍ METODY

Sérologické detekční metody

Jedná se sérologickou detekci anti-HCV protilátek. Protilátky jsou markerem expozice – kontaktu dané osoby s virem hepatitidy C. Protilátky anti-HCV nemají neutralizační efekt, nejsou nositelem imunity organismu. Přetrvávají ve značném titru i u pacientů úspěšně vyléčených. Technicky se jedná o detekci protilátek metodou EIA či některých jejích variant. V současné době se používají metody III. generace, které mají senzitivitu 97 % a specifitu až 99 %.

Indikace k vyšetření protilátek anti-HCV

Vyšetření anti-HCV protilátek je možno chápat jako vyšetření skríninkové u všech osob, u kterých je podezření, že byly někdy v průběhu života virem exponovány.

Na základě znalostí o možnostech přenosu je doporučováno testování HCV infekce zejména u těchto skupin osob:

- osoby s anamnézou injekční aplikace drog, a to i v případě jediné aplikace před více lety;
- osoby ve skupinách s vysokou prevalencí HCV infekce – příjemci krevních derivátů či příjemci orgánových transplantátů před rokem 1992,
 - HIV pozitivní osoby,
 - hemofilici léčení před rokem 1987,
 - osoby s anamnézou hemodialýzy (i akutní a krátkodobou),
 - osoby s nevysvětlitelnou elevací aminotransferáz;
- děti narozené HCV pozitivním matkám (testování až po 18. měsíci věku);
- zdravotníci pracovníci a další osoby s anamnézou poranění injekční jehlou (bez ohledu na sérologický stav event. zdroje) nebo osoby s mukozální expozicí krvi HCV pozitivní osoby;
- sexuální partneři HCV pozitivní osoby.

Molekulárně genetické metody

Molekulárně genetické metody prokazují přítomnost virové nukleové kyseliny (HCV RNA) v séru či tkáních infikovaného jedince. Všechny používané metody jsou dnes dostupné ve variantě kvalitativní i kvantitativní. Největšího rozšíření nalezla metoda amplifikace nukleové kyseliny – polymerázová řetězová reakce (PCR). Molekulárně genetické metody umožňují kromě kvantitativního a kvalitativního stanovení HCV RNA v séru určit i genotyp viru HCV.

Indikace k vyšetření HCV RNA

- osoby anti-HCV pozitivní,
- osoby s nevysvětlitelnou jaterní chorobou, které jsou anti-HCV negativní a lze je považovat za imunokompromitované,
- kvantitativní stanovení virémie – osoby, u kterých je zvažována protivirová léčba. V těchto případech by také měl být určen genotyp HCV. Účelem genotypizace je určení délky terapie a pravděpodobnost vyléčení HCV infekce.

PŘIROZENÝ PRŮBĚH HCV INFEKCE

Studie o přirozeném průběhu HCV infekce ukazují, že 55–85 % pacientů, kteří se infikují virem hepatitidy C, není schopno přirozeným způsobem virus eliminovat a infekce u nich tudíž přejde do chronického stadia. U 5–20 % osob z tohoto počtu dojde během 20–25 let k rozvoji jaterní cirhózy. Osoby s jaterní cirhózou při chronické HCV infekci mají riziko rozvoje end-stage-liver disease (cca 30 % během 10 let) a riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC, 1–2 % ročně). Faktory asociované s progresí jaterního postižení při chronické HCV infekci jsou:

1. přenos infekce ve vyšším věku (riziko narůstá po 40.–45. roce věku),
2. konzumace alkoholu ≥ 50 g denně,
3. obezita a jaterní steatóza z jakéhokoliv jiného důvodu,
4. koinfekce HCV/HBV a HCV/HIV,
5. vyšší jaterní staging nežli portální fibróza v iniciální jaterní biopsii (METAVIR ≥ 2 a Ishak ≥ 3).

Chronická HCV infekce je rovněž asociována s celou řadou tzv. extrahepatálních manifestací. Nejdůležitějším stavem z této skupiny je smíšená kryoglobulinémie. Symptomatická smíšená kryoglobulinémie je indikací k protivirové léčbě bez ohledu na staging jaterního postižení.

POUŽÍVANÁ TERMINOLOGIE

Chronická HCV infekce

Chronická HCV infekce je definována jako prokazatelná přítomnost viru v organismu po dobu delší nežli 6 měsíců (pozitivní průkaz sérové HCV RNA metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) s detekčním limitem 50 IU/ml a méně. Za chronickou infekci je nutno považovat dále každou prokázanou infekci s neznámým okamžikem vzniku.

Akutní HCV infekce

Akutní HCV infekce je diagnostikována velmi vzácně pro častou absenci klinických příznaků v akutním stadiu HCV infekce. Naše znalosti jsou proto velmi limitovány. Stejně tak neexistuje terminologická jednotka. Za akutní HCV infekci někteří považují pouze prokazatelnou sérokonverzi z anti-HCV negativity na anti-HCV pozitivitu a HCV RNA pozitivitu v daném období. Jiní autoři k tomuto kritériu ještě přidávají nutnost prokázané elevace ALT $\geq 10 \times$ ULN (horní limit normy) současně s první sérologickou pozitivitou nebo v období 6–12 měsíců před prvním pozitivním sérologickým vyšetřením.

Standardní detekční limit stanovení HCV RNA

Za standardní detekční limit je považována citlivost použité techniky (nejčastěji polymerázové řetězové reakce) 50 IU/ml HCV RNA a méně. Protože řada laboratoří používá metody na stanovení HCV RNA, jejichž citlivost nedosahuje požadovaného standardního detekčního limitu, je třeba, aby lékař zadávající vyšetření v souvislosti s hodnocením terapie dle těchto standardních postupů požadoval na

Tab. 1. Definice virologické odpovědi v počátcích protivirové terapie

Rychlá virologická odpověď (RVR)	HCV RNA < 50 IU/ml ve 4. týdnu terapie
parciální časná virologická odpověď (pEVR)	HCV RNA > 50 IU/ml ve 4. i ve 12. týdnu terapie, ale ve 12. týdnu pokles o $\geq 2 \log_{10}$ proti výchozím hodnotám
úplná časná virologická odpověď (cEVR)	HCV RNA > 50 IU/ml ve 4. týdnu a negativní ve 12. týdnu
rezistence (NR)	pokles virémie ve 12. týdnu o < 2 \log_{10} proti výchozím hodnotám

laboratoři informaci, že citlivost jejich stanovení splňuje uvedený limit.

Virologická odpověď v časných fázích léčby

Terminologii pro hodnocení virologické odpovědi v časných fázích léčby (do 12. týdne) uvádí tabulka 1.

Virologická odpověď na konci léčby (ETVR, End of Treatment Virological Response)

Negativní sérová HCV RNA metodou PCR se standardním detekčním limitem v okamžiku ukončení protivirové léčby.

Setrvalá virologická odpověď (SVR, Sustained Virological Response)

Negativní sérová HCV RNA metodou PCR se standardním detekčním limitem ve 24. týdnu po skončení terapie. Dosažení SVR je kritériem pro vyléčení HCV infekce. Pětileté riziko relapsu HCV infekce je v těchto případech < 1 %.

Relaps HCV infekce

Znovuobjevení sérové HCV RNA u pacienta s dosažením virologické odpovědi na konci léčby (ETVR), ke kterému dojde po skončení terapie.

Breakthrough (fenomén průlomu)

Během léčby, po dosažení některé z forem virologické odpovědi, dojde k novému vzplanutí infekce, tj. původně negativní sérová HCV RNA se stává opět pozitivní. Současná elevace ALT není nezbytnou podmínkou.

KRITÉRIA PRO ZAHÁJENÍ TERAPIE CHRONICKÉ INFEKCE VIREM HEPATITIDY C

Všichni pacienti s chronickou HCV infekcí jsou potenciálními kandidáty protivirové léčby. Terapie je jednoznačně doporučena pro pacienty se zvýšeným rizikem vzniku jaterní cirhózy. Tito pacienti jsou charakterizováni detekovatelnou sérovou HCV RNA metodou PCR, jaterní biopsií s portální nebo přemostující fibrózou a s alespoň střední aktivitou zánětu. Většina těchto pacientů má také trvale vyšší aktivitu ALT. Trvale normální aktivita ALT není kontraindikací zahájení protivirové léčby. V některých zvláštních skupinách pacientů nejsou rizika a přínosy terapie přesně definovány. Případná léčba těchto pacientů by měla být zahájena po pečlivém individuálním zvážení konkrétního případu.

CÍLE TERAPIE CHRONICKÉ INFEKCE VIREM HEPATITIDY C

Cílem terapie je zabránit rozvoji komplikací HCV infekce, což je podmíněno dosažením eradikace infekce. Eradikací infekce je myšleno dosažení SVR ve smyslu výše uvedené definice. Zlepšení jaterní histologie včetně poklesu *stagingu* jaterní fibrózy bylo dosaženo u pacientů po kombinované terapii pegylovanými interferony a ribavirinem (viz dále), zejména u osob, které dosáhly SVR.

INICIÁLNÍ TERAPIE HCV INFEKCE

Naivní (dosud neléčený) pacient s chronickou HCV infekcí

Postupem první volby je pro dosud neléčeného pacienta kombinace pegylovaného interferonu alfa (PEG-IFN) a ribavirinu (RBV).

V současné době jsou dostupné a pro terapii HCV infekce schválené dva typy pegylovaných interferonů dvou různých výrobců (tab. 2). Uvedená dávkovací schémata byla schémata užitá ve třech registračních studiích s kombinovanou terapií PEG-IFN + RBV. Oba typy pegylovaných interferonů nebyly dosud zkoumány ve studii používající stejné dávkování ribavirinu, proto nelze srovnat jejich vzájemnou relativní účinnost. Registrační studie s použitím obou typů pegylovaných interferonů poskytly dostatek jasných důkazů, které vedly k jednoznačnému doporučení kombinace PEG-IFN + RBV jako postupu první volby pro pacienty s chronickou HCV infekcí.

Účinnost terapie a předpovědní faktory odpovědi na terapii

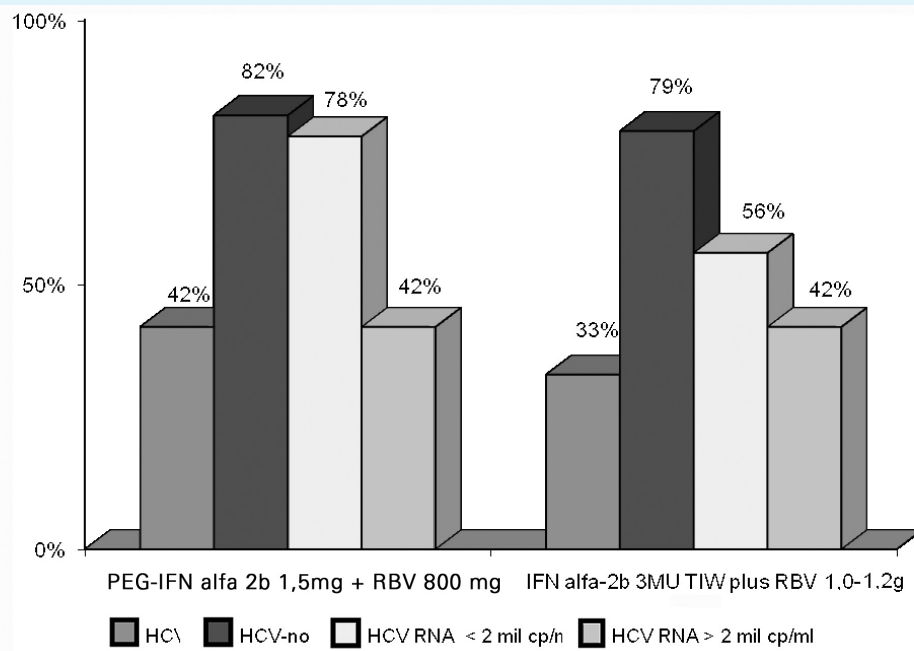
Výsledky terapie kombinací PEG-IFN + RBV ze tří registračních studií v závislosti na základních výchozích parametrech a použitém terapeutickém schématu ukazují grafy 1, 2 a 3.

Nejdůležitější faktory asociované s dosažením SVR jsou:

- genotypy HCV 2 a 3,
- nízká virémie (do 800 000 IU/ml),
- nižší histologická aktivita,
- nižší tělesná hmotnost či menší povrch těla.

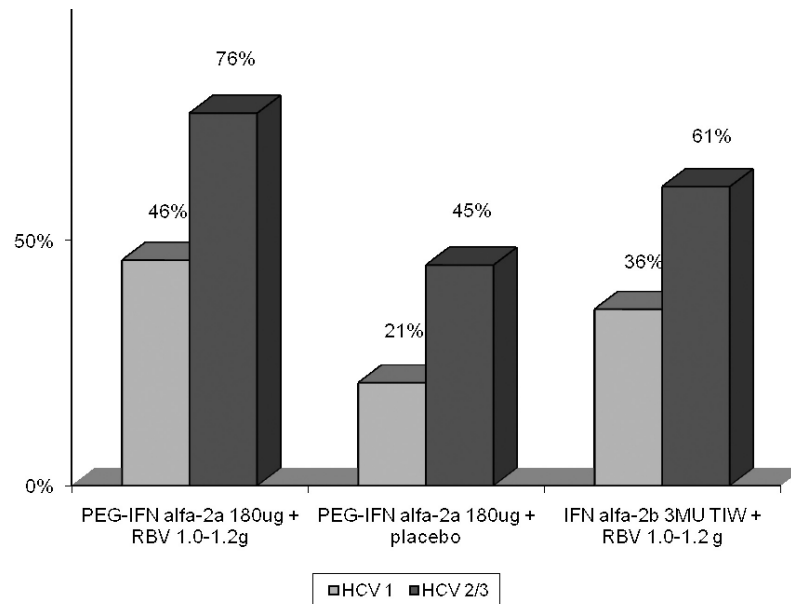
Shrnutí

Terapie PEG-IFN (PEG-IFN alfa-2a 180 μg s.c. 1 \times týdně; PEG-IFN alfa-2b 1,5 μg s.c. 1 \times týdně) + RBV (1000 až 1200 mg p.o. denně dle tělesné hmotnosti) u genotypu HCV 1 by měla trvat 48 týdnů, je-li ve 12. týdnu léčby dosaženo EVR. Není-li dosaženo EVR, terapie má být ukončena. Schematicky tento postup ukazuje obrázek 1.



Graf 1. SVR při terapii peginterferonem alfa-2b a ribavirinem po dobu 48 týdnů v závislosti na genotypu a virémii

PEG-IFN – pegylovaný interferon, RBV – ribavirin, MU – miliony mezinárodních jednotek, TIW – podání 3× týdně, PEG-IFN alfa-2b 1,5 µg – tj. PEG-IFN alfa-2b 1,5 µg/kg tělesné hmotnosti



Graf 2. SVR při terapii PEG-IFN alfa-2a + RBV a při terapii IFN alfa2b + RBV v závislosti na genotypu HCV

PEG-IFN – pegylovaný itnerferon, RBV – ribavirin, MU – miliony mezinárodních jednotek, TIW – podání 3× týdně

Je-li tato kombinace použita pro genotypy HCV 2 a 3, je dostatečná léčba trvajících 24 týdnů a nižší dávka ribavirinu (800 mg p.o. denně).

Vysokou asociaci s dosažením SVR (> 80 %) má dosažení cEVR.

Nové trendy v terapii chronické HCV infekce

Výsledky několika recentních studií svědčí pro to, že

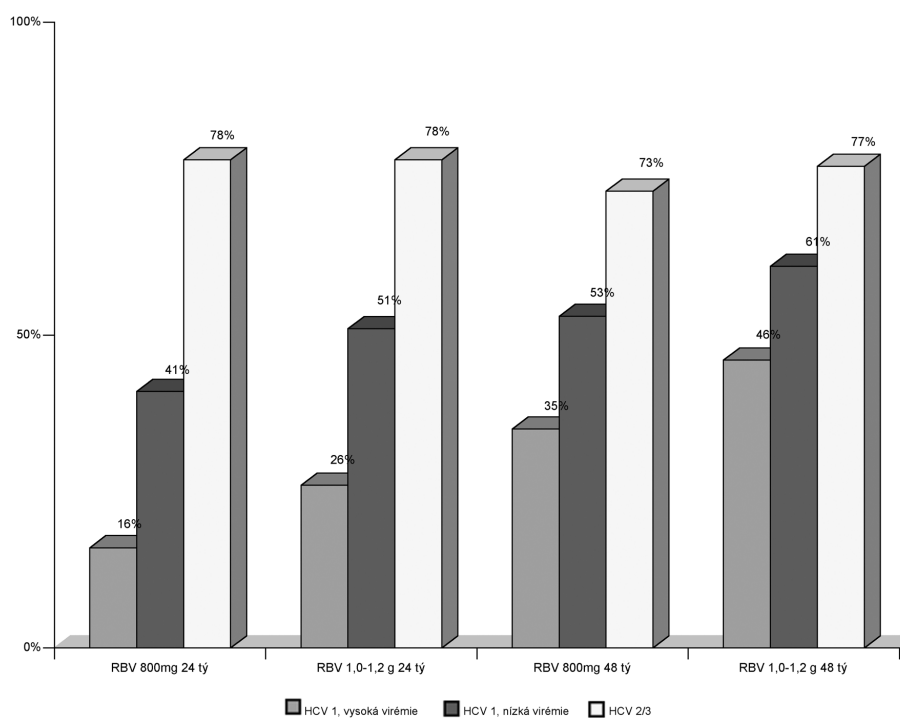
v určitých případech lze celkovou délku terapie významným způsobem modifikovat:

Zkrácení terapie

O zkrácení terapie na 24 týdnů je možno uvažovat u pacientů s genotypem HCV 1, kteří mají velmi nízkou výchozí virémii (dle výsledků klinických studií ≤ 600 000 IU/ml) a kteří dosáhnou RVR.

Tab. 2. Léky užívané v terapii chronické HCV infekce

Generické jméno (firemní název)	doporučené dávkování
<i>kombinované režimy peginterferon + ribavirin</i> peginterferon alfa-2a (40 kD) (Pegasys, Hoffmann-La Roche) peginterferon alfa-2b (12 kD) (Pegintron, Schering-Plough CEAG) ribavirin (Rebetol, Schering-Plough CEAG), Copegus (Hoffmann-La Roche)	180 µg s.c. 1× týdně bez ohledu na tělesnou hmotnost 1,5 µg/kg s.c. 1× týdně 800–1200 mg p.o. denně (ve 2 dávkách); denní dávka závislá na genotypu HCV a tělesné hmotnosti pacienta
<i>režimy užívané ve speciálních situacích</i> peginterferon alfa-2a (40kD) jako monoterapie peginterferon alfa-2b (12kD) jako monoterapie	180 µg s.c. 1× týdně bez ohledu na tělesnou hmotnost 1,5 µg/kg s.c. 1× týdně
<i>konvenční interferon (nepeglylovaný interferon)</i> interferon alfa-2a (Roferon, Hoffmann-La Roche) interferon alfa-2b (Introna, Schering-Plough, CEAG)	3 MU s.c. 3× týdně 3 MU s.c. 3× týdně



Graf 3. SVR při terapii peginterferonem alfa-2a (180 µg 1× týdně) a ribavirinem ve dvou různých dávkách po dobu 24 nebo 48 týdnů

Prodloužení terapie

O prodloužení terapie na 72 týdnů je možno uvažovat u pacientů s genotypem HCV 1, kteří patří do skupiny „slow responders“, tj. u osob, které jsou HCV RNA pozitivní ve 12. týdnu (pEVR) a ve 24. týdnu jsou HCV RNA negativní při standardním detekčním limitu PCR.

Prodloužení terapie není indikováno z pohledu snahy o zabránění progresi fibrózy. Dosavadní výsledky s dlouhodobou protivirovou terapií jsou v tomto smyslu negativní. K významnému zpomalení progresi fibrózy nedošlo.

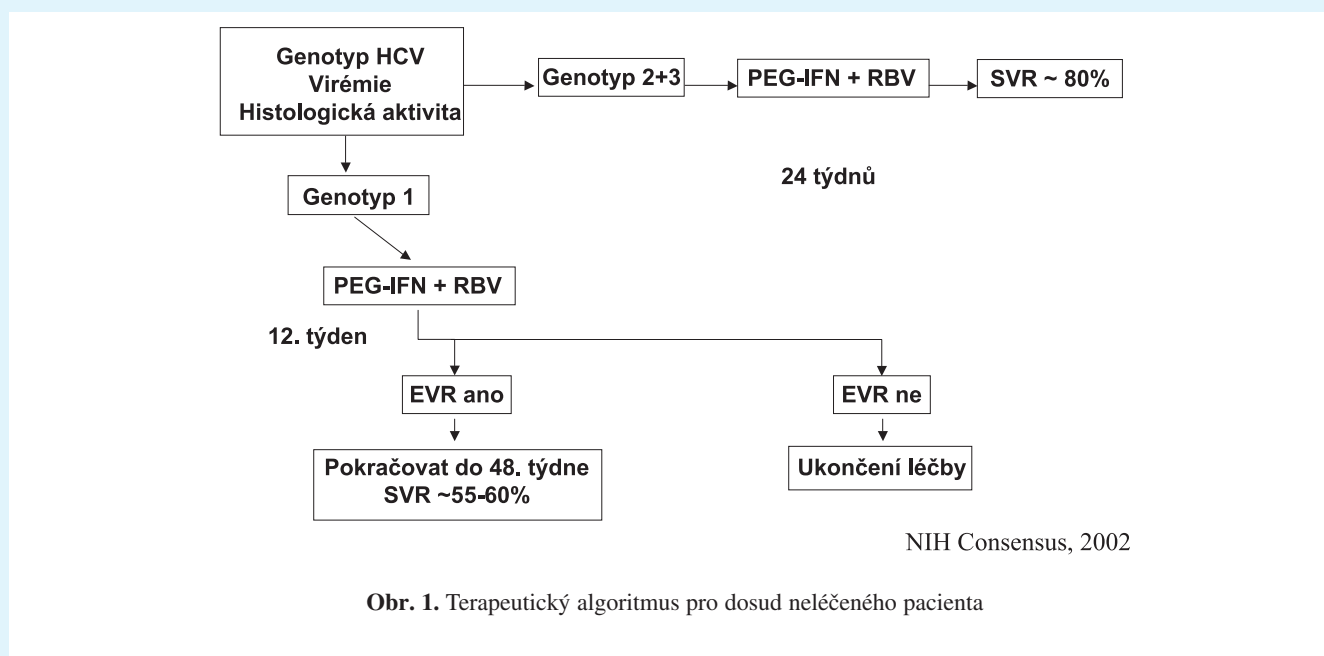
Terapie při kontraindikaci ribavirinu

Při kontraindikaci ribavirinu je odůvodnitelná monoterapie IFN, např. u pacientů na hemodialýze. Monoterapií IFN lze dosáhnout významně méně SVR nežli kombinovanou terapií. Monoterapie má být přednostně vedena pegylovaným IFN.

OPAKOVANÁ LÉČBA

Při indikování opakované léčby pacientů s chronickou HCV infekcí je třeba zvážit následující faktory:

- předchozí léčebný režim a rozdíl v účinnosti mezi současnými léčebnými možnostmi a tímto režimem,
- pravděpodobnou příčinu selhání dosavadní léčby (např. virologická rezistence vs. nízké dávkování),
- závažnost existujícího jaterního postižení (stupeň jaterní dysfunkce),
- spolupráci a motivaci pacienta pro další léčbu,
- epidemiologická rizika,
- genotyp HCV a další prediktivní (pozitivní i negativní) faktory terapie,
- toleranci léčby.



Obr. 1. Terapeutický algoritmus pro dosud neléčeného pacienta

Indikace k opakované terapii s použitím kombinace PEG-IFN + RBV

1. pacienti relabující a non-respondeři na předchozí terapii PEG-IFN + RBV

Výsledky studií s použitím PEG-IFN alfa a RBV u pacientů **relabujících** a **non-responderů** na předchozí terapii PEG-IFN + RBV opravňují k opakovanému užití standardní kombinace i u těchto nemocných. Dosavadní znalosti o průběhu virologické odpovědi v počátcích léčby a o jejím vztahu k dosažení SVR ukazují na to, že reálnou naději na dosažení SVR mají pouze pacienti, kteří jsou ve 12. týdnu opakované léčby HCV RNA negativní (cEVR ve smyslu výše uvedené definice). Pacienti, kteří byli ve 12. týdnu léčby pozitivní, dosáhli SVR pouze v 7 % případů (studie EPIC-3). Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii REPEAT s použitím kombinace PEG-IFN alfa-2a a RBV.

Jediným preparátem, který má v platném znění SPC výslovně uvedenou indikaci selhání předchozí léčby pegylovaným i nepegylovaným interferonem alfa, je k datu vydání těchto doporučení preparát Pegintron (www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pegintron/pegintron.htm). Schválené znění SPC preparátu Pegasys (www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pegasys/pegasys.htm) této indikaci výslovně nebrání v případech relapsu po předchozí terapii.

Při úvahách o zahájení opakované léčby je třeba pečlivě zvážit, zda stupeň jaterní dysfunkce u daného pacienta není již indikací ke zvážení jaterní transplantace. V těchto případech by protivirotická léčba měla být vedena pouze v transplantáčnických centrech.

U non-responderů na předchozí léčbu je nutno počítat s významně nižší pravděpodobností úspěchu léčby nežli u pacientů relabujících. Skupina non-responderů je v ČR tvořena pravděpodobně z větší části pacienty se skutečnou virologickou či imunologickou rezistencí. V dosud publikovaných studiích byly do této skupiny zařazovány i osoby se špatnou spoluprací, s nízkým dávkováním jednotlivých pre-

parátů apod. Výsledky terapie non-responderů proto pravděpodobně nelze aplikovat na populaci ČR zcela přesně. Pacient musí být o této skutečnosti informován před zahájením léčby a musí s ní souhlasit.

2. pacient relabující po monoterapii konvenčním IFN
3. pacient rezistentní na monoterapii konvenčním IFN
4. pacient relabující po kombinaci konvenční IFN + RBV
5. pacient rezistentní na kombinaci konvenční IFN + RBV

V těchto případech je možno použít analogický terapeutický postup jako pro pacienta dosud neléčeného. Kvalifikace odpovědi i prediktivní hodnoty jednotlivých typů virologické odpovědi a dalších faktorů jsou velmi podobné jako v případech dosud neléčených pacientů.

SVR lze dosáhnout u 25–40 % pacientů, u kterých selhala monoterapie konvenčním IFN-alfa, a u cca 10 % pacientů, u kterých selhala kombinace konvenční IFN + RBV. Pacienti s genotypy HCV 2 a 3 odpovídají na opakovanou léčbu lépe nežli pacienti s genotypem HCV 1.

TERAPIE CHRONICKÉ INFEKCE VIREM HEPATITIDY C U ZVLÁŠTNÍCH SKUPIN PACIENTŮ

Pacienti s trvale normální aktivitou ALT

Definice

Kritéria pro zařazení pacientů s chronickou HCV infekcí (pozitivní sérovou HCV RNA metodou PCR se standardním detekčním limitem) do podskupiny s trvale normální aktivitou ALT (PNALT) nebyla dosud jednoznačně definována. Nebyla jednoznačně stanovena ani frekvence stanovení ALT ani období, během něhož by vyšetřování aktivity ALT mělo být prováděno. Metodika stanovení horního limitu sérové aktivity ALT je v současné době podrobována kritice odborné veřejnosti. Nelze vyloučit, že v dohledné době bude třeba snížit horní hranice normy ALT, ale i jiných biochemických parametrů. Dosa-

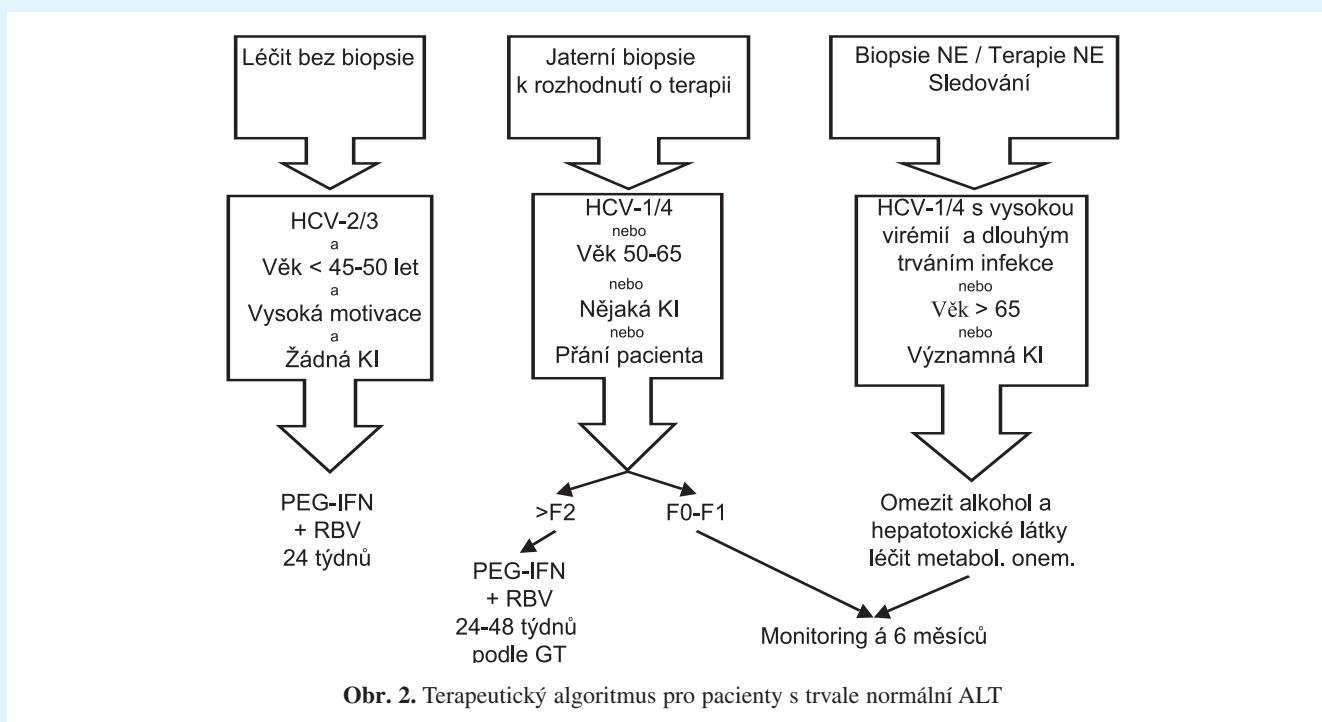
vadní výsledky svědčí pro skutečnost, že pouze pacienti, kteří mají opakovaně zcela normální aktivitu ALT během období minimálně 18 měsíců, mají jednak minimální histologickou aktivitu jaterního postižení v okamžiku stanovení diagnózy, jednak mají minimální riziko progresy jaterního postižení z dlouhodobého pohledu. Zdá se proto, že ideální definice pro trvale normální aktivitu zní: opakovaně zcela normální aktivita sérové ALT během období 18 měsíců. V běžné praxi je však pro zařazení pacienta do skupiny s trvale normální aktivitou ALT užíváno kritérium 2× normální ALT během 6 měsíců. Dosud publikované výsledky studií prokazují u pacientů s PNALT přemostující fibrózu či cirhózu v 1–10 % případů a fibrózu významnější nežli portální (periportální a těžší) pak dokonce ve 14–40 % případů. Progrese jaterního postižení byla opakovaně dokázána i u osob s PNALT.

Pozn.: Při řazení pacientů do této skupiny je považováno za vhodné popisně uvést alespoň sledovací období, na jehož základě je pacient považován za osobu s trvale normální aktivitou ALT. Například 6 měsíců normální ALT, 18 měsíců normální ALT ap.

Obrázek 2 ukazuje navržený terapeutický algoritmus pro pacienty s PNALT.

Pokročilé jaterní onemocnění

Znalosti o bezpečnosti a účinnosti interferonu (konvenčního či pegylovaného) s ribavirinem či bez ribavirinu u pacientů s pokročilým jaterním onemocněním jsou odvozeny z analýzy podskupin ve větších klinických studiích. SVR je dosahováno významně méně často nežli u pacientů bez cirhózy. Pro pacienty s dekompenzovanou jaterní cirhózou je terapií volby jaterní transplantace. Studie s protiviřovou terapií u pacientů čekajících na jaterní transplantaci v současné době probíhají, u některých pacientů byly však pozorovány potenciálně život ohrožující vedlejší účinky protiviřové léčby. Průběh léčby v řadě případů vyžaduje doplnění protiviřové léčby o terapii růstovými faktory. Terapie by v této indikaci měla být vedena pouze v rámci klinických studií v transplantačních centrech.



Terapeutický postup

Dosavadní znalosti o dlouhodobém průběhu onemocnění, rozvoji komplikací jaterních i mimojaterních a výsledky terapie s použitím kombinace PEG-IFN a ribavirinu u osob s PNALT odůvodňují zahájení protiviřové terapie v této skupině. Před zahájením léčby bývá doporučováno zvážit i některé další faktory, zejména:

- genotyp HCV,
- přítomnost či nepřítomnost jaterní fibrózy,
- motivace pacienta,
- příznaky onemocnění,
- přidružené nemoci,
- věk pacienta.

Děti ve věku do 18 let

Doporučení týkající se diagnostiky (včetně jaterní biopsie) u dětí s podezřením na HCV infekci jsou stejná jako pro dospělé osoby. U dětí do 1 roku věku je pozorována vysoká spontánní eradikace viru, proto není doporučováno rutinní testování HCV RNA u novorozenců HCV RNA pozitivních matek. Testování anti-HCV či HCV RNA může být provedeno až po 18. měsíci věku dítěte.

V současné době nejsou dostupné rozsáhlejší studie zabývající se kombinací terapií PEG-IFN + RBV u dětí. Studie s monoterapií IFN dosahovaly poněkud vyšší účinnosti (% SVR) nežli u dospělých, cca 33–45 %, SVR u kombinované terapie konvenčním IFN a ribavirinem 43–60 %. Studie

s PEG-IFN či kombinací PEG-IFN + RBV nejsou v současnosti dostupné. Léčba pegylovaným interferonem do 18 let věku dítěte není schválena (očekávají se výsledky studie PEDS-C, pegylovaný IFN alfa-2a 180 µg/1,73 m² 1× týdně, ribavirin denně 15 mg/kg, především z hlediska ovlivnění mentálního vývoje a růstu dítěte, v dalších menších studiích je alternativně aplikován PEG-IFN alfa-2b 1,5 µg/kg 1× týdně a RBV 15 mg/kg denně). Léčba konvenčním IFN a ribavirinem u dětí do 3 let věku je považována za kontraindikovaná. V současné době je doporučena terapie s individuálním přístupem u dětí starších 3 let konvenčním interferonem v kombinaci s ribavirinem. Optimální doba zahájení antivirové terapie u dětí není jednoznačně dána. Při vertikálním přenosu infekce nebo v časném dětství je HCV infekce asociována s minimálním klinickým nálezem a pomalou progresí jaterní fibrózy. Na druhé straně negativním prediktivním faktorem úspěšnosti terapie je doba od přenosu infekce k zahájení terapie a věk při přenosu infekce. Znamky progredující fibrózy by měly být indikací k zahájení terapie. Kritický věk pro rozvoj fibrózy, a tedy pro zahájení terapie je 8 let věku dítěte u vertikálního přenosu nebo u přenosu v časném dětství.

U starších dětí a adolescentů je indikována terapie u potvrzené přítomnosti viru po dobu delší než 6 měsíců. V současnosti je doporučována jako standardní kombinovaná léčba dětí kombinace konvenčního rekombinantního interferonu alfa v minimální dávce 1,75 IU/m² 3× týdně s ribavirinem 15 mg/kg/den, což odpovídá u ribavirinu nejvyšší odpovědi na terapii při minimalizaci vzniku vedlejších účinků. Podle genotypu by měla být u genotypu 1 a 4 léčba vedena 48 týdnů, u genotypu 2 a 3 pak 24 až 48 týdnů podle dosažení EVR, respektive RVR.

Léčba dětí a adolescentů v České republice může být upravena odlišně v samostatném dodatku těchto doporučených postupů.

Dialyzovaní nemocní

Pacienti zařazení do pravidelného dialyzačního léčení (PDL) představují velmi speciální skupinu nemocných s chronickou HCV infekcí. Základním kritériem pro zahájení protivirové léčby pacienta v PDL je perspektiva transplantace ledviny. V ostatních případech je třeba zcela individuální přístup, zvážení závažnosti jaterního postižení, celkové prognózy nemocného a především možných rizik vyplývajících z podání protivirové léčby. Léčba pacientů v PDL by měla být vedena na pracovišti mající s touto skupinou nemocných zkušenosti.

Terapie by měla být vedena zpočátku redukovanou dávkou PEG-IFN za současné a trvalé blízké monitorace stavu pacienta. Pro PEG-IFN alfa-2a bylo prokázáno, že dávka 135 g má podobný biologický poločas jako dávka 180 µg. Optimální dávka ribavirinu pro kombinaci není jednoznačně definována. Jako bezpečné se jeví podávání RBV v dávce 200 mg denně. Na základě několika menších pilotních studií lze při dobré toleranci za frekventní monitorace stavu pacienta uvažovat i o podání dávek vyšších.

Odmítnutí protivirové terapie pacientem není kontraindikací transplantace ledviny. Protivirová léčba podaná po provedení transplantace ledviny je spojena s vysokým rizikem rejekce a selhání štěpu, podání interferonu (konvenčního i pegylovaného) je proto v této situaci kontraindikováno.

Aktivní uživatelé drog

Drogová závislost je uvedena v Mezinárodní statistické klasifikaci nemocí a přidružených zdravotních problémů. Na pacienta drogově závislého je proto nutné pohlížet jako na člověka nemocného. Ani medicínsky ani eticky není tedy odůvodnitelné odmítnutí jakékoliv léčby uživatelům drog. Rozhodující je vždy zvážení přínosu a rizika pro individuálního pacienta.

Aktivní abúzus alkoholu a drog negativně ovlivňuje adheenci k léčbě. Drogově závislí mají častější výskyt poruch mentálního zdraví, častější psychiatrická onemocnění. Obojí dále zhoršuje adheenci k terapii. Studie léčených pacientů s aktivní drogovou závislostí ukazují srovnatelný efekt terapie chronické HCV infekce s jinými skupinami infikovaných osob. Rychlá inhibice replikace viru hepatitidy C (již během 8 hodin po aplikaci interferonu) zabraňuje dalšímu šíření infekce.

Zcela zásadní podmínkou pro zahájení terapie je motivace pacienta a jeho adheence k terapii. Zvýšení adheence lze dosáhnout pravidelnými kontrolami a aplikací pegylovaného interferonu v ordinaci 1× týdně. Předčasné ukončení terapie na základě špatné adheence je častější v prvních 12 týdnech. Kontrolou pomůcek a další intervencí u uživatelů drog lze snížit riziko reinfekce.

K léčbě musí být pacient motivován a musí spolupracovat, aby bylo možno snížit riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků terapie. Tyto často souvisejí se současným užíváním drog a kombinované protivirové terapie. Léčba drogově závislých je multifaktoriální a multioborová. Předpokládá zajištění psychiatrické intervence, sociálního šetření. Drogově závislí musí být před léčbou vyšetřeni psychiatrem nebo lékařem pro léčbu závislosti. Často se jeví jako výhodné zahájení terapie antidepresivy (SSRI) nejméně 14 dní před zahájením terapie PEG-IFN a RBV. K uživatelům drog musí být vždy individuální přístup.

Pacienti na substituční léčbě jsou považováni za pacienty s kontrolovaným psychiatrickým onemocněním. Postup, diagnostika a terapie virové hepatitidy C u spolupracujícího pacienta, u pacienta s aktivní drogovou závislostí (nebo na substituční terapii), je shodný s doporučeným postupem u pacientů bez závislosti.

Obrázek 3 ukazuje terapeutický algoritmus pro aktivní uživatele drog.

Pacienti s koinfekcí HCV + HIV

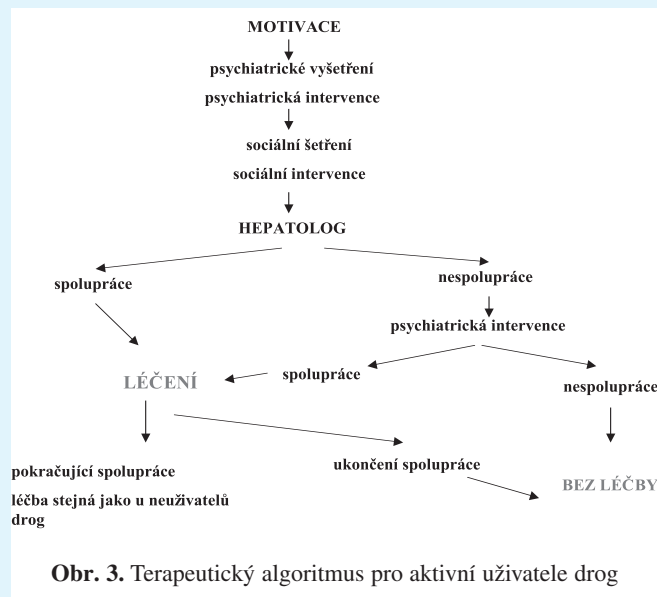
Základní fakta

- HIV negativně ovlivňuje průběh akutní i chronické HCV infekce. Pacienti HIV pozitivní s chronickou infekcí HCV mají 3× vyšší riziko rozvoje jaterní cirhózy nežli osoby HIV negativní. Vyšší riziko je i pro rozvoj hepatocelulárního karcinomu.
- Jaterní choroby, zejména vzniklé v souvislosti s chronickou HCV infekcí jsou v současnosti nejčastější příčinou úmrtí mezi HIV pozitivními pacienty.
- HIV/HCV koinfikované osoby mají významně vyšší virémii nežli osoby infikované jenom HCV.
- Hladina CD4 pozitivních T-buněk je nejspolehlivějším prediktorem progresu jaterního postižení u osob HIV/HCV pozitivních. Dalšími prediktivními faktory jsou: pohlaví, trvání HCV infekce a konzumace alkoholu.

- Přes možné hepatotoxické vlivy vysoce aktivní antiretrovirové terapie (HAART) se zdá, že její podání výrazně zpomaluje progresi jaterního postižení u HCV/HIV osob. Všem koinfikovaným osobám, by proto některý z režimů HAART měl být podán.
- Data o průběhu HIV infekce u koinfikovaných osob, tj. jak průběh HIV ovlivňuje HCV infekce, nejsou dosud jednoznačná a nelze z nich dělat žádné závěry.

Diagnóza HCV/HIV koinfekce

Všechny osoby HIV pozitivní by měly být vyšetřeny na HCV infekci. Zde je třeba myslet na skutečnost, že část osob s HIV infekcí (a především s nízkým počtem CD4 buněk) je anti-HCV negativní, nebo že titer anti-HCV je minimální, a je proto neprokazatelný. U všech HIV pozitivních osob je tedy správné uvažovat vždy o vyšetření sérové HCV RNA meto-



dou PCR. U všech osob HIV pozitivních, u kterých je sérová HCV RNA negativní (zejména u těch, které jsou přítom anti-HCV pozitivní), je třeba vyšetření několikrát opakovat.

Jaterní biopsie se týkají stejná doporučení jako u HIV negativních osob. Vzhledem k vyššímu riziku závažnějšího jaterního postižení je u koinfikovaných osob jaterní biopsie jednoznačně indikována. Všem osobám HIV pozitivním by měla být doporučena vakcinace proti HBV (pokud jsou HBsAg a anti-HBs negativní) a vakcinace proti viru hepatitidy A (HAV). Samozřejmostí je minimalizace expozice všem ostatním hepatotoxickým vlivům (zejména alkoholu).

Terapie

Standardním terapeutickým postupem je kombinace PEG-IFN a ribavirinu v běžném dávkování jako u osob HIV negativních. Kombinovaná terapie chronické HCV infekce při koinfekci HIV je plně indikována u pacientů s normálním počtem CD4⁺, i když SVR je dosahováno méně často (ve 20–44 % případů) než u samotné infekce HCV. Častější je výskyt vedlejších účinků terapie.

Ribavirin je inhibítor IMPDH (inozin monofosfát dehydrogenázy), proto je kontraindikována kombinace s purinovým analogem didanosinem. Současná terapie ribavirinem a dida-

nosinem zvyšuje mitochondriální toxicitu, může vést k pankreatitidě, k laktátové acidóze a k dekompenzaci jaterní cirhózy. Terapie stavudinem (d4T) také zvyšuje toxicitu. Současná terapie se zidovudinem zvyšuje riziko dřeňového útlumu (kombinace interferonu, zidovudinu a samotného HIV). Opatrnost musí být i při podání nukleosidového inhibitoru RT efavirenzu, který zhoršuje neuropsychický efekt interferonu. U koinfekce HIV a HCV by měla být zahájena včasná cAART (kombinovaná aktivní antiretrovirová terapie, nově nahrazující přesněji původní termín HAART, vysoce aktivní antiretrovirová terapie), jež je pozitivním prediktivním faktorem úspěšnosti terapie chronické HCV infekce. Někteří experti doporučují zahájení HAART u sníženého počtu CD4 T-lymfocytů pod 500/μl. Ve stávajícím doporučeném postupu je zahájení HAART při absolutním počtu CD4 T-lymfocytů 350/μl. Zahájení HAART závisí nejen na počtu CD4 T-lymfocytů, ale i na virové náloži HIV RNA a klinické stavu pacienta.

Zhodnocení histologického nálezu z jaterní biopsie je důležité v rozhodovacím procesu terapie. Pokud je chronická virová hepatitida zjištěna v iniciálních stádiích HIV infekce, je zahájena nejdříve terapie chronické virové hepatitidy. Při absolutním počtu CD4 T-lymfocytů 200/μl je nutná nejdříve restaurace pomocí cAART a následné rozhodnutí o terapii HCV infekce. U akutní virové hepatitidy by měla být pro velké riziko rozvoje chronické HCV infekce zahájena terapie HCV vždy, a to buď monoterapií interferonem alfa, nebo kombinací PEG-INF + RBV. Nejpříznivějším prediktivním faktorem efektu terapie je genotyp jiný nežli 1, nízká virová nálož a dobrá adherence k terapii. Monoterapie PEG-IFN je účinnou variantou (SVR ve 20 %) pro pacienty s některou kontraindikací či nesnášenlivostí ribavirinu.

Terapie HCV infekce má pozitivní efekt i pro pacienty bez dosažení SVR: > 30 % osob bez dosažení virologické odpovědi během léčby vykázalo významné histologické zlepšení. Zdá se tedy, že u pacientů HCV/HIV koinfikovaných s pokročilou fibrózou, či již rozvinutou jaterní cirhózou představuje udržovací terapie racionální postup. Pokles CD4⁺ T-buněk, ke kterému obligatorně dochází, je ve většině případů reverzibilní po skončení léčby. Snížení virové nálože HIV během terapie (antiHIV aktivitou interferonu alfa) se po ukončení terapie vrací k původním hodnotám.

U osob, u kterých i přes výše uvedené postupy dojde k progresi jaterní cirhózy, lze uvažovat o provedení jaterní transplantace. V ČR tuto indikaci nelze zatím považovat za standardní.

Pacienti s koinfekcí HCV + HBV

Neexistují zatím žádná obecně platná doporučení pro léčbu pacientů s koinfekcí HBV/HCV. Je nutný individuální přístup a postupně uplatňování nových zkušeností s léčbou těchto problémových pacientů. U naprosté většiny těchto pacientů replikace HCV tlumí replikaci HBV, proto lze zpravidla v séru prokázat HCV RNA, zatímco sérová hladina HBV DNA je pod hranicí detekovatelnosti. Pro současnou infekci potom svědčí pozitivita HBsAg, někdy jen průkaz celkových protilátek anti-HBc. Podle výsledků klinických studií je kombinovaná terapie PEG-IFN a RBV u koinfikovaných pacientů stejně účinná vzhledem k infekci HCV jako při samostatné infekci HCV. K trvalému zvládnutí infekce HBV však nedochází a naopak útlum replikace HCV může vést k výraznému nárůstu replikace

HBV s následnou akutní exacerbací chronické hepatitidy B s možnými závažnými klinickými následky (rychlá progresse chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy).

Pacienti se symptomatickou smíšenou kryoglobulinémií

Indikace protivirové léčby se v těchto případech řídí stejnými zásadami jako v typických případech infekce HCV. Ohledně vhodného terapeutického schématu není jednoznačné doporučení. Iničiální terapie by měla spočívat v podání standardní dvojkombinace PEG-IFN + ribavirin po dobu vždy alespoň 48 týdnů (bez ohledu na genotyp viru). Tento režim poskytuje nejvyšší naději na dosažení SVR, která podmiňuje trvalé vymizení produkce kryoglobulinů. Pokud tato léčba selže, dojde k relapsu infekce, nebo je pacient rezistentní, je možno uvažovat o dlouhodobé (v některých případech i o doživotní) monoterapii PEG-IFN, která ve většině případů vede k omezení virové replikace, a tím k omezení (či dokonce k vymizení) produkce kryoglobulinů, v důsledku čehož dochází k udržení klinické remise onemocnění.

Pacienti s chronickou HCV infekcí a s klinickou manifestací porfyria cutanea tarda

Porfyria cutanea tarda (PCT) je považována za jednu z extrahepatálních manifestací chronické HCV infekce. Mechanismus ovlivnění aktivity uroporfyrinogen dekarboxylázy (URO-D) v případě HCV infekce není dosud znám. Zdá se, že při úvahách o podání protivirové léčby se v těchto případech lze rovněž řídit stejnými zásadami jako v typických případech infekce HCV. Dosud není jasné, zda dosažení remise PCT (klinické i laboratorní) je podmínkou pro zahájení protivirové terapie. Podle současných znalostí se zdá vhodnější nejdříve dosáhnout remise PCT terapií antimalariky (např. chlorochinem) a teprve poté zahájit protivirovou terapii. Zdá se, že pouze protivirová léčba sama k navození remise PCT nevede.

KRITÉRIA VYLÉČENÍ HCV INFEKCE

Kritériem vyléčení HCV infekce je dosažení *setrvalé virologické odpovědi*.

Pozn.: Z definice setrvalé odpovědi byla vypuštěna normální aktivita ALT. Zvýšená aktivita ALT může v některých případech přetrvávat, a je dána pokročilostí jaterního poškození (významná fibróza, cirhóza jater). Výše zmíněné kritérium vyléčení se proto týká pouze infekce virem hepatitidy C, nikoli vyléčení jaterního onemocnění.

ROLE A POSTAVENÍ JATERNÍ BIOPSIE

Jaterní biopsie před léčbou

Hlavním přínosem jaterní biopsie provedené před léčbou je poskytnutí informací o stadiu fibrózy a stupni zánětu jaterní tkáň. Oba tyto parametry jsou významnou informací jak pro lékaře, tak i samotného pacienta. Znalost histologického nálezu umožňuje s vysokou pravděpodobností identifikovat pacienty s vysokým rizikem progresse jaterního onemocnění, případně s již rozvinutou jaterní cirhózou, kteří nemusejí mít

jedinou laboratorní či klinickou známku takto pokročilého jaterního onemocnění.

Jaterní biopsie je indikována u pacientů s trvale normální aktivitou ALT při chronické HCV infekci. Tito pacienti mají ve 14–40 % případů významnější nežli portální fibrózu. Osoby s takto pokročilou fibrózou jsou ve vysokém riziku progresse fibrózy bez ohledu na trvale normální biochemickou aktivitu. U osob s trvale normální biochemickou aktivitou a pokročilou fibrózou až cirhózou je indikována protivirová terapie zcela jednoznačně a jaterní biopsie je jedinou metodou, která může k tomuto rozhodnutí vést.

Jaterní biopsie je i nadále standardní součástí diagnostického procesu v případech chronické HCV infekce. V současnosti neexistuje alternativní metoda, která by byla schopna poskytnout analogické informace jinou (neinvasivní) cestou. Stanovení různých markerů fibroprodukce umožňuje stanovení pokročilých stupňů fibrózy jater, nikoli však dřívějších stadií onemocnění. Ani jiné metody (aktivita ALT, výpočet diskriminačního skóre ap.) nenahrazují histologické hodnocení aktivity v plném rozsahu.

Samotný fakt neprovedení jaterní biopsie (při kontraindikacích výkonu či při odmítnutí pacientem) nelze považovat za kontraindikaci zahájení protivirové terapie.

Jaterní biopsie po léčbě

Jaterní biopsie po ukončení terapie není standardní součástí terapeutického procesu. U pacientů se SVR lze předpokládat histologické zlepšení.

Opakování jaterní biopsie

U pacientů neléčených pro minimální stupeň jaterní fibrózy v iničiální biopsii může být opakovaná jaterní biopsie vhodným nástrojem ke zhodnocení progresse postižení. V těchto případech je doporučován interval mezi biopsiemi 4–5 let. O opakování jaterní biopsie je možno uvažovat také v případech neúspěšné terapie.

MOŽNOSTI HISTOLOGICKÉHO HODNOCENÍ

Základem histologického hodnocení je podrobný slovní popis se zhodnocením dle současné nomenklatury. Druhá část hodnocení spočívá v použití skórovacích systémů. Největšího rozšíření se dostalo Ishakově modifikaci původního Knodellova hodnocení a systému METAVIR (tab. 3). Použití těchto systémů umožňuje:

- kvantitativní zhodnocení aktivity,
- odlišit *grade* a *stage*,
- posoudit progresi či naopak regresi změn u každého konkrétního pacienta,
- vzájemné srovnání různých skupin nemocných.

DISPENZARIZACE PACIENTŮ S INFEKČÍ VIREM HEPATITIDY C

Během léčby

Je doporučováno následující schéma laboratorních a klinických kontrol (v týdnech): 0, 2, 4, 8 a 12. V dalším obdo-

Tab. 3. Nejčastěji používané systémy histologického hodnocení

Staging	METAVIR	systém dle Ishaka
0	žádná fibróza	žádná fibróza
1	periportální fibróza	fibrózní expanze některých portálních polí s nebo bez krátkých vazivových sept
2	porto-portální septa (> 1 septum)	fibrózní expanze většiny portálních traktů s nebo bez krátkých vazivových sept
3	porto-centrální septa	fibrózní expanze většiny portálních traktů s ojedinělými porto-portálními přemostěními
4	cirhóza	fibrózní expanze portálních polí s významnými přemostěními (porto-portálními nebo porto-centrálními)
5	–	významná přemostění (porto-portální či porto centrální) s ojedinělými uzly (inkompletní cirhóza)
6	–	cirhóza

bí lze intervaly individualizovat podle dosaženého účinku a tolerance. Intervaly mezi klinickými a laboratorními kontrolami by však neměly přesáhnout 8 týdnů.

Po ukončení léčby

Není jednoznačné doporučení k dispenzarizaci pacientů po skončení léčby. Během prvních 3 měsíců po skončení terapie je nutné zkontrolovat pacienta z pohledu odeznění nežádoucích účinků terapie (anémie, leukopenie apod.). K posouzení odpovědi na léčbu je indikováno vyšetření sérové HCV RNA 24 týdnů po skončení terapie.

Dosáhne-li pacient setrvalé virologické odpovědi, je v nekomplikovaných případech indikována klinická i laboratorní kontrola v intervalu 1 roku.

Pacienti s trvale normální aktivitou ALT

Tito pacienti, pokud nejsou léčeni, by měli být dispenzarizováni a pravidelně kontrolováni v intervalu 6 měsíců.

Pacienti s jaterní cirhózou při chronické HCV infekci

Dispenzarizace nemocných s jaterní cirhózou se neliší od doporučení pro jiné etiologie jaterní cirhózy.

VYŠETŘOVÁNÍ SÉROVÉ HCV RNA

Kvalitativní stanovení

Kvalitativní vyšetření je indikováno:

- v rámci prvotního vyšetření při ověření pozitivitě anti-HCV,
- v odůvodněných případech i při anti-HCV negativitě (koinfekce HCV/HIV, pacienti v PDL apod.),
- v průběhu léčby ve 24. týdnu terapie a ve 48. týdnu terapie,
- po skončení terapie ve 24. týdnu,
- dále kdykoliv při podezření na breakthrough fenomén.

Ve všech výše zmíněných případech po pozitivním kvalitativním vyšetření může následovat kvantitativní stanovení virémie.

Kvantitativní stanovení

Kvantitativní vyšetření je indikováno:

- před zahájením protivirové léčby,
- ve 4., 8. a 12. týdnu léčby.

Genotypizace HCV

Genotypizace HCV je indikována před zahájením protivirové léčby.

VAKCINACE PROTI OSTATNÍM VIROVÝM INFEKČÍM JATER

Všichni pacienti s chronickou HCV infekcí by měli být očkováni proti virové hepatitidě A. Séronegativní pacienti (tj. HBsAg a anti-HBs negativní) by měli být očkováni i proti virové hepatitidě B.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Strader, D. B., Wright, T., Thomas, D. L. et al.:** Diagnosis, Management, and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline, Hepatology, 2004, 39, s. 1147–1171.
2. **Manns, M. P., McHutchison, J. G., Gordon, S. C. et al.:** Peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin compared to interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. Lancet, 2001, 358, s. 958–965.
3. **Fried, M. W., Shiffman, M. L., Reddy, K. R. et al.:** Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med., 2002, 347, s. 975–982.
4. **Hadziyannis, S. J., Sette, H., Morgan, T. R. et al.:** Peginterferon alfa-2a (40kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. Ann. Intern. Med., 2004, 140, s. 346–355.
5. **Zeuzem, S., Buti, M., Ferenci, P. et al.:** Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. J. Hepatol., 2006, 44, s. 97–103.
6. **Zeuzem, S., Pawlotsky, J.-M., Lukasiewicz, E. et al.:** International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. J. Hepatol., 2005, 43, s. 250–257.
7. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm. Rep., 1998, 47 (RR-19), s. 1–39.

18. **Paclt, I., Koudelová, J., Křepelová, A. et al.:** Biochemical markers and genetic research of ADHD. *Neuroendocrinol. Lett*, 2005, 26, s. 423–430.
19. **Walitza, S., Renner, T. J., Dempfle, A. et al.:** Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention deficit/hyperactivity disorder. *Mol. Psychiat.*, 2005, 10, s. 1126–1132.
20. **Halperin, J. M., Newcorn, J. H., Koda, V. H. et al.:** Noradrenergic mechanisms in ADHD children with and without reading disabilities: a replication and extension. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 1997, 36, s. 1688–1697.
21. **Castellanos, F. X., Ella, J., Kruesi, M. J. et al.:** Cerebrospinal monoamine metabolites in boys with attention – deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.*, 1994, 52, s. 305–316.
22. **Jensen, S. S., Martin, B. A., Cantwell, D. S.:** Comorbidity in ADHD: Implications for research, practice and DSM-IV. *J. Amer. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.*, 1997, 36, s. 1065–1079.
23. **Fallone, G., Owens, J., Deane, J.:** Sleepiness in children and adolescents: clinical implications. *Sleep Med. Rev.*, 2002, 6, s. 287–306.
24. **Smedje, H., Broman, J. E., Hetta, J.:** Associations between disturbed sleep and behavioral difficulties in 635 children aged 6–16 years: a study based on parents perception. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2001, 10, s. 1–9.
25. **Urschitz, M. S., Eitner, S., Guenther, A. et al.:** Habitual snoring, intermittent hypoxia, and impaired behavior in primary school children. *Pediatrics*, 2004, 114, s. 1041–1048.
26. **Gozal, D., Pope, D.:** Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years. *Pediatrics*, 2001, 107, s. 1394–1399.
27. **McLaughlin Grabtree, V., Ivanenko, A., Gozal, D.:** Clinical and parental assessment of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorders referred to a Pediatric Sleep Medicine Center. *Clin. Pediatr.*, 2003, 42, s. 807–813.
28. **Barkley, R. A., Grodzinsky, G., DuPaul, D. J.:** Frontal lobe functions in attention deficit/ hyperactivity disorders: A review and research report. *J. Abnorm. Child. Psychol.*, 1992, 20, s. 163–188.
29. **Barkley, R. A.:** Issues in the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder in children. *Brain. Dev.*, 2003, 25, s. 77–83.
30. **Pennington, B. F., Ozonoff, S.:** Executive function and developmental psychopathology. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 1996, 37, s. 51–87.
31. **Kashala, E., Elgen, I., Sommerfelt, K. et al.:** Cognition in African children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr. Neurol.*, 2005, 33, s. 357–364.
32. **Landgren, M., Kjellman, B., Gillberg, C.:** Attention deficit disorder with developmental coordination disorders. *Arch. Dis. Child.*, 1998, 79, s. 207–212.
33. **Kadesjo, B., Gillberg, C.:** Attention deficit and clumsiness in Swedish 7-year-old children. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1998, 40, s. 796–804.
34. **Burger, N., van der Meere, J.:** Visual behavior of ADHD children during an attention test: An almost forgotten variable ADHD. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 2000, 41, s. 525–532.
35. **Alonso, S. J., Navarro, E., Santana, C., Rodriguez, M.:** Motor lateralization, behavioral despair, and dopaminergic brain asymmetry after prenatal stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1997, 58, s. 443–448.
36. **Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L. et al.:** Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1996, 53, s. 607–616.
37. **Fride, W., Weinstock, M.:** Prenatal stress increases anxiety related behavior and alters cerebral lateralization of dopamine activity. *Life Sci*, 1988, 42, s. 1059–1065.
38. **Reid, H. M., Norvilitis, J. M.:** Evidence for anomalous lateralization across domain in ADHD children as well as adults identified with the Wender Utah rating scale. *J. Psychiatr. Res.*, 2000, 84, s. 311–316.
39. **Obel, C., Hedegaard, M., Henriksen, T. B. et al.:** Psychological factors in pregnancy and mixed-handedness in the offspring. *Develop. Med. Child. Neurol.*, 2003, 45, s. 557–561.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NR 8791-2/2006.

Alkoholový erytém

Topické kortikosteroidy užívané v praxi mají bělicí účinek jako vazokonstrikční reakci. Odpověď je velice různá. Kortikoidní externa obsahují alkoholy, a to přivedlo autory k následující studii. Etanol, izopropylalkohol a propylen glykol posilují topické podání léků, ale často je provází erytém. Autoři vyšetřovali potenciální genetickou bázi tohoto erytému jako funkci v kódujícím

a nekódujícím regionu class IB alkoholové dehydrogenázy ve vztahu ke změněné genové expresi *in vitro* a metabolickou aktivitu *in vivo* cestou pozměněného toku krve (Doppler) a erytémové reflektance po chalengi. Objevila se variabilita geografická a erytém se jevil jako funkce krevního toku. Izopropylalkohol zvětšoval krevní proud, ale bez erytému, a propylen glykol zvětšoval erytém při zmenšení krevního průtoku jako funkce haplotypu ADHIB. Propylen

glykolový erytém byl spojen s expresí TNF- α . Tedy erytém po alkoholu je specifický pro typ alkoholu a má farmakogenetickou bázi ve vztahu ADHIB haplotypu.

Literatura:

Pershing, L. K. et al.: Coding et non-coding polymorphisms in alcohol dehydrogenase alters protein expression and alcohol-associated erythema. *J. invest. Dermatol.*, 2008, 128, s. 616–627

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Vliv psychického stresu na zdravotní stav obviněného v průběhu trestního řízení

¹Janků K., ²Kukleta M., ³Humpolíček P., ¹Svoboda P., ¹Sas I., ⁴Zámečník M.

¹Traumatologická klinika LF MU, Brno

²Fyziologický ústav LF MU, Brno

³Psychologický ústav FF MU, Brno

⁴Městský soud v Brně

SOUHRN

Soudní znalec z oboru lékařství bývá pověřen úkolem rozhodnout, zda starší, různými závažnými chorobami trpící obviněný je schopen zúčastnit se trestního řízení, zejména hlavního líčení před soudem. Má posoudit, jestli je schopen porozumět soudnímu jednání, otázkám soudu, je-li schopen se hájit, vznášet dotazy ke svědeckým výpovědím apod. Takový posudek bývá většinou úkolem psychiatra. Poněkud jiný charakter má posuzování schopnosti účastnit se trestního řízení, především hlavního líčení těch obviněných, kteří trpí chorobou srdečně-cévní, plicní, nemocí zažívací soustavy, krevní, nádorovou apod. Posudek je pak většinou kladen na bedra znalci z oboru vnitřního lékařství. Práce to nebývá jednoduchá. Znalec během své soudně-lékařské praxe nasbírání vlastních zkušeností v této problematice velmi málo. V lékařské a právní literatuře je tato otázka řešena pouze ojediněle, a to většinou jen v obecné rovině. Úkol znalce je navíc komplikován možnou agravační potíží obviněného. Přitom má znalec dbát na to, aby soudní proces nebyl nepřiměřeně protahován, případně zabránit, aby se stíhaný hlavnímu soudnímu líčení vyhnul úplně. Tato práce se pokouší stanovit základní pravidla, která by měla soudním znalcům z oboru vnitřního lékařství ulehčit rozhodování o zdravotní způsobilosti obviněného zúčastnit se hlavního soudního líčení, aniž by došlo k vážnému poškození jeho zdravotního stavu nebo dokonce vážného ohrožení jeho života.

Klíčová slova: schopnost podrobit se výslechu, nemocný obviněný a hlavní líčení, psychický stres a hlavní líčení, schopnost účastnit se hlavního líčení, psychický stres a náhlá smrt, posudek soudního znalce o zdravotním stavu obviněného.

SUMMARY

Janků K., Kukleta M., Humpolíček P. et al.: Effects of Mental Stress on the Health Status of the Accused during a Criminal Trial

A court-sworn medical expert is sometimes authorized to pass a medical judgement, whether an older, from serious diseases suffering accused is able to take part in the criminal trial proceedings. The court-sworn medical expert is required to consider the accused's fitness, his mental and physical ability to appear in court, to understand the trial, to answer the questions of the judge, to defend himself, to put questions and objections against the witness's testimony, etc. Such medical expert's opinion is usually a task for a psychiatrist. Judgement of the ability of the accused to take part in the main court trial is of another character, especially when the accused is suffering from a serious disease, e.g. cardiovascular, pulmonary, gastrointestinal, haematological, tumorous or other. In this case the medical judgement is usually required from a doctor of internal medicine. Nevertheless, this is not an easy task for him. As far as these problems are concerned, the expert gathers only little experience of his own during his juridical practice. Similar cases have been extremely sporadically published in medical or juridical literature and if, then in common sense only. It is evident that the expert must face any possible aggravation of the accused's difficulties. At the same time the expert ought to take care lest the court trial should be inadequately extended and even should prevent the accused's avoidance in the main court trial. This paper tries to determine the basic rules for the court-sworn experts in the branch of internal medicine and would like to facilitate them to judge under which circumstances a seriously ill accused may appear in trial proceedings without exposing him to a serious damage of his health or even endangerment of his life.

Key words: ability to undergo interrogation, ability to participate in legal proceedings, ability to undergo trial, the ill accused and the trial, medical expert's opinion and the trial, mental stress and sudden death, mental stress and the trial. *Ja.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 278–283.

Při různých formách výslechů, např. policejních nebo při hlavních líčeních, je každý obviněný případně obžalovaný vystavován specifické psychické zátěži (stresu). Tato zátěž bývá spojována se dvěma pojmy, s psychosociálním stresem a frustrací.

PSYCHOSOCIÁLNÍ STRES

Psychosociálním stresem se rozumí odpověď na jakoukoliv formu ohrožení. Současnou představou o uspořádání mozkového systému, který řídí obranu proti ohrožení, lze dnes poměrně přesně lokalizovat v mozkových strukturách a rovněž představy o jeho funkční organizaci jsou známé. Klíčové struktury uvedeného systému se nacházejí v tzv. limbickém předním mozku. Patří k nim čichová kůra, hippocampus, jádra septa a amygdaly, gyrus cinguli, gyrus parahippocampalis, jádra hypothalamu (1). Součástí systému jsou vzájemně propojeny četnými spoji a podobně řada spojů slouží k jeho propojení s oblastmi, zpracovávajícími informace z vnějšího i vnitřního prostředí. Systém řídicí obranné chování má přístup ke všem informacím, které do

kosteronu, endorfinů, pepsinu a naopak poklesem hladin gonadotropinů a testosteronu.

U obviněných osob jsou konkrétní formy ohrožení různé a rozdílné bude rovněž jejich vnímání v závislosti na předchozí zkušenosti daného jedince s touto specifickou lidskou situací. K hlavním nepochybně patří prestižní ohrožení blamáží před veřejností, rodinou, či před sebou samým, ohrožení ztrátou svobody, ohrožení ztrátou majetku, rodiny, přátel, partnerských vztahů či dalšími důsledky věznění, jako např. možným poškozením zdraví (tab. 1).

FRUSTRACE

Termín frustrace má v psychologii dva významy. Předně se jím označuje působení překážky bránící dosažení určitého cíle, zejména uspokojení nějaké významné biologické či psychologické potřeby. Za druhé pak se tímto termínem označuje výsledný stav působení takové překážky, který zahrnuje jak psychické, tak i somatické komponenty. Tento stav obvykle motivuje jedince k překonání překážky a často je spojen s některou z forem agresivity. Pokud se ani zvýše-

Tab. 1. Příčiny frustrace obviněných a obžalovaných

- pocit viny, případně křivdy
- výčitky svědomí
- ztráta sebeúvěry a sebeúcty (2)
- strach z blamáže (před veřejností, před rodinou, před sebou samým)
- strach z odsouzení
- strach z trestu (strach ze ztráty svobody, z věznění, poškození zdraví, ze ztráty majetku, ze ztráty rodiny, přátel, sexuálních vztahů aj.)
- deprese (3): myšlenky na smrt – až na sebevraždu

mozku přicházejí, a jeho prvním úkolem je jejich význam v daném okamžiku zhodnotit. Při tomto kroku se uplatňují všechny formy mozkové paměti a jeho výsledkem je posouzení, zda situace je, nebo není nebezpečná. V případě hrozby následuje zformování obranné odpovědi. K tomuto úkolu má systém behaviorální obrany všechny výkonné struktury mozku pod kontrolou. Spojí s laterálními a paraventriculárními jádry hypothalamu zprostředkovávají vegetativní složku obranné odpovědi, pro kterou je charakteristická především aktivace sympatiku. Spojí do dalších oblastí hypothalamu zajišťují uvolnění stresových hormonů a spoje s motorickými centry určují formu obranného chování. Jejich prostřednictvím může systém obrany vyvolat motorické akce, z nichž obranné chování sestává. V nejjednodušším případě to mohou být diskrétní pohyby mimického svalstva, v nejsložitějším pak komplexní odpovědi typu obranné agrese, ústupu či jiné strukturované chování. Vede-li obrana k úspěšnému zvládnutí situace, nebo poskytuje-li situace alespoň naději takového průběhu, je obranné chování aktivní a hormonální složka odpovědi spočívá ve zvýšeném vylučování noradrenalinu, gonadotropinů, testosteronu a oxytocinu. Při vyšších nárocích situace se přidává zvýšení adrenalinu, prolaktinu, reninu a beta endorfinu. Ztráta kontroly nad situací bývá spojena s pasivními formami chování, zvýšením hladiny adrenokortikotropního hormonu, korti-

ným úsilím nepodaří překážku odstranit, může stav frustrace vyústit ve formování neurotických příznaků a psychosomatickou poruchu. V psychologických termínech je možno tento proces ilustrovat následujícím schematickým popisem (upraveno podle Nakonečného (4)):

Aktivizovaná potřeba → překážka při jejím uspokojení → zloba → překážka se nedaří překonat → rezignace → rozhodnutí ke kontrole popudu → vnitřní konflikt a úzkost → pokus o represí → formování neurotických symptomů → psychosomatická porucha.

Ze zevrubného posouzení složek, z nichž specifická psychická zátěž v této situaci sestává, vyplývá, že rozhodujícím činitelem v tomto směru bude patrně psychosociální stres, který může obviněného, resp. obžalovaného poškodit především vystupňovanou sympatikotonií a uvolněním stresových hormonů.

ZHODNOCENÍ ZDRAVOTNÍHO STAVU OBVINĚNÉHO

Úkol soudního znalce (5–7), který má posoudit, zda obviněný je vzhledem ke svému zdravotnímu stavu schopen zúčastnit se hlavního líčení, není snadný, neboť vyžaduje

nejen zhodnocení zdravotního stavu obviněného, ale i posouzení, jak dotýčný na tuto stresovou situaci bude reagovat. Nejvyšší intenzitu odpovědi lze očekávat u prvoobviněných, zatímco u recidivistů bývá stresový účinek situace již slabší. Větší problémy se soudním procesem budou pravděpodobně mít i lidé psychicky alterovaní, které často zatěžuje neporozumění tomu, zač jsou trestáni („oni přece nic špatného neudělali“) (tab. 3). Ale i mezi „normální“ populací existují velké rozdíly v obecné schopnosti zvládat psychosociální zátěž. Je známou skutečností, že tatáž stresová situace vyvolá u různých osob odpověď značně se lišící svojí intenzitou.

U jedinců, kteří jsou poprvé vystaveni trestnímu řízení, je třeba počítat s tím, že i jednotlivé úkony řízení, které předcházejí hlavnímu líčení, znamenají pro ně závažné zátěžové situace. Obvinění se tak nachází ve stavu dlouhodobého stresu se všemi vegetativními i hormonálními důsledky. Může nastat déletrvající zvýšení tonu sympatiku, eventuálně zvýšení tonu parasympatiku (8): zejména zrychlení tepové frekvence, elevace krevního tlaku, mohou se dostavit změny lipidového profilu, inzulínové rezistence, poškození endotelu cév, alterace průběhu zánětlivých stavů, agregace trombocytů, aktivace trombogenních faktorů. Tyto změny mohou nepříznivě ovlivnit, např. koronární ischemii, vyvolat nebo negativně ovlivnit stávající, případně dosud latentní srdeční dysrytmii aj. (9–11).

Průběžné stupňování psychické zátěže, zejména tehdy, je-li celé trestní řízení (jak se nezřídká stává) protrahované a může vést k tzv. **vystupňované stresové situaci**. Projevy jsou tytéž, jaké nacházíme u chronického stresu, jsou však podstatně zesílené. Důsledky mohou být intenzivnější a pro postiženého prognosticky závažnější. Hlavní líčení představuje pouze vyvrcholení této chronické stresové situace.

Základním předpokladem, ze kterého znalecké zhodnocení zdravotní způsobilosti obviněného zúčastnit se hlavního líčení vychází je, že somaticky zdravý jedinec může zvládnout i silnou stresovou odpověď bez výrazně nepříznivých zdravotních následků. U starších polymorbidních osob je situace komplikovaná a rizika zátěže jsou podstatně větší. Tito nemocní trpí často preexistujícími různě závažnými kardiovaskulárními, kardiopulmonálními, případně jinými chorobami a vystupňovaná psychosociální zátěž spojená s hlavním líčením zdravotní riziko obžalovaného při uvedeném líčení výrazně zvyšuje.

MOŽNÉ KLINICKÉ PROJEVY VYSTUPŇOVANÉ PSYCHICKÉ ZÁTĚŽE

- vzestup krevního tlaku a tachykardie. Následkem toho mohou u dříve kardiovaskulárními nemocemi kompromitovaných osob vzniknout stenokardie, infarkt myokardu, CMP (cévní mozková příhoda – hemorhagie nebo ischemie) (12, 13), ruptura aorty (14, 15), různé dysrytmie (2) od neviných forem až po srdeční zástavu (16);
- často se dostaví různé dechové potíže, např. tachypnoe, polypnoe, u disponovaných osob astmatický záchvat;
- méně závažné bývají gastrointestinální příznaky od diskomfortu až po vomitus nebo inkontinenci alvi, dehydratace. Podobně se mohou projevit příznaky ze strany močové soustavy, imperativní močení až močová inkontinence;
- vzácné bývají motorické projevy u hysterických osob:

porucha hybnosti svalů končetin, obličej;

- časté jsou vegetativní potíže: nadměrné pocení, pocit horka, suchost sliznic, pachuté;
- následkem dehydratace může dojít k hypotenzii a iontové dysbalanci;
- změna chuti k jídlu (zvýšená nebo snížená);
- u diabetiků může vzniknout hyperglykémie nebo v důsledku hladovění hypoglykémie;
- ztráta libida.

Uvedli jsme, že při hlavním líčení je obviněný nemocný vystaven vystupňované stresové situaci nasedající na chronický stres vyvolaný frustracemi v důsledku vazby a dřívějších úkonů (např. výslechů) v průběhu trestního řízení. Nelze tedy zcela vyloučit, že nemocný by mohl být svou účastí při hlavním líčení zdravotně poškozen, případně ohrožen na životě. Je nutno vzít také v úvahu, že zkomplikuje-li chronický psychický stres, např. poruchu kardiovaskulárního aparátu, může zpětně tato porucha ovlivnit negativně psychickou sféru obviněného a snížit jeho schopnost účastnit se hlavního líčení (17).

Přitom je také třeba vycházet z premisy, že účast obviněného při hlavním líčení je nejen jeho povinností, ale i jeho právem (18, 19).

SODNÍ PROCES A MOŽNÉ ZDRAVOTNÍ DŮSLEDKY

Znalec má dbát na to, **aby soudní proces nebyl nepřiměřeně protahován, případně zabránit, aby se obviněný hlavnímu líčení úplně vyhnul.**

Je pochopitelné, že znalec musí čelit možné agravaci a simulaci potíží obviněného, aby se obviněný hlavnímu líčení vyhnul, nebo si alespoň zajistil mírnější trest. (Výjimečný je případ, kdy si obviněný úmyslně přivodí poškozením svého zdraví neschopnost zúčastnit se hlavního líčení.)

Úkolem soudního znalce je tedy v takových případech rozhodnout, zda obviněný může být vzhledem ke svému zdravotnímu stavu vystaven akutní stresové situaci během hlavního soudního líčení **se všemi pravděpodobnými, nikoliv pouze možnými zdravotními důsledky** (17, 20).

Znalec se ocitá v dilematu, aby svým posudkem na jedné straně obviněného nebo obžalovaného nepoškodil, na druhé, aby umožnil hladký průběh hlavního líčení. Jeho rozhodnutí nebývá zejména u staršího polymorbidního člověka jednoduché. Znalecký posudek totiž není v tomto směru vyžadován od znalců často, takže osobních zkušeností má znalec málo a zkušenosti z odborné literatury jsou rovněž ojedinělé.

Jako paralela se naskytá možnost přirovnat uvedenou situaci ke stresu vyvolanému, např. chirurgickým zákrokem:

Obviněného nemocného bychom si mohli představit ve fiktivní situaci, jako by měl tento kardiálně nebo pulmonálně, eventuálně jinak (viz shora) nemocný podstoupit lehkou, středně těžkou, případně těžkou chirurgickou operaci. Pak je třeba odhadnout, zda takový pacient by zvládl zátěž (somatický i psychický stres) spojenou s operací, např. operací žlučníku, střevní operaci aj. Ani při takovém, i když lege artis šetrně prováděném chirurgickém zákroku, se někdy nelze vyhnout zhoršení preexistující nemoci pacienta. Riziko operačního stresu je tu vždy. Je úkolem vedoucího operačního týmu, aby při indikační rozvaze zhodnotil předoperační zdravotní stav pacienta a posoudil závažnost rizika operace kontra její benefit.

Tab. 2. Základní interní vyšetření

1. zjištění subjektivní a objektivní anamnézy
2. fyzikální vyšetření (aspekci, poklepem, poslechem)
3. EKG (dvanáctisvodový klidový záznam)
4. sumační RTG snímek hrudních orgánů
5. základní laboratorní vyšetření (biochemické vyšetření krevního séra, červeného i bílého krevního obrazu, krevní sedimentace)

Tab. 3. Psychosociálním stresem jsou zejména ohroženi pacienti vyššího věku (nad 65 roků)

- psychicky labilní, závislí na alkoholu, na drogách (také s abstinenčním syndromem) – (19, 21)
- prvoobvinění
- s nestabilizovanou hypertenzí
- se závažnou plicní hypertenzí
- s preexistující závažnou poruchou rytmu (AVB II., III. st., SSS, záchvatovitou nebo setrvalou supraventrikulární tachykardií, záchvatovitou komorovou tachykardií, fibrilací síní s výraznou tachykardií nebo bradykardií); málo jsou ohroženi pacienti s trvalou kardiostimulací nebo s implantovaným ICD (implantovaný kardioverter-defibrilátor)
- s chronickou kardiální insuficiencí jakékoliv etiologie
- s pozitivní anamnézou CMP (hemoragického nebo ischemického původu)
- s dříve překonaným infarktem myokardu
- s nestabilní anginou pectoris
- s těžkým degenerativním onemocněním aorty
- s těžkou formou bronchiálního astmatu
- s těžkou epilepsií
- s těžkou formou labilní cukrovky
- se závažnou formou onkologické choroby
- s hemoragickou diatézou nebo trombofilií,
- s výraznou anémií
- se závažnými negativními vlivy léčby shora uvedených chorob
- něco častěji jsou ischemickou chorobou srdeční ohroženy ženy než muži (22, 23)

Podobně by mohl uvažovat soudní znalec, má-li rozhodnout, zda účast při stresujícím hlavním líčení nepoškodí obviněného nebo ho dokonce neohrozí na životě. Určité riziko může být s touto akcí spojeno vždy a jeho míru lze někdy obtížně odhadnout. Rotschild (17) zdůrazňuje, že znalec má posuzovat **pravděpodobné** (nikoliv pouze možné zdravotní riziko).

Uvědomujeme si, že toto přirovnání – obviněný starší polymorbidní pacient vystavený psychickému stresu při hlavním líčení versus tentýž pacient vystavený stresu spojenému s operací (např. klasické operaci žlučníku laparotomickou cestou nebo odstranění střevního, eventuálně plicního nádoru) – je pouze přibližné:

U klasické operace žlučníku, střeva nebo plic je operovaný kromě psychického stresu vystaven navíc zátěži spojené s celkovou anestézií, s krevní ztrátou, s traumatizací tělesných tkání aj., a přesto může a často musí takový pacient možnost nezdaru spojenou s operací podstoupit. Samozřejmě se operační tým snaží případné riziko co nejvíce minimalizovat. (O totéž usilujeme pochopitelně u obviněného nemocného během hlavního líčení – viz dále.)

U obviněného nemocného odpadá sice během hlavního líčení operační stres, avšak hraje tu důležitou úlohu psychologický naturel obžalovaného. Jsou jedinci, kteří jsou psychicky labilní, jiní jsou odolnější vůči stresové situaci – snáší psychologickou zátěž lépe (podobně jako někdo lépe snáší tělesnou bolest).

Pro posudek, zda je obviněný schopen podrobit se hlavnímu líčení, je nezbytné komplexní vyšetření obviněného znalcem před nadcházejícím hlavním líčením.

Problémovými osobnostmi z hlediska zdravotního, jak jsme shora uvedli, jsou především starší psychicky labilní osoby nad 65 roků, zejména jsou-li polymorbidní – trpí-li preexistujícími chorobami (tab. 3).

Vyšetření **před hlavním líčením** se řídí podle morbidity pacienta. Informaci o předchorobí pacienta je třeba získat od obžalovaného (subjektivní anamnéza), kterou je nutné si objektivně ověřit z věrohodných údajů rodiny, orgánů exekutivy nebo okolí pacienta (objektivní anamnéza).

Následuje komplexní vyšetření (tab. 2), které se řídí podle subjektivní i objektivní anamnézy.

V úvahu připadají další odborná vyšetření:

- psychologické, eventuálně psychiatrické (21),
- neurologické: běžné fyzikální vyšetření, podle potřeby sonografické vyšetření magistrálních mozkových tepen, CT (vyšetření počítačovou tomografií) mozku, encefalografické vyšetření,
- kardiologické: běžné fyzikální vyšetření. EKG (eventuálně 24hodinové monitorování EKG podle Holtera). Měření TK (případně 24hodinové monitorování TK podle Holtera). Podle potřeby: transthorakální, eventuálně transezofageální echokardiografické vyšetření, zátěžové testy: ergometrie, dobutaminový echokardiografický test,

- pneumologické: běžné fyzikální vyšetření, sumační RTG snímek hrudních orgánů, případně vyšetření hrudních orgánů počítačovou tomografií (CT), spirometrie (resp. spiroergometrie),
- gastroenterologické: vyšetření břicha chirurgem, prostý RTG snímek břicha vestoje, digitální vyšetření per rectum, vyšetření břišních orgánů ultrazvukem, gastrofibroskopické vyšetření gastroduodena, rekto-, příp. kolonoskopie,
- urologické: vyšetření moče a močového sedimentu, eventuálně bakteriologické vyšetření, vyšetření urologických orgánů ultrazvukem, prostý RTG snímek břicha, vylučovací urografie, digitální vyšetření prostaty,
- ortopedické vyšetření (výjimečně),
- speciální laboratorní vyšetření – podle výsledků dosa-
vadních nálezů.

Při časově, personálně nebo instrumentálně náročných vyšetřeních bude třeba hlavní líčení odročit. Je třeba také zvážit, zda po eventuální léčebné intervenci (medikamentózní nebo i operační) bude obviněný se vši pravděpodobností vůbec schopen účastnit se hlavního líčení později.

Podle výsledku vyšetření je nutno odhadem stanovit míru rizika, kterému bude obviněný pravděpodobně vystaven.

U závažných stavů je výjimečně třeba monitorovat v **průběhu hlavního líčení** základní životní funkce obžalovaného pomocí přístrojové techniky (EKG, TK, pulz, oxymetrie) pod dohledem lékaře – intenzivisty. Může být účelné vést hlavní líčení ve vyčleněné vyhovující místnosti přímo v nemocnici (17), případně v nemocnici vazební věznice. (Snažíme se minimalizovat riziko pro nemocného obviněného, jako bychom jednali v průběhu chirurgického zákroku.)

U obžalovaného, eventuálně odsouzeného je vhodné **po ukončení hlavního líčení** zhodnotit jeho zdravotní stav, tj., přesvědčit se, že působením stresu nedošlo u pacienta k irreparabilním zdravotním škodám.

O všech zdravotních změnách během líčení je třeba vést podrobný záznam – zdravotní protokol.

ZÁVĚR

Je nesporné, že nemocný je v průběhu celého trestního řízení vystavován psychické zátěži (psychosociálnímu stresu). Při hlavním líčení je pak vystaven vystupňované stresové situaci. Lékař-znalec může být pověřen úkolem rozhodnout, zda je nemocný obviněný schopen podstoupit psychickou zátěž spojenou s hlavním líčením, aniž by utrpěl závažnou újmu na zdraví.

Základním požadavkem pro soudního znalce je podrobná znalost komplexního zdravotního stavu obviněného **před hlavním líčením**.

U obviněných trpících chorobou srdečně-cévní, plicní, zažívací soustavy, onkologickou nebo psychickou, eventuálně neurologickou chorobou musí znalec podle příslušné odbornosti rozhodnout:

1. Zda obviněný nemocný je schopen podstoupit hlavní líčení, aniž by mu vznikla v důsledku toho závažná a nezvratná újma na jeho zdraví.

2. Zda je pravděpodobné, že po krátkodobém medikamentózním léčení nebo operačním zákroku bude obviněný schopen účastnit se hlavního líčení.

3. Zda je třeba v zájmu zdravotního stavu obviněného, aby byl v průběhu hlavního líčení pod dohledem lékaře, nejlépe intenzivisty, případně doporučit, aby se líčení konalo v nemocnici – u polymorbidního nemocného na nemocničním oddělení, které je příslušné dle jeho nejzávažnější choroby.

LITERATURA

1. **Kukleta, M.:** Psychosocial stress and health. Homeostasis, 2001, 41, s. 35–40.
2. **Anders, M., Kitzlerová, E.:** Vztah mezi depresivní poruchou a kardiovaskulárními chorobami je oboustranný. Remedia, 2006, 16, s. 282–285.
3. **Rosolová, H., Podlipný, J., Hess, Z. et al.:** Kardiometabolické riziko a psychické poruchy. Předneseno na X. sjezdu PS Kardiovaskulární rehabilitace ČKS Konstantinovy lázně 26.–28. 1. 2007. Abstrakta Cor Vasa, 2007, s. 49 K 101–102.
4. **Nakonečný, M.:** Encyklopedie obecné psychologie. Praha, Akademia, 1997, s. 437.
5. **Štefan, J., Mach, J.:** Soudně lékařská a medicínsko-právní problematika v praxi. Praha, Avicenum Grada Publishing, 2005, s. 247.
6. **Šámal, P. et al.:** Trestní řád, komentář, díl I. Judikatura. 5. vyd. Praha, CH Beck, 2005, s. 1432. Znalci s. 882–939.
7. **Payne-James, J., Boyd, R. W., Corey, T. et al.:** Encyclopedia of forensic and legal medicine. Praha, ORIENTED, 2005, vol. 1–4, s. 1800.
8. **Souček, M., Kára, T.:** Hypertenze a sympatický nervový systém: možnosti ovlivnění. Farmakoterapie, 2005, 2, s. 167–171.
9. **Vaccarino, V.:** The association between depression and coronary heart disease incident. Drugs of today, 2000, 36, s. 715–724.
10. **Ferketich, A. K., Binkley, P. F.:** Psychological distress and cardiovascular disease, s. results from the 2002 National Health Interview Survey. European Heart Journal 2005, 26, s. 1923–1929.
11. **Kashtanov, S I., Mezentseva, L. V., Zvyagintseva, M. A. et al.:** Effect of stress induced by electrical stimulation of the hypothalamus on the electrical stability of the heart of rabbits. Stress, 2004, 7, s. 189–194.
12. **Manfredini, R., Benedetta, B., Smolensky, M. H. et al.:** Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events. Chronobiology international., 2005, 22, s. 417–453.
13. **Štefja, M. et al.:** Kardiologie. 3. vyd. Praha, Grada, 2007, s. 658.
14. **Choke, E., Cockerill, G., Wilson, W. R. W. et al.:** A review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2005, 30, s. 227–244.
15. **van Damme, H., Sakalihan, N., Limet, R.:** Factors promoting rupture of abdominal aortic aneurysms. Acta chir. belg., 2005, 105, s. 1–11.
16. **de la Grandmaison Lorin, G.:** Is there progress in the autopsy diagnosis of sudden unexpected death in adults? Forensic Science International, 2006, 156, s. 38–44.
17. **Rothschild, M. A.:** Gewahrsmstauglichkeit, Vernehmungsfähigkeit, Verhandlungsfähigkeit. Rechtsmedizin, 2005, 15, s. 177–189.
18. **Púry, F.:** Hlavní líčení. In: Šámal P. et al. Trestní řád, komentář, díl I. 5. vyd. Praha, CH Beck, 2005 s. 1432. Hlavní líčení, judikatura s. 1517–1813.

19. **Solnař, V., Fenyk, J., Císařová, D.:** Základy trestní odpovědnosti. 2. vyd. Praha, ORAC, 2003, 2004, s. 455.
20. **Barbey I.:** Terminfähigkeit, Prozessfähigkeit, Haftfähigkeit. Gesundheitswesen, 1993, 5, s. 602–606.
21. **Císařová, D., Vanduchová, M.:** Nepříčetný pachatel. Praha. Příručky Min. spravedlnosti, sv. 55, 1995, s. 97.
22. **Bouchal, M. et al.:** Lékařská psychologie. Praha, Avicenum, 1981, s. 216.
23. **Woodend, A. K. Devins, G. M.:** Gender of the care environment, s. Influence on recovery in women with heart disease. Can. J. Cardiovasc. Nursing., 2005, 15, s. 21–31.



SCHIZOFRENIE A JEJÍ LÉČBA

Eva Češková

Druhé rozšířené vydání úspěšné publikace se zabývá schizofrenií, onemocněním, které je laickou veřejností považováno za katastrofické, a na něž podobně nahlíží i řada lékařů somatických oborů. Situace se však již změnila, pokrok byl učiněn hlavně v léčbě schizofrenie, nadějně jsou i nové pomocné metody (zobrazování mozku, psychoendokrinnologické parametry). Nemocní se v počáteční fázi onemocnění obrací nejčastěji na lékaře prvního kontaktu. Proto je nezbytné, aby praktičtí lékaři poznali psychotické projevy a při nespecifických iniciálních příznacích pomýšleli na možnost schizofrenní poruchy. Praktičtí lékaři tvoří významnou část odborníků, která může přispět k destigmatizaci psychiatrie. Kniha je určena hlavně lékařům nepsychiatřům a jejím cílem je rychle se orientovat v nových poznacích o schizofrenii a její léčbě.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2007, 104 stran, edice Farmakoterapie pro praxi, cena 195 Kč, formát: 110 x 190 mm, brožované, ISBN: 978-80-7345-114-1.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Proč Čech Čecha málo cituje? Existuje česká „národní povaha“?

Křížek G. O.

SOUHRN

Autor je český psychiatr žijící již 42 roků mimo Českou republiku, z toho 40 let v USA. Článkem reaguje na Výzvu redakce v prvním čísle letošního Časopisu lékařů českých, doporučující hojnější citování domácích autorů. Článek je psán jen pro informaci české lékařské obce (tzv. pro domo sua). Některé detaily týkající se těchto otázek lze najít v knize: Křížek, J.: Emigrant lékař vypráví. Sursum, 2003.

Klíčová slova: čeští autoři, otázka citování domácích (českých) autorů.

SUMMARY

Křížek G. O.: Lack of Czech Medical Doctors Cited in the Works of Other Czech Scientists?

The author is an American psychiatrist of Czech origin, who has lived abroad since 1966, primarily in the USA. This contribution presents his viewpoint regarding several articles in Journal of Czech Physicians No. 1., 2008. The point of discussion is the purported lack of representation of Czech authors among authors cited by Czech doctors in articles which appear in domestic and also international medical journals.

Key words: czech authors, frequency of mutual citation in medical journals.

Kř.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 284–286.

Do tohoto sdělení se mi dlouho nechtělo, ale asi se to přece jen má napsat. K sepsání těchto úvah mne doslova přinutila VÝZVA REDAKCE v prvním čísle letošního ročníku Časopisu lékařů českých, nabádající přispěvatele, aby ve svých publikacích „neopomijeli citovat domácí autory“. Dalo by se tomu snad rozumět – být jen nepřímo – i tak, aby odložili svůj „český stud“.

Úvahy o české povaze a jejím vývoji nejsou nového data. Vždy je po ruce něco, na co se to dá svést – např. na 300 let rakouského útisku. I „otec národa“, František Palacký, svádí na vliv cizinců to, co na naší povaze nevidí rád. Otázkou českého sebevědomí se zabýval již v první polovině XIV. století český rytíř, zvaný Dalimil (soudí se, že je to jeho pravé jméno). Známa je tzv. Dalimilova kronika, která snad navazuje na starší – bohužel nedochovanou – hrđinskou epiku. Zde český aristokrat „chtěl vrátit domácím velmožům ořesené sebevědomí, chtěl ovlivnit a získat panovníka“ (1). Do středoškolských učebnic vstoupily verše: „Obec jest každého ohrada, ktož ji tupí, minulať jest jej rada“. Ovšem otázka týkající se úrovně českého sebevědomí Dalimilem ani nezačíná ani nekončí. (Doufejme, že to není problém zakotvený geneticky. Budiž řečeno, že před více než 1000 lety naše knížata Boleslavové patřila mezi jedny z největších otrokářů Evropy. Do Prahy cizinci jezdili nakupovat hlavně „včelí vosk, koně a otroky“. Teprve ve XIII. století přestal v Evropě obchod s otroky).

Právě první číslo letošního ČLČ přináší dva výborné články, týkající se našich úvah. První od J. Ulricha „Bohemica non leguntur“ („legantur“ je špatně latinsky), tj. Bohemica nejsou čtena, a pak podrobné sdělení o „Migračních tendencích u českých lékařů“ autorek H. Hnilicové, J. Vavrečkové a K. Dobiášové. Druhý článek – snad úmyslně – vynechává zmínku o potíži očekávající – hlavně trvalé – emigranty lékaře například v USA. (Možná, že je v tom i kus duševní hygieny spolu se snahou neděsit optimisty a odvážlivce). Například v USA jsou to velice těžké zkoušky, bez jejichž absolvování nesmí cizinec pracovat jako lékař ve styku s živým pacientem. (Snad jsou výjimky pro obory laboratorní, patologickou anatomii aj.) V době, kdy jsem já sám musel projít touto velice nepříjemnou fází emigrace (pro lékaře – léta 1968–1977), u zkoušek uspělo jen asi 50 % zahraničních lékařů. Mnozí až na několikátý pokus – předtím museli hledat dočasná, nouzová zaměstnání. Viděl jsem i ztroskotance, kteří se sklopenými zraky pracovali v nemocnicích jako zřízenci tlačící vozíky s pacienty. I tyto lidé se mohli před 40 lety vrátit domů, ale většinou je čekal (hlavně ty bez protekce) trest odnětí svobody buď za nedovolené opuštění republiky, nebo za nedovolený pobyt v cizině (starší právníci mohou dodat přesnější znění těchto paragrafů).

Vrátíme-li se k našemu hlavnímu tématu – otázce tzv. českého národního charakteru, neuškodí malá ukáзка z díla

George O. Krizek M.D.
2111 Bancroft Place, N.W.
Washington, DC 20008, USA

Františka Palackého, který ve svých „Dějínách národu českého v Čechách a v Moravě“ říká mimo jiné: „... Naproti tomu počítány bývají od dávna mezi nechvalné povahy národu našeho: jeho lehká mysl, nepečlivost, nezdrženlivost a nestálost, ve štěstí prostopášná bujnost, v nehodách brzka malomyslnost; a nad to pak přece urputná svéhlavost, a z ní se plodící nesvornost a mstivost. Baživ po nezávaznosti, kteroužto rád sám svobodou nazýval, zapomíná také Čech bohužel až příliš, že tam svobody není a býti nemůže, kdekoli nepanuje zákon mocí svatou všem občanům vůbec a neuznává se rovná váha i práv i povinností od jednoho každého zvláště. Celé pásmo dějin českých naskytuje o nemilé pravdě té tolik důkazů, že jich zde zvláště vyhledati nepotřebí. Křivdu však činili národu našemu cizinci, kteří jemu od přírody také ukřutenství, potměšilost, ožralost a krádežnost přičítali; jsou to mravní neduhy, jenž nápodobně moru a čemi mohly u nás jen dotýkáním se cizích i nákazou na nás se ujímati a neblahou moc svou provozovali ...“ (Dva detaily snad zasluhují krátký koment: 1. ožralstvím se dříve označovalo nadměrné hodování a jedení; nemírné pití bylo opilství; 2. i Palacký rád vidí nežádoucí vlivy přicházející od sousedů).

K námětu emigrace: Kdybych tím sám neprošel, nyní bych se nepletl do úvah o tom, co pečlivě hodnotí článek v ČLČ, a také bych se nevyjadřoval o etnologicko-psychologickém pozadí české neochoty citovat soukmenovce. Před lety navštívil mne zde v USA nadaný, bystrý lékař ze staré vlasti, poměrně dobře o všem informovaný. Poté, co jsem mu vyličil, že jsem vlastně medicínu v emigraci musel vystudovat třikrát – pokaždé v jiném jazyce a zemi (Rakousko a USA mimo naši KU), měl pravdu v tom, že mne k tomu nikdo nenutil. Mohl jsem místo toho prodávat u stánku párky. Pak ale správně uzavřel, že to muselo být peklo, a že kdyby si on musel vybrat mezi mým osudem a kratším pobytem v nějakém „slušnějším“ německém koncentráku, tak že by si vybral ten koncentrák. Svým způsobem měl možná pravdu. Ještě dodal – „tobě se to studovalo, v Praze jsi promoval „sub auspiciis“ a máš dobrou paměť“. Moc jsem se s ním nehádal. Dle mého názoru daleko přesnější obraz pekla líčí K. J. Erben v básni „Záhořovo lože“. I tak měl ale jeho úsudek cosi do sebe.

Možná že je třeba se zmínit o tom, že většina českých lékařů v cizině má větší či menší „emigrantský komplex“ a prochází něčím, co se dá nazvat „emigrantská deprese“. Někteří to přiznávají, jiní nikoliv.

Na adresu tzv. „české národní povahy“ – ač nehodlám doplňovat Palackého – bych si dovolil říci toto – samozřejmě se to dotýká „citovanosti“ či „necitovanosti“ Čechů. Čech, až na výjimky, nebývá citován, dokud zůstává Čechem (to se samozřejmě týká i příslušníků jiných menších národů). Překročí-li ovšem svým většinou či svými objevy hranice vymezené češtinou a českou kotlinou, pak Čech v anglické jazykové oblasti se v úctě a pokoře sklání před našimi duchovními obry, z nichž jeden se jmenuje PERKINDŽÍ (doma Purkyně). A ani udatný rakouský vojevůdce RĚDEKI (doma zase jen Radecký – i když se stále ještě říká „splet si to s Radeckým“) – nezůstává se svou slávou pozadu.

Někteří se domnívají, že i tzv. český národní charakter (vyjadřující „český komplex“) se postupem staletí či desetiletí vyvíjí a mění. (Každý ví, na co to svádět 300 let rakouského útisku je nabíledni).

Z oblasti linguistického aspektu si můžeme předvést malou ukázkou. Ještě před 108 roky zakladatel naší psychiatrie profesor Karel Kuffner, užívá substantiva „SOUSLASTĚ“ pro pocit radosti z úspěchu druhého. Slovo vymizelo z našeho slovníku, neb se ukázalo být bezpředmětným a nepotřebným. Nejedem Čech při úspěchu druhého pocituje závist a ne „souslastě“. Ovšem otázka necitování Čechů, pokud by bývali psali jinak než německy, či dříve latinsky, se v předminulém století pohybovala v jiné rovině. Naši prapradědové v dobách, kdy lékaři znali latinu, tuto situaci suše omlouvali rčením „Bohemica non leguntur“ (2) – což již i tenkrát, bohužel byla pravda (tj. Bohemika nejsou čtena). Můžeme se ale (je to spíše akademická otázka) tázat, zda-li v nás i nyní není dosud inkorporována ona nežádoucí a sebeznehodnocující idenita druhořadého postavení služebnícké vrstvy, kterou do našeho podvědomí kdysi vnutila rakouská monarchie (dnes to držíme v truhle pod dvěma zámky v hloubi našeho podvědomí). Čech si v těchto podmínkách neměl důvod vážit příliš sama sebe, a tedy ani svých vrstevníků (jistě byly výjimky). Nádherné podhoubí pro vzrůst plodnic typu „Psychické identifikace s agresorem“, vývoj kultu vzájemného uškozování a týrání, vznik špiclů, donašečů, fízlů (viz Bretschneider ve Švejkovi). Za češtví bylo třeba se hanbit. I nadporučík Lukáš, když byl mezi svými, prý říkal „budme Čechy, já jsem taky Čech, ale nemusí o tom nikdo vědět“ – či tak nějak. Abych na chvíli překonal svůj vlastní emigrantský komplex, chci dát k lepšímu historiku, která možná ani není vymyšlená. Profesor patologie Václav Jedlička sloužil co mladý lékař u profesora Jaroslava Hlavy (1855–1924), zakladatele naší patologické anatomie. Jedličkovi občas telefonovala slečna, a Hlava prý trval na tom, aby sám zvedal telefony. Když obdržela informaci, slečna vždy řekla: „Děkuju vám, pane portýr“. Po nějaké době si Hlava zavolal Jedličku a pravil: „Jedlička, řeknou ty slečince, že já nejsem überhaupt kein Portier, sondern řádný profesor, dvorní rada a doživotní člen panské sněmovny“. V každém případě z toho plyne Hlavova skromnost a skutečnost, že ani po dosažení nejvyšších možných poct neopustil svou českou identitu. Takovýchto velikánů české medicíny jsme měli také dost (a i v jiných oborech jedinci dosáhli nejvyšších možných uznání – Vrchlický, Smetana, Dvořák aj.). Schopný Čech se vždy chtěl cizím vzorům alespoň vyrovnat, ne-li je předčit. Za rakouské monarchie se z této situace bylo velmi obtížné vymanit. Každý se musel rozhodnout, chce-li dělat kariéru v Praze – to jest zůstat Čechem, anebo se austrifikovat a cestou „austrizace“ se snažit splynout s horní sociální vrstvou. Byla za tím otázka pocitu národní totožnosti, identity. Chudý člověk si většinou nemohl dovolit luxus takovýchto úvah. Splnutí s Vídní většinou – a postupem doby vždycy – znamenalo odčeštění, „debohemizaci“, odrození se (viz sokolskou píseň: „a kdo se odrodí, čepelem v tu zrádnou hrud“).

Na austrizaci nesporně vydělal patolog světového jména, Karel Rokytanský z Hradce Králové (1804–1878), později rektor vídeňské univerzity Karl Freiherr von Rokitsansky (viz Rokytanského uzlík na plicnici, atrophía flava hepatis, Rokytanského plicní lalok, trakční diverticulum jícnu, spondylolisthesis a jiné). Smutné je, že když jsme si založili – právě tento Časopis lékařů českých – ač požádán jistě zdvořile, Rokytanský prý odmítl napsat úvodní článek. Austrizaci se ovšem nemohli vyhnout ani jiní vynikající čeští profesori,

kteří založili tak zvanou „Mladší vídeňskou univerzitní lékařskou školu“ (Albert, Maydl, Škoda, Pitha, Hyrtl aj.). O tom v Rakousku nebylo zvykem mluvit. Když se Čech povedl, byl z něho příkladný Rakušan. Skoro každý Vídeňák má českého pradědečka či prababičku, většina to nezdůrazňuje. Tisíce služebných, kojných, zedníků, řemeslníků chodilo ještě před 100 lety sloužit do Vídně, ti úspěšnější tam zůstali. Před asi 42 roky byl rakouským prezidentem Franz Jonas (řekli bychom František Jonáš). Šuškal se, že „stále ještě doma mluví česky“. Žil jsem tehdy v Rakousku a nic si nevymýšlím. Na vesnici to lidé říkali s jistým pocitem hanby.

V roce 1978 na sjezdu SVU v Clevelandu v USA jsem měl možnost krátce promluvit s profesorem dr. Františkem Schwarzenbergem. Na můj dotaz, zdali někdo již napsal nějaké souborné dílo o české šlechtě, prof. Schwarzenberg odvětil: „Ano, my máme naše archivy, sahající několik století do minulosti. Ale celkový přehled dosud nikdo nevytvořil. Víte, asi ze studu.“

Národní umělec, básník Petr Bezruč (depressivní xenofob, jemuž se málokdo zachoval, snad i alkoholik) pranýřuje ve svých Slezských písních odrodilého Slezana, který celoživotně projevoval stud za svou národní identitu. V jeho domě směla jen čeleď mluvit domácím jazykem. Teprve na smrtelné posteli se kaje a modlí mateřštinou (báseň Bernard Žár).

Kdybychom chtěli (spíše jen pro zajímavost) analyzovat dynamismus vzniku inferioritních pocitů u některých Čechů, můžeme použít něco z myšlenek našeho krajana Sigmunda Freuda. Freud vykonstruoval teorii Oidipovské konstelace, stručně „Oidipus komplex“. Dítě – syn – vyvíjí erotickou touhu po matce, ale tomu stojí v cestě otec, matku vlastníci. Syn tedy otce současně miluje a současně se ho bojí, neboť otec by ho mohl za nedovolené sexuální krve-smilné touhy potrestat ztrátou penisu, odmužštit, „vykastrovat v širším slova smyslu“. (Naši předkové Přemyslovci se ale před 1000 lety kastrovali v pravém slova smyslu, uřezávali si „moudí“ a ještě si vypichovali oči.) Freud vytvořil pojem „kastrovačního komplexu“, pocitu ztráty mužství přicházejícího u každého muže v momentu ponížení či vrcholného nebezpečí – s národností to nesouvisí. Nyní se můžeme pokusit – i když většina s tím nebude souhlasit – použít Freudovo schéma i na celý český národ (sit venia verbo) v jeho vztahu ke „zlému habsburskému panovnickému domu“, s otcovskou postavou císaře – který neměl důvod Čechy milovat. Češi mohli zaujmout – symbolicky – vůči

„otci císaři“ pozici nedospělého, rebelujícího syna, jehož „Matku Čechii“ vlastníci císař mohl trestat za nedovolenou touhu (viz sokolské písně „Vlast máti až nás zavolá, co věrné syny své“). Takže zde můžeme spatřovat oidipovský komplex rozšířený na soužití „panského národa s národem porobeným a nesvéprávným“. Pojem vlastní u Čecha vlastence bylo něco jiného než u „uvědomělého Rakušana“, kde to byla celá monarchie „s rodinou milovaného mocnáře“. Připomeňme si Alšovy kresby, například jeho kresbu k písničce „Kdybys byl, Jeníčku, poslouchal matičku, nebyl bys nosíval po boku šavličku. Po boku šavličku a koně vranýho – nebyl bys poslouchal člověka cizího“. A na dotvrzení je tam hlava přísně a nevlídně se tvářícího vysokého rakouského důstojníka.

Podobné paralely by se jistě našly i u jiných menších národů, vymaňujících se z cizí nadvlády. Tuto nadvládu malé národy málokdy považovaly současně za ochranu, a pakli ano, obyčejně bylo již pozdě. Ale české Národní obrození jistě vyvěralo z právě popsaných vztahů ve snaze se osamostatnit a touhy přestat být „nedospělým synem“.

ZÁVĚR

Jak zlepšit situaci českého lékařského sebevědomí? Schůdnou cestu ukazuje právě již zmíněná VÝZVA REDAKCE. Kdo nechce, je sám proti sobě. Jsou ještě jiné návrhy, se kterými já osobně nesouhlasím. Hlavně proto, že by utlumily schopnost českých lékařů používat, doplňovat a vytvářet či dotvářet vlastní odbornou terminologii. Některé menší západoevropské země si již netisknou učebnice ve své řeči a užívají anglické či americké. Někteří proto radí ponechat češtinu literátům a básníkům, a publikovat v angličtině. Tím by celý současný problém zdánlivě odpadl, ale jen zdánlivě. Po nějaké době bychom byli v situaci, že by se čeští lékaři (terminologicky poamerikanizovaní), museli doučovat českou lékařskou terminologii.

LITERATURA

1. **Spunar, P.:** Kultura českého středověku. Praha, Odeon, 1958.
2. **Ulrich, J.:** Bohemica non legantur. Čas. Lék. čes., 2008, 147, s. 65.

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Deset let nového anatomického názvosloví

1,2D. Kachlík, 3I. Bozděchová, 4P. Čech, 5,6V. Musil, 1,2V. Báča

¹Ústav anatomie 3. LF UK, Praha²Katedra lékařských a humanitních oborů, Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT, Praha³Ústav českého jazyka a teorie komunikace FF UK, Praha⁴Kabinet dějin lékařství 3. LF UK, Praha⁵Středisko vědeckých informací 3. LF UK, Praha⁶Ústav informačních studií a knihovnictví FF UK, Praha

SOUHRN

Před deseti lety byla přijata a publikována poslední revize latinské anatomické nomenklatury Terminologia Anatomica, mezinárodně uznávaná i organizací sdružující národní anatomické společnosti – International Federation of Associations of Anatomists. V článku autoři zevrubně rozebírají, jaké novinky názvosloví přináší a jakými jazykovými změnami prošlo. Rovněž zdůrazňují, kterých nejčastějších chyb se dopouštějí odborníci při používání latinské anatomické terminologie a jaké je postavení eponym v současném názvosloví. Poslední verze názvosloví si obtížně nachází cestu k odborné veřejnosti, a proto je třeba poukázat na pozitivní změny a výhody, které přinesla. Tato verze latinské anatomické nomenklatury je doporučena mezinárodní federací jako jediná k používání v teoretických i klinických oborech medicíny. Autoři doporučují používat poslední verzi latinské anatomické terminologie v ústním i písemném styku, ve výuce i v publikacích.

Klíčová slova: anatomie, terminologie, názvosloví odborné, historie, eponyma.

SUMMARY

Kachlík D., Bozděchová I., Čech P. et al.: Ten Years After the Latest Revision International Anatomical Terminology

Ten years ago, the latest revision of the Latin anatomical nomenclature was approved and published as Terminologia Anatomica (International Anatomical Terminology), and is acknowledged by the organization uniting national anatomical societies - International Federation of Associations of Anatomists. The authors concentrate on new terms included in the nomenclature and on the linguistic changes of terminology. The most frequent errors done by medical specialists in the usage of the Latin anatomical terminology are emphasized and the situation of eponyms in contemporary anatomy is discussed in detail as well. The last version of the nomenclature makes its way very slowly in the professional community and it is necessary to refer to positive changes and advantages it has brought. The usage of this Latin anatomical nomenclature version is suggested by the International Federation to follow in theoretical and clinical fields of medicine. The authors of the article strongly recommend using the recent revision of the Latin anatomical nomenclature both in the oral and written forms, when educating and publishing.

Key words: anatomy, terminology, nomenclature, history, eponyms.

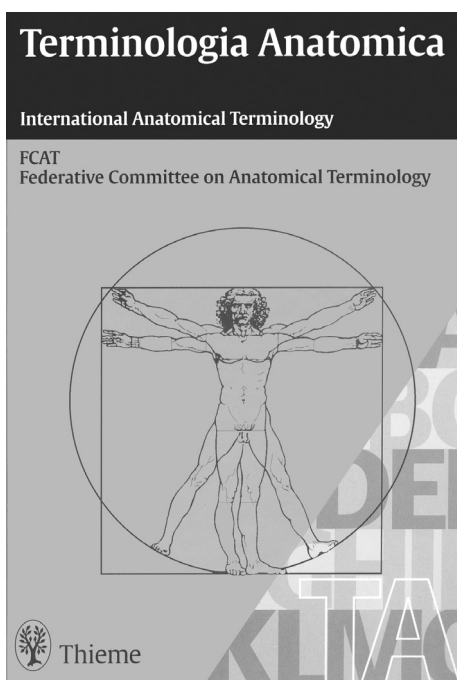
Ka.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 287–294.

Účelem tohoto sdělení je informovat o aktuálním stavu anatomického názvosloví, které je používáno jednak při studiu lékařství a jednak v komunikaci mezi odborníky ve všech medicínských oborech. Odborná veřejnost bohužel stále používá i výrazy, které z názvosloví již odstranily některé jeho předchozí revize. Je chyba na straně kliniků, kteří nejsou dostatečně informováni o vývoji anatomického názvosloví, nebo se jedná o nedostatečnost a neúplnost současného názvosloví, která vede některé pracovníky klinických oborů k tomu, že si pro anatomické struktury zavádějí vlastní termíny?

Na rozdíl od většiny ostatních vědních oborů se v anatomii důsledně rozlišuje terminologie (odborné názvosloví v širším smyslu) a v jejím rámci nomenklatura (systém normalizací ustanovených, závazně vymezených názvů uspořádaných podle určitých klasifikačních principů). Anatomická nomenklatura je v latině závazná již od roku 1895. V humánní medicíně existuje takto chápáná nomenklatura kromě anatomie pouze v histologii a embryologii; v praxi se nomenklaturních čísel termínů užívá mimo jiné v Mezinárodní klasifikaci nemocí (MNK 10) nebo při zadávání kódů pojišťovnam pro úhradu

MUDr. David Kachlík, PhD.
Ústav anatomie 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
fax: +420 267 102 504, email: david.kachlik@lf3.cuni.cz



Obr. 1. Terminologia anatomica

zdravotního pojištění. Jednotná internacionální nomenklatura ulehčuje a zpřesňuje práci vědeckých pracovníků v odborné, a to zejména mezinárodní komunikaci.

V roce 2007 uplynulo deset let od sestavení a přijetí poslední revize latinské anatomické nomenklatury a letos, v roce 2008, deset let od vydání této revize tiskem. O vytvoření se zasloužilo Federative Committee on Anatomical Terminology (FCAT) a jeho návrh schválila International Federation of Associations of Anatomists (IFAA) jako jediné platné a závazné latinské anatomické názvosloví Terminologia Anatomica (TA), nakladatelství Thieme, 1998 (obr. 1).

JAZYKOVÁ STRÁNKA NÁZVOSLOVÍ

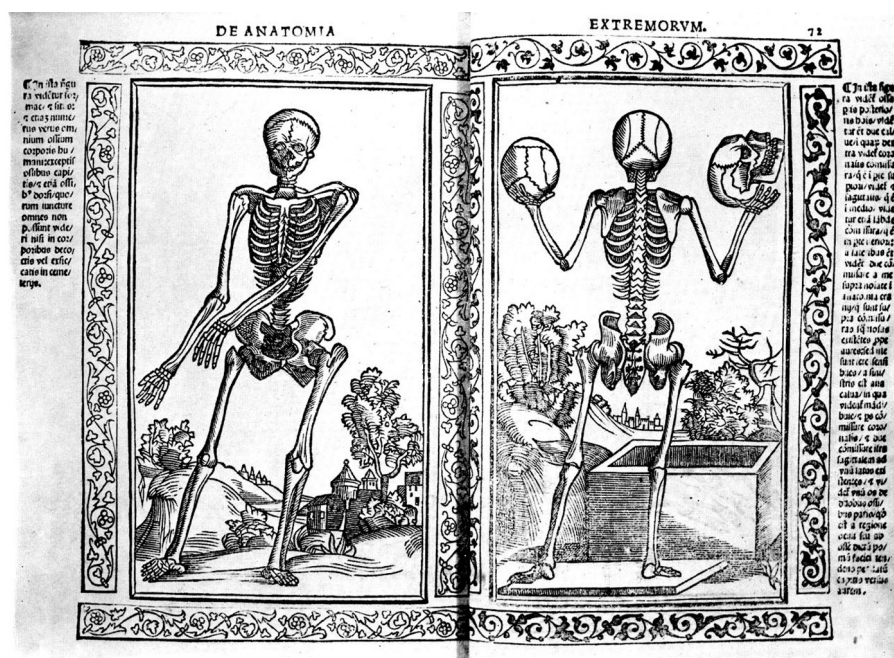
Klasické jazyky (latina, řečtina) vyhovují požadavkům kladeným na odborné názvy (jednoznačnost, přesnost, srozumitelnost a mezinárodní přijatelnost). Navíc se zejména latina historicky již dále příliš nemění a neprosazuje se ani politicky nebo mocensky. Disponuje rozsáhlou zásobou slovtvorných prvků, vhodně využitelných v různých jazykových kombinacích při tvoření nových názvů. Proto se anatomická nomenklatura již od 19. století zakládá právě na latině a řečtině (výjimečně arabštině) a i v pozdější době klasické jazyky sloužily a slouží jako zdroj nového tvoření slov.

V anatomické terminologii jsou zastoupeny různé typy termínů:

- jednoslovná pojmenování značková, slovtvorně neutvořená (hepar);
- jednoslovná pojmenování derivovaná, tj. odvozená od základního slova prefixem (renalis, retrorenalis), sufixem (auris, auricula) nebo prefixem a sufixem zároveň (sanguis, exsanguinatio);
- kompozita, a to zejména hybridní, tzn. složená z členů různého jazykového původu, např. z řečtiny a latiny (lymphododus);
- víceslovná pojmenování (vena saphena magna), tvořená v zásadě podle morfologických a syntaktických pravidel latiny včetně přísného pořádku slov, zvyšujícího jejich přesnost a srozumitelnost.

Latinské termíny velmi často ve své etymologické struktuře odrážejí poukazem na některou z výrazných vlastností pojmenovaného objektu daný stupeň vědeckého poznání doby vzniku termínu. Latinské termíny jsou však zároveň otevřeny i poznatkům budoucím, protože se nezapojují do asociační sítě živého, proměnlivého jazyka (2).

Latinské termíny platné podle TA, které jsou použity v tomto článku, jsou psány v uvozovkách kurzívou, zastaralé a neplatné termíny jsou uvedeny v uvozovkách bez kurzívy. Synonyma jsou (podle TA) oddělována středníkem.



Obr. 2. Jacobus Berengarius: Isagogae breves

HISTORIE

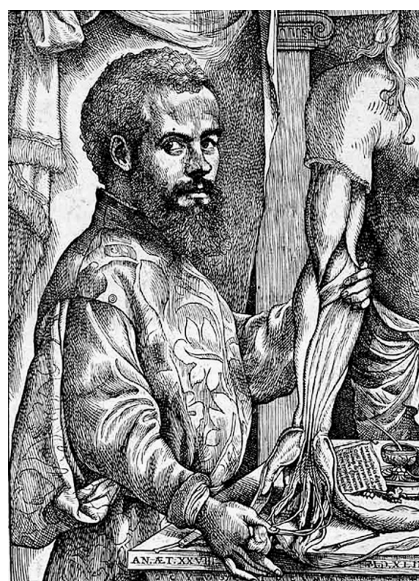
Anatomické názvosloví vycházející z klasických jazyků se opírá o termíny, které používal již Hippokratés z Kóu (kolem 460–370 př.n.l.) v Řecku, Hérofilos (kolem 330–250 př. n. l.) a Erasistratos (304–250 př. n. l.) v Alexandrii, Claudius Galénos z Pergama (129/130–199/200) v Římě. V novodobé medicíně se poprvé objevuje v díle Jacoba Berengara (Berengarius Carpensis 1460–1530) *Isagogae breves* souhrn anatomických termínů (3) (obr. 2).

Základy latinského anatomického názvosloví položili tři otcové anatomie. Jacques Dubois (Jacobus Sylvius, 1478–1555 (obr. 3)) použil pro kosti termíny zavedené Hippokratem a Galénem, ale pro svaly, cévy a nervy vytvořil zcela nové, latinské názvy. Andreas van Wesel (Andreas Vesalius Bruxellensis, 1514–1564 (obr. 4)) v díle *De corporis humani fabrica libri septem*, vydané v Basileji roku 1543, zavedením výhradně latinských pojmů vytvořil odborný jazyk pro anatomii (4). Gaspard (Caspar) Bauhin (1560–1624) (obr. 5) zavedl přesný systém popisu struktur, zejména svalů. Friedrich Gustav Jakob Henle (1809–1885) zavedl vhodná orientační označení směrů a umístění a každému útvaru přisoudil pouze jedno jméno (3). Prvním pokusem o názvoslovnou soustavu byla *Onomatologia anatomica* Josepha Hyrtla (1810–1894), působícího v Praze a Vídni, vydaná v roce 1880 (5), která se snažila především o odstranění mnohoznačnosti jednotlivých termínů. Na konci 19. století se odhadovalo, že existuje přibližně 50 000 anatomických termínů, popisujících však jen asi 5000 až 6000 anatomických struktur (6).



Obr. 3. Jacobus Sylvius

Anatomická společnost (Anatomische Gesellschaft), sdružující německy hovořící anatomy, vydala první ucelené anatomické názvosloví, schválené v roce 1895 na zasedání téže společnosti v Basileji, nazvané Basiliensia Nomina Anatomica (B.N.A., BNA). Vyšlo tiskem v témže roce v Lipsku. Bohužel nebylo přijato celosvětově, používalo se jen v německy mluvících zemích, Skandinávii, Itálii, Spojených státech amerických, Velké Británii a Japonsku.



Obr. 4. Andreas Vesalius Bruxellensis



Obr. 5. Gaspard (Caspar) Bauhin

V roce 1933 Anatomická společnost Velké Británie a Irsko (Anatomical Society of Great Britain and Ireland) vydala svoji úpravu – Birmingham Revision (B.R., BR) – a v roce 1935 Anatomische Gesellschaft schválila a o rok později vydala vlastní revizi – Jenaiensia Nomina Anatomica (I.N.A., INA; někdy též J.N.A., JNA).

V roce 1936 byla ustavena mezinárodní komise pro anatomické názvosloví (International Anatomical Nomenclature Committee – IANC), s cílem vypracovat mezinárodně přijatelné anatomické názvosloví. Nový návrh odvozený od BNA byl přijat na 6. kongresu IFAA v Paříži v roce 1955 jako vůbec první mezinárodně závazná norma latinského názvosloví, jako Parisiensia Nomina Anatomica (P.N.A., PNA). Poprvé se v ní neobjevila eponyma jako součást oficiální nomenklatury. PNA pak byla přijata téměř ve všech zemích světa (7–11).

Další úpravy, které postupně zaváděly jednotlivé sjezdy Mezinárodní federace anatomických společností (IFAA), se promítaly jen malými změnami do této pařížské verze a nesly

poté označení Nomina Anatomica (N.A., NA). V roce 1961 vyšlo 2. vydání (1963 dotisk), v roce 1966 pak 3. vydání (1968 dotisk). Následně byly vytvořeny latinská histologická a embryologická nomenklatura, které vyšly společně se 4. vydáním NA v roce 1977 jako Nomina Anatomica, Nomina Histologica, Nomina Embryologica. V roce 1983 se objevilo 5. vydání Nomina Anatomica společně s 2. vydáním Nomina Histologica a Nomina Embryologica (12–16). V roce 1989 vydala IANC bez souhlasu a podpory IFAA 6. vydání Nomina Anatomica (společně se 3. vydáním Nomina Histologica a Nomina Embryologica), které však nebylo uznáno jako oficiální. Vzhledem ke krizi v komunikaci mezi IFAA a IANC byla v roce 1989 schválena nová komise, Federative Committee on Anatomical Terminology (FCAT). Její nový návrh anatomické nomenklatury, s doporučením jednotlivým národním společnostem k přeložení do národních jazyků, byl přijat a schválen IFAA jako jediné platné a závazné latinské anatomické názvosloví, které nahrazuje veškerá předchozí (11). Vydalo ho nakladatelství Thieme v roce 1998 jako Terminologia Anatomica s podtitulem International Anatomical Terminology (TA) (1).

SOUČASNOST

Terminologia Anatomica je uspořádána jako seznam anatomické nomenklatury rozříděný do 15 kapitol. Dále následuje stať o historii anatomického názvosloví a rejstříky. Vlastní nomenklaturní část je upravena tak, že termíny jsou rozděleny do dvou sloupců a každý latinský termín je doplněn anglickým výrazem používaným v běžném odborném styku. Každý takový pár má přiděleno vlastní identifikační číslo (tab. 1). Výrazy mají určitou nadřazenost: Pokud se jedná o útvar, který náleží do množiny jiného, je odsazen mezerou. Pouze latinská nomenklatura je však považována za závaznou, anglická jen zaznamenává ekvivalenty používané v anglofonních zemích. Ke knize je připojen i CD-ROM s možností elektronického vyhledávání (1).

TA obsahuje celkem 7635 položek, z nichž některé mají další platná synonyma, např. „*musculus fibularis longus; musculus peroneus longus*“, „*arcus palatoglossus; plica anterior faucium*“ nebo „*valva atrioventricularis dextra; valva tricuspidalis*“. Pokud jsou uvedena dvě, nebo výjimečně tři synonyma (alternativní ekvivalentní výrazy), FCAT a IFAA dává přednost prvnímu z nich. Při porovnání celkového počtu pojmů (či položek) zahrnutých ve všech významných revizích anatomické nomenklatury – BNA (4311), INA (4329), PNA (4822), TA (7635) – je vidět, že neustále dochází ke zpřesňování popisu jednotlivých částí lidského těla (17).

V českých zemích však tato publikace během deseti let od vydání nenašla cestu z anatomických kruhů. Povědomí o poslední revizi latinské anatomické nomenklatury je v odborné lékařské veřejnosti žalostně slabé, což se projevuje i v některých překladech anatomických publikací, které u nás od roku 1998 vyšly. Zejména populárně naučné knihy často trpí nepřesnostmi v anatomické terminologii. Výjimku tvoří jen některé učebnice anatomie (18–27). Všem lze vřele doporučit poslední překlad Feneisova obrazového slovníku anatomie z roku 2007 (21).

BUDOUCNOST

Komise FCAT, přejmenovaná v posledních letech na Federative International Committee on Anatomical Terminology (FICAT), pokračuje v započatém úsilí. Na konci roku 2007 se na americký trh dostala po téměř dvou letech od oznámení nová histologická nomenklatura, nazvaná Terminologia Histologica (TH), s podtitulem International Terms for Human Cytology and Histology (28). Dále by měla následovat Terminologia Embryologica a rovněž se plánuje i vůbec první zpracování terminologie z oblasti variační anatomie do nomenklaturní podoby.

Všechny tyto aktivity tak směřují k jedinému cíli, kterým má být snadná a jednoznačná komunikace na poli medicíny v dnešním, stále více globalizovaném světě.

Tab. 1. Příklad uvedení anatomického termínu v Terminologia Anatomica

Identifikační číslo	latinský výraz	anglický výraz
A02.4.03.001	PARS LIBERA MEMBRI SUPERIORIS	FREE PART OF UPPER LIMB
A02.4.04.001	humerus	humerus
A02.4.04.002	caput humeri	head
A02.4.04.003	collum anatomicum	anatomical neck
A02.4.04.004	collum chirurgicum	surgical neck
A02.4.04.005	tuberculum majus	greater tubercle
A02.4.04.006	tuberculum minus	lesser tubercle
A02.4.04.007	sulcus intertubercularis	intertubercular sulcus; bicipital groove
A02.4.04.008	crista tuberculi majoris; labium laterale	crest of greater tubercle; lateral lip
A02.4.04.009	crista tuberculi minoris; labium mediale	crest of lesser tubercle; medial lip

NEJČASTĚJŠÍ CHYBY

Tabulka 2 přináší ve výběru nejrozšířenější z nich. Nejznámějším příkladem je stále ještě používané označení „os naviculare“ pro dvě různé kosti. TA však již rozlišuje „os scaphoideum“ jako zápěstní kost a „os naviculare“ jako zánártní kost. Pro žaludek dříve užívaný výraz „ventriculus“ je již považován za obsoletní a TA uvádí pouze „gaster“. Naopak termíny „fibularis“ a „peroneus“ se stále hodnotí jako synonyma. BNA uváděla pouze termín „peroneus“, INA jen „fibularis“, PNA „peroneus sive fibularis“. V TA jsou povoleny výrazy oba, ale dává se přednost přídavnému jménu „fibularis“ pro svaly, nervy i cévy. U kostí a kloubních spojení se používá například pro lýtkovou kost pouze latinský překlad „fibula“, od řeckého slova „περονή (peroné)“ se upustilo. Výraz „vesicula seminalis“ sice zůstal platný, ale v TA se upřednostňují výrazy „glandula vesiculosa; glandula seminalis“. Rovněž „corpus pineale“ je platným termínem, ale doporučuje se užití výrazu „glandula pinealis“ pro její funkci žlázy s vnitřním vyměšováním.

Pro slezinu nyní TA zavedla a upřednostňuje název „splen“, ačkoli „lien“ zůstává nadále platným, i když nepreferovaným výrazem; týká se to i takto tvořených přídavných jmen – „splenicus“ má přednost před „lientalis“. Totéž postihlo přídavné jméno „epiploicus“ (předstěrový, vztahující se k předstěře), které bylo zatlačeno do pozadí výrazem „omentalis“. Obě přídavná jména jsou platná, „omentalis“ se však upřednostňuje. Pro předstěru se pak používá pouze latinský překlad „omentum“, řecké slovo „επίπλοον (epiploon)“ bylo potlačeno. Pro oba poslední příklady platí totéž i ve složeninách, např. „arteria gastromentalis dextra/sinistra; arteria gastroepiploica dextra/sinistra“.

V gynekologické oblasti anatomie došlo k mnoha změnám, např. místo výrazu „arteria hypogastrica“ se již od roku 1935 používá termín „arteria iliaca interna“, termíny „chorda uteroinguinalis“ a „chorda uteroovarica“, které zavedla INA v roce 1935, byly v PNA (1955) opět vypuštěny a nahrazeny původními názvy „ligamentum teres uteri“ a „ligamentum ovarii proprium“.

Dlouhou proměnou prošel výraz pro mízní uzlinu: BNA – „lymphoglandula“, INA – „lymphonodus“, PNA – „nodus lymphaticus“, TA – „nodus lymphoideus“ (platné, ale upozaděvané termíny jsou i „nodus lymphaticus“ a „lymphonodus“). Též výraz pro sluchorovnovážný nerv byl měněn v každé revizi: BNA – „nervus acusticus“, INA – „nervus statoacusticus“, PNA – „nervus stato-acusticus“, NA a TA – „nervus vestibulochlearis“.

V oblasti centrální nervové soustavy dochází vlivem přehodnocení anatomických znalostí rovněž k některým posunům, např. místo „nucleus amygdalae“ se používá „corpus amygdaloideum“, neboť mandlovité jádro sestává z více jednotlivých jader různé funkce i zapojení. Termín „spermatikus“ zůstal pouze pro „funiculus spermaticus“ (semenný provazec) a „fascia spermatica interna et externa“ (obaly varlete a semenného provazce), ale pro cévy a nervové pleteně byl nahrazen termíny „testicularis“ a „cremastericus“.

Obecné termíny pro popis směrů, poloh a rovin uvádějí všechny revize názvosloví. Často však mylně docházelo a stále dochází k jejich záměně vlivem dočasné změny základní polohy těla v INA ze svislé do vodorovné (z důvodu unifikace se srovnávací anatomii). V PNA nastala trvalá výměna termínů určujících směr („cranialis-caudalis, ventralis-dorsalis“) za termíny určující polohu („superior-inferior, anterior-poste-

rior“), např. místo „arteria mesenterica cranialis“ (pouze v INA a ve veterinární anatomii) se užívá termínu „arteria mesenterica superior“. Mimo nervovou soustavu se termín „cranialis“ udržel pouze při označení části orgánů ve vztahu k lebce („pars intracranialis arteriae carotis internae“), termín „caudalis“ jen ve výrazu „retinaculum caudale“, termín „ventralis“ jen u několika malých svalů trupu a výraz „dorsalis“ tam, kde se jedná o hřbet části těla (ruka, noha, jazyk, pyj). V mozku, z důvodu jeho ohnutí za vývoje směrem dopředu dolů, se označení posunulo, a proto se například v mezimozku můžeme setkat jak s termíny „nuclei anteriores et posteriores“, tak s „nuclei ventrales et dorsales“.

Dalším fenoménem je zavádění zcela nových termínů, zejména do oblasti nervové soustavy, v níž v TA oproti PNA přibylo 1082 nových položek. Jedná se hlavně o nově popsaná jádra, jejich podjádra a různé skupiny buněk, nervové dráhy a jejich vlákna a podobně. Jako příklad lze uvést zcela nový popis shluků buněk, tvořících mediátory – „aggregationes cellularum chemergicarum“, zahrnující celkem 33 dalších termínů. Některá jádra odvozují svoje pojmenování od struktur již popsaných ve starších vydáních anatomické nomenklatury, např. „nuclei raphes“ v „raphe formationis reticularis“ (středová zóna retikulární formace mozkového kmene), jiná získala jedinečné, zcela nové pojmenování, například podle svého tvaru se tak skupina buněk v laterální části tegmentum pontis nazývá „sagulum“ (krátký římský vojenský kabát). I v jiných kapitolách se vyskytují nové termíny. Název pro diarthrosis mezi obratli, dříve zvanou „articulatio intervertebralis“, je nahrazen v TA výrazem „articulatio zygapophysialis“, který je odvozen od pojmu „zygapophysis“, synonyma pro „processus articularis vertebrae“, vytvořené z řeckého slova ζυγόν (zygon) (jho, jařmo) a slova ἀπόφυσις (apophysis) (výrůstek na kosti se samostatným osifikačním centrem). Jedná se tedy o název pro klouby mezi kloubními výběžky jednotlivých obratlů, aby se toto spojení odlišilo od „symphysis intervertebralis“, což je synarthrosis (plynulé spojení) mezi obratlovými těly pomocí meziobratlové ploténky (1, 7, 12–16).

Ve vývoji terminologie a nomenklatury došlo a stále dochází ke změnám pravopisným i gramatickým v latinských i původně řeckých slovech. Skupina -ae- se píše pouze v několika výrazech, například „caecum“, „taenia coli“, „locus caeruleus“ (v PNA chybně uvedený jako „locus coeruleus“) nebo „haema“ (zlatinizovaná forma z původně řeckého „αἷμα (haima)“, kterou zavedlo a upřednostnilo 2. vydání NA z roku 1966 před výrazem „sanguis“) (11). V ostatních termínech byla skupina postupně zjednodušena na hlásku -e- z důvodu obtížné vyslovitelnosti pro anglicky mluvící národy, například místo „glutaeus“ pouze „gluteus“, místo „arytaenoideus“ jen „arytenoideus“, místo „hemisphaerium“ jen „hemispherium“. Toto zjednodušení postihlo i předponu prae- (před), nyní tedy psanou pre-, například místo výrazu „bursa subcutanea praepatellaris“ se od roku 1955 dává přednost transkripci „bursa subcutanea prepatellaris“. Skupina -oe- se zachovala pouze ve dvou termínech řeckého původu, a to „coeliacus“ a „oesophagus“ (u nějž však byla používána v letech 1975–1998 stažená varianta „esophagus“). Totéž se týká i situace se skupinou tří samohlásek, např. místo „thyroideus“ pouze „thyroideus“, místo „chorioideus“ jen „choroideus“. Pouze ve výrazu „hyoideus“, zřejmě vzhledem ke krátkosti první samohlásky, k této změně nedošlo (29). Taktéž v případech zdvojených souhlásek docházelo k jejich změnám v průběhu vývoje

nomenklatur a z toho vyplývají i chyby v odborných publikacích. TA uvádí s konečnou platností ve slovech „*mamma*“ a „*mamilla*“ a od nich odvozených přídavných jménech -mm-. Výrazy „*anulus*“ a „*anularis*“ obsahují pouze -n-; jsou totiž odvozeny od slova anus (kruh) a nikoli annus (rok).

V psaných textech se samotní autoři dopouštějí chyb, například ve výrazu „*nodus sinuatrialis*“ dochází někdy k záměně -u- a -o- („*nodus sinoatrialis*“), správné je však psaní s -u-, protože se uzlík nachází v části pravé síně srdce zvané „*sinus venarum cavarum*“. Podobně jsou chybně vžitá klinická názvy sinostomie a sinoskopie, vycházející ze slova „*sinus*“. Rovněž dochází k nesprávnému skloňování latinských termínů a k zaměňování gramatických rodů a jednotného čísla s množným, např. se často chybí ve výrazu „*vas*“, druhý pád „*vasis*“, střední rod, jehož množné číslo zní „*vasa*“, tedy „*vasa iliaca communia*“, „*vasa femoralia*“ atd. Často se, zejména v zahraničních publikacích, objevuje nesprávné použití genitivu plurálu jako „*vasa vasora*“ v termínu, který správně zní „*vasa vasorum*“ a označuje cévy ve stěnách cév. Přídavné jméno tříselný, „*inguinalis*“ je pojmem známým, často používaným, ale málo četné podstatné jména tříselo, „*inguen*“ (mužský rod) bývá často nesprávně uváděno jako neexistující „*inguina*“ nebo dokonce s -q- jako „*inquina*“. Rovněž se často chybně používá termín „*arteria carotica*“ místo výrazu „*arteria carotis*“, jehož množné číslo pak zní „*arteriae carotides*“. V neposlední řadě nesprávné psaní -y- v termínu „*siphon caroticum*“ zřejmě vychází z anglického překladu carotid syphon.

Avšak žádná nomenklatura se nevyvarovala gramatických chyb v latinském názvosloví. V TA došlo k nesprávnému psaní -i- a -y-, neboť latina -y- na rozdíl od řečtiny nemá. Jedná se o výrazy „*calices renales*“ s -i-, jejichž jednotné číslo je však v TA psáno s -y-, jako „*calyx superior, medius et inferior*“ (30, 31).

V TA je poprvé zavedeno použití zkratk a značek. Jsou uváděny v hranatých závorkách a týkají se hlavových nervů (římské číslice I–XII), žeber (římské číslice I–XII), obratlů (velké první písmeno části páteře C, T, L, S a arabské číslice 1–12), plicních dílců či segmentů a jejich průdušek (velké první písmeno S či B a arabské číslice 1–10), vrstev šestivrstevné mozkové kůry („*lamina*“ s římskou číslicí I–VI), vrstev šedé míšní hmoty („*lamina spinalis*“ s římskou číslicí I–X), oblastí v „*hippocampus proprius*“ (velká písmena CA podle synonyma „*cornu ammonis*“ s římskými číslicemi 1–4), částí mozečku (římské číslice I–X, příp. doplněné velkými písmeny H před a A či B za číslicí). Je třeba zdůraznit, že pro hrudní obratle je platná pouze nová zkratka „T1–T12“, nikoli dříve používaná „Th1–Th12“ (1).

Co se týče variací anatomických struktur, některé z nich jsou součástí TA a jsou uváděny v kulatých závorkách, např. „*processus supracondylaris humeri*“, „*os centrale*“, „*arteria dorsalis scapulae*“, jiné chybějí, např. „*arteria lusoria*“, „*arteria renalis accessoria*“, ačkoli jejich výskyt je často četnější nebo mají velký klinický význam.

EPONYMA

V neposlední řadě je třeba se věnovat eponymům v anatomii, tj. pojmenováním, odvozeným nejčastěji od jmen osob, skutečných nebo fiktivních, které daly (nebo se považují za ty, které daly) jméno určité struktury lidského těla. I když se může zdát,

že eponyma šetří čas a místo při komunikaci díky své krátkosti a výraznosti, jsou naopak často zdrojem rozporů kvůli jejich nepřesnému výkladu. Proto byla roku 1955 vypuštěna z PNA a od té doby nenáleží do latinské anatomické nomenklatury. Výjimku tvoří tři pojmy, do jejichž názvů se dostala jména tří eponymiků. Jméno Camillo Golgi se zrcadlí v názvu jedné buněčné organely „*complexus golgiensis; apparatus golgiensis*“ (Golgiho aparát); český národ může být hrdý na Jana Evangelistu Purkyně, jehož jméno je součástí pojmenování prostřední buněčné vrstvy mozečku jako „*stratum purkinjense*“ (dříve „*stratum neuronorum piriformium*“); a konečně jméno slunečního egyptského boha Ammon-Ra bylo použito pro pojmenování části mozkového závitu gyrus parahippocampalis jako „*cornu ammonis*“ (synonymum pro upřednostňovaný pojem „*hippocampus proprius*“). Za zmínku rovněž stojí, že tak všeobecně známý pojem, jako je „*tendo Achillis*“ (Achillova šlacha), jako eponymum do TA cestu nenašel a zůstává označen jen jako „*tendo calcaneus*“. Na druhé straně, aby se předešlo případným mýlkám a nedorozuměním, obsahuje TA rejstřík nejpoužívanějších eponymických výrazů v anatomii (1).

DISKUZE

Jak zní tedy odpověď na otázku z úvodu našeho příspěvku? Vina je na obou stranách a jedním z cílů toho článku je ukázat a připomenout existenci poslední revize latinského názvosloví z roku 1998 a osvětlit nejčastější chyby, kterých se odborníci dopouštějí.

Bylo třeba poukázat na stále se opakující chyby, které pramení jednak ze špatné informovanosti mezi odbornou veřejností a jednak z lpění některých pedagogů, přednostů a vedoucích pracovníků na nomenklaturě, která byla platná v době, kdy sami studovali.

Neúplnost anatomického názvosloví vede klinické pracovníky, kteří novými metodami diagnostiky i léčby pronikají lépe k jednotlivým částem lidského těla, často k vytváření vlastních termínů pro anatomické struktury. Bohužel se tyto objevy a jejich terminologie neodrážejí včas ve zpřesňování a revizích anatomického názvosloví. Příkladem mohou být výrazy „*tuberculum vastoadductorium (trochanteris majoris femoris)*“, „*fissura scalenorum*“ nebo „*fossa obturatoria*“. Rovněž na příkladu termínů „*arteria femoralis communis, arteria femoralis superficialis, arteria femoralis profunda*“, které nejsou součástí TA, lze demonstrovat, že ne vždy se podaří klinicky hojně používané a (zde pro radiologii a cévní chirurgii) nezbytné výrazy prosadit i do platné latinské nomenklatury. Některé výrazy, používané široce zejména v gynekologické anatomii, se však nikdy nestaly součástí latinské nomenklatury, protože měly své platné synonymum (např. „*introitus vaginae*“ se nazývá „*ostium vaginae*“).

Naopak dobrým příkladem spolupráce komise FCAT a klinických anatomů je uvedení pojmu „*tractus iliopubicus*“ (Thomsonův vaz) do TA v roce 1998, neboť se jedná o důležitou strukturu nezbytnou při operaci tříselných kýl. Obdobně termín „*trigonum cystohepaticum*“ (Calotův trojúhelník), potřebný pro chirurgii žlučových cest a žlučníku, se stal nedílnou součástí TA. Také klinický výzkum má vliv na úpravy nevhodných starších termínů, jako v případě „*valva ileocaecalis*“ (Bauhinova/Bauhinská chlopeč). Studie prokázaly, že oblast ileocékálního přechodu se chová jako funkční svěrač,

Tab. 2. Příklady nejčastějších chyb při používání latinské anatomické nomenklatury

Zastaralý výraz	rok	platný výraz
arteria analis	1935–1955	arteria rectalis inferior
arteria anonyma	od 1935	truncus brachiocephalicus
arteria femoralis communis	klinický pojem	arteria femoralis
arteria femoralis profunda	klinický pojem	arteria profunda femoris
arteria femoralis superficialis	klinický pojem	arteria femoralis
arteria haemorrhoidalis	od 1935	arteria rectalis
arteria hypogastrica	od 1935	arteria iliaca interna
arteria iliaca	1935–1955	arteria iliaca
arteria mammaria interna	od 1935	arteria thoracica interna
arteria mesaraica	od 1895	arteria mesenterica
arteria mesenterica caudalis	1935–1955	arteria mesenterica inferior
arteria mesenterica cranialis	1935–1955	arteria mesenterica superior
arteria spermatica (interna)	od 1935	arteria testicularis
arteria spermatica externa	od 1935	arteria cremasterica
articulatio mediocarpea	od 1998	articulatio mediocarpalis
centrum tendineum perinei	od 1998	corpus perineale
fontanella	od 1895	fonticulus
ganglion semilunare	od 1960	ganglion trigeminale
glandula thyroidea	od 1955	glandula thyroidea
gyrus fusiformis	od 1935	gyrus occipitotemporalis lateralis
gyrus hippocampi	od 1955	gyrus parahippocampalis
chorda uteroinguinalis	1935–1955	ligamentum teres uteri
chorda uteroovarica	1935–1955	ligamentum ovarii proprium
introitus vaginae	klinický pojem	ostium vaginae
nervi digitales volares	od 1955	nervi digitales palmares
nervi erigentes	od 1998	nervi splanchnici pelvici
nervus statoacusticus	od 1998	nervus vestibulocochlearis
nucleus amygdalae, amygdala	od 1955	corpus amygdaloideum
os multangulum majus	od 1955	os trapezium
os multangulum minus	od 1955	os trapezoideum
os naviculare (manus)	od 1955	os scaphoideum
plexus solaris	od 1895	plexus coeliacus
praeputium	od 1955	preputium
processus costarius	od 1998	processus costalis
tonsilla pharyngea	od 1998	tonsilla pharyngealis
vena anonyma	od 1935	vena brachiocephalica
ventriculus	od 1998	gaster

a byl pro ni tedy zvolen termín „*ostium ileale caeci*“.

Po vydání TA tento trend ještě zesílil, což se projevilo diskuzemi ohledně definice pojmu „*fascia*“, ať už v oblasti podkoží, zejména na břicho, tak uvnitř hrudní a břišní dutiny a zejména v malé pánvi (32–35), a při definování rozsahu „*canalis analis*“ a struktur k němu přináležejících (36). Největšího pokroku se podařilo dosáhnout v názvosloví žil dolní končetiny. Mezinárodní flebologický svaz (International Union of Phlebology) a IFAA vytvořily v roce 2001 Mezinárodní mezioborovou komisi (International Interdisciplinary Committee – IIC) s účelem revize názvosloví (TA) hlubokých i povrchových žil dolní končetiny. IIC vydala dokument přinášející zevrubnější popis těchto žil včetně perforátorů tiskem v roce 2002 (37). Během dalších tří let od vydání tohoto dokumentu IIC sbírala podněty a návrhy a v roce 2004 vydala jeho revizi, zaměřenou též na žíly pánve a termíny z každodenní klinické praxe jako (38). V obou dokumentech byly mezinárodně uznávané a platné termíny některých žil dolní končetiny změněny podle návodu FICAT. Rovněž mnohé do té doby nepojmenované žíly získaly svá pojmenování, která byla odvozena jak od jejich anatomie a topografie, tak vzhledem k jejich klinickému významu. Dokument schválila FICAT a bude vtělen do příští revize Terminologia Anatomica.

Diskuze probíhá i v oblasti jednotlivých termínů, jak dokládají práce týkající se výrazů „*articulatio femoropatellaris*“, „*nodus lymphoideus*“ (39), „*sinus venosus sclerae*“ a „*ductus*

nasolacrimalis“ (40).

Pro lepší informovanost, ke které přispěly publikace o TA v recentní literatuře (10, 11, 41, 42) a pro možnosti komunikace a diskuze na poli anatomického názvosloví byla za podpory MŠMT zřízena internetová stránka www.anatomickena-zvoslovi.cz, na níž lze najít informace z historie i současnosti anatomického názvosloví ve světě i u nás (17).

ZÁVĚR

Anatomické názvosloví slouží k popisu lidského těla nejen pro výukové a zejména pro diagnostické a léčebné postupy, ale i pro komunikaci s úřady, soudy a orgány činnými v trestním řízení. Prochází vývojem, který sleduje neustále se zrychlující vědecký výzkum a terapeutické metody. Každou revizi anatomické nomenklatury je nezbytné rozšířit jak mezi studující, tak do řad široké odborné veřejnosti, aby se tak předcházelo případným nedorozuměním nebo omylům nejen v medicínské klinické dokumentaci, ale i ve vědeckých publikacích.

FCAT v předmluvě své publikace vyzývá všechny, kteří chtějí poslat své připomínky nebo výhrady, aby tak učinili buď elektronicky na e-mailovou adresu: leser.service@thieme.de, nebo poštou.

Zkratky

B.N.A., BNA	– Basiliensia Nomina Anatomica
B.R., BR	– Birmingham Revision
FCAT	– Federative Committee on Anatomical Terminology
FICAT	– Federative International Committee on Anatomical Terminology
I.N.A., INA;	
J.N.A., JNA	– Jenaiensia Nomina Anatomica
IANC	– International Anatomical Nomenclature Committee
	IIC International Interdisciplinary Committee
IFAA	– International Federation of Associations of Anatomists
IUP	– International Union of Phlebology
N.A., NA	– Nomina Anatomica
P.N.A., PNA	– Parisiensia Nomina Anatomica
TA	– Terminologia Anatomica
TH	– Terminologia Histologica

LITERATURA

- FCAT: Terminologia anatomica. Stuttgart, Thieme Verlag, 1998. 292 s. (CD-ROM).
- Zrzavý, J.:** Latinsko-české anatomické názvosloví. Olomouc, Univerzita Palackého, 1985, 378 s.
- Sakai, T.:** Historical evolution of anatomical terminology from ancient to modern. *Anat. Sci. Int.*, 2007, 82, s. 65–81.
- Ivanová, A., Holomáňová, A.:** Anatomic nomenclature by Vesalius. *Bratisl. Lek. Listy*, 2001, 102, s. 169–173.
- Hyrťl, J.:** Onomatologia anatomica. Geschichte und Kritik der anatomischen Sprache der Gegenwart mit besonderer Berücksichtigung ihrer Barbarismen, Widersinnigkeiten, Tropfen und grammatikalischen Fehler. Wien, Wilhelm Braumüller, 1880, 626 s.
- Fabry, P., Baud, R., Lovis, Ch.:** Towards a Multilingual Version of Terminologia Anatomica. In: R. Engelbrecht et al. (eds.). *Connecting Medical Informatics and Bio-Informatics*. Geneva, ENMI, 2005, s. 665–670.
- Donáth, T.:** Anatomical Dictionary with Nomenclatures and Explanatory Notes. Oxford, Pergamon Press, 1969, 634 s.
- Dvořák, J.:** Srovnávací slovník anatomických nomenklatur. 1. vyd. Praha, SZdN, 1960, 293 s.
- Hahn von Dorsche, H.:** Die Nomenklaturen der Anatomen. *Anat. Anz.*, 1981, 150, s. 11–43.
- Rosse, C.:** Terminologia Anatomica. Considered From the Perspective of Next-Generation Knowledge Sources. *Clin. Anat.* 2001, 14, s. 120–133.
- Whitmore, I.:** Terminologia anatomica: new terminology for the new anatomist. *Anat. Rec.*, 1999, 257, s. 50–53.
- Nomina Anatomica (2nd ed.). Amsterdam, Excerpta Medica, 1961, 99 s.
- Nomina Anatomica (3rd ed.). Amsterdam, Excerpta Medica, 1966, 112 s.
- Nomina Anatomica (4th ed.). Amsterdam, Excerpta Medica, 1977, 200 s.
- Nomina Anatomica (5th ed.). Baltimore, Williams & Wilkins, 1983, 196 s.
- Nomina Anatomica (6th ed.). Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989, 211 s.
- Kachlík, D., Čech, P.:** České anatomické názvosloví [on-line]. Praha, Ústav anatomie 3. LF UK, c2004. [cit. 2008-01-24], dostupný na www.anatomickenazvoslovi.cz.
- Čihák, R.:** Anatomie. Díl 1. 2. upr. a dopl. vyd. Praha, Grada, 2001, 497 s.
- Čihák, R.:** Anatomie. Díl 2. 2. upr. a dopl. vyd. Praha, Grada, 2002, 470 s.
- Čihák, R.:** Anatomie. Díl 3. 1. vyd. Praha, Grada, 1997, 655 s.
- Dauber, W.:** Feneisův obrazový slovník anatomie. Praha, Grada Publishing, 2007, XII, 536 s.
- Grim, M., Druga, R. et al.:** Základy anatomie. 1., Obecná anatomie a pohybový systém. Praha, Karolinum, Galén, c2001, 159 s.
- Grim, M., Druga, R. et al.:** Základy anatomie. 3., Trávicí, dýchací, močopohlavní a endokrinní systém. Praha, Karolinum, Galén, c2005, 163 s.
- Grim, M., Druga, R. et al.:** Základy anatomie. 5. Anatomie krajiny těla. Praha, Karolinum, Galén, 2001, 119 s.
- Petrovický, P.:** Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi. I. svazek, Pohybové ústrojí. Martin, Osveta, 2001, 463 s.
- Petrovický, P.:** Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi. II. svazek, Orgány a cévy. Martin, Osveta, 2001, 560 s.
- Petrovický, P.:** Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi. III. svazek, Neuroanatomie, smyslová ústrojí. Martin, Osveta, 2002, 542 s.
- FICAT: Terminologia histologica : international terms for human cytology and histology. Philadelphia, Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 207 s.
- Marečková, E.:** A linguistic view of the Latin anatomical nomenclature, Part I. *Scripta Medica*, 1996, 69, s. 325–336.
- Marečková, E., Páč, L.:** A linguistic view of the Latin anatomical nomenclature, Part II. *Scripta Medica*, 1998, 71, s. 103–111.
- Marečková, E., Páč, L.:** A linguistic view of the Latin anatomical nomenclature, Part III. *Scripta Medica*, 1999, 72, 137–150.
- Skandalakis, P. N. et al.:** Transversalis, endoabdominalis, endothoracic fascia: who's who? *The American Surgeon* 2006, 72, s. 16–18.
- Ercoli, A., Delmas, V., Fanfani, F. et al.:** Terminologia Anatomica versus unofficial descriptions and nomenclature of the fasciae and ligaments of the female pelvis: A dissection-based comparative study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005, 193, s. 1565–1573.
- Otčenášek, M. et al.:** Endopelvic Fascia in Women: Shape and Relation to Parietal Pelvic Structures. *Obstet. Gynecol.*, 2008, 111, s. 622–630.
- Wendell-Smith, C. P.:** Fascia: an illustrative problem in international terminology. *Surg. Radiol. Anat.*, 1997, 19, s. 273–277.
- Wendell-Smith, C. P.:** Anorectal nomenclature: fundamental terminology. *Dis. Colon Rectum*, 2000, 43, s. 1349–1358.
- Caggiati, A. et al.:** Nomenclature of the veins of the lower limbs: An international interdisciplinary consensus statement. *J. Vasc. Surg.*, 2002, 36, s. 416–422.
- Caggiati, A. et al.:** International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical Terminology: Nomenclature of the veins of the lower limb: extensions, refinements, and clinical application. *J. Vasc. Surg.*, 2005, 41, s. 719–724.
- Krmpotić-Nemanić, J., Vinter, I.:** Missing and incorrect terms in terminologia anatomica. *Ann. Anat.*, 2003, 185, s. 387–388.
- Krmpotić-Nemanić, J., Vinter, I.:** Incorrect terms in Terminologia anatomica. *Ann. Anat.*, 2003, 185, s. 195–196.
- Greathouse, D. G., Halle, J. S., Dalley, A. F.:** Terminologia Anatomica: Revised Anatomical Terminology. *J. Orthop. Sports. Phys. Ther.*, 2004, 34, s. 363–367.
- Drukker, J.:** Terminologia anatomica, the new reference for anatomical nomenclature. *Eur. J. Morphol.*, 2000, 38,

VYBRANÉ SOUHRNY

Albert, J. G., Kotsch, J., Köstler, W., Behl, S., Kaltz, B., Bokemeyer, B.,
Dollinger, M. M., Haerting, J., Fleig, W. E.

Course of Crohn's disease prior to establishment of the diagnosis

Z. Gastroenterol., 2008, 46, s. 187–192.

Průběh Crohnovy choroby před stanovením diagnózy

Průběh Crohnovy choroby před stanovením diagnózy je zcela neznámý. Proto se autoři na toto období zaměřili a sestavili přehled nově zachycených diagnóz těchto nemocných. Do studie byli zahrnuti pacienti s Cronovou nemocí v trvání kratším než 12 měsíců. Demografická data, sociální status, časový úsek do stanovení diagnózy, příznaky a čerpaná zdravotní péče – to vše bylo nashromážděno v retrospektivním sběru s využitím webové databáze. Pacienti byli kontaktováni ve spolupráci se dvěma německými organizacemi (německou pacientskou organizací: Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung a profesionální organizací německých gastroenterologů s názvem: Berufsverband der Niedergelassenen Gastroenterologen Deutschlands). Účast ve studii byla zcela anonymní s využitím individuálně přiděleného identifikačního kódu. Medián časového úseku mezi nástupem prvních příznaků a diagnózou byl 13 měsíců. Během tohoto období účastníci studie konzultovali v průměru pět lékařů a 44 % z nich bylo v průměru 1,5× hospitalizováno. Celkem 65 % bylo práce neschopno pro jejich s tématem související obtíže s mediánem 14 dní. Před stanovením konečné diagnózy bylo provedeno v průměru 8,6 diagnostických testů.

Všeobecný zdravotní status byl dočasně hodnocen jako špatný, respektive velmi špatný v 84 % jedinců. Věk v době stanovení diagnózy, charakteristické příznaky a lokalizace této nemoci se nelišila u zkoumaných osob od dosud uváděných mezinárodních dat.

Résumé: Tento na webové bázi založený přehled ukazuje na značně dlouhý časový interval přesahující jeden rok do stanovení diagnózy Crohnovy nemoci mezi zkoumanými jedinci. Pro tento časový úsek je typická jak přítomnost psychické zátěže, tak snížená pracovní schopnost.

Gelfand, E. W., Dakhama, A.

CD8+ T lymphocytes and leukotriene B4: novel interactions in the persistence and progression of asthma

J. Allergy Clin. Immunol., 2006, 117, s. 577–582.

CD8+ T lymfocyty a leukotrieny B4: neobvyklé interakce v perzistenci a progresi astmatu

Zvyšující se zájem v poslední době si vysloužil příspěvek CD8+ T-buněk v rozvoji bronchiální hyperreaktivita a zánětu dýchacích cest. U astmatiků a senzibilizovaných zvířat, provokovaných alergeny byly popsány CD8+ T buňky, které jsou schopné produkovat TH2 cytokiny např. IL-4, IL-5 a IL-13. Podtyp těchto buněk, produkujících IL-13, efektorové paměťové CD8+ T buňky u myši exprimují vysoce afinitní receptor pro leukotrien B4 (BLT1) a exprese tohoto receptoru je zcela zásadní pro jejich akumulaci v plicích a rozvoji bronchiální hyperreaktivita a zánětu dýchacích cest. Obdobný podtyp CD8+/BLT1+/IL-13+ T-buněk byl identifikován v bronchoalveolární lavážní tekutině astmatických jedinců, což poukazuje na patogenetickou roli tohoto jedinečného podtypu buněk u nemocných astmatem.

Holgate, S. T.

Epithelium dysfunction in asthma*J. Allergy Clin. Immunol., 2007, 120, s. 1233–1244; quiz 1245–1246.***Epiteliální dysfunkce u astmatu**

Ačkoli je astma bronchiale dosud chápáno především jako zánětlivé onemocnění dýchacích cest s účastí TH2 subtypu T-lymfocytů, narůstá počet důkazů o významné roli epitelu dýchacích cest v řízení zánětlivé odpovědi v interakci s mnohočetnými faktory prostředí s následným vývojem chronického poranění povrchové tkáně a neschopností její řádné reparace. Část této abnormální odpovědi je následek poškození bariérové funkce způsobené prvotní disrupcí epiteliálních pojítek tzv. tight junctions, které umožní inhalovaným substancím prostoupit daleko snadněji přes stěnu dýchacích cest a reagovat s imunitními buňkami a buňkami zánětu. Defektní komunikace mezi poškozeným a stresovaným epitelem vede ke generování růstových faktorů, které reagují s tkání mezenchymu umístěnou pod epitelem s iniciací přestavby a k zakotvení přetrvávajícího chronického zánětlivého fenotypu. Narušení epiteliální funkce s redukcí antioxidační obrany a snížení kapacity k produkci interferonů může také vysvětlit náchylnost astmatiků k vnímavosti na znečištěné ovzduší nebo k virové infekci dýchacích cest. Chápání astmatu jako choroby s poškozenou bariérovou funkcí otevírá nové možnosti pro terapeutické intervence nebo prevence látkami, které by mohly zvýšit rezistenci dýchacích cest na faktory inhalované ze zevního prostředí než jen tlumit tuto odezvu na expozici.

OSOBNÍ ZPRÁVY**MUDr. JAN BERÁNEK, CSc.**

Po dlouhé těžké nemoci zemřel 21. února 2008 ve věku 77 let MUDr. Jan Beránek, CSc. Narodil se 19. ledna 1931 v Českém Brodě. Po promoci na LF UP v Olomouci v roce 1959 pracoval na očním oddělení Krajské nemocnice v Ostravě. Od roku 1966 do roku 1982 pracoval jako odborný asistent VFN na II. oční klinice. Zde složil atestaci II. stupně z oftalmologie a dosáhl hodnosti kandidáta věd. Od roku 1983 pracoval jako vedoucí lékař očního oddělení pro Prahu 2. V roce 1991 odchází do starobního



důchodu. V roce 1992 pracoval jako revizní lékař VZP, odkud po roce, pro vážné zdravotní problémy, odchází. K oftalmologii se ještě vrátil, od roku 1995 pracoval 2 roky na plný a pak do roku 2005 na částečný úvazek v soukromé oční ordinaci v Praze 2.

Pan doktor Beránek byl velmi silná, vzdělaná a moudrá osobnost, velmi oblíbená a skromná.

Děkujeme za tichou vzpomínku.

za všechny kolegy a kolegyně
MUDr. Ludmila Říhová
Lublaňská 13, 120 00 Praha 2

ZPRÁVY

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH V PRAZE

Pořádá v květnu a v červnu 2008 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.

Začátek v 17.00 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 5. KVĚTNA 2008

Přednáškový večer Nefrologické kliniky a Transplantačního centra IKEM
Přednosta: doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Koordinátoři: prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc. a doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

1. O. Viklický: Úvod (5 min)
2. O. Viklický: Příčiny selhání funkce transplantované ledviny (10 min)
3. K. Bartošová, S. Bloudíčková: Výsledky transplantací ledvin od žijících dárců (10 min)
4. V. Teplan: Obezita u renálních onemocnění a po transplantaci ledviny (10 min)
5. P. Bubeníček: Kostní nemoc u nemocných po transplantaci ledviny (10 min)
6. M. Bürgelová: Nefrologický pohled na renovaskulární hypertenzi (10 min)

Diskuze

DNE 12. KVĚTNA 2008

Přednáškový večer Anatomického ústavu
2. LF UK v Praze
Vedoucí anatomického ústavu: prof. MUDr. Rastislav Druga, DrSc. společně s
Ústavem histologie a embryologie 2. LF v Praze, Ústavem patologie a molekulární medicíny 2. LF UK v Praze a Radiodiagnostickým oddělením Nemocnice Na Homolce

Purkyňův večer Večer morfologických pracovišť 2. LF UK v Praze

Koordinátor: prof. MUDr. Rastislav Druga, DrSc.

1. R. Druga: Úvod (5 min)
2. R. Druga: Inhibiční neokortikální systém (15 min)
3. F. Barinka, J. Zámečník, R. Druga:

Změny v imunoreaktivitě kalcium – vázících proteinů v neokortexu u epileptických nemocných (10 min)
4. M. Salaj, L. Barinková, B. Drugová: Magnetická perimyelografie v oblasti lumbální páteře (10 min)
5. L. Vajner, A. Kleščová, J. Uhlík: Hypoxická plicní hypertenze a chronicky hypoxická placenta (10 min)
6. J. Uhlík, V. Konrádová, L. Vajner: Ultrastrukturální obraz sekreční aktivity buněk epitelu dýchacích cest (10 min)

Diskuze

DNE 19. KVĚTNA 2008

Přednáškový večer Chirurgické kliniky
3. LF UK a FNKV
přednosta: doc. MUDr. Jan Fanta, DrSc., spolu s Radioterapeutickou a onkologickou klinikou 3. LF UK a FNKV

Polákův večer Onkocentrum FN KV v Praze

Koordinátor: doc. MUDr. Jan Fanta, DrSc.

1. J. Fanta: Úvod. (5 min)
2. M. Kubecová, M. Šejdová: Úloha a postavení onkologa v onkocentru FNKV (12 min)
3. L. Horák, J. Štukavec: Kolorektální karcinom – algoritmus léčby (12 min)
4. L. Denemark, P. Skála: Možnosti chirurgické léčby karcinomu pankreatu (12 min)
5. T. Vedral, O. Gojiš: „Mamární tým“ – první komplexní onko-tým ve FNKV (12 min)
6. D. Jirava, J. Fanta: Je něco nového v diagnostice a terapii rakoviny plic? (12 min)

Diskuze

DNE 26. KVĚTNA 2008

Přednáškový večer IV. interní kliniky
1. LF UK a VFN v Praze
přednosta: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

Prusíkův večer Aktuální hepatologie

Koordinátoři: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc. a doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.
1. R. Brůha: Úvod, prognóza jaterních

chorob v 21. století (8 min)
2. F. Novák: Léčba akutního jaterního selhání (10 min)
3. L. Vitek: Antioxidační působky v léčbě jaterních onemocnění (10 min)
4. T. Krechler: Léčba chronických hepatitid u pacientů s drogovou závislostí (10 min)
5. K. Dvořák: Diagnostika a léčba nealkoholového jaterního poškození (10 min)
6. R. Šroubková: Diagnostika a léčba nádorů jater (10 min)

Diskuze

DNE 2. ČERVNA 2008

Přednáškový večer Spolku slovenských lékařů Bratislava
předseda: prof. MUDr. I. Riečanský, CSc.

10. večer slovenských lékařů Bratislava Metody nukleárnej medicíny v onkologickej diagnostike

Koordinátor: doc. MUDr. Izabela Makaiová, CSc.

1. I. Makaiová: Úvod (5 min)
2. I. Makaiová, J. Veselý: Súčasný stav metód nukleárnej medicíny v onkologickej diagnostike (15 min)
3. S. Kováčová, J. Veselý, I. Makaiová, P. Bánki, V. Lehotská: Prístrojová technika nukleárnej medicíny zameraná na onkologickú diagnostiku (10 min)
4. J. Puškačová, I. Makaiová, D. Sejnová, J. Veselý, E. Kaizerová, A. Foltínová: Zobrazovacie metódy nukleárnej medicíny v detskej onkológii (10 min)
5. I. Makaiová, J. Veselý, J. Kaušitz, S. Kováčová, J. Tomeková, V. Lehotská, E. Takáčová, V. Pročka, B. Duchaj: Ako môžu prispieť metódy nukleárnej medicíny pri hľadaní primárneho alebo duplicitného nádoru? (20 min)

Diskuze

*prof. MUDr. Miloš Grim
vědecký sekretář DrSc.*

*prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda*



*Není nikdo na světě zbytečný,
pomáhá-li ulehčovat břemeno někomu jinému.*

CHARLES DICKENS

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

UPOZORNĚNÍ PRO AUTORY

Níže uvedené Pokyny pro autory se v některých bodech liší od pokynů dříve uveřejňovaných, zejména upozorňujeme na nutnost přiložit k článkům typu původní práce a vyšetřovací metody anglický překlad. Žádáme autory, aby pokynům a přípravě rukopisů věnovali zvýšenou pozornost.

Pokyny pro autory

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.

Pokud si přeje autor článku uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod., zašle redakci spolu s rukopisem vyplněný formulář objednávky k publikaci práce. Formulář lze nalézt na domácí stránce ČLČ (). Na objednávku je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. Příslušná částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez přiložené objednávky nebudou redakcí posuzovány a autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak redakce objednávku neobdrží, bude rukopis autorovi vrácen.

Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 258 (Marcela Havlíková), fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz.

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Časopis lékařů českých je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. 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, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

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

Rukopisy zasílejte v originálu a jedné kopii formátu A4. **Přiložte tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury a celý text včetně příloh na CD nebo disketě 3,5“ (Word 6.0/95 a vyšší verze, typ písma Times New Roman, velikost 12, řádkování 1,5).** Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte souvislou čarou, text, který má být kurzívou, podtrhněte vlnovkou. **Text v elektronické podobě graficky neupravujte!**

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvyklostech pracoviště. **K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory,** že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění, a dále **prohlášení, že autoři souhlasí s bezplatným a časově neomezeným zveřejněním jejich článku na internetu.**

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 z časových důvodů brán zřetel.

Pro urychlení komunikace uvádějte prosím svoji e-mailovou adresu a telefonní číslo.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

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

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte.** Seznam zkratek v abecedním pořádku s vysvětlením přikládejte na zvláštním listu.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být na zvláštním listu, číslována 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).

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...). **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta.**

Možnosti **barevné reprodukce** jsou v časopisu omezeny. Časopis přešel na systém úhrady barevných reprodukcí. V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, **kteř 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, nikoliv řazeny abecedně.** V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1).

Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“, „ústní sdělení“ 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. **Haškovcová, H.:** Informovaný souhlas. Praha, Galén, 2007, 104 s.

2. **Máček, M.:** Stárnutí a tělesná aktivita. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jirák, R. et al.: Geriatrie a gerontologie. 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 2004, s. 153–164.

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

4. **Gürlich, R., Novotný, J., Stríž, I. et al.:** Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 597–600.

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, příp. 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, Vzdělávání

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.

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

Otázky z praxe

Maximální rozsah půl strany, bez citací.

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.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu původní práce a vyšetřovací metody jsou od 1. ledna 2008 redakcí přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlém recenzním řízení a příp. úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekvalitní překlad vrátit autorovi k přepracování.

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana:

krátký, výstižný název práce, zkratka 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 poslání časopisu danou problematiku publikovat,

pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

e-mail: horak@fnkv.cz

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

HENRIK CARL PETER DAM

(1895–1976)

Nositeli Nobelovy ceny za medicínu v roce 1943 se stali Henrik Dam a Edward Adalbert Doisy za objev chemické a biologické podstaty vitamínu K.

Henrik Carl Peter Dam se narodil 21. února 1895 v Kodani v rodině lékárníka Emila Dama, který napsal dějiny lékáren v Dánsku. Matka Emilie Peterson Dam byla učitelka.

Dam vystudoval v rodném městě polytechniku (1920) a tři roky pracoval na Královské zemědělské a veterinární škole. Dalšíh pět let strávil jako asistent ve fyziologické laboratoři Kodaňské univerzity. V roce 1928 se zde stal odborným asistentem a o rok později docentem biochemie. Tento post zastával do roku 1941. V tomto období studoval Dam v cizině nejdříve mikrochemii v rakouském Štýrském Hradci (1925) u nositele Nobelovy ceny za chemii Fritze Pregla (1923) a v letech 1932–1933 ve Freiburgu u Rudolfa Schoenheimera v Rockefellerově nadaci. V roce 1934 mu byl udělen na univerzitě v Koda-

ni doktorát z biochemie. Následovala spolupráce se švýcarským chemikem Paulem Xarrerem nositelem Nobelovy ceny za chemii (1937). Dam se specializoval na nutriční. V roce 1925 se oženil s Inger Olsen.

Koncem 20. let začal Dam experimentovat na slepicích s cílem zjistit, jak zvířata syntetizují cholesterol. Po syntetické dietě začala zvířata krváčet podobně jako při skorbutu. Dam přidal do diety citrusové plody, ale s nevalným efektem. Po dalších experimentech došel v roce 1934 k závěru, že musí existovat vitamin se schopností srážet krev. Nazval ho vitamin K podle začátečního písmene německého výrazu pro srážení Koagulation. Damův objev se stal životně důležitým při chirurgických výkonech a léčbě novorozenců. V roce 1939 byla Damovi za tento objev udělena cena Christiana Bohra. V následujícím roce odjel pod záštitou Americko-skandinávské nadace na přednáškovou cestu do Kanady a USA. Během jeho návštěvy napadlo Německo Dánsko a Dam se rozhodl zůstat v Americe, kde se stal vědeckým pracovníkem na univerzitě v Rochesteru.

V roce 1943 se Nobelův výbor rozhodl předávat Nobelovy ceny v New Yorku a Dam, který byl na Nobelovu cenu navr-

žen Heymansem, ji zde společně s americkým vědcem Doisym převzal. V zajímavé nobelovské přednášce „The discovery of vitamin K, its biological functions and therapeutic application“ vysvětluje nutnost vitamínu K pro tvorbu protrombinu, jež je součástí mechanismu srážení krve a brání tak vnitřnímu krvácení.

V roce 1945 se stal Dam členem Rockefellerova ústavu pro lékařský výzkum. Po osvobození Dánska se v roce 1946 vrátil do vlasti, kde přijal místo vedoucího ústavu biologie polytechnického institutu v Kodani, které mu bylo v roce 1941 za jeho absence přiděleno. V roce 1949 se do USA vrátil na tříměsíční přednáškový pobyt o vitamínu E.

Dam byl v roce 1956 jmenován vedoucím Dánského veřejného výzkumného institutu, byl členem řady vědeckých společností včetně American Institute of Nutrition, Society for experimental Biology and medicine, Dánské královské společnosti věd, American Botanical Society a dalších. Během svého života publikoval více než sto prací o vitamínu K, vitamínu E, cholesterolu a dalších.

Henrik Dam zemřel v Kodani dne 17. dubna 1976 ve věku 81 let.

EDWARD ADALBERT DOISY

(1893–1986)

Zatímco Dam objasnil především biologické vlastnosti vitamínu K, Edward Adalbert Doisy prozkoumal jeho chemické složení. Jejich objevy vedly k výrobě umělého vitamínu K, který je úspěšně používán v lékařské praxi.

Edward Adalbert Doisy se narodil 13. listopadu 1893 v Hume (Illinois) v USA. V roce 1914 dokončil bakalářské studium na univerzitě v Champaign (Illinois) a v roce 1916 magisterské. Svá studia během 1. světové války na dva roky přerušil a odešel do armády. Po válce získal titul Ph.D. na lékařské fakultě Harvardské univerzity. Jeho akademický postup byl strmý. Do roku 1923 působil jako docent na lékařské fakultě Washingtonovy univerzity v Saint Louis a poté až do konce pracovní kariéry na téže lékařské fakultě jako vedoucí ústavu biochemie. Zároveň pracoval jako biochemik v nemocnici Saint Marry.

Dvanáct let (1922–1934) spolupracoval s biologem Edgarem Allenem na studiu

ovariálního systému u myši a krys. Podílel se na výzkumu izolace prvního krystalického estrogenu estronu a později ještě izoloval další dva produkty estriolu a estradiol-17 (b.beta), a tak přispěl k léčbě hormonálního deficitu estrogenu.

V roce 1936 inspirován objevem Dama se pokouší izolovat antihemoragický faktor. Během tří let se mu podařilo se spolupracovníky zjistit, že podstatnou složkou tohoto vitamínu jsou deriváty metylnaftochinonu odlišující se navzájem bočním řetězcem a vyskytujících se ve dvou formách K1 a K2. Nejdříve je izoloval a poté i syntetizoval (menadiol). Doisy při svých výzkumech uvedl v praxi vědeckou a finanční spolupráci mezi univerzitou a průmyslem.

V roce 1943 společně s Damem obdržel za objev chemické a biologické podstaty vitamínu K Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. Jejich objev měl veliký klinický dopad.

Doisyho vědecký tým se podílel na řadě dalších výzkumů, podařilo se mu též vyvinout vysoce účinnou formu inzulínu. Doisy se těšil v St. Louis veliké úctě, byl jmenován emeritním profesorem a emeritním ředitelem ústavu. Byl oceněn řadou medai-

lí a je po něm pojmenováno několik budov a institucí. Za přínos vědě mu bylo uděleno členství v mnoha společnostech, byl členem Národní Akademie věd (1938). V roce 1941 byl oceněn medailí Willard Gibbse, nejvyšším oceněním v chemických vědách v Americe. Byl prezidentem Americké společnosti biologických chemiků (1943–1945) a Endokrinnologické společnosti (1949).

S první ženou Alice Ackert Doisy (†1964) měl čtyři syny (biochemik a tři lékaře). Po jeho smrti darovala jeho rodina 30 milionů dolarů na stavbu biomedicínského výzkumného centra univerzity St. Louis.

Edward Adalbert Doisy zemřel 23. října 1986 ve věku nedožitých 93 let.

Zdroje: Dictionary of Scientific Biography IV (1970–1981); The McGraw-Hill Encyclopedia of World Biography 1973; The Nobel Prize Internet Archive; internet.

*MUDr. Olga Procházková
Lékařská fakulta UK
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové
e-mail: proch@lfhk.cuni.cz*