

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 149
2010, č. 1, s. 1–52
CLC EAL 149 (1)
1–52 (2010)

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

ROČNÍK 149/2010, č. 1

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

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

Doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.
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 ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

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

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

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
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
Švýcarsko

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 kardiovaskulární 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

Prof. 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 FN
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Úvodník (Horák J.)	3	<i>Nešpor K, Scheansová A, Karbanová H.</i> Zadluženost lidí s návykovými nemocemi je zdravotní i společenský problém	38
Přehledový článek <i>Šnajdr P, Grim M, Liška F.</i> HOX geny a vývoj končetin v klinické medicíně i v experimentu	4	Sjezdy <i>Ševčík P.</i> XVI. kongres České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (České Budějovice, 1.–3. října 2009)	41
<i>Faltejsková P, Slabý O, Hežová R, Michálek J.</i> Role mikroRNA v imunitním systému	10	<i>Králíková E.</i> Evropská síť prevence kouření (Atény, 29.–31. října 2009)	42
<i>Heráček J, Sobotka V, Kindlová E, Eis V, Urban M.</i> Mužská plodnost a onkologická léčba	16	<i>Schneiderka P.</i> Olomoucký pracovní den ČSKB „Laboratorní vyšetření v péči o matku a dítě“ (Olomouc, 5. listopadu 2009)	43
Původní práce <i>Bankovská-Motlová L, Dragomířská E, Matelová Š, Otevřelová R, Čermáková R, Čermák J, Lednická E, Hegedúšová R, Hübsch T, Rothanzlová S, Tomešová M, Španiel F, Kitzlerová E.</i> Edukace u schizofrenie: Jak pacienti a příbuzní hodnotí program prevence relapsu PREDUKA	21	<i>Duchková H.</i> 10. dermatologické sympozium „Jak léčím já“ (Ústí nad Labem, 17. října 2009)	44
Speciální sdělení <i>Čevela R, Čeledová L, Bělohávková J.</i> Posuzování zdravotního stavu a pracovní schopnosti u duševních poruch a poruch chování	26	Osobní zprávy	46
<i>Panzner P, Čáp P, Burney P, Zuberbier T, Van Cauwenberge P, Bousquet J.</i> Globální evropská síť pro léčbu alergií a astmatu (GA ² LEN) se zabývá epidemií alergií a astmatu	32	Zprávy	40, 47
		Knihy	49
		Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	50
		Laureáti Nobelovy ceny <i>Čech P.</i> Francis Harry Compton Crick	51

CONTENTS

(No. 1, 3rd Januar 2010) Journal of Czech Physicians

Editorial (Horák J.)	3	<i>Nešpor K, Scheansová A, Karbanová H.</i> Debts in patients with addictive diseases are health and social problem	38
Review Article <i>Šnajdr P, Grim M, Liška F.</i> HOX genes and the limb development in the clinical praxis and in the experiment	4	Congresses <i>Ševčík P.</i> XVIth Congress of the Czech Society for Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (České Budějovice, October 1–3, 2009)	41
<i>Faltejsková P, Slabý O, Hežová R, Michálek J.</i> Role of microRNAs in the immune system	10	<i>Králíková E.</i> European Network for Smoking Prevention (Athens, October 29–31, 2009)	42
<i>Heráček J, Sobotka V, Kindlová E, Eis V, Urban M.</i> Male fertility and cancer treatment	16	<i>Schneiderka P.</i> Working day of CSCB in Olomouc „Laboratory examinations in the care for mother and child“ (Olomouc, November 5, 2009)	43
Original Article <i>Bankovská-Motlová L, Dragomířská E, Matelová Š, Otevřelová R, Čermáková R, Čermák J, Lednická E, Hegedúšová R, Hübsch T, Rothanzlová S, Tomešová M, Španiel F, Kitzlerová E.</i> Education in schizophrenia: How patients and their relatives assess the relapse prevention programme PREDUKA	21	<i>Duchková H.</i> 10 th Dermatological symposium "How i treat" (Ústí nad Labem, October 17, 2009)	44
Special Articles <i>Čevela R, Čeledová L, Bělohávková J.</i> Assessment of health state and working capacity of people suffering from mental disorders and behaviour disorders	26	Personal News	46
<i>Panzner P, Čáp P, Burney P, Zuberbier T, Van Cauwenberge P, Bousquet J.</i> Global Allergy and Asthma European Network (GA ² LEN) addresses the epidemic of allergy and asthma	32	News	40, 47
		Books	49
		Instruction to the Authors	50
		Nobel Prize Laureates <i>Čech P.</i> Francis Harry Compton Crick	51

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

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 dvojitým 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 Pressegroup, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183, Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1224 Kč (55,32 €), jednotlivé číslo 102 Kč (4,61 €).

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

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

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

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

Registrační značka MK ČR 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 29. 12. 2009. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP.

Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučně nakladatelské

právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu,

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah

a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

ÚVODNÍK

Vážení a milí čtenáři,

otevíráte první číslo Časopisu lékařů českých v roce 2010. Konec roku je časem vyzývajícím k ohlédnutí a bilan-cování a dovoluji mi konstatovat, že rok 2009 byl pro náš časopis úspěšný. Rozeslání prvních dvou čísel časopisu všem členům České lékařské společnosti zvýšilo zájem o časopis, a to čtenářů i autorů. Byla započata digitalizace časopisu, která je nezbytným předpokladem jeho dalšího rozvoje. Domácí stránku Časopisu lékařů českých již dnes navštíví měsíčně kolem 3000 zájemců.

Čeští lékaři a jejich nejstarší časopis však nežijí ve vzduchoprázdnu a velmi se jich dotýká veřejné dění. V tomto směru nebyl rok 2009 pro naši zemi rokem dobrým. Česká politická reprezentace předvedla nové vrcholy bezskrupulózního populismu, nezodpovědnosti a neschopnosti. Korupce úspěšně bují, Česká republika se propracovala opět o několik příček hlouběji a je dnes v tomto ohledu za řadou afrických států, které mnozí z nás stěží naleznou na mapě. Odhaduje se, že v kapsách korupčníků končí 20 % hrubého národního důchodu, tedy více, než činí deficit našeho státního rozpočtu. To, že v Rusku představuje podobné číslo dle různých odhadů 50–70 %, by nás utěšovat nemělo.

Aféra na plzeňské právnické fakultě ukázala, že hniloba a korupce začaly pronikat i do vysokého školství, a ti, kte-rým je trnem v oku nezávislost českých vysokých škol a kteří by je chtěli dostat pod kuratelou stranických sekretariá-tů a jejich vedení by rádi přeměnili v úložiště vysloužilých politiků, generalizují plzeňský problém a berou si ho jako záminku pro likvidaci vysokoškolské samosprávy. Ekonomická recese má svůj dopad i do oblasti zdravotnictví a zdá se, že v roce 2010 budou mnozí zejména ambulantní lékaři postaveni před volbu buď odmítat nemocné nad jistý nízký limit, nebo je léčit na vlastní náklady. Politici jako obvykle nemají odvahu nazvat věci pravým jménem a vysvětlit občanům, že zejména v době ekonomického nedostatku nelze poskytovat zdravotnické služby na evropské úrovni a přitom udržovat iluzi bezplatného zdravotnictví. Dlouho potřebná reforma českého zdravotnictví je v nedohlednu a mladí lékaři, znechucení současnou realitou, ve stále rostoucím počtu odcházejí do zemí s lepšími pracovními podmínkami. Na jejich místa se snaží dostat lékaři ze zemí bývalého Sovětského svazu, jejichž znalosti či spíše neznalosti jsou v průměru neuvěřitelné. Ctižádostiví, avšak méně schopní či méně pilní kolegové, kteří nedokáží získat vědecko-pedagogické tituly na domácích fakultách, podnikají za tímto účelem turistické zájezdy směrem východ-ním a zřídka se vracejí s prázdnou. Neodvolatelní soudci vynášejí rozsudky, nad kterými vyvstává otázka, zda nebyl soudce zastrašen mafií nebo zda prostě nedostal zapláceno. Občané znechucení veřejným děním se opět jako kdy-si stahují do soukromí chat a chalup a odmítají chodit k volbám, protože nikomu z politiků nevěří.

V obecném marasmu lze ovšem nalézt i skutečností potěšitelné. Kontrola délky studia, provedená v rámci minis-terského nařízení i na lékařských fakultách, ukázala to, co všichni víme – medicínu u nás nelze vystudovat za prázdniny, ba ani za pět let (zde by mohl být výjimkou případ superpilného génia). Lékařské fakulty si dokázaly udržet – podobně jako tomu bylo v dobách totality – svou kvalitu i uprostřed úpadku podporovaného vše relativizujícími post-moderními filozofy. Čeští lékaři se průběžně vzdělávají a udržují si velmi dobrou odbornou úroveň ve společnosti, která se zdá cíleně potlačovat pozitivní vzory a jejímiž idoly jsou prázdní žvanilové a televizní baviči. Z České lékař-ské komory, která se léta prezentovala jako filiálka jedné politické strany, přece jen v poslední době zaznívají realis-tičtější hlasy. Univerzita Karlova dokázala v posledních letech postoupit asi o sto příček ve srovnávacím hodnocení světových univerzit.

Bohužel, negativní aspekty veřejného života převažují. Lékaři se u nás tradičně těší značné prestiži, která sice neodpovídá jejich materiálnímu postavení, ale vychází z obecného uznání jejich práce. Neměli bychom rezignovat na svou nedeklarovanou společenskou úlohu a měli bychom se zřetelněji vyjadřovat k věcem veřejným. Nedovolme různým šíbrům a tunelářům, aby za lhostejného přihlížení publika beztrestně devastovali tuto zemi. Přijmeme svůj díl odpovědnosti za stav věcí veřejných a nemlčme. Snad se nám podaří přispět k tomu, aby rok 2010 byl ve veřejné sté-ře lepší než ten minulý. Přeji vám k tomu mnoho zdraví, spokojenosti a pracovních úspěchů.

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
vedoucí redaktor Časopisu lékařů českých

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

HOX geny a vývoj končetin v klinické medicíně i v experimentu**¹Pavel Šnajdr, ¹Miloš Grim, ²František Liška**¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Anatomický ústav²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a VFN, Ústav biologie a lékařské genetiky

SOUHRN

Vrozené vady končetin patří mezi nejčastější vrozené vady u člověka. Významná část těchto vad má genetický původ. Rostoucí znalost konkrétních mutací podmiňujících malformace končetin u člověka umožňuje větší dostupnost diagnostického vyšetření DNA pro potvrzení klinické diagnózy a pro genetické poradenství. Přibývající znalosti vývojových procesů získané studiem vad končetin u člověka i na experimentálních modelech mohou v budoucnosti nabídnout i lepší terapeutické možnosti.

Tento článek se soustřeďuje na roli *Hox* genů ve vývoji končetiny. Člověk má stejně jako ostatní savci 39 *HOX* genů, rozdělených do čtyř komplexů. Tyto geny hrají zásadní roli při organizaci tělního plánu a vývoji mnoha orgánových systémů. Z experimentálně získaných údajů víme, že při vývoji končetiny ovlivňují její proximodistální a palcomalíkovou osu. U člověka byly v souvislosti s postižením končetin popsány mutace v genech *HOXA11*, *HOXA13*, *HOXD10* a *HOXD13*. Nejčastější z těchto onemocnění jsou syndrom hand-foot-genital podmíněný mutací genu *HOXA13* a synpolydaktylie podmíněná mutací genu *HOXD13*. Závažnost fenotypových projevů těchto onemocnění je variabilní v závislosti na konkrétním typu mutace daného genu, kdy se mohou uplatnit bodové mutace, polyalaninové expanze či delece.

Klíčová slova: *HOX*, vrozená vada, vývoj končetiny, hand-foot-genital syndrom, synpolydaktylie.

SUMMARY

Šnajdr P, Grim M, Liška F. HOX genes and the limb development in the clinical praxis and in the experiment

In human, congenital malformations of the limbs are ranked among the most prevalent of all congenital birth defects. Substantial portion of these defects has genetic origin. Increasing knowledge about the particular mutations responsible for limb malformations in human results in the increasing availability of DNA diagnostic procedures for confirmation of clinical diagnosis and family counselling. Increasing understanding of the underlying developmental processes revealed by studying limb defects both in human and animal models may offer better therapeutic options in the future.

This review concentrates on the role of *Hox* genes in limb development. Man, as well as other mammals, has 39 *HOX* genes, divided into 4 complexes (clusters). *HOX* genes play a major role in body plan layout and development of many organ systems. Experimental data show that during the limb development, *HOX* genes influence patterning along the proximodistal and anteroposterior (thumb-little finger) axis of the limb bud. In human, limb malformation was described in patients with mutations in *HOXA11*, *HOXA13*, *HOXD10*, and *HOXD13* genes. Most frequent among these malformations are hand-foot-genital syndrome caused by *HOXA13* gene mutation, and synpolydactyly caused by *HOXD13* mutation. Severity of the phenotype manifestation of these diseases is variable, and depends on the particular mutation type, where point mutations, polyalanine expansions and deletions can take part.

Key words: *HOX*, congenital birth defect, limb development, hand-foot-genital syndrome, synpolydactyly.

Šn.

Čas Lék čes 2010; 149: 4-9

ÚVOD

Vrozené vady končetin jsou vedle vad srdce a močového systému jedněmi z nejčastějších vrozených vad. Podle údajů Národního registru vrozených vad České republiky – ÚZIS ČR (1) bylo v naší republice v roce 2008 nově zaznamenáno 154 případů polydaktylie, 142 případů syndaktylie a 41 případů redukčních defektů končetin. Vrozené vady končetiny se

objevují samostatně i jako součásti syndromů a tvoří zhruba 10 % ze všech vrozených vad (2).

Příčiny vzniku vrozených vad se tradičně dělí na genetické a epigenetické (zevní). Předpokládá se, že genetické faktory se uplatňují při vzniku asi 20 % vrozených vad, izolované zevní faktory asi v 10 %, u zbývajících 70 % vad není jednoznačná příčina známa a jedná se patrně o kombinaci genetických a epigenetických faktorů.

Adresa pro korespondenci:

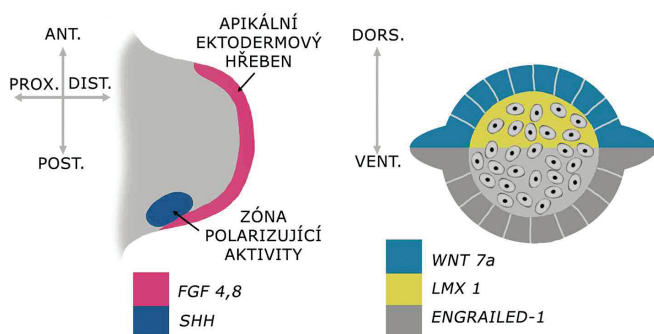
MUDr. Pavel Šnajdr
Anatomický ústav 1. LF UK
U Nemocnice 3, 128 00 Praha 2
fax.: +420 224 965 770, e-mail: pavel.snajdr@lf1.cuni.cz

EMBRYONÁLNÍ VÝVOJ KONČETIN A JEHO REGULACE

Končetina všech čtyřnožců včetně člověka se skládá ze třech základních částí: z proximálního stylopodia, středního zeugopodia a distálního autopodia.

Vývoj končetiny lze zhruba rozdělit do třech fází: inicializace končetinového pupenu, fáze časného vývoje pupenu a pozdní fáze morfogeneze končetiny. Po fázi inicializace, kdy je indukován jeho vznik, roste končetinový pupen pod vlivem signalizačních center a vytvářejí se tři osy budoucí končetiny: proximodistální, palcomalíková (ve srovnávací embryologické literatuře bývá označováno jako anteroposteriorní) a dorzoventrální (obr. 1). V pozdní fázi morfogeneze se vytvářejí kosti, svaly se šlachami, cévy, nervy a další struktury končetiny.

Základ končetiny, končetinový pupen, se u člověka začíná vyvíjet koncem 4. týdne po oplození. Epitel na povrchu pupenu vytváří na jeho konci tzv. apikální ektodermový hřeben produkující růstové faktory z rodiny FGF. Ty udržují subektodermovou zónu pupenu v proliferační aktivitě, která je klíčová pro proximodistální růst končetiny. Anteroposteriorní (palcomalíkové) uspořádání základu končetiny je řízeno buňkami při bázi zadního okraje končetinového pupenu, z tzv. zóny polarizující aktivity produkující faktor SHH. Pro dorzoventrální osu končetiny je klíčová rozdílná exprese genů *WNT7a* a *LMX1* v dorzální části, respektive *ENGRAILED-1* ve ventrální části končetinového pupenu.



Obr. 1. Genová regulace základních os vyvíjející se končetiny. Apikální ektodermový hřeben produkuje faktory z rodiny FGF, klíčové pro proximodistální růst končetiny. Palcomalíková (anteroposteriorní) osa je kontrolována buňkami zóny polarizující aktivity produkujícími SHH. Dorzoventrální osa je iniciována expresí *WNT7a* v dorzálním ektodermu, který vzápětí indukuje expresi *LMX1* v dorzálním mezenchymu končetinového pupenu. Ventrální ektoderm exprimuje *ENGRAILED1*.

Tvarové změny vyvíjející se končetiny jsou podmíněny lokálně rozdílnou proliferační aktivitou a odumíráním buněk. Zvláště při vývoji autopodia při tvorbě prstů se vznikem mezi-prstních štěrbin se uplatňuje apoptóza, která proběhne v nedostatečném rozsahu u syndaktylie. Rozsah apoptózy je změněn také při polydaktylii či oligodaktylii (3). Koncem 8. týdne od oplození jsou všechny části končetiny včetně plně oddělených prstů již vytvořeny.

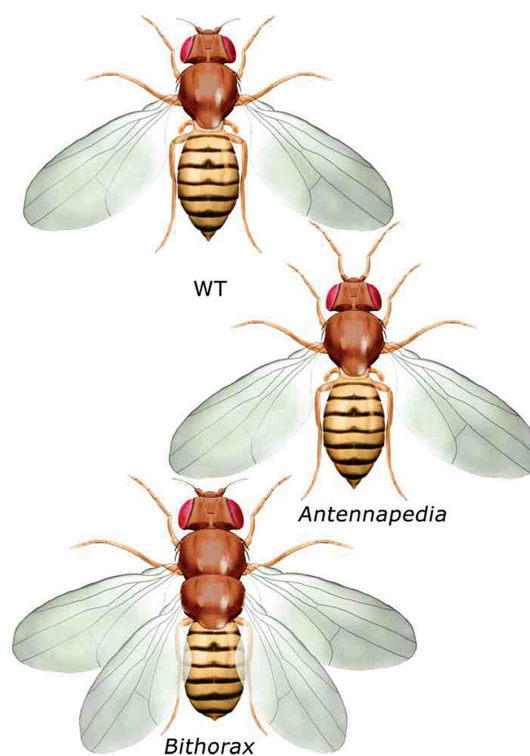
Vývoj horní a dolní končetiny je podobný (4), dolní končetina je ve vývoji o 1–2 dny zpožděna. Geny zodpovědné za identitu horní a dolní končetiny jsou *TBX5* instruuující vývoj horní a *PITX1* a *TBX4* vývoj dolní končetiny.

Z mezenchymu základu končetiny se diferencují buňky všech typů pojiva. Další buněčné populace do končetin migrují z axiálních struktur embrya. Základ končetiny je tak osidlován myogenními buňkami ze somitů, jejichž migrace je řízena interakcí signálů PAX-3, HGH/SF, c-MET. Například mutace genu *PAX-3* u myši způsobuje specificky redukci svalů končetin, zatímco svaly hlavy a trupu se vyvíjejí normálně

(5). Krevní cévy končetiny vznikají převážně prorůstáním intersomitických cév, v menší míře z angioblastů, které se rekrutují a diferencují *in situ* z materiálu končetiny (6). Do končetiny vrůstají dále z míchy axony motoneuronů a migrují do ní buňky neurální lišty, ze kterých vznikají Schwannovy buňky, melanocyty a Merkelovy buňky (7).

HOX GENY

Hox geny patří v posledních dvou desetiletích doslova k celebritám vývojové biologie. Vzhledem k jejich klíčové roli pro evoluci tělního plánu živočichů je jejich role zkoumána na mnoha klasických (*Drosophila melanogaster*, myš, potkan), i méně klasických (žahavci, ostnokožci, pláštěnci) experimentálních modelech. S dnes již rutinní dostupností diagnostických metod analýzy těchto genů u člověka přibývá v posledních letech také množství údajů o onemocněních, která u člověka způsobují.

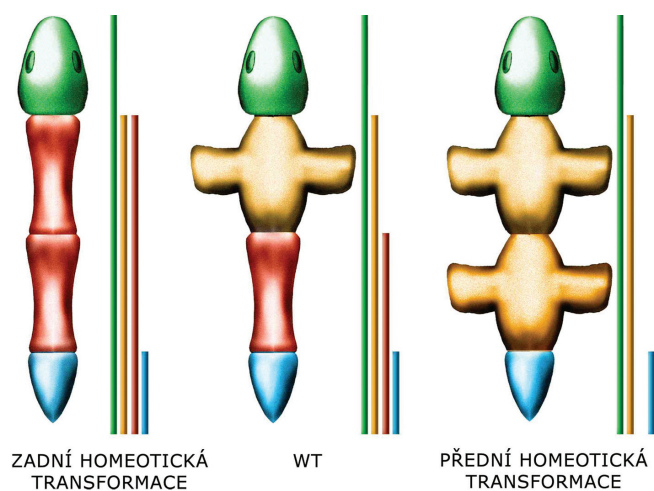


Obr. 2. *Antennapedia* a *bithorax* mutace u *Drosophily melanogaster*. Exprese genu *Antennapedia* posunutá kranálněji, než je obvyklé, potlačí na hlavě vznik tykadla, místo tykadla se vytvoří nadpočetná končetina. Vyřazení genu *Ultrabithorax* z funkce vede k transformaci třetího hrudního segmentu, který nemá křídla, ve druhý hrudní segment s křídly.

Hox geny obsahují vysoce konzervovaný, mezidruhově se jen minimálně lišící, 180 bp dlouhý úsek zvaný homeobox, kódující tzv. homeodoménu o délce 60 aminokyselin. Homeodoména je zodpovědná za rozpoznávání a interakci s regulačními sekvencemi DNA. *Hox* proteiny tak fungují jako transkripční faktory, které regulují funkci mnoha „downstream“ genů.

Přítomnost sekvence homologické sekvenci homeoboxu definuje nadrodinu homeotických genů, *Hox* geny jsou tedy jen jednou konkrétní skupinou z této nadrodiny.

U obratlovců jsou *Hox* geny exprimovány již časně v průběhu gastrulace a definují identitu segmentů podél kranio-kaudální osy těla. V pozdějších etapách vývoje řídí tyto geny kromě růstu končetin také například vývoj urogenitál-



Obr. 3. Schéma zadní a přední homeotické transformace jako důsledek ztráty funkce či zvýšené exprese některého z *Hox* genů při uplatnění principu zadní prevalence
Expresní domény jednotlivých *Hox* genů do sebe „zapadají“ jako matřičky, kdy tou nejmenší panenkou je expresní doména genu nejbližší 5'konci a těmi postupně většími ji obklopujícími panenkami jsou domény genů, které postupně leží od 5'konce směrem ke 3'konci.

ního systému, trávicí trubice, plic a jsou důležité pro krevotvorbu. Změněná funkce *Hox* genů pak podmiňuje vrozené vady těchto systémů. U člověka je exprese *HOX* genů změněna také u mnoha krevních malignit i solidních nádorů (8), jakou roli však hrají v jejich etiopatogenezi, není vždy zcela jasné.

Na počátku poznávání funkce *Hox* genů stála analýza dvou mutací (9) u octomilky (*Drosophila melanogaster*), které způsobují homeotickou přeměnu jednoho segmentu těla v jiný, podobající se segmentu nacházejícímu se normálně v jiné úrovni těla (homiois = podobný) (obr. 2).

Popis těchto i dalších homeotických mutací vedl k úvaze, že geny za ně zodpovědné musí nějakým způsobem určovat identitu jednotlivých tělních segmentů, jejich poziční informaci.

U *Drosophily* je celkem osm *Hox* genů, organizovaných ve dvou od sebe oddělených komplexech (úsecích, klastrech). Uspořádání a pozice genů v komplexu má však jednu zvláštnost, typickou pro *Hox* geny obecně. Pozice genu v komplexu (a tím pádem na chromozomu) není náhodná, reflektuje funkční uspořádání. Geny lokalizované blíže 3'konci jsou exprimovány v částech embrya blíže hlavy a v časnější fázi vývoje, geny lokalizované blíže 5'konci jsou exprimovány v kaudálnějších částech a v pozdější fázi vývoje. To se nazývá prostorová a časová kolinearita. Tyto principy kolinearit jsou zakonzervovány v *Hox* komplexech drtivě většiny živočichů.

JAK *HOX* GENY DEFINUJÍ POZIČNÍ INFORMACI?

Každý segment těla živočicha nemůže mít svůj vlastní „specifický“ *Hox* gen, neboť těch je obvykle mnohem méně než segmentů, které je třeba definovat (např. osm *Hox* genů u *Drosophily* vs. jejich 17 tělních segmentů). Svou roli hraje obvykle kombinace více *Hox* genů pravděpodobně spolu s dalšími geny z jiných rodin. Obvykle je (skoro) každý *HOX* gen exprimován ve více segmentech, v každém segmentu je pak zároveň exprimováno více *Hox* genů. Každý segment je tak definován pro něj unikátním kombinačním kódem a záro-

veň i „dávku“ exprese *Hox* genů. Podle pravidla kolinearit jsou 5'geny exprimovány v kaudálnějších částech, 3'geny v kranálnějších částech těla. Jedno z možných (a relativně častých) uspořádání exprese *Hox* genů je schematicky zobrazeno na obrázku 3.

Obvykle platí, že funkce „předních“ 3'*HOX* genů je inhibována „zadními“ 5'geny. Tato inhibice se odehrává na úrovni proteinů, 5'*HOX* proteiny inhibují funkci 3'*HOX* proteinů. Mutace *HOX* genu tak většinou ovlivní jen ten nejkraniálnější segment, kam exprese příslušného genu (a tedy překlad/produkce příslušného proteinu) dosahuje, přestože gen je exprimován (protein je překládán) i v dalších, kaudálnějších segmentech. Tomuto efektu se říká zadní prevalence.

Pokud se změněný segment těla podobá segmentu před ním, jedná se o tzv. přední homeotickou transformaci, pokud se podobá segmentu za ním, hovoříme o zadní homeotické transformaci. Z principu zadní prevalence vyplývá, že pokud chybí jeden z *Hox* genů, změněný segment těla se podobá segmentu před ním, dojde tedy k přední homeotické transformaci. Naopak exprese ve zvětšeném rozsahu vede k zadní homeotické transformaci.

Jak bylo již řečeno, typickým znakem *Hox* genů je prostorová a časová kolinearita jejich exprese. Ta odpovídá pozicím jednotlivých genů v komplexu na chromozomu. Toto uspořádání umožňuje „úspornou“ regulaci, kdy jeden globální regulátor je schopen regulovat více genů komplexu najednou (10–12).

Expresce *Hox* genů je regulována různými strategiemi, jako je remodelace chromatinu, aktivita cis regulačních sekvencí DNA v blízkosti, i ve velké vzdálenosti od *Hox* komplexu. Významnou roli v posttranskripční regulaci *Hox* genů hrají také miRNA (13). Funkce *Hox* proteinů je pak zásadně ovlivněna interakcí s jinými proteiny. Specifické funkce *Hox* proteinů jsou tak definovány přítomností mnoha funkčních domén v rámci proteinu, které jim umožňují heterodimerizovat s různými kofaktory.

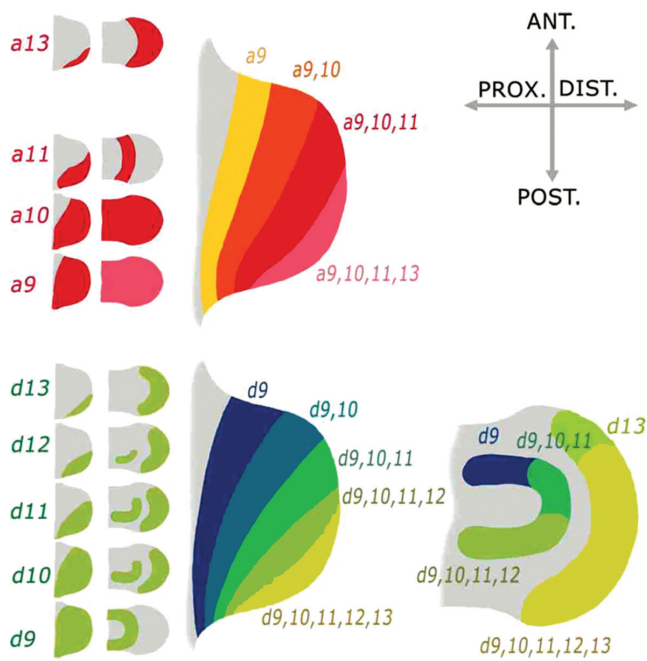
HOX GENY U OBRATLOVCŮ VČETNĚ ČLOVĚKA

Všichni savci mají čtyři komplexy *HOX* genů na čtyřech různých chromozomech, dohromady 39 *HOX* genů uspořádaných do 13 paralogních skupin (obr. 4). Žádný komplex však neobsahuje všech 13 možných genů a jen tři paralogní skupiny obsahují všechny čtyři geny. U člověka jsou *HOX* komplexy lokalizovány na chromozomech 7p15, 17q 21, 12q13 a 2q31 (14).



Obr. 4. Čtyři komplexy *HOX* genů u člověka, s 9 až 11 geny (z teoretických 13 genů), jejichž identita je určena na základě sekvenční homologie a pozice v komplexu

Díky experimentálním delecím genů u myši víme, že funkce paralogních genů je (alespoň zčásti) redundantní, kompenzující vyřazení jednotlivých genů skupiny. Vyřazení více paralogních genů má pak kumulativně závažnější fenotypový projev. Efekt genů se tak sčítá a záleží na celkovém množství (dávce) exprimované RNA a následně překládaného proteinu. Například mutace vždy jednoho z paralogních genů ze skupiny *Hox4* způsobí transformace pouze jednoho z krčních obratlů, vyřazení tří genů ze 4 (*Hoxa4*, *Hoxb4*,



Obr. 5. Schéma první a druhé vlny exprese *Hoxa9-13* a *Hoxd9-13* genů v končetině potkana

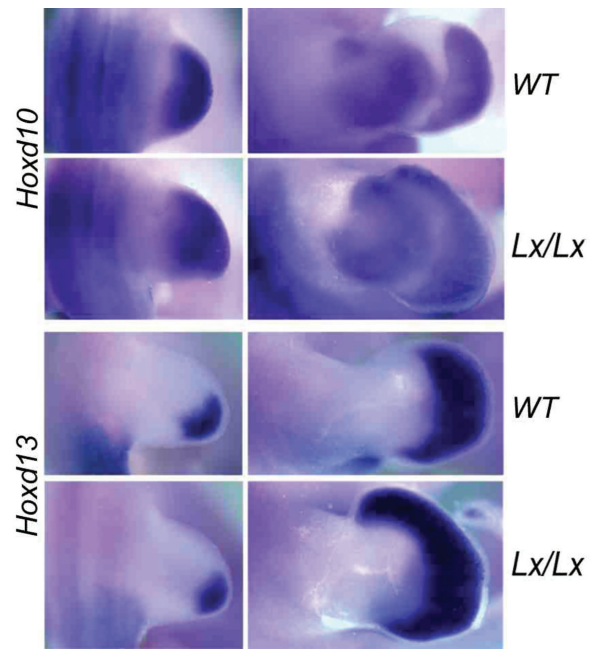
Hoxd4) způsobí transformaci čtyř krčních obratlů v rozsahu C2–C5.

Žádné experimentální vyřazení *Hox* genu či jejich kombinací však nevede u axiálního skeletu myši ke změně v počtu obratlů (16). Zdá se tedy, že *Hox* geny neregulují počet vytvořených obratlů, ale pouze jejich morfologii. *Hox* geny tedy v případě axiálního skeletu zprostředkují poziční informaci, neovlivní však vznik nebo zánik obratle.

HOX GENY A VÝVOJ KONČETIN V EXPERIMENTU

Experimenty na myších modelech ukazují, že pro vývoj končetin jsou klíčové geny *Hoxa9-13* a *Hoxd9-13* (17). *Hoxa9-13* definují spíše proximodistální, *Hoxd9-13* pak anteroposteriorní osu končetiny. Jejich exprese probíhá ve dvou vlnách a každá z nich je řízena transkripčně nezávisle. První vlna exprese určuje vývoj končetiny zhruba do úrovně karpu/tarsu (tedy vývoj stylopodia a zeugopodia). Druhá vlna exprese je nutná pro vývoj nejdálší části končetiny, autopodia (ruky/nohy) (obr. 5). Geny jsou exprimovány v sekvenci odpovídající místní i časové kolinearitě typické pro *Hox* rodinu. Geny skupiny 9 jsou exprimovány homogenně již v časném končetinovém pupenu, postupně s růstem končetinového pupenu nastupuje exprese skupin 10,11, exprese skupiny 12 a 13 je pak omezena na distální část vyvíjející se končetiny. Na rozdíl od situace na trupu nezpůsobuje vyřazení *Hox* genu na končetině klasickou homeotickou transformaci, ale redukcí toho segmentu končetiny, ve kterém je za vývoje gen exprimován. Delece genů blíže 3'konci chromozomu (*Hox 9,10*) způsobuje postižení časněji se vyvíjející proximální etáže končetiny (stylopodia), zatímco delece 5'genů (*Hox 12,13*) ovlivňuje později se vyvíjející distální etáž (autopodium). Delece se projevuje oboustranně (na pravé i levé končetině) shodným fenotypem, někdy pouze na jednom z párů končetin (horním či dolním), někdy na obou párech končetin.

Jedním z proteinů, které regulují expresi *Hoxd* genů v končetině je protein Plzf (promyelocytic leukemia zinc finger). Funguje jako transkripční represor, kdy brání expresi



Obr. 6. Expresí genů *HOXD10* a *HOXD13* v zadní končetině embrya kontrolního (WT, wild type) a polydaktylního *Lx/Lx* potkana ve stáří 13,5 (první vlna – vlevo) a 14,5 embryonálního dne (druhá vlna – vpravo, exprese *HOX* genů)

Horní okraj obrázků je vždy anteriorní (palcová) strana končetiny. Expresí *HOXD* genů v autopodiu kontrolního potkana nikdy nedosahuje do jeho nejpřednější části, do oblasti budoucího palce. U *Lx* polydaktylního potkana je ve stadiu 14,5 embryonálního dne zřetelný posun exprese těchto genů směrem k palci. Ztlustění na palcové straně vyvíjejícího se autopodia je podmíněno základem nadpočetného prstu.

Hoxd11–13 genů v přední, palcové části autopodia. Vyřazení jeho funkce u myši (18) či spontánní mutace jeho regulační sekvence u *Lx* potkana (19, 20) vede k posunu exprese *Hoxd* genů do přední části autopodia (obr. 6). To vede k vytvoření nadpočetného prstu na palcové straně, k preaxiální polydaktylii. Plzf protein brání expresi přímou interakcí se sekvencemi *Hox* komplexu.

HOX GENY A VÝVOJ KONČETIN U ČLOVĚKA

Není překvapením, že i některé z vrozených vad končetin u člověka jsou způsobeny mutacemi *HOX* genů. Zatím byly u člověka v souvislosti s postižením končetin popsány mutace v genech *HOXA11*, *HOXA13*, *HOXD10* a *HOXD13*.

U dvou rodin byla popsána delece jednoho nukleotidu ve druhém exonu genu *HOXA11* vedoucí k posunu čtecího rámce a deleci proteinu, projevující se jako proximální radioulnární synostóza (OMIM #605432). Hlavice radia je srostlá s ulnou, zatímco distální radioulnární skloubení je normálně vytvořeno (21). Mutace *HOXA13* byla identifikována jako příčina syndromu hand-foot-genital (22) (OMIM #140000). Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění s postižením autopodií s typickou hypoplazií palců a malformacemi močopohlavního traktu (u žen uterus bicornis či bipartitus, malpozice ostium urethrae, u mužů hypospadiie). Odlišná závažnost fenotypového projevu v různých rodinách závisí na konkrétní mutaci *HOXA13*, jsou již popsány různé bodové mutace či expanze některého ze tří polyalaninového úseků na N-konci *HOXA13* proteinu (23). Bodová mutace *HOXA13* způsobuje také vzácný Guttmacherův syndrom (OMIM #176305), který kromě hypoplazie palců a postižení genitálu shodného jako u hand-foot-genital syndromu vykazuje pro něj unikátní

postaxiální polydaktylii a zkrácení druhého prstu s pouze jedním článkem (24).

Bodová mutace genu *HOXD10* (25) vedoucí k záměně methioninu za lyzin byla prokázána u jedné z forem dominantně dědičné deformity nohy vedoucí ke změně anatomické pozice talu. To vede k vykloubení talonavikulárního kloubu a následně ke vzniku pes planus (vrozená vertikálnost talu, OMIM #192950).

Mutace *HOXD13* způsobuje synpolydaktylii (SPD) (OMIM #186000). Synpolydaktylie je dominantně (s neúplnou penetrací) dědičná malformace s kombinovanými příznaky syndaktylie a polydaktylie. Typicky se objevuje srůst 3. a 4. prstu na ruce a/nebo 4. a 5. prstu na noze, nadbytečný prst je většinou vytvořen právě v místě srůstu prstů. U normálních zdravých jedinců obsahuje první exon genu *HOXD13* nukleotidovou sekvenci kódující polyalaninový úsek o délce 15 aminokyselin, u postižených rodin dochází k expanzi tohoto úseku o dalších 7–15 aminokyselin. Je zajímavé, že čím delší expanze, tím těžší fenotypový projev nemoci; délka expanze je však v rodinách zakonzervovaná a z generace na generaci se nemění (26).

U syndaktylie, stejně jako u hand-foot-genital syndromu, se jako jeden z typů mutace uplatňuje expanze polyalaninového úseku. Pokud expanze překročí určitý práh, změní se zásadně prostorové uspořádání (terciární struktura) proteinu, která vede ke ztrátě funkce proteinu nebo naopak k jeho abnormální aktivitě. Obdobné polyalaninové expanze způsobující u člověka vrozené syndromy byly popsány ještě u minimálně sedmi dalších genů, které ale nepatří do *HOX* rodiny (27). Obecně patří tyto expanze do širší rodiny onemocnění způsobených expanzí tandemových repetit, které ovlivňují buď strukturu proteinu – jako např. polyglutaminové expanze u Huntingtonovy nemoci, nebo regulaci exprese proteinu – jako např. expanze v promotorové oblasti u Friedreichovy ataxie.

U *HOXA13* dochází expanzí ke ztrátě aktivity proteinu (28) a projevy hand-foot-genital syndromu se, alespoň na končetinách podobají fenotypu po vyřazení genu *Hoxa13* u myši. V případě *HOXD13* je polyalaninovou expanzí zesílen dominantně negativní efekt proteinu blokuující funkci proteinů *HOXD11* a *12*. Projevy synpolydaktylie u člověka se tak spíše než myšimu fenotypu po vyřazení funkce *Hoxd13* podobají myšimu fenotypu kombinovaného vyřazení *Hoxd11-13* (29). Synpolydaktylii podobné postižení má i delece genů *HOXD9-13* popsaná u otce a dcery (30).

Vedle polyalaninové expanze byl popsána řada dalších mutací genu *HOXD13*, např. bodové mutace v oblasti homeodomény, delece v kódujícím úseku genu i přilehlých nekódujících, avšak pro regulaci exprese důležitých úseků DNA. Ty způsobují malformace autopodia poněkud odlišné než u synpolydaktylie, s fenotypovými projevy jako brachydaktylie, polydaktylie či syndaktylie, nikoliv však typická synpolydaktylie (31–33). V práci Nakano et al. (33) bylo u 100 testovaných pacientů s různými malformacemi distální části končetiny identifikováno sedm nových mutací kódující sekvence *HOXD13* a 2 nové mutace v nekódující sekvenci směrem 5' od tohoto genu.

Tato i jiné recentní práce dobře dokumentují dnešní možnosti stanovení přesné mutace genu zodpovědné za příslušnou malformaci končetiny.

ZÁVĚR

Znalost mutace podmiňující vrozenou vadu sice dnes ještě neusnadňuje její léčbu (34, 35), kumulace dílčích údajů z jednotlivých případů však bezpochyby přispívá k hlubšímu poznání genové regulace prenatálního vývoje a má svůj význam pro genetické poradenství. A to je i výzva klinikům, kteří se s těmito pacienty setkávají, aby využili možnosti genetické diagnostiky, která je dnes k dispozici.

Zkratky

bp	– páry bazí (base pairs)
FGF	– růstový faktor fibroblastů (fibroblast growth factor)
HGF	– růstový faktor hepatocytů (hepatocyte growth factor)
Lx	– luxate, název mutace způsobující polydaktylii u potkana s mutací v genu <i>Plzf</i> . Není homologická myši mutaci <i>Lx</i> .
OMIM	– Online Mendelian Inheritance in Men (viz http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)
<i>Plzf</i>	– promyelocytic leukemia zinc finger
SF	– scatter factor
SHH	– sonic hedgehog
TBX	– T-box
WT	– wild type, fyziologický jedinec

LITERATURA

1. Národní registr vrozených vad České republiky – ÚZIS ČR, http://www.vrozene-vady.cz/vrozene-vady/kvartaly/KVART_2008_4.pdf
2. **Kozin SH.** Upper-extremity congenital anomalies. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A: 1564–1576.
3. **Sedmera D, Novotna B, Bila V, et al.** The role of cell death in limb development of rats manifesting *Lx* allele on different genetic backgrounds. *Eur J Morphol* 1998; 36: 173–181.
4. **Hinrichsen KV, Jacob HJ, Jacob M, et al.** Principles of ontogenesis of leg and foot in man. *Ann Anat* 1994; 176: 121–130.
5. **Franz T, Kothary R, Surani MA, et al.** The Splotch mutation interferes with muscle development in the limbs. *Anat Embryol (Berl)* 1993; 187: 153–160.
6. **Brand-Saberi B, Seifert R, Grim M, et al.** Blood vessel formation in the avian limb bud involves angioblastic and angiogenic growth. *Dev Dyn* 1995; 202: 181–194.
7. **Szedler V, Grim M, Halata Z, et al.** Neural crest origin of mammalian Merkel cells. *Dev Biol* 2003; 253: 258–263.
8. **Grier DG, Thompson A, Kwasniewska A, et al.** The pathophysiology of HOX genes and their role in cancer. *J Pathol* 2005; 205: 154–171.
9. **Lewis EB.** A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 1978; 276: 565–570.
10. **Soshnikova N, Duboule D.** Epigenetic regulation of HOX gene activation: the waltz of methyls. *Bioessays* 2008; 30: 199–202.
11. **Deschamps J.** Ancestral and recently recruited global control of the HOX genes in development. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 422–427.
12. **Tarchini B, Duboule D.** Control of HOXd genes' collinearity during early limb development. *Dev Cell* 2006; 10: 93–103.
13. **Yekta S, Tabin CJ, Bartel DP.** MicroRNAs in the HOX network: an apparent link to posterior prevalence. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 789–796.
14. **Apiou F, Flagiello D, Cillo C, et al.** Fine mapping of human HOX gene clusters. *Cytogenet Cell Genet* 1996; 73: 114–115.
15. **Horan GS, Ramirez-Solis R, Featherstone MS, et al.** Compound mutants for the paralogous *hoxa-4*, *hoxb-4*, and *hoxd-4* genes show more complete homeotic transformations and a dose-dependent increase in the number of vertebrae transformed. *Genes Dev* 1995; 9: 1667–1677.
16. **Wellik DM.** HOX patterning of the vertebrate axial skeleton. *Dev Dyn* 2007; 236: 2454–2463.
17. **Zakany J, Duboule D.** The role of HOX genes during vertebrate limb development. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 359–366.
18. **Barna M, Hawe N, Niswander L, et al.** *Plzf* regulates limb and axial skeletal patterning. *Nat Genet* 2000; 25: 166–172.
19. **Liska F, Snajdr P, Sedova L, et al.** Deletion of a conserved noncoding sequence in *Plzf* intron leads to *Plzf* down-regulation in limb bud and polydaktyly in the rat. *Dev Dyn* 2009; 238: 673–684.
20. **Kren V.** Genetics of the polydaktyly-luxate syndrome in the Norway rat, *Rattus norvegicus*. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1975; 1–103.
21. **Thompson AA, Nguyen LT.** Amegakaryocytic thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis are associated with *HOXA11* mutation. *Nat Genet* 2000; 26: 397–398.
22. **Mortlock DP, Innis JW.** Mutation of *HOXA13* in hand-foot-genital syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 179–180.
23. **Goodman FR, Bacchelli C, Brady AF, et al.** Novel *HOXA13* mutations and the phenotypic spectrum of hand-foot-genital syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 197–202.

24. **Innis JW, Goodman FR, Bacchelli C, et al.** A HOXA13 allele with a missense mutation in the homeobox and a dinucleotide deletion in the promoter underlies Guttacher syndrome. *Hum Mutat* 2002; 19: 573–574.
25. **Shrimpton AE, Levinsohn EM, Yozowitz JM, et al.** A HOX gene mutation in a family with isolated congenital vertical talus and Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 92–96.
26. **Goodman FR, Mundlos S, Muragaki Y, et al.** Synpolydactyly phenotypes correlate with size of expansions in HOXD13 polyalanine tract. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 7458–7463.
27. **Amiel J, Trochet D, Clement-Ziza M, et al.** Polyalanine expansions in human. *Hum Mol Genet* 2004; 13 (Spec No 2): R235–243.
28. **Utsch B, McCabe CD, Galbraith K, et al.** Molecular characterization of HOXA13 polyalanine expansion proteins in hand-foot-genital syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 3161–3168.
29. **Zakany J, Duboule D.** Synpolydactyly in mice with a targeted deficiency in the HOXD complex. *Nature* 1996; 384: 69–71.
30. **Goodman FR, Majewski F, Collins AL, et al.** A 117-kb microdeletion removing HOXD9-HOXD13 and EVX2 causes synpolydactyly. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 547–555.
31. **Johnson D, Kan SH, Oldridge M, et al.** Missense mutations in the homeodomain of HOXD13 are associated with brachydactyly types D and E. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 984–997.
32. **Zhao X, Sun M, Zhao J, et al.** Mutations in HOXD13 underlie syndactyly type V and a novel brachydactyly-syndactyly syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 361–371.
33. **Nakano K, Sakai N, Yamazaki Y, et al.** Novel mutations of the HOXD13 gene in hand and foot malformations. *Int Surg* 2007; 92: 287–295.
34. **Chomiak J.** Vrozené vady končetin a systémové vady skeletu. In: P. Dungl. *Ortopedie*. Praha: Grada 2005; 245–314.
35. **Smrčka V.** Vrozené a získané vady horní končetiny. In: J. Měšťák. *Úvod do plastické chirurgie*. Praha: Karolinum 2005; 66–70.

Tato práce vznikla v průběhu řešení projektů MSM 0021620806, LC06061 a GA ČR 301/07/P178.

Autoři děkují akad. malíři Ivanu Helekalovi, autorovi obrázků.

Stratum corneum a význam jeho pH

Neutralizace stratum corneum (SC) má vliv na klíčové epidermální funkce, včetně homostázy permeabilní bariéry a integrity SC. Naopak, acidifikace SC zlepšuje funkce ve vývoji (novorozenec, starý člověk) a zlepšuje funkce normální kůže. Acidifikace může také změnit průběh zánětlivých dermatóz, které vesměs mají v SC vyšší pH. Udržení nízkého pH v topické aplikaci, např. polyhydroxylovou kyselinou nebo kyselinou laktobionickou inhibují

vznik atopické dermatitidy. Nedělají to změny v bariéře a také je zastavena epidermální hyperplazie, generování cytokinů se omezuje. Acidifikace také normalizuje vývoj hapténových změn v hustotě eozinofilů/žírných buněk, hustotě chemoatraktantních receptorů z Th2 lymfocytů a sérové hladiny IgE. Zlepšení bariérové funkce zlepšuje protizánětlivou obranu, což asi souvisí s přísunem lamelárních tělísek a tvorbou lipidové dvojvrstvy. Samotná acidifikace SC chrání bariéru před vývojovými abnormalitami a potírá imunitní abnormality v elicitaci fázi AD.

Výsledky ukazují “outside-inside” patogenezí AD a jsou dokladem, že udržení náležitého pH může být prevencí AD u člověka.

Literatura:

Hatano Y. et al.: Maintenance of an Acidic Stratum Corneum Prevents Emergence of Murine Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129: 1824–1835.

P. Barták

Může nám jít o život!

Jedna šestina světové populace nemá dostatek potravy pro udržení života. Do roku 2050 je třeba zdvojnás-

sobit přísun se zvýšením požadavku na vodu nebo pohonné látky.

Zemědělská genetik je jednou z nejsnazších cest k zajištění budoucnosti.

Literatura:

Nature Genetics 2009; 41: 635.

P. Barták

Středem zájmu jsou membrány autofagozomů

Zdroj autofagozomových membrán a jejich formace jsou nejdůležitější otázky pro porozumění autofagii. Jejich formace je podobná formaci autofagozomů u kvasinek a je přitom

zaměstnáno mnoho proteinů (Atg proteiny), které byly poprvé popsány právě u kvasinek. Molekulární detaily však chybí, např. zdvojení membrány. V poslední době se objevilo několik nových zpráv a ty jsou v této publikaci interpretovány, zejména průchod membránou u savčích buněk.

Literatura:

Longatti A, Tooze SA. Vesicular trafficking and autophagosome formation. *Cell Death and Differentiation* 2009; 16: 956–965.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Role mikroRNA v imunitním systému

¹Petra Faltejsková, ^{1,2}Ondřej Slabý, ¹Renata Hežová,
¹Jaroslav Michálek¹Masarykova univerzita Brno, Univerzitní centrum buněčné imunoterapie²Masarykův onkologický ústav Brno, Klinika komplexní onkologické péče

SOUHRN

MikroRNA jsou krátké nekódující molekuly RNA regulující expresi genů na posttranskripční úrovni. Nacházejí se jak u živočichů, tak i u rostlin a virů a mají nezastupitelnou roli v biologických procesech, jakými jsou embryogeneze, diferenciace a proliferace buněk, produkce cytokinů či apoptóza. V současné době je známo více než 700 savčích mikroRNA, které regulují několik tisíc genů. Je odhadováno, že až jedna třetina všech genů kódujících proteiny může být ovlivněna těmito malými molekulami. Vzhledem k charakteru těchto cílových mRNA je již zjevné, že poruchy v expresi mikroRNA mohou vést nejen ke vzniku nádorových onemocnění, ale i k závažným poškozením imunitního systému. Cílem tohoto přehledového článku je shrnout základní poznatky z oblasti biogeneze a funkce mikroRNA a poukázat na roli těchto molekul v regulaci ontogeneze imunitního systému, hematopoézy, imunitní odpovědi a virové infekce. Diskutováno je i možné využití mikroRNA v terapii virových infekcí.

Klíčová slova: mikroRNA, RNA interference, imunitní systém, hematopoéza, virová infekce.

SUMMARY

Faltejsková P, Slabý O, Hežová R, Michálek J. Role of microRNAs in the immune system

MicroRNAs are short non-coding RNAs involved in post-transcriptional regulation of gene expression. They can be found in various organisms including animals, plants and viruses and they play a key role in diverse biological processes, such as embryogenesis, differentiation and proliferation of cells, production of cytokines or apoptosis. Since the initial observation, more than 700 microRNAs have been identified in mammalian cells and up to one third of all protein-encoding genes is estimated to be regulated by these small molecules. In order to biological functions of these mRNA targets, it is apparent today, that altered microRNA expression can contribute not only to carcinogenesis but also to serious failure of the immune system. The aim of this review is to summarize the latest findings about the biogenesis and function of microRNAs and to refer on their role in the regulation of ontogenesis of immune system, haematopoiesis, immune responses and viral infections. Possible contribution of microRNAs to the therapy of viral infections is discussed.

Key words: microRNA, RNA interference, immune system, haematopoiesis, viral infection.

Fa.

Čas Lék čes 2010; 149: 10–15

ÚVOD

MikroRNA (miRNA) jsou nekódující jednořetězcové RNA o délce 18–25 nukleotidů tvořící nedávno objevenou skupinu regulátorů genové exprese vyskytující se jak v rostlinných, tak v živočišných buňkách. Poslední verze internetové databáze miRBase (verze 13.0, březen 2009) obsahuje přes 700 popsaných sekvencí miRNA v lidském genomu. Podle současných odhadů bioinformatiků jsou miRNA schopny regulovat až jednu třetinu lidských genů. miRNA byly objeveny počátkem devadesátých let 20. století týmem Victora Ambrose, který popsal, že gen *lin-4* zahrnutý do regulace vývoje hlísty *Caenorhabditis elegans* nekóduje protein, ale je původcem krátké 22 nukleotidů dlouhé RNA, u které byla následně popsána schopnost interagovat s mRNA genu *lin-14* a reprimovat její translaci (1). Tento způsob regulace genové expre-

se – kdy se jedna RNA váže na druhou RNA – byl přehlížen více než 30 let. miRNA unikaly svému objevení především díky své délce, která molekulární biologové vedla k domněnce, že se jedná o degradační produkty jiných RNA. Studium funkce a významu miRNA probíhá od jejich objevu dodnes s vysokou intenzitou, což nejlépe dokládá skutečnost, že v roce 2006 obdrželi Andrew Z. Fire a Craig C. Mello Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu za práci zaměřenou na popis jevu RNA interference a mechanismů, jakým miRNA regulují genovou expresi. Sekvence miRNA jsou napříč organismy vysoce konzervované, což naznačuje jejich zapojení do esenciálních biologických procesů. Dnes už je zřejmé, že miRNA mají důležité regulační funkce v procesech, jako jsou diferenciace, proliferace a apoptóza, a ovlivňují tak komplexní biologické systémy, jako jsou embryogeneze, onkogeneze či imunita.

Autor pro korespondenci:

RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
Univerzitní centrum buněčné imunoterapie
Kamenice 5, 625 00 Brno
e-mail: oslaby@med.muni.cz

BIOGENEZE A FUNKCE mikroRNA

Většina genů pro mikroRNA (miRNA) se nachází uvnitř kódujících či nekódujících oblastí transkripčních jednotek, a je proto přepisována současně s ostatními geny za účasti RNA polymerázy II. Výsledkem transkripce jsou primární transkripty označované jako primární miRNA (pri-miRNA), které se skládají ze 100–1000 nukleotidů a podobně jako ostatní transkripty obsahují polyadenylovaný konec a čepičku (CAP) (2). Pri-miRNA je dále rozpoznávána enzymatickým komplexem Drosha/DGCR8 a štěpena na prekurzorovou miRNA (pre-miRNA) o délce ~70 nukleotidů (3). Charakteristická vlásenková struktura pre-miRNA je následně specificky rozpoznána komplexem Exportin 5/RanGTP a transportována z jádra do cytoplazmy, kde je štěpena ribonukleázou Dicer ve spolupráci s proteinem TRBP (trans-aktivátor RNA binding protein) na dvouřetězcovou miRNA o délce ~22 nukleotidů (4). Zatímco jeden řetězec je okamžitě degradován, druhý (vedoucí) je navázán na RISC (RNA-induced silencing complex), a stává se tak zralou miRNA. Klíčovou složkou RISC jsou proteiny z argonautové rodiny (Ago). Zatímco Ago1–4 se podílí na potlačení translace cílové mRNA, pouze Ago2 je schopen rozštěpit cílovou mRNA, a je proto označován jako katalytický enzym RNA interference (RNAi) (5). K interakci s cílovou mRNA dochází na základě komplementárního párování bází mezi zralou miRNA a 3'UTR (3'-untranslated region) mRNA. Míra homologie mezi těmito molekulami následně určí, zda bude cílová mRNA degradována, či zda bude pouze potlačena její translace (1). Bylo pozorováno, že za zcela speciálních podmínek, nachází-li se buňka ve stresu, nebo je vystavena podmínkám hladovění, může miRNA působit v opačném směru a dochází ke zvýšené translaci příslušné mRNA (6).

Nedávné studie popsaly alternativní cestu biogeneze miRNA u *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* a savců, která je nezávislá na enzymu Drosha. V tomto případě je pre-miRNA získána sestřihem vlásenkovitých intronových oblastí pre-mRNA, které jsou označovány jako intronový (pre-miRNA/introns) (7). Celý proces biogeneze a následné funkce miRNA je patrný z obrázku 1.

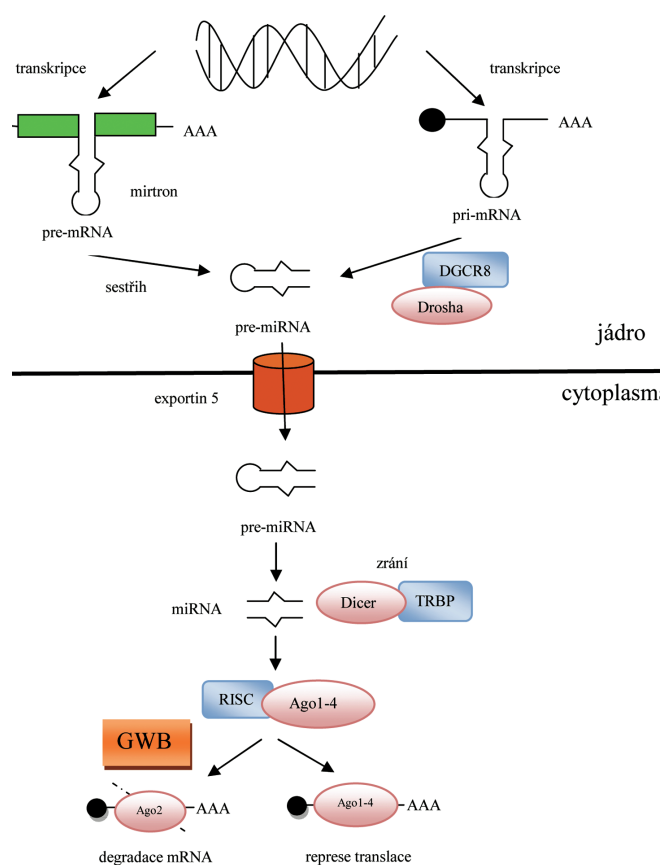
K RNA interferenci (RNAi) dochází v oblastech označovaných jako GWB (GW body). Tyto oblasti, objevené v roce 2002, byly pojmenovány podle hlavního markeru, který se zde nachází – proteinu GW182. Vyskytují se u savčích buněk a významně se liší od ostatních organel nacházejících se v cytoplazmě. Jejich velikost se liší v závislosti na fázi buněčného cyklu, avšak největší GWB byly pozorovány u proliferujících buněk (8). Zahrnutí GWB v biogenezi miRNA poukazuje na možnost využití těchto oblastí jako užitečného markeru pro stanovení miRNA aktivity.

mikroRNA V REGULACI ONTOGENEZE IMUNITNÍHO SYSTÉMU A HEMATOPOÉZY

První popsanou miRNA v souvislosti s regulací ontogeneze imunitního systému a hematopoézy byla miR-181a, která je přednostně exprimována v tkáni tymu, v nižší míře potom v kostní dřeni a lymfatických uzlinách (9). Další studie prokázaly zvýšenou hladinu miR-181a u diferencovaných B-lymfocytů, zatímco hladina exprese v progenitorových buňkách byla signifikantně nižší, což svědčí o pozitivním vlivu této miRNA na vývoj B-lymfocytů. Opačná situace byla pozorována u T-lymfocytů, kdy zvýšená exprese miR-181a u progenitorových buněk vedla k 90% úbytku CD8⁺ buněk v periférii, zatímco počet CD4⁺ T-lymfocytů klesl na polovinu. Protože vývoj B- a T-lymfocytů probíhá dvěma na sobě nezávislými cestami, zdá se pravděpodobné, že miR-181a působí v závislosti na podmínkách na několik odlišných cílových genů (10). V kontrastu k T-buněčné diferenciaci bylo prokázáno, že miR-181a tlumí expresi některých fosfatáz, v důsledku

čehož dochází k pozitivnímu ovlivnění TCR signální kaskády, jak naznačuje obrázek 2. Vzhledem ke skutečnosti, že citlivost TCR hraje klíčovou roli v pozitivní a negativní selekci, předpokládá se zásadní význam této miRNA při navozování autotolerance (10).

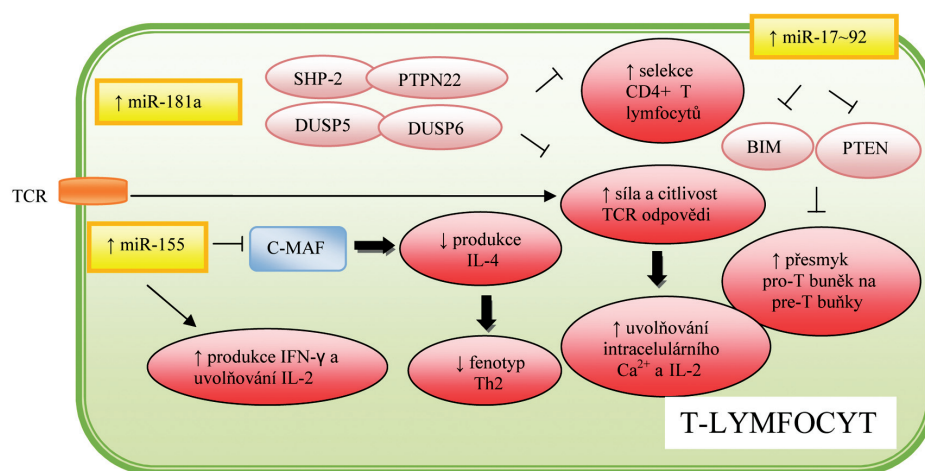
Další miRNA podílející se na vývoji lymfocytů je miR-150, jejíž zvýšená exprese byla pozorována v průběhu dozrávání B- i T-lymfocytů, avšak po aktivaci těchto buněk antigenem došlo k opětovnému snížení. Zároveň byla prokázána výrazně vyšší exprese této miRNA u CD8⁺ buněk ve srovnání s CD4⁺ buňkami (11). Lodish et al. (12) ukázal, že zvýšená exprese miR-150 u progenitorových buněk vedla ke snížené-



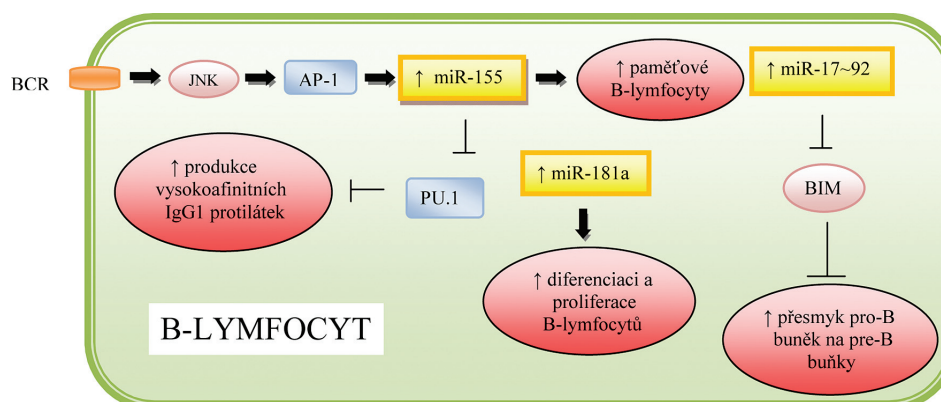
Obr. 1. Biogeneze a funkce miRNA

mu počtu B-buněk ve slezině, lymfatických uzlinách i v periférii, zatímco počty T-lymfocytů a myeloidních buněk zůstaly nezměněny. Následné studie potvrdily, že v důsledku zvýšené exprese této miRNA dochází k zablokování přeměny pro-B buněk na pre-B buňky (12). Naopak snížená či žádná exprese miR-150 byla pozorována u pacientů s CLL (chronická lymfocytární leukémie). Současně bylo prokázáno, že exprese FoxP3 (forkhead box protein 3) u regulačních a aktivovaných T-lymfocytů negativně ovlivňuje expresi této miRNA (13). Přestože je zjevný význam miR-150 ve vývoji buněk imunitního systému, přesný mechanismus působení této molekuly není dosud znám. Hlavním předpokládaným cílem však zůstává transkripční faktor C-MYB, jehož hladiny vykazují ve vztahu k miR-150 opačný trend (14).

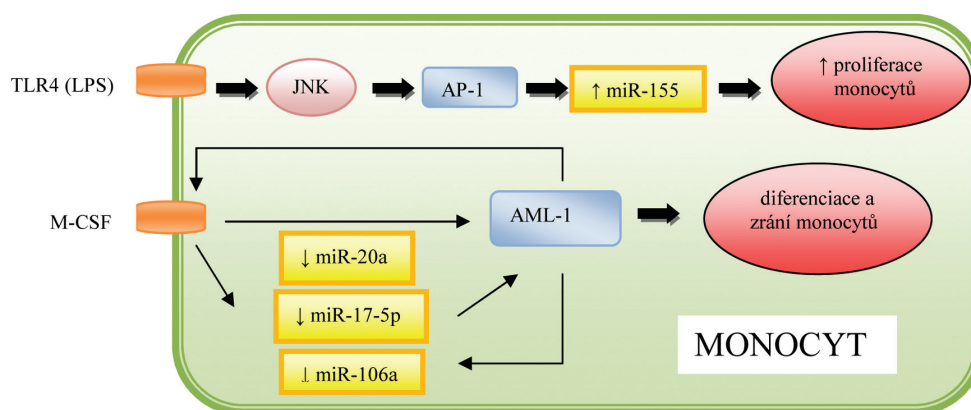
Významnou roli ve vývoji buněk imunitního systému hraje klastr sedmi různých miRNA – miR-17-5p, miR-17-3p, miR-18a, miR-19a, miR-20a, miR-19b-1 a miR-92-1, který je označován jako miR-17~92 a je lokalizován na chromozómu 13. Expresí miR-17~92 je maximální u pre-B buněk, kde zodpovídá za inhibici buněčné smrti prostřednictvím suprese proapoptického proteinu BIM, a umožňuje tak přeměnu těchto



Obr. 2. Role miRNA v regulaci hematopoézy a imunitní odpovědi T-lymfocytů



Obr. 3. Role miRNA v regulaci hematopoézy a imunitní odpovědi B-lymfocytů

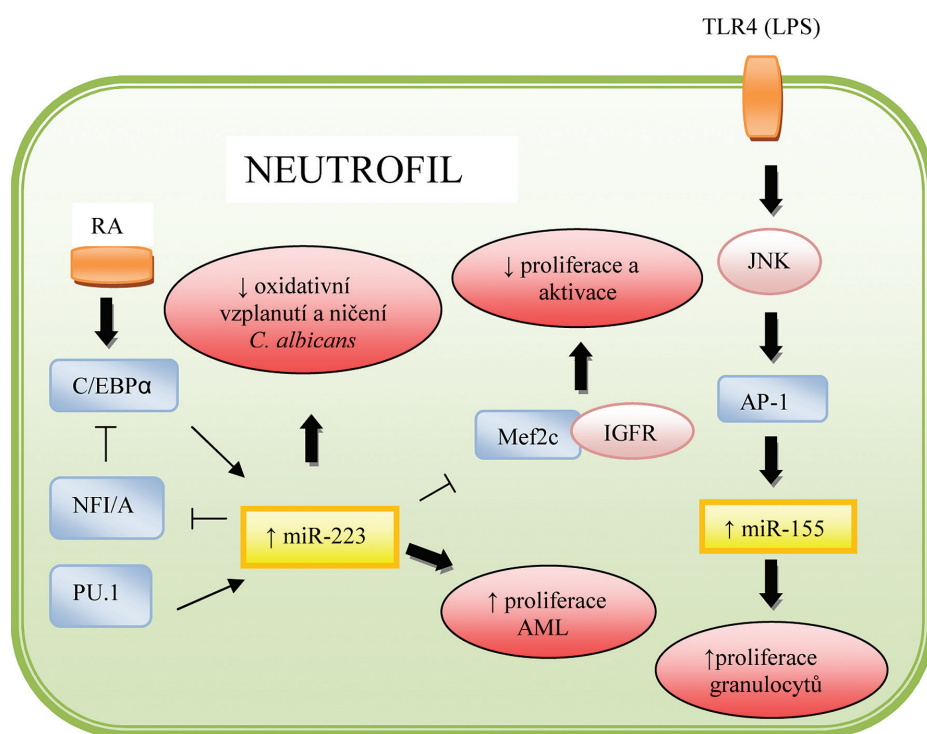


Obr. 4. Role miRNA v regulaci hematopoézy a imunitní odpovědi monocytů

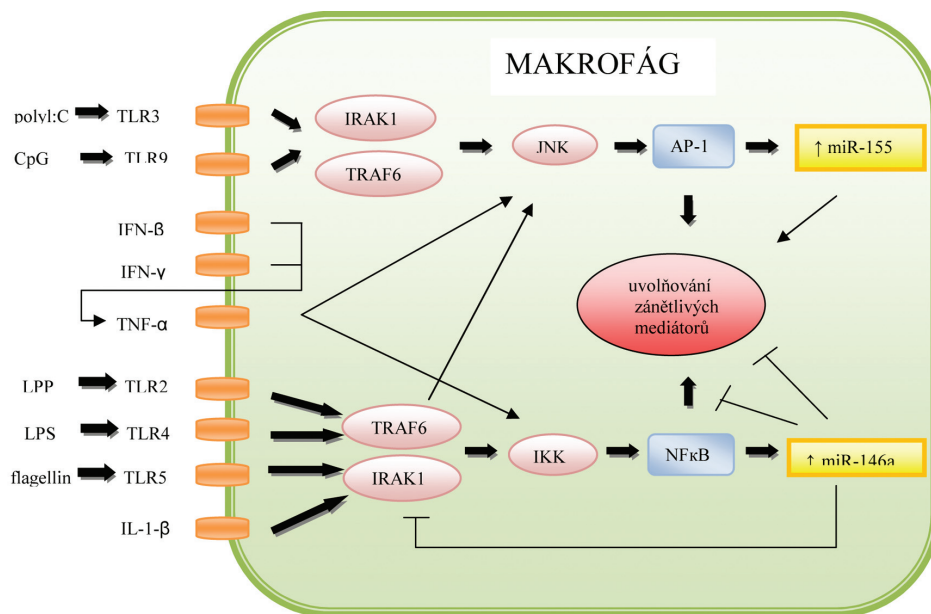
buněk v pro-B-buňky (15), jak naznačuje obrázek 3. Zároveň bylo popsáno, že zvýšená exprese miR-17~92 vede nejen k nadměrné aktivaci B-buněk, ale i expanzi CD4⁺ T-buněk a poruchám periferní tolerance, následkem čehož vznikají lymfoproliferativní a autoimunitní onemocnění (16). MiR-17-5p a miR-20a se zároveň podílí na diferenciaci a dozrávání monocytů. Mechanismus účinku spočívá v aktivaci cílového proteinu AML-1, což vede k zvýšené expresi receptorů pro IL-3, M-CSF a GM-CSF (granulocyto-makrofágový kolonie

stimulující faktor). Zároveň byla prokázána schopnost AML-1 vázat se na promotor miR-17-5p a miR-20a, čímž je zajištěna regulace celého procesu prostřednictvím negativní zpětné vazby (17), jak je patrné z obrázku 4.

Jednou z prvních miRNA asociovaných s nádorovým onemocněním byla miR-155, jejíž zvýšená exprese byla prokazatelná u B buněčných lymfomů (18). V současné době je tato miRNA považována za jednu z nejvýznamnějších miRNA podílejících se na správné funkci imunitního systému. Rodri-



Obr. 5. Role miRNA v regulaci hematopoézy a imunitní odpovědi neutrofilů



Obr. 6. Role miRNA v regulaci imunitní odpovědi makrofágů

guez et al. (19) popsal vazbu miR-155 na transkripční faktor C-MAF, který pozitivně ovlivňuje produkci IL-4, a směřuje tak vývoj T-lymfocytů ve prospěch T_H2 dráhy, jak naznačuje obrázek 2. Zdá se tedy, že miR-155 se podílí na regulaci diferenciace T-lymfocytů, a udržuje tak rovnováhu mezi populacemi T_H1 a T_H2 lymfocytů.

Na vývoji T-lymfocytů a granulocytů se podílí miR-223, která je přednostně exprimována u buněk myeloidní linie. Přestože výzkum využívající myší modely neprokázal vliv této miRNA na diferenciaci myeloidních buněk, pozdější studie potvrdily její roli při regulaci diferenciace a proliferace těchto buněk u lidí. Současně byla zaznamenána zvýšená míra dife-

renciace T-lymfocytů, což vedlo k názoru, že miR-223 plní různé funkce v závislosti na buněčném typu (11). Fazi et al. (20) popsal zajímavou regulační smyčku vedoucí ke zvýšené diferenciaci granulocytů, která byla pozorována u pacientů s APL (akutní promyeloidní leukémie) léčených kyselinou retinovou. Tato dráha zahrnuje dva známé transkripční faktory – C/EBPα a NFI-A, které se vzájemně střídají ve vazbě na promotor miR-223. Před zahájením diferenciace navázaný NFI-A dovoluje pouze nízkou expresi této miRNA, následně je však vytěsněn druhým transkripčním faktorem – C/EBPα, čímž dochází ke zvýšení celkové exprese a zároveň k zpětnému potlačení exprese NFI-A. Některé studie naznačují, že

expresí miR-223 může být rovněž regulována transkripčním faktorem PU.1. Johnnidis et al. (21) dále prokázal negativní roli této miRNA na dozrávání granulocytů. Mechanismus účinku spočívá v supresi IGFR (insulin like growth factor) nebo transkripčního faktoru MEF2C, který zajišťuje proliferaci myeloidních buněk. Funkční studie provedené v roce 2007 v Londýně ukázaly, že se miR-223 nepodílí na fagocytóze, avšak snížená exprese této miRNA vedla k zvýšenému oxidativnímu vzplanutí buněk po kontaktu s antigenem, následkem čehož došlo k vzniku zánětu a destrukci tkání (22). Jednotlivé mechanismy působení miR-223 jsou patrné z obrázku 5.

Na regulaci hematopoézy se podílí i mnohé další miRNA, avšak jejich specifická funkce není v současné době známa. Zatímco u dvojité pozitivních CD4⁺CD8⁺ thymocytů byly zaznamenány vysoké hladiny miR-350 a miR-92, u zralých T-lymfocytů byla exprese těchto miRNA snížena. Zvýšená exprese miR-669c a miR-297 byla pozorována u CD4⁺ T-buněk, naopak u CD8⁺ T-buněk byla naměřena významná exprese miR-15b, miR-150, miR-24 a miR-27a. Předpokládá se tedy, že na vývoji efektorových funkcí jednotlivých buněčných typů se podílí odlišné miRNA (23).

mikroRNA A REGULACE IMUNITNÍ ODPOVĚDI

Procesy vrozené i získané imunitní odpovědi jsou přísně regulovány a podílí se na nich stovky různých genů. První obrannou linií proti patogenům jsou mechanismy nespecifické imunity. Buňky nespecifické imunity rozeznávají patogen prostřednictvím receptorů pro patogenní vzory, mezi něž patří i TLR (Toll-like receptor), jak je znázorněno na obrázku 6. Taganov et al. (24), který pozoroval změny v expresi miRNA u makrofágů vystavených působení LPS (lipopolysacharid), zjistil, že exprese tří miRNA – miR-146, miR-155 a miR-132 – byla výrazně zvýšená.

Rodina miR-146 zahrnuje dva členy – miR-146a lokalizovanou na chromozómu 5 a miR-146b na chromozómu 10. Aktivace buněk myeloidní linie některými složkami bakterií a hub, nebo cytokiny TNF- α a IL-1 β přes TLR-2, -4 nebo -5 vedla k zvýšené expresi těchto miRNA. Jako potenciální cíle miR-146a/b byly označeny dva receptory – IRAK1 (IL-1 receptor-associated kinase 1) a TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6), které ovlivňují aktivaci molekuly NF- κ B a následné uvolňování prozánětlivých cytokinů. Ani v tomto případě není přesný mechanismus působení znám, avšak nejnovější studie předpokládají, že vazba miR-146a/b na tyto receptory umožňuje regulovat TLR signalizaci ve smyslu negativní zpětné vazby, a chrání tak před vznikem nadměrné zánětlivé odpovědi (24).

Opačná situace byla pozorována u již zmiňované miR-155, jejíž exprese byla zvýšená po aktivaci TLR-3, TLR-7 a TLR-9 virovými a bakteriálními produkty, nebo cytokiny s antivirovým účinkem IFN- β , IFN- γ ve spolupráci s TNF- α . MiR-155 tlumí expresi genů TLR signální kaskády (FADD, IKK ϵ , Ripk1) (25), zároveň však umožňuje zvýšenou translaci TNF- α , z čehož vyplývá, že tato miRNA působí jako pozitivní i negativní regulátor vrozené imunitní odpovědi.

MiR-155 ovlivňuje nejen vrozenou, ale i získanou imunitní odpověď, jak je patrné z obrázku 3. Vigorito et al. (26) popsal vliv této miRNA na regulaci izotopového přesmyku a vznik vysokoafinní protilátky IgG1. Mechanismus účinku spočívá v supresi transkripčního faktoru PU.1, který negativně ovlivňuje produkci této protilátky. Zároveň bylo prokázáno, že zvýšená exprese miR-155 podporuje tvorbu paměťových B-buněk, produkci IL-2, IFN- γ a zlepšuje schopnost DC prezentovat antigen T-lymfocytům.

V kontrastu s miR-155, miR-146 a miR-132, Tili et al. (25) popsal sníženou expresi miR-125b u makrofágů vystavených působení LPS. Cílovou molekulou této miRNA je TNF- α . Předpokládá se tedy, že hlavní rolí miR-125b je tlu-

mit produkci tohoto cytokinu v nepřítomnosti mikrobiální infekce.

Hlavní miRNA regulující zánětlivou odpověď je fylogeneticky rozšířená miR-16 nacházející se u monocytů, neutrofilů, B-buněk, CD4⁺ i CD8⁺ T-buněk. Jing et al. (27) prokázal, že tato miRNA zodpovídá za rychlou degradaci cytokinů TNF- α , IL-8 a IL-6, u kterých se vyskytují AU sekvence (AREs) v 3' nepřekládané oblasti.

Přesné mechanismy účinku většiny miRNA nejsou známy, avšak mnohé studie potvrdily, že hlavními cíli těchto malých molekul jsou transkripční faktory, kofaktory a modifikátory chromatinu, spíše než receptory a jejich ligandy, či zánětlivé mediátory (34). Současné studie hledají transkripční faktory zodpovědné za expresi miRNA, zároveň však usilují o nalezení dalších cílových genů ovlivňovaných těmito molekulami. Krützfeldt et al. (35) prokázal, že inhibitory jednotlivých miRNA, případně jejich náhražky, lze injekčně dopravit do většiny tkání, což vede k novým možnostem v terapii zánětlivých onemocnění, nádorových onemocnění a autoimunitních chorob.

mikroRNA A ANTIVIROVÁ IMUNITA

Zatímco některé miRNA chrání před virovými infekcemi, byla potvrzena schopnost některých virů produkovat své vlastní miRNA, které jim poskytují ochranu před imunitním systémem hostitele, zvyšují replikaci, a zajišťují tak jejich celkové přežívání.

V roce 2005 bylo zveřejněno, že miR-32 brání rozvinutí PFV1 infekce prostřednictvím suprese několika různých mRNA tohoto viru (28). Jiné studie prokázaly, že miR-122 nacházející se ve střevních buňkách je nezbytná pro replikaci HCV (viru hepatitidy C). Toto zjištění vedlo také k vývoji terapie založené na inhibici této miRNA (preparát SPC3649). Pedersen et al. (29) ukázal, že pomocí stimulace jaterních buněk IFN- γ dochází k aktivaci 8 různých miRNA (miR-1, miR-30, miR-128, miR-196, miR-296, miR-351, miR-431 a miR-448), které dokáží potlačit replikaci HCV a zároveň snižují expresi miR-122.

Mezi viry produkující své vlastní miRNA jsou řazeny EBV (Epstein-Barr virus), HCMV (lidský cytomegalovirus), HSV-1 (herpes simplex virus 1) a HIV-1 (virus lidské imunodeficiency ce typu 1). Zatímco miR-BART2 exprimovaná u EBV podporuje přežívání tohoto viru v latentní formě (30), miR-UL112 produkovaná HCMV snižuje expresi MICB (major histocompatibility complex class-I-polypeptide-related sequence B), která je nezbytná pro rozpoznání infekce NK-buňkami (31). MiR-LAT kódovaná v genomu HSV-1 ovlivňuje funkci TGF- β a SMAD-3, čímž inhibuje apoptózu a udržuje infekci v latentní formě (32). Triboulet et al. (33) prokázal sníženou expresi miR-17~92 u infekce HIV-1, která je způsobena nedostatečnou funkcí enzymů Dicer a Drosha.

SHRNUTÍ

Přestože byly miRNA objeveny teprve před 15 lety, jejich zapojení do regulace imunitního systému je již dnes zcela prokazatelná. Byla identifikována řada miRNA hrajících významnou roli nejen během vývoje a diferenciacie imuncytů, ale i při regulaci vrozené a získané imunitní odpovědi. Vzhledem k metodické obtížnosti genetických modifikací buněk imunitního systému je však v současné době známo pouze malé množství miRNA (miR-181, miR-150, miR-155, miR-223, miR-17~92), u nichž byla mechanisticky prokázána přímá souvislost s regulací hematopoézy a imunitní odpovědi. Význam miRNA v průběhu virové infekce nejlépe dokazuje klinická studie ověřující účinnost preparátu SPC3649, což je anti-miR-122, v terapii HCV. Intenzivní výzkum v oblasti

miRNA, který v současné době probíhá, je spojen také s exponenciálním nárůstem počtu odborných sdělení, které snad poskytnou nejen hlubší náhled do jedné z dalších úrovní molekulární podstaty imunitního systému, ale potenciálně také nový terapeutický přístup k léčbě zánětlivých onemocnění, autoimunitních chorob, virových infekcí, vybraných leukémií a hematologických onemocnění.

Zkratky

miRNA / miR	– mikroRNA
pri-miRNA	– primární mikroRNA
pre-miRNA	– prekursorová mikroRNA
TRBP	– trans-induced silencing complex
RISC	– RNA-induced silencing complex
Ago	– proteiny Argonautové rodiny
3' UTR	– 3' netranslatovaná oblast
RNAi	– RNA interference
GWB	– GW body
CLL	– chronická lymfocytární leukémie
FoxP3	– forkhead box protein 3
GM-CSP	– granulocyto-makrofágový kolonie stimulující faktor
APL	– akutní promyeloidní leukémie
IGFR	– růstový faktor podobný insulinu 1
TLR	– Toll-like receptor
LPS	– lipopolysacharid
IRAK1	– kináza spojená s receptorem pro IL-1
IL	– interleukin
TRAF6	– TNF receptor associated factor 6
TNF	– tumor nekrotizující faktor alfa
HCV	– virus hepatitidy C
PVF1	– primate foamy virus 1
EBV	– virus Epstein-Baarové
HCMV	– lidský cytomegalovirus
HSV-1	– herpes simplex virus 1
HIV-1	– virus lidské imunodeficiency typu 1
MICB	– major histocompatibility complex class-I-polypeptide-related sequence B

LITERATURA

1. **Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V.** The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843–854.
2. **Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A.** Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res* 2004; 14: 1902–1910.
3. **Lee Y, Ahn C, Han J, et al.** The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 2003; 425: 415–419.
4. **Bohnsack MT, Czaplinski K, Gorlich D.** Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. *RNA (NY)* 2004; 10: 185–191.
5. **Meister G, Landthaler M, Patkaniowska A, et al.** Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs. *Mol Cell* 2004; 15: 185–197.
6. **Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA.** Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science (NY)* 2007; 318: 1931–1934.
7. **Okamura K, Hagen JW, Duan H, et al.** The mirtron pathway generates microRNA class regulatory RNAs in *Drosophila*. *Cell* 2007; 130: 89–100.
8. **Yang Z, Jakymiw A, Wood MR, et al.** GW182 is critical for the stability of GWbodies expressed during the cell cycle and cell proliferation. *J Cell Sci* 2004; 117: 5567–5578.
9. **Li QJ, et al.** MiR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection. *Cell* 2007; 129, 147–161.
10. **Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP.** MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science (NY)* 2004; 303: 83–86.
11. **Cobb BS, Hertweck A, Smith J, O'Connor E, et al.** A role for Dicer in immune regulation. *J Exp Med* 2006; 203: 2519–2527.
12. **Zhou B, Wang S, Mayr C, Bartel DP, Lodish HF.** MiR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 7080–7085.
13. **Pillai V, Ortega SB, Wang CK, Karandikar NJ.** Transient regulatory T-cells: a state attained by all activated human T-cells. *Clin Immunol* 2007; 123: 18–29.
14. **Xiao C, Calado DP, Galler G, Thai TH, Patterson HC, Wang J, et al.** MiR-150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c-Myb. *Cell* 2007; 131: 146–159.
15. **Ventura A, et al.** Targeted deletion reveals essential and overlapping functions of the miR-17 through 92 family of miRNA clusters. *Cell* 2008; 132: 875–886.
16. **Xiao C, Srinivasan L, Balado DP, et al.** Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes. *Nat Immunol* 2008; 9: 405–414.
17. **Fontana L, et al.** MicroRNAs 17-5p-20a-106a control monocytopoiesis through AML1 targeting and M-CSF receptor upregulation. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 775–787.
18. **Kluiver J, et al.** BIC and miR-155 are highly expressed in Hodgkin, primary mediastinal and diffuse large B cell lymphomas. *J Pathol* 2005; 207: 243–249.
19. **Rodriguez A, et al.** Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science (NY)* 2007; 316: 608–611.
20. **Fazi F, et al.** A microcircuitry comprised of microRNA-223 and transcription factors NFI-A and C/EBPalpha regulated human granulopoiesis. *Cell* 2005; 123: 819–831.
21. **Johnnidis JB, et al.** Regulation of progenitor cell proliferation and granulocyte function by microRNA-223. *Nature* 2008; 451: 1125–1129.
22. **Moschos SA, et al.** Expression profiling in vivo demonstrates rapid changes in lung microRNA levels following lipopolysaccharide-induced inflammation but not in the anti-inflammatory action of glucocorticoids. *BMC Genomics* 2007; 8: 240.
23. **Neilson JR, Zheng GX, Burge CB, Sharp PA.** Dynamic regulation of miRNA expression in ordered stages of cellular development. *Genes Dev* 2007; 21: 578–589.
24. **Taganov KD, et al.** NF-kappaB-dependent induction of microRNAmiR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 12481–12486.
25. **Tili E, et al.** Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol* 2007; 179: 5082–5089.
26. **Vigorito E, et al.** MicroRNA-155 regulates the generation of immunoglobulin class-switched plasma cells. *Immunity* 2007; 27: 847–859.
27. **Jing Q, et al.** Involvement of microRNA in AU-rich element-mediated mRNA instability. *Cell* 2005; 120: 623–634.
28. **Lecellier CH, Dunoyer P, Arar K, et al.** A cellular microRNA mediates antiviral defense in human cells. *Science* 2005; 308: 557–560.
29. **Pedersen IM, Cheby G, Wieland S, et al.** Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism. *Nature* 2007; 449: 919–922.
30. **Pfeffer S, et al.** Identification of microRNAs of the herpesvirus family. *Nat. Methods* 2005; 2: 269–276.
31. **Stern-Ginossar N, et al.** Host immune system gene targeting by a viral miRNA. *Science* 2007; 317: 376–381.
32. **Gupta A, et al.** Anti-apoptotic function of a microRNA encoded by the HSV-1 latency-associated transcript. *Nature* 2006; 442: 82–85.
33. **Triboulet R, et al.** Suppression of microRNA-silencing pathway by HIV-1 during virus replication. *Science* 2007; 315: 1579–1582.
34. **Asirvatham AJ, et al.** MicroRNA targets in immune genes and the Dicer/Argonaute and ARE machinery components. *Mol. Immunol.* 2008; 45: 1995–2006.
35. **Krützfeldt J, et al.** Silencing of microRNAs in vivo with antagomirs. *Nature* 2005; 438: 685–689.

Práce byla podpořena projekty MŠMT NPV II 2B06058 a MŠMT NPV II 2B08066.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Mužská plodnost a onkologická léčba

1,2 Jiří Heráček, 1,2,3 Vladimír Sobotka, 2,4 Eva Kindlová, 2,5 Václav Eis, 1,2 Michael Urban

¹Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Urologická klinika

²Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Pronatal, Praha

⁴Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Radioterapeutická a onkologická klinika

⁵Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav patologie

SOUHRN

Přibližně 15 % mužů s nově diagnostikovaným nádorovým onemocněním tvoří pacienti mladší 55 let, 26 % z nich je mladších 20 let. Poruchy plodnosti vznikají v důsledku onkologické nemoci, anatomických změn, primární nebo sekundární hormonální nedostatečnosti, nejčastější příčinou je však samotná onkologická léčba. Chemoterapie, radioterapie nebo jejich kombinace snižují počet spermií, poškozují jejich motilitu a způsobují poruchy morfologie a integrity DNA. Pro prognózu obnovy tvorby spermií je důležitý typ nádoru, stadium nemoci, věk pacienta, typ léčiva, způsob podání a dávkování léčby a plodnost muže před léčbou.

Klíčová slova: mužská neplodnost, nádor, chemoterapie, radioterapie, gonadotoxicita, spermatogeneze.

SUMMARY

Heráček J, Sobotka V, Kindlová E, Eis V, Urban M. Male fertility and cancer treatment

Approximately 15% of men with newly diagnosed cancer are younger than 55 years, and about 26% of them are younger than 20 years. However the most common cause of fertility disorders is oncological treatment itself, the oncological diseases, changes in anatomy, and primary or secondary hormonal insufficiency are also significant factors. The chemotherapy, radiation, or their combination reduce sperm count, impair sperm motility and cause disorders in morphology and DNA integrity. Prognosis of sperm production recovery depends on the type of cancer, stage of the disease, patient age, drug treatment, treatment route and dosage, and pre-treatment male fertility.

Key words: male infertility, cancer, chemotherapy, radiotherapy, gonadotoxicity, spermatogenesis.

He.

Čas Lék čes 2010; 149: 16–20

ÚVOD

Přibližně 15 % mužů s nově diagnostikovaným nádorovým onemocněním tvoří pacienti mladší 55 let, 26 % z nich nedosahuje v době diagnózy věku 20 let (1). Poruchy plodnosti vznikají u těchto pacientů v důsledku onkologického onemocnění (nádor varlete, lymfom), anatomických změn (retrográdní ejakulace nebo anejakulace po retroperitoneální lymfadenektomii) či primární nebo sekundární hormonální nedostatečnosti (hypopituitarismus, hyperprolaktinémie při prolaktinomu). Nejčastější příčinou je však samotná onkologická léčba, při které jsou poškozeny germinální buňky varlete. Vliv protinádorových léčiv na spermatogenezi uvádí tabulka 1 (2). U řady nových látek není vliv na tvorbu spermií znám, např. u taxanů či monoklonálních protilátek. Riziko poruchy plodnosti po léčbě nádoru v dětském věku uvádí tabulka 2 (3).

PARAMETRY SPERMIÍ PŘED ONKOLOGICKOU LÉČBOU

Tvorbu spermií ovlivňuje samotný proces zhoubné nemoci. U onkologických pacientů zjišťujeme před začátkem jakékoliv léčby výskyt oligozoospermie ve srovnání se zdravými muži častěji. Chung et al. prokázali oligozoospermii u 28 % pacientů s nádory varlat, 25 % s Hodgkinovým lymfomem, 57 % s leukémií a 33 % s nádory žaludku a střev (4). Další studie uvádějí zhoršenou kvalitu ejakulátu u 47–67 % pacientů s Hodgkinovou nemocí. Mezi stupněm poškození spermií a stadiem či systémovými příznaky nemoci však nebyla nalezena žádná souvislost (5). Mechanismus odpovědný za sníženou kvalitu ejakulátu u pacientů s onkologickým onemocněním není jasně popsán. Zřejmě se na něm podílí více faktorů včetně již existujících poruch zárodečných buněk a systémových účinků nádorů (5).

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jiří Heráček, Ph.D.

Urologická klinika 3. LF UK a FNKV

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

fax: +420 267 162 999, e-mail: heracek@fnkv.cz

Tab. 1. Vliv protinádorových léčiv na spermatogenezi

Léčba (kumulativní účinná dávka)	Vliv na spermie
radiace (2,5 Gy na varlata) chlorambucil (1,4 g/m ²) cyklofosfamid (19 g/m ²) prokarbazin (4 g/m ²) melfalan (140 mg/m ²) cisplatina (500 mg/m ²)	prolongovaná azoospermie
BCNU (1 g/m ²) CCNU (500 mg/m ²)	azoospermie v dospělém věku, pokud léčba proběhla před pubertou
busulfan (600 mg/kg) ifosfamid (42 g/m ²) BCNU (300 mg/m ²) aktinomycin D	velmi pravděpodobná azoospermie
karboplatina (2 g/m ²)	prolongovaná azoospermie
doxorubicin (Adriamycin) (770 mg/m ²) thiotepa (400 mg/m ²) vinblastin (50 g/m ²) azoospermii vinkristin (8 g/m ²) amsakrin, bleomycin, dakarbazin daunorubicin, epirubicin, etoposid, fludarabin, fluorouracil, 6-merkaptopurin, metotrexat, mitoxantron, thioguanin,	spolu se zde uvedenými léčivy může způsobit přechodné snížení počtu spermií
prednison	vliv na spermie není pravděpodobný
interferon- α	neovlivňuje spermatogenezi
Příklady nových léčiv: oxaliplatin irinitekan monoklonální protilátky (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) inhibitory tyroxin-kinázy (erlotinib, imatinib) taxany	neznámý účinek

BCNU – karmustin, CCNU – lomustin

Tab. 2. Rizika poruchy plodnosti po léčbě nádoru v dětském věku

Riziko poruchy plodnosti	Onemocnění/Léčba
nízké	akutní lymfoblastická leukémie Wilmsův tumor sarkomy měkkých tkání: 1. stadium nádor zárodečných buněk (s ochranou pohlavních žláz a bez radioterapie) retinoblastom nádor mozku: pouze operace a/nebo radioterapie krania < 24 Gy
střední	akutní myeloblastická leukémie hepatoblastom osteosarkom Ewingův sarkom sarkomy měkkých tkání neuroblastom non-hodgkinský lymfom nádor mozku: kraniospinální radioterapie > 24 Gy
vysoké	celotělová radioterapie lokalizovaná radioterapie: pánev/varlata chemoterapie pro transplantaci kostní dřeně Hodgkinův lymfom: léčba alkylačními látkami metastazující sarkomy měkkých tkání

Tvorbu spermií mohou také ovlivňovat látky tvořené nádorem, jako jsou hormony a cytokiny. Nejtěžší poruchy tvorby spermií byly pozorovány ve tkáni varlat v těsné blízkosti nádoru (6). Poruchy tvorby spermií před léčbou jsou dobře prostudovány u pacientů s Hodgkinovou nemocí. Přepokládá se, že porucha rovnováhy mezi subpopulacemi T-lymfocytů, ke kterým dochází u těchto pacientů, mohou vyvolávat dyspermii (7). Hallak et al. pozorovali nízký počet a pohyblivost spermií u pacientů s různými nádorovými onemocněními včetně nádorů centrálního nervového systému. Sníženou kvalitu ejakulátu mohou u těchto pacientů způsobovat endo-

krinní poruchy na centrální úrovni, systémové důsledky nádoru nebo oba tyto faktory (8).

TOXICKÉ ÚČINKY ONKOLOGICKÉ LÉČBY NA POHLAVNÍ ORGÁNY

Některá léčiva snadno pronikají nejen do Leydigových a Sertoliových buněk, ale i do spermatogonií, které se nacházejí na vnějším okraji kanálků varlete. Mnoho cytostatik překoná

i bariéru Sertolihových buněk a naruší zárodečné buňky v pozdním stadiu vývoje.

Na účinek cytotoxických látek jsou velmi citlivé především spermatogonie (9). Základem obnovy zárodečných buněk jsou spermatogonie typu A, které přežijí i opakovanou chemoterapii, pokud celková dávka cytostatik nepřekročí kritickou hranici (10). Po cytotoxické léčbě máme často dojem, jako by zárodečné buňky buď v důsledku významného snížení spermatogenních buněk, nebo ztráty podpory somatických buněk, či kombinace obou těchto faktorů, zcela vymizely. Zárodečné buňky v pozdějších stádiích (spermatocyty a další stadia) jsou vůči poškození poměrně necitlivé. To je jedním z důvodů, proč nemá chemoterapie okamžitý vliv na počet spermií a proč k jeho snížení často dochází postupně. V prvních dvou měsících léčby zůstává počet spermií normální nebo se snižuje jen mírně. Tři měsíce po expozici (doba nezbytná pro proměnu diferencujících se spermatogonií ve spermie) se často objeví azoospermie u mužů, kterým podáváme vysoce gonadotoxické látky. Tato indukovaná azoospermie může být dočasná nebo dlouhodobá, závisí na přežití kmenových spermatogonií a jejich schopnosti množit se, diferencovat a produkovat spermie. Při terapii méně toxickými léčivými můžeme pozorovat oligozoospermii či dokonce normozoospermii (11). Studie na zvířatech ukázaly, že buňky v pozdějších stádiích spermatogeneze jsou citlivé na vyvolání mutagenního poškození a mohou dokonce mutace vnést do jejich DNA přenášet na další generace. Leydigovy a Sertolihovy buňky u dospělých jedinců neprolifерují a přežijí většinu typů cytotoxické léčby. Může u nich však dojít k funkčním poruchám (9, 10).

Pokud dojde ke ztrátě zárodečných buněk, sekrece inhibinu Sertolihových buňkami se snižuje, a protože inhibin omezuje vylučování folikulostimulačního hormonu (FSH) hypofýzou, zvyšuje se koncentrace FSH v séru. Korelace mezi FSH a počtem spermií v ejakulátu však nebyla jednoznačně prokázána, především v důsledku velkého rozptylu hodnot koncentrací hormonu před léčbou nádoru. Na rozdíl od těchto údajů uvádí studie Petersena et al. spolehlivější korelaci s koncentrací inhibinu B (12).

Mužskou plodnost po léčbě nádoru ovlivňuje řada faktorů. Kromě samotného léku hraje důležitou úlohu způsob jeho podání, typ nádoru, věk, anatomické změny, primární či sekundární hormonální nedostatečnost a plodnost muže před léčbou (13).

Poruchy chromozomů po chemoterapii

U pacientů s nádory varlat nebyl prokázán významný rozdíl ve výskytu početních či strukturálních poruch chromozomů v analýze karyotypu spermií před léčbou a do 13 let po chemoterapii BEP (bleomycin, etoposid a cisplatinou). FISH analýzy chromozomů 1, 12, XX a YY v ejakulátu neprokázaly významné rozdíly v četnosti disomií, ale ukázaly významný nárůst frekvence výskytu spermií s chromozomální výbavou 24,XY a diploidních spermií během a po chemoterapii. Potvrzují se tak výsledky studií na zvířatech, které prokazují výrazné riziko vzniku poruch chromozomů mužských spermií během chemoterapie. Tyto poruchy zřejmě s časem ustupují (14–16).

Údaje získané od potomků mužů, kteří nádorové onemocnění přežili, jsou omezené. Jedná se o různé druhy nádorů, léčby, dobu do početí a reprodukční výsledky. V populační studii byl počet živě narozených dětí v rodinách osob, jež nádor přežily a měly abnormální karyotyp, stejný jako u rodin jejich sourozenců (17).

Toxické účinky chemoterapie na pohlavní orgány

Cytostatika s alkylačním účinkem vyvolávají vysoké riziko výskytu azoospermie (18). Hlavním cytostatikem uváděným v současné době v onkologických protokolech pro léčbu nádorů varlat je cisplatinou. Poruchy spermatogeneze a endo-

krinní funkce varlat jsou dočasné, pokud celková dávka cisplatinou nepřesáhne 400 mg/m² (nebo podle jiných autorů 600 mg/m²). Kombinace s ifosfamidem (42 g/m²) zřejmě toxicitu zvyšuje (9,18).

U pacientů s Hodgkinovou nemocí často používáme léčebný režim MOPP (mustargen, vinkristin, prokarbazin a prednison) a ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin). Zejména prokarbazin (4 g/m²) vyvolává dlouhodobou azoospermii. Doxorubicin (770 mg/m²), vinkristin (8 g/m²) a vinblastin (50 g/m²) jsou toxické pro spermatogenezi, zvláště, pokud je používáme v kombinaci s dalšími onkologickými léčivými. Pokud však podáváme tyto látky samostatně, způsobují pouze dočasné snížení počtu spermií (9).

Toxické účinky radiační léčby na pohlavní orgány

Toxické účinky radiační léčby ovlivňuje mnoho faktorů. Kromě typu radioaktivního zdroje je také důležité, zda je ozařování přímé či rozptýlené. Důležitým faktorem jsou celková aplikovaná dávka a použitý frakcionační režim, tj. dávka použitá na frakci, počet frakcí a délka celé série ozařování. Významnou úlohu mají individuální faktory, např. citlivost nebo věk jedince.

Při radioterapii břicha a pánve je odhadovaná rozptýlená dávka na varlata 1–2 % celkové dávky aplikované na malou pánev. Ozáření šourku bez stínění varlat je s azoospermii spojeno vždy (18).

Snížení počtu spermií způsobují dávky větší než 0,15 Gy. Přímé ozáření (0,15–0,35 Gy) vede k oligozoospermii; dávky mezi 0,35 Gy a 0,50 Gy k reverzibilní azoospermii. Nejvyšší pokles počtu spermií v ejakulátu pozorujeme 4–6 měsíců po ukončení léčby a k úplné obnově spermií dochází 10–18 měsíců po léčbě. Ozařovací dávky nad 6 Gy nejsou spermie schopny přežít. Leydigovy buňky jsou poškozovány přímým ozařováním varlat nad 15 Gy. Toto poškození je nevratné, pokud jsou dávky vyšší než 20 Gy (9, 18, 19).

Na rozdíl od jiných orgánů, u nichž frakcionace dávky snižuje celkové poškození, ozařovací dávky zárodečného epitelu varlat v průběhu 3–7týdenní frakcionace způsobují silnější poškození zárodečných buněk než jedna celková dávka. Pokud je kumulativní dávka vyšší než 2,5 Gy, dochází při frakcionaci k dlouhodobé a často trvalé azoospermii na podkladě nevratného poškození tvorby spermií (9).

Prozatím nejsou dostupné údaje, které hodnotí vliv nových forem radioterapie (např. tomoterapie) na zachování zárodečných buněk či obnovu spermií.

OBNOVA PLODNOSTI PO LÉČBĚ

Typ nádoru a koncentrace spermií před léčbou jsou nejdůležitějšími faktory, které ovlivňují parametry ejakulátu po léčbě a obnovu tvorby spermií. Mnoho studií, které vyhodnocují plodnost po léčbě nádoru, však bohužel nehodnotí parametry ejakulátu a hormonální profil mužů před léčbou.

Nádory varlat

Rok po orchiektomii a chemoterapii cisplatinou byla pozorována normozoospermie u 64 % pacientů, po 3–5 letech došlo k obnově tvorby spermií u 80 % pacientů. Dokonce i po 5 letech můžeme u pacientů pozorovat návrat k normální kvalitě ejakulátu. Tyto výsledky však závisí na stavu plodnosti před léčbou a na věku pacienta. U některých mužů dochází k nevratné ztrátě plodnosti. Pravděpodobnost obnovy tvorby spermií je významně vyšší u pacientů léčených karboplatinou než u pacientů léčených cisplatinou (20). U seminomů stadia IA a IIA nebyla po orchiektomii a ozáření paraaortálních lymfatických uzlin (Th 11/12-L5/S1) azoospermie pozorována a obnova tvorby spermií byla bezproblémová (21). Při porovnání pacientů se seminomem stadia I ozářených i na oblast

ipsilaterálních pánevních lymfatických uzlin (rozptylová dávka 0,55 Gy) a pacientů, kterým byly ozářeny pouze paraaortální uzliny (rozptylová dávka 0,25 Gy), byly v první skupině 4 roky po léčbě pozorovány významně zvýšené hodnoty FSH a luteinizačního hormonu (LH), avšak žádné změny v parametrech ejakulátu (22). U 40 pacientů, kterým byla ozářena varlata (16–18 Gy) pro intratubulární germinální neoplazii, byly spermatogonie nalezeny pouze u dvou z nich. U ostatních byl v biopsii varlete histologicky diagnostikován Sertoli cells-only syndrom (23).

Hodgkinův lymfom

Při testování plodnosti u 47 mužů s Hodgkinovým lymfomem po chemoterapii MOPP Marmor et al. uvedli výskyt azoospermie u všech pacientů 14 měsíců po ukončení léčby. U některých pacientů začala regenerace po 5 letech, u některých dokonce až za 10 let po léčbě. Pouze jeden z 11 pacientů v dlouhodobém sledování vykazoval téměř normální hodnoty spermioqramu (24). Výsledky dalších studií naznačují, že tři cykly chemoterapie MOPP představují maximální expozici slučitelnou s obnovou tvorby spermií (25).

Režim ABVD zřejmě působí méně škodlivě na tvorbu spermií než léčba MOPP. Studie provedená rok po ukončení chemoterapie ukázala, že u 90 % pacientů léčených režimem ABVD se počet spermií nesnížil, zatímco z devíti pacientů, kteří byli léčeni MOPP, bylo osm azoospermických (26).

Poškození pohlavních orgánů bylo prokázáno u velké většiny mužů, kteří byli léčeni režimem VEBEP (etoposid, epirubicin, bleomycin, cyklofosfamid a prednisolon) s předchozí nebo následnou radioterapií (30–36 Gy) uzlin. U 50 % pacientů bylo toto poškození vratné (27).

Non-hodgkinské lymfomy

Režimy chemoterapie využívané pro léčbu non-hodgkinských lymfomů (NHL) jsou pro pohlavní orgány obvykle méně toxické než režimy pro léčbu Hodgkinova lymfomu, což je zřejmě způsobeno absencí prokarbazinu ve standardní léčbě. Všichni pacienti léčení chemoterapií CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednisolon) vykazovali během léčby azoospermii, u 67 % však po 5 letech k obnově tvorby spermií došlo (19).

Transplantace kostní dřeně

Po léčbě pouze cyklofosfamidem pozorujeme obnovu tvorby spermií u 90 % pacientů. Toto procento se snižuje na 50 %, pokud léčbu rozšíříme o busulfan či thiotepu a na 17 % v případě radiace celého těla nebo břicha a pánve. Anserini et al. nezaznamenali obnovu tvorby spermií u žádného pacienta před čtvrtým rokem po transplantaci, pokud byli léčeni cyklofosfamidem v kombinaci s radiací, celkový výskyt azoospermie v souboru byl 70 % (28). Všichni pacienti léčení kombinací karmustinu, etoposidu, cytosin arabinosidu a melfalanu (BEAM) vykazovali azoospermii při dlouhodobém sledování po transplantaci (29).

Karcinom prostaty

V nedávné dotazníkové studii uvedlo neplodnost jako významný problém vzhledem ke svému věku pouze 3,7 % pacientů s karcinomem prostaty (30). V posledních letech pozorujeme zvýšený záchyt karcinomu prostaty i u mladých pacientů. Abychom se po radikální prostatektomii vyhnuli odběru spermií z varlat (TESE), je vhodné nabídnout mladším pacientům kryoprezervaci ejakulátu před výkonem. U pacientů, kteří podstoupili brachyterapii (expozice stydké spony 10 mR/h), nebyly zjištěny významné změny v parametrech ejakulátu (31). Naopak zevní radioterapie je spojena s následnou sníženou tvorbou spermií (32).

Karcinom močového měchýře

Léčba dvanácti mladých pacientů s povrchovým uroteliálním karcinomem (pTa, pT1, pTis) pomocí adjuvantní intravazikální aplikace BCG (bacillus Calmette-Guérin) vakcíny nebo roztoku mitomycinu C (MMC) do močového měchýře prokázala normální objem ejakulátu u všech pacientů kromě jednoho. Šest pacientů, kteří postoupili léčbu MMC, mělo pouze mírně sníženou kvalitu spermií, zatímco tři ze šesti pacientů, kteří byli léčeni BCG, vykazovali výrazné změny ve všech parametrech kvality ejakulátu (33).

U pacientů s vysoce rizikovým povrchovým karcinomem močového měchýře po nervy a semenné vajíčky šetřící radikální cystektomii byla u sedmi z osmi pacientů zjištěna potenciální plodnost pomocí odběru spermií z moči (34).

Sarkomy dětského věku

Neplodnost u mladých mužů v dětství léčených pro sarkom vícerežimovou terapií se udává až 76 % (35). Longhi et al. prokázali souvislost mezi dávkami ifosfamidů a obnovou plodnosti u mužů s osteosarkomem. U dětí několika málo pacientů, kteří se stali otci po léčbě sarkomu, nebyly pozorovány žádné vrožené poruchy (36).

Radioterapie jódem

Mladí muži s dobře diferencovaným karcinomem štítné žlázy mají velmi dobrou dlouhodobou prognózu, pokud jsou léčeni vysokými dávkami radioaktivního jódu ¹³¹I. Léčba karcinomu štítné žlázy radioaktivním jódem může principiálně přechodně poškodit funkci pohlavních orgánů. V prospektivní studii 14 pacientů, kteří byli ozařováni pro karcinom štítné žlázy, hodnotili Hyer et al. funkci gonád na základě měření hladin FSH, LH a testosteronu v séru. Dávku ozáření varlat měřili termoluminiscenční dozimetrií. Studie neprokázala poruchu funkce gonád, i když bylo pacientům třeba provést několik ozáření pro přetrvávající nebo metastazující karcinom štítné žlázy (37).

Radioterapie nádoru konečníku

Hermann et al. měřili u 11 pacientů (průměrný věk 55 let) dávku na varlata při ozáření pánve a inguinálních uzlin (50 Gy) při léčbě nádoru konečníku. Průměrná celková dávka ozáření varlat byla 3,56 Gy (0,7–8,4 Gy), takže se předpokládá vysoké riziko trvalé ztráty plodnosti a hypogonadismu (38).

ZÁVĚR

Chemoterapie, radioterapie nebo jejich kombinace snižují počet spermií, poškozují jejich motilitu a způsobují poruchy morfologie a integrity DNA. Pro prognózu obnovy tvorby spermií je důležitý typ nádoru, stadium nemoci, věk pacienta, typ léčiva, způsob podání a dávkování léčby a plodnost muže před léčbou.

Nejvíce ovlivňují fertilitu alkylační léčiva (především cyklofosfamid, izofosfamid, nitrosurea, chlorambucil, melfalan, busulfan a prokarbazin) a celotělová radiační léčba. Některá léčiva jsou naopak spojena s nízkým rizikem poruchy plodnosti: metotrexát, flurouracil, vinkristin, bleomycin nebo daktinomycin, sporé informace máme o účincích taxanů. Vliv nových forem radioterapie (např. tomoterapie) na zárodečné buňky není prozatím vyhodnocen.

Zkratky

ABVD – doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin
BCG – bacillus Calmette-Guérin

BEAM – karmustin, etoposid, cytosin arabinosid a melfalan
 CHOP – cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin a prednisolon
 FSH – folikulostimulační hormon
 LH – luteinizační hormon
 MOPP – mechloretoamin, vinkristin, prokarbazin a prednison
 TESE – testicular sperm extraction
 VEBEP – etoposid, epirubicin, bleomycin, cyklofosamid a prednisolon

LITERATURA

1. **Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al.** ACCIS Scientific Committee. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364: 2097–2105.
2. **DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA.** *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (ed 7). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004; 936.
3. **Stephanie JL, Leslie RS, Ann HP, et al.** American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917–2930.
4. **Chung K, Irani J, Efyomow B, et al.** Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 7–11.
5. **Agarwal A, Allamaneni SS.** Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 9–12.
6. **Ho GT, Gardner H, DeWolf WC, et al.** Influence of testicular carcinoma on ipsilateral spermatogenesis. *J Urol* 1992; 148: 821–825.
7. **Barr RD, Clark DA, Booth JD.** Dyspermia in men with localized Hodgkin's disease. A potentially reversible, immune-mediated disorder. *Med Hypotheses* 1993; 40: 165–168.
8. **Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, et al.** Cryopreservation of sperm from patients with leukemia: is it worth the effort? *Cancer* 1999; 85: 1973–1978.
9. **Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin R, Lipshultz LI.** Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. ed. 7. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 2560–2574.
10. **Schrader M, Muller M, Straub B, et al.** The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 611–617.
11. **Trottmann M, Becker AJ, Stadler T, et al.** Semen quality in men with malignant disease before and after therapy and role of cryopreservation. *Eur Urol* 2007; 52: 355–367.
12. **Petersen PM, Andersson AM, Rorth M, et al.** Undetectable inhibin B serum levels in men after testicular irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 213–215.
13. **Magelssen H, Brydoy M, Fossa SD.** The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3: 312–322.
14. **Martin R.** Human sperm chromosome complements in chemotherapy patients and infertile men. *Chromosoma* 1998; 107: 523–527.
15. **Robbins WA, Meistrich ML, Moore D, et al.** Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat Genet* 1997; 16: 74–78.
16. **Wyrobek AJ, Schmid TE, Marchetti F, et al.** Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 31–35.
17. **Winther JF, Boice Jr JD, Mulvihill JJ, et al.** Chromosomal abnormalities among offspring of childhood-cancer survivors in Denmark: a population-based study. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1282–1285.
18. **Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, et al.** Testicular function following chemo-radiotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113 (Suppl 1): 2–6.
19. **Howell SJ, Shalet SM.** Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 12–17.
20. **Lampe H, Horwich A, Norman A, et al.** Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 239–245.
21. **Nalesnik JG, Sabanegh Jr ES, Eng TY, et al.** Fertility in men after treatment for stage 1 and 2A seminoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 584–588.
22. **Joos H, Sedlmayer F, Gomahr A, et al.** Endocrine profiles after radiotherapy in stage I seminoma: impact of two different radiation treatment modalities. *Radiother Oncol* 1997; 43: 159–162.
23. **Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, et al.** German Testicular Cancer Study Group. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2003; 88: 828–831.
24. **Marmor D, Duyck F.** Male reproductive potential after MOPP therapy for Hodgkin's disease: a long-term survey. *Andrologia* 1995; 27: 99–106.
25. **da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM, et al.** Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1984; 2: 571–577.
26. **Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogev L, et al.** Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod* 2000; 15: 1985–1988.
27. **Viviani S, Bonfante V, Santoro A, et al.** Long-term results of an intensive regimen: VEBEP plus involved-field radiotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 275–282.
28. **Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, et al.** Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 447–451.
29. **Jacob A, Barker H, Goodman A, et al.** Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 277–229.
30. **Boyd BG, McCallum SW, Lewis RW, et al.** Assessment of patient concern and adequacy of informed consent regarding infertility resulting from prostate cancer treatment. *Urology* 2006; 68: 840–844.
31. **Mydlo JH, Lebed B.** Does brachytherapy of the prostate affect sperm quality and/or fertility in younger men? *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 221–224.
32. **Daniell HW, Tam EW.** Testicular atrophy in therapeutic orchiectomy specimens from men with prostate carcinoma: association with prior prostate bed radiation and older age. *Cancer* 1998; 83: 1174–1179.
33. **Raviv G, Pinthus JH, Shefi S, et al.** Effects of intravesical chemotherapy and immunotherapy on semen analysis. *Urology* 2005; 65: 765–767.
34. **Colombo R, Bertini R, Salonia A, et al.** Nerve and seminal sparing radical cystectomy with orthotopic urinary diversion for select patients with superficial bladder cancer: an innovative surgical approach. *J Urol* 2001; 165: 51–55.
35. **Mansky P, Arai A, Stratton P, et al.** Treatment late effects in long-term survivors of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 192–199.
36. **Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G, et al.** Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 292–296.
37. **Hyer S, Vini L, O'Connell M, et al.** Testicular dose and fertility in men following I (131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 755–758.
38. **Hermann RM, Henkel K, Christiansen H, et al.** Testicular dose and hormonal changes after radiotherapy of rectal cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75: 83–88.

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR č. NS9967-4.

PŮVODNÍ PRÁCE

Edukace u schizofrenie: Jak pacienti a příbuzní hodnotí program prevence relapsu PREDUKA

^{1,2}Lucie Bankovská Motlová, ²Eva Dragomirecká, ³Šárka Matelová,
³Renata Otevřelová, ²Radka Čermáková, ²Jan Čermák, ⁴Eva Lednická,
⁴Renata Hegedüšová, ⁵Tomáš Hübsch, ⁵Soňa Rothanzlová,
⁶Martina Tomešová, ^{1,2}Filip Španiel, ⁷Eva Kitzlerová

¹Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta

²Psychiatrické centrum Praha

³Psychiatrická léčebna Kroměříž

⁴Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústřední vojenská nemocnice

⁵Psychiatrické oddělení nemocnice Pardubice

⁶Psychiatrická ambulance Sokolov

⁷Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Psychiatrická klinika VFN

SOUHRN

V prevenci relapsu schizofrenního onemocnění se uplatňují antipsychotika a včasný záchyt prodromálních příznaků. Mnoho pacientů neužívá antipsychotika podle doporučení lékaře proto, že nemá dostatek informací o preventivním významu léků ani o riziku relapsu. Představujeme program PREDUKA (PREeventivně EDUKAční program proti relapsu psychózy), jehož cílem je zprostředkovat pacientům a jejich blízkým informace o schizofrenním onemocnění. Soubor tvoří 430 absolventů programu (178 pacientů a 252 blízkých a příbuzných, z toho 118 matek a 51 otců), kteří se jej postupně účastnili od ledna 2008 do června 2009 v 25 jednodenních programech v šesti centrech v České republice a vyplnili anonymně krátký dotazník. Pacienti i příbuzní celkově hodnotili program průměrnou známkou 1,4 (na škále 1 nejlepší, 5 nejhorší). Na otázku, zda získali dostatečné informace o psychotickém onemocnění již během hospitalizace, odpovědělo kladně pouze 49,4 % pacientů a 49,0 % příbuzných. Otázku, zda se dozvěděli během programu PREDUKA nové informace, které by pomohly žít s psychózou, zodpovědělo kladně 94,1 % pacientů a 95,7 % příbuzných. O ITAREPS – program prevence relapsu pomocí informačních technologií – projevilo zájem 59,6 % pacientů a 73,8 % příbuzných, matky významně častěji (82,2 %) než otcové (62,2 %) ($p = 0,031$). Značný zájem pacientů a jejich blízkých o oba programy svědčí o jejich připravenosti stát se aktivními kompetentními partnery v dlouhodobé terapii schizofrenních onemocnění.

Klíčová slova: schizofrenie, psychoedukace, kvalita života.

SUMMARY

Bankovská-Motlová L, Dragomirecká E, Matelová Š, Otevřelová R, Čermáková R, Čermák J, Lednická E, Hegedüšová R, Hübsch T, Rothanzlová S, Tomešová M, Španiel F, Kitzlerová E. Education in schizophrenia: How patients and their relatives assess the relapse prevention programme PREDUKA

Antipsychotic medication and early relapse warning signs detection are the cornerstone of relapse prevention in schizophrenia spectrum disorders. Many patients do not use antipsychotic medication because of lack of information about its preventive effects and the risk of relapse. We introduce PREDUKA – PREventive EDUcational programme for relapse prevention. The goal of the programme is to deliver the information about schizophrenia to patients and their relatives. 178 patients and 252 relatives (118 mothers and 51 fathers) took part in 25 one-day psychoeducational programmes in 6 centres in the Czech Republic between January 2008 and June 2009 and anonymously fulfilled a short questionnaire. Patients and relatives assessed the programme with an average mark 1.4 (1 best, 5 worst). 49.4% patients and 49.0% relatives had received enough information about psychotic disorders during their hospitalization. Moreover 94.1% patients and 95.7% relatives confirmed acquiring new information on how to live with psychosis as a result of PREDUKA programme. 59.6% patients and 73.8% relatives were interested in ITAREPS - Information Technology Aided Relapse Prevention Programme. Mothers were significantly more interested (82.2%) than fathers (62.2%) ($p = 0,031$). Expressed high interest of patients and their relatives in both programmes indicates their readiness to become active and competent partners in the long-term treatment of schizophrenia spectrum disorders.

Key words: schizophrenia, psychoeducation, quality of life.

Ba.

Čas Lék čes 2010; 149: 21–25

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Lucie Bankovská Motlová, Ph.D.
 3. LF UK a Psychiatrické centrum Praha
 Ústavní 91, 181 03 Praha 8
 fax: +420 266 003 387, e-mail: motlova@pcp.lf3.cuni.cz

ÚVOD

Onemocnění schizofrenního okruhu se vyznačují pestrostí příznaků, průběhových variant i prognostickou nejistotou. Nejčastěji se vyskytují bludy, halucinace, dezorganizace myšlení, řeči a chování, poruchy emotivity, motoriky a kognitivních funkcí, které se prvně manifestují v pozdní adolescenci a časné dospělosti. Kromě příznaků je pro diagnózu důležitá dysfunkce v sociálních a pracovních rolích. Etiologicky se jedná o multifaktoriální onemocnění, pro jehož manifestaci je rozhodující souhra vlivů genetických a vlivů prostředí (1).

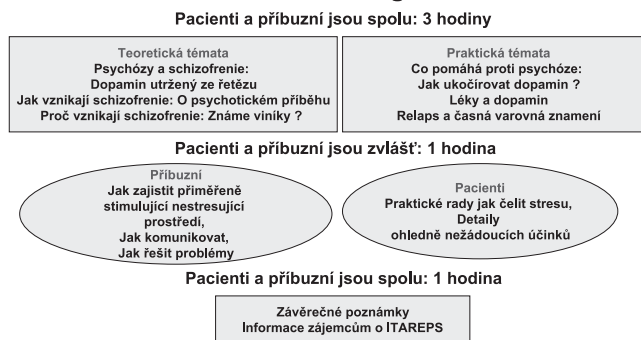
Schizofrenním onemocněním trpí v České republice přibližně 40 000 nemocných, diagnóza okruhu psychóz (F20–29) je nejčastější příčinou psychiatrické hospitalizace (20 % všech hospitalizací pro duševní onemocnění), přičemž jsou současně nejdělsí (průměrná ošetrovací doba je 136,5 dne), a tudíž nákladné (2). Předpokladem úzdravy u schizofrenie je prevence relapsů a rehospitalizací. Jednorocní frekvence relapsů je mezi 15–35 %, do pěti let relabuje 80 % nemocných (3). Dosažení plné remise je s každým dalším relapsem méně pravděpodobné, léčba je méně účinná a prohlubuje se sociální izolace (4).

Prokazatelně účinnou prevencí relapsu představují antipsychotika v kombinaci s včasným zachytem prodromálních varovných příznaků relapsu. Antipsychotika jsou široce dostupná a všeobecně akceptovaná jako základ léčby psychotických onemocnění, avšak účinná mohou být pouze tehdy, pokud je pacient užívá. Compliance či adherence – spolupráce při léčbě – je u těchto onemocnění problematická. Až 80 % pacientů trpících psychózou nedodrží léčbu. V prvním roce léčby léky neužívá podle doporučení až 40 % pacientů, během dvouletého sledování 75 % (5). Deset dní po propuštění z nemocnice si vysadí léky 25 % pacientů, ačkoli by je měli užívat minimálně rok (6). Mnoho pacientů neužívá antipsychotika podle doporučení lékaře proto, že nemá dostatek informací o jejich preventivním významu a o povaze průběhu schizofrenního onemocnění včetně rizika relapsu. Je na zdravotnicích, aby předali srozumitelnou formou pacientům dostatečně široké, hluboké, obsažné a relevantní informace. Ukazuje se, že edukace pacientů se schizofrenií a jejich blízkých je podobně účinná jako programy zaměřené na edukaci pacientů s chronickými multifaktoriálními onemocněními, jako je diabetes mellitus, hypertenze, či bipolární afektivní porucha (7). Rodinná psychoedukace u schizofrenie je systematická, strukturovaná a didaktická informace nemocným a jejich blízkým o nemoci a její léčbě, jejímž cílem je naučit je dovednostem důležitým pro její zvládnutí a usnadnit adaptaci na nemoc. Klinické studie rodinných psychoedukčních programů prokazují u pacientů významné snížení frekvence relapsů a rehospitalizací během dvou i víceletého sledování, snížení symptomů, lepší zapojení v pracovní rehabilitaci a zvýšení zaměstnanosti, zlepšení sociální adaptace, snížení nákladů na péči, u příbuzných zmírnění zátěže a zlepšení kvality života a snížení nemocnosti a konzumace zdravotnické péče (8–12), přičemž zapojení rodinných příslušníků do psychoedukace je pro její účinnost rozhodující (13). Prokazatelná účinnost a finanční nenáročnost řadí psychoedukace k doporučeným postupům v léčbě schizofrenie ve světě i v České republice (14–16). Přesto se v běžné terénní klinické praxi prakticky neprovádí. V USA se účastní psychoedukace méně než 10 % rodin pacientů léčících se pro schizofrenii v ambulantní péči, ačkoli většina poskytovatelů psychiatrické péče je přesvědčena, že vzdělávání rodin je velmi důležité (17). Průzkum provedený v roce 2003 ve všech psychiatrických institucích v Německu, Rakousku a Švýcarsku odhalil, že pouze 2 % příbuzných pacientů se



Obr. 1. Pracovní sešity a CD s prezentací

PREDEKA: Program



Obr. 2. Struktura a obsah programu

schizofrenií absolvovalo psychoedukační program (18). Ačkoli podobný průzkum v České republice zatím chybí, je jisté, že rodinná psychoedukace se až na výjimky systematicky neprovádí.

Mezi obecné důvody, bránící širšímu zavedení rodinné psychoedukace do praxe patří malá nabídka či úplná absence vhodných psychoedukačních programů, nedostatečná pedagogická zručnost moderátorů a neochota poskytovatelů psychiatrické péče psychoedukaci podpořit finančně i organizačně. Specifickými překážkami v České republice je absence denních stacionářů a geograficky dostupného systému komunitní péče, kde by se mohla edukace provádět, dále neochota zdravotních pojišťoven tuto intervenci financovat a malý výběr programů, jejichž součástí jsou didaktické materiály pro moderátory a studijní materiály pro účastníky. Zatímco první dvě překážky jsou patrně v dohledné době neřešitelné, třetí z nich jsme se rozhodli překonat.

Výsledkem je program PREDEKA (PREventivně EDUKAČní program proti relapsu psychózy) (19), šestihodinový profesionálně vedený skupinový program určený pacientům s psychotickým onemocněním v ambulantní léčbě a jejich blízkým.¹ Při tvorbě programu jsme vycházeli z vlastních zkušeností s programem Prelapse (20), z výsledků terénní psychoedukační studie a z připomínek absolventů psychoedukace (12).

Strategickým cílem PREDEKy je informovat účastníky o neurobiologii psychóz, léčbě, prevenci relapsu, životním stylu a roli rodiny. Jádrem výkladu je teorie dopaminergní senzitivace v mezolimbickém systému (21), jelikož v tomto

¹PREDEKA získala Národní psychiatrickou cenu profesora Vladimíra Vondráčka za rok 2007 za nejlepší práci na téma Duševní poruchy v různých věkových obdobích v kategorii praktická aplikace. Rozšíření PREDEKy v České republice je možné díky laskavé finanční podpoře společnosti Eli Lilly, ČR, s.r.o.

rámci je možné účastníkům vysvětlit složité neurobiologické vztahy vedoucí k vlastním klinickým příznakům relapsu psychózy i princip léčby. Včasný záchyt prodromálních varovných příznaků relapsu je důležitou součástí celkové preventivní strategie, proto je třeba pacienty a jejich blízké naučit příznaky rozpoznat. Tato dovednost je předpokladem pro účast v programu prevence psychotického onemocnění s pomocí informačních technologií ITAREPS² (22).

Pro snadnější zapamatovatelnost, větší názornost a srozumitelnost se při výkladu pracuje s metaforou, didaktickými materiály v podobě animované powerpointové prezentace a pracovními sešity (obr. 1). Struktura a obsah jednodenní verze programu PREDUKA je uveden na obrázku 2.

Cílem toho průzkumu bylo zmapovat demografické charakteristiky účastníků programu a zjistit jejich názory na program.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Metoda

Soubor tvořilo 430 absolventů programu (178 pacientů a 252 blízkých a příbuzných, z toho 118 matek a 51 otců), kteří se jej postupně účastnili od ledna 2008 do června 2009 v 25 jednodenních programech v šesti centrech v České republice a vyplnili anonymně krátký dotazník. Zastoupení pacientů a příbuzných v jednotlivých centrech je uvedeno v tabulce 1.

Pacienti N = 178 (82 žen) byli průměrného věku 34

duce vedené autory programu. Na konci školení obdrželi videonahrávku celodenního programu. Součástí školení byla instruktáž a diskuze o logistice nábory pacientů a instrukce týkající se vyplňování krátkého Dotazníku o Preduce. Dotazník pro pacienty a příbuzné sestával z otázek uzavřených i otevřených.³ Sběr dat byl terénní, účastníci dotazník anonymně vyplnili a odevzdali v den konání programu po ukončení programu. Vyplnění dotazníku bylo dobrovolné.

Ke zpracování odpovědí jsme použili statistický program SPSS 12.0; rozdíly mezi skupinami byly hodnoceny t-testem pro nezávislé výběry (kvantitativní proměnné) nebo testem χ^2 (kategoriatální proměnné).

VÝSLEDKY

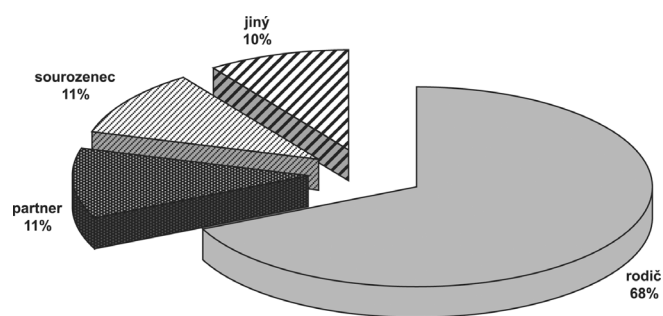
Zajímalo nás, zda účastníci měli dostatek informací o psychotickém onemocnění již během hospitalizace, zda se dozvěděli během programu PREDUKA nové informace, které jim pomohou žít s psychózou, a zda mají zájem o program ITAREPS (tab. 2). Dále jsme je požádali, aby program oznámkovali jako ve škole (graf 2 a 3).

Porovnáním pacientů účastnících se programu po první atace s pacienty po více atakách se významný rozdíl nezjistil.

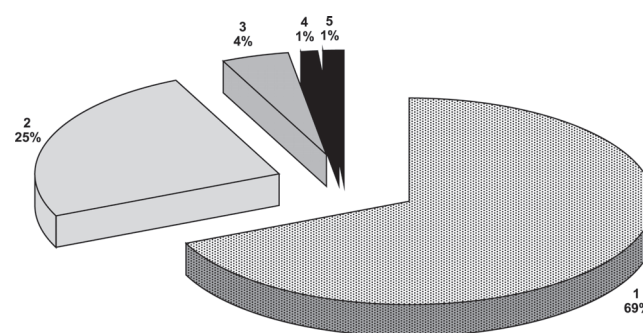
Pokud jde o informace a hodnocení programu, otcové a matky se mezi sebou nelišili. Matky pacientů však mají v porovnání s otcí častěji zájem o program ITAREPS ($p = 0,031$) (graf 4).

Tab. 1. Zastoupení pacientů a příbuzných v jednotlivých centrech

Centrum	Pacient	Příbuzný	Celkem
Kroměříž	93 (49,7 %)	94 (50,3 %)	187
PC Praha	30 (21,0 %)	113 (79,0 %)	143
ÚVN Praha	24 (57,1 %)	18 (42,9 %)	42
Pardubice	18 (66,7 %)	9 (33,3 %)	27
Sokolov	13 (56,5 %)	10 (43,5 %)	23
Příbram	0	8 (100 %)	8



Graf 1. Příbuzenský vztah k pacientovi



Graf 2. Hodnocení programu (1 nejlepší, 5 nejhorší): pacienti (N = 158)

(17–76). Po první atace program absolvovalo 53 pacientů (29,8 %).

Příbuzní (N = 252) byli průměrného věku 49 (15–78). Většinu tvořili rodiče (N = 169) s převahou matek pacientů (N = 118; 69,8%). Příbuzenský vztah k pacientovi je znázorněn v grafu 1.

Moderátoři – psychiatři a psychologové – absolvovali jednodenní školení, jehož hlavní náplní byla účast na Pre-

DISKUZE

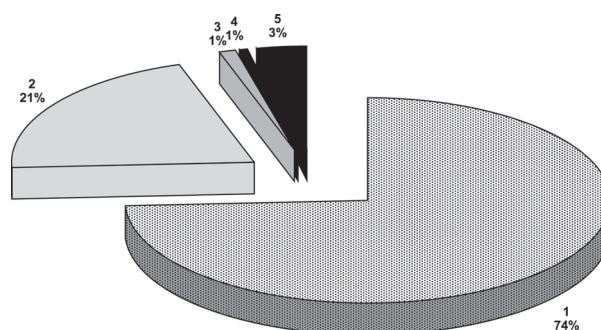
Během sledovaného období byla zaznamenána největší účast v Kroměříži. Hlavními důvody je absence podobných programů v širším geografickém okolí a aktivní nábor účastníků. Zatímco v Kroměříži tvoří pacienti přibližně polovinu

²ITAREPS získal cenu Česko-slovenské neuropsychofarmakologické společnosti za nejlepší originální odbornou práci podanou k publikaci v roce 2007.

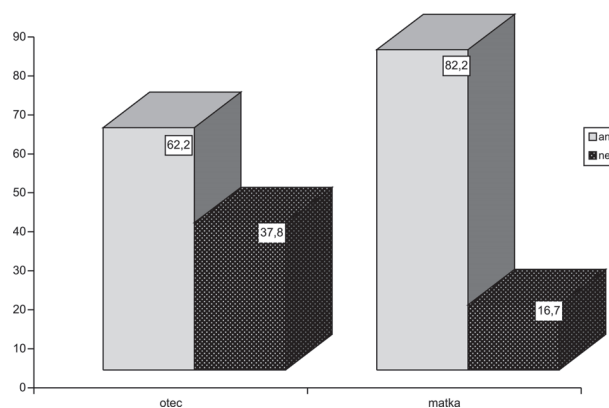
³Analýza odpovědí na otázky s otevřeným koncem bude provedena a publikována zvlášť.

účastníků, v Psychiatrickém centru Praha pouze pětinu. To je dáno existencí denního stacionáře specializovaného na léčbu psychóz v Psychiatrickém centru Praha, jehož základním programem je psychoedukace. Psychoedukace je v programu denního stacionáře rozložena do deseti 45minutových výukových hodin po dobu šesti týdnů. Tato varianta je pro pacienty daleko vhodnější, protože není tak náročná na pozornost, umožňuje aktivnější zapojení účastníků a častá opakování. Všichni příbuzní pacientů ze stacionáře jsou pozváni do jednodenního programu PREDUKA. Jednodenní variantu nelze považovat za dostatečnou, protože optimálně by psychoedukační program měl trvat alespoň 9 měsíců (23). PREDUKA si nečiní nárok suplovat dlouhodobou systematickou práci s rodinou, jejím cílem je nabídnout základní informace co nejširšímu okruhu zájemců.

Nepřekvapuje, že nejpočetněji zastoupenou skupinou byli rodiče pacientů (N = 169, z toho 118 matek). V naší předchozí studii jsme zjistili, že role rodiče predikuje nižší kvalitu života, což může vést k vyšší potřebě vyhledat pomoc. Pro většinu pacientů představuje nukleární rodina podpůrnou sociální síť, až 60 % žije s rodiči (24). Většinu tvořily matky pacientů. Jejich vysoká účast je dána jednak tradiční rolí „klíčového pečovatele“, kterou ženy plní, čímž jim leží na bedrech větší část praktického břemene, současně se snadněji svěřují s problémy, jsou ochotny sdílet je s ostatními. Ženy jsou připravenější přiučít se něčemu novému, zatímco muži se neradi nechávají „poučovat“. Tomu odpovídá i zjištění, že si ženy z psychoedukačního programu pamatují mnohem více informací než muži (25). Ve studii 101 matek a otců (26) se zjistilo, že matky měly dvojnásobně vyšší počet problémů i potřebu vyhledat pomoc než otcové a častěji vyhledávaly psychoedukaci. V našem souboru se připravenost matek ke spolupráci a potřeba pomoci zcela zřetelně odrazila ve



Graf 3. Hodnocení programu (1 nejlepší, 5 nejhorší): příbuzní (N = 185)



Graf 4. Zájem o ITAREPS: matky vs. otcové

Tab. 2. Odpovědi pacientů a příbuzných na otázky o informacích a zájem o ITAREPS

Otázka		Pacienti (N = 168)	Příbuzní (N = 155)
Získali jste dostatečné informace během hospitalizace?	ano	83 (49,4 %)	76 (49,0%)
	ne	85 (50,6 %)	79 (51,0%)
		Pacienti (N = 169)	Příbuzní (N = 208)
Získali jste během programu PREDUKA nové informace?	ano	159 (94,1 %)	199 (95,7 %)
	ne	10 (5,9 %)	9 (4,3 %)
		Pacienti (N = 151)	Příbuzní (N = 183)
Máte zájem o ITAREPS?*	ano	90 (59,6 %)	135 (73,8 %)
	ne	58 (38,4 %)	47 (25,7 %)
	nevím	2 (1,3 %)	0

* Jeden pacient (0,7 %) a jeden příbuzný (0,5 %) rukou doplnili odpověď, že lékař je do ITAREPSu zařadit nechce.

významně vyšším zájmu o program ITAREPS v porovnání s otci.

Pacienti účastníci se po první atace nemoci představovali přibližně třetinu souboru. V naší předchozí studii (12) jsme zjistili, že pacienti s první epizodou přijímali pozvání a účastnili se psychoedukačního programu častěji než pacienti s více epizodami. Opakovaně se zjišťuje, že čím časněji se pacientům dostane specializované péče, tím lepší je prognóza. Účastníci programu EPPIC (The Early Psychosis Prevention and Intervention Center) (27), kterým se včas dostalo specializované péče, měli signifikantně méně příjetí během jednorocného sledování, kratší hospitalizace a nižší jak akutní, tak udržovací antipsychotickou medikaci. Pouze pacienti se střední dobou trvání neléčené psychózy v rozmezí 1–6 měsíců léčení ve strukturovaném programu zohledňujícím fázi vývoje onemocnění měli významně lepší výsledky než pacienti léčení v předchozím modelu péče (27). Tato data naznačují existenci „okna“, v němž je příležitost ovlivnit

výsledný stav (28). Navíc se opakovaně zjišťuje nižší kvalita života u pacientů s prvními epizodami (29–31). Znamená to, že intervence, o nichž se předpokládá, že mohou kvalitu života zvyšovat, by měly být nabízeny již v začátku onemocnění. Vysokou účast pacientů s první epizodou nemoci a jejich příbuzných je možné rovněž vysvětlit i tím, že trávili více času diskuzemi s personálem o budoucí léčbě než ti, kteří už za sebou měli více epizod, nebo že personál ochotněji a vstřícněji komunikoval s pacienty s první epizodou, tudíž je k účasti pobízel mnohem intenzivněji. Prince (32) zjistil, že o nemocné s větším počtem epizod má zdravotnický personál menší zájem a tito pacienti pocítují méně podpory. Současně však tito pacienti mají větší znalosti o svojí nemoci než pacienti s menším počtem pobytů.

Přibližně polovina pacientů i jejich blízkých získala informace již během hospitalizace (49,4 % pacientů a 49,0 % příbuzných). Přesto po absolvování programu PREDUKA 94,1 % pacientů a 95,7 % příbuzných uvedlo, že jim účast na

Preduce přinesla nové informace, které jim usnadní život s psychotickým onemocněním. Nárůst počtu pacientů, kteří vyhodnotili informace získané v jednodenním programu jako nové, plně odpovídá výsledkům průzkumu, v němž pacienti preferovali psychoedukaci v době remise, protože akutní symptomy během hospitalizace jim bránily v kvalitním vstřebávání a utřídění informací (33). Poskytování informací je významnou součástí léčby ve všech fázích onemocnění. Základní informace o onemocnění poskytnuté pacientům a jejich blízkým během hospitalizace jsou bazálním pilířem budoucí spolupráce, pozvání do komplexního strukturovaného edukačního programu je významnou prevencí fragmentace péče.

ZÁVĚR

Zájem o informace je mezi pacienty s onemocněním schizofrenního okruhu a jejich blízkými značný. O pozitivním přijetí programu PREDUKA svědčí nejen výsledná průměrná známka 1,4, ale především skutečnost, že pro 94 % pacientů a 95 % příbuzných znamenala účast získ nových informací, které jim pomohou žít s psychózou. O zařazení do programu ITAREPS mělo zájem 59,6 % pacientů a 73,8 % příbuzných. Lze očekávat, že výsledkem účasti pacientů v těchto programech bude redukce relapsů psychotického onemocnění, či alespoň zkrácení případných rehospitalizací, protože pacienti přijdou včas před plným rozvojem ataky. Příznivé přijetí programů PREDUKA a ITAREPS pacienty a jejich blízkými svědčí o aktivním zájmu dlouhodobě spolupracovat při léčbě. Jejich účast v těchto programech je prvním krokem k posílení jejich osobní kompetence. Druhý krok je na poskytovatelích zdravotní péče. Pokud včas vybudují komunitní systém se sítí denních stacionářů tak, aby co nejvíce pacientů a jejich blízkých mělo šanci tyto ekonomicky nenáročné a vysoce efektivní programy absolvovat, uspoří za nákladné rehospitalizace a hlavně zbytečně nepromarní připravenost pacientů a jejich blízkých ke spolupráci.

LITERATURA

- Motlová L, Koukolík F. Citový mozek: neurobiologie, klinika, terapie. Praha: Galén 2006; 359 s.
- ÚZIS. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2006 (www.uzis.cz)
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 241–247.
- Shepherd M, Watt D, Falloon I, et al. The natural-history of schizophrenia – A 5-year follow-up-study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. 1989; 15: 1–46.
- Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From non-compliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. Hospital and Community Psychiatry 1990; 41: 1203–1211.
- Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Psychopharmacology: Perspectives on medication adherence and atypical antipsychotic medications. 2003; 54: 665–667.
- Španiel F. Edukace v kontextu vývoje medicíny. Psychoedukace aneb jak vnést světlo do tmy. Bulletin Academia Medica Pragensis 2005; 1 (2): 3–5.
- Baum J, Pitschel-Walt G, Volz D, et al. Psychoeducation in schizophrenia: 7-year follow-up concerning rehospitalization and days in hospital in the Munich psychosis information project study. J Clin Psychiatry 2007; 68: 854–861.
- Mueser KT, Torrey WC, Lynde D, et al. Implementing evidence-based practices for people with severe mental illness. Behavioral Modification 2003; 27 (2): 387–411.
- McFarlane WR, Dixon L, Luken E, Lucksted A. Family psychoeducation and schizophrenia: A review of the literature. Journal of Marital and Family Therapy 2003; 29 (2): 223–245.
- Dyck DG, Hendryx MS, Short RA. Service use among patients with schizophrenia in psychoeducational multiple-family group treatment. Psychiatric Services 2002; 53: 749–754.
- Motlova L., Dragomirecka E, Spaniel F, et al. Relapse prevention in schizophrenia: Does group family psychoeducation matter? One-year prospective follow-up field study. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2006; 10 (1): 38–44.
- Lincoln TM, Wilhelm K, Nestoriuc Y. Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. Schizophrenia Res 2007; 96: 232–245.
- Achieving the promise: Transforming mental health care in America. Pub no SMA-03-3832. Rockville, Md, Department of health and human services. The president's new freedom commission on mental health, 2003.
- Raboch J, Anders M, Praško J, Kellerová P. Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II. Inphofarm, a.s., 2006.
- Seifertová D, Praško J, Horáček J, Hóschl C. Postupy v léčbě psychických poruch. Academia Medica Pragensis a Medical Tribune, 2008.
- Sherman MD. The support and family education (SAFE) Program: mental health facts for families. Psychiatric Services 2003; 54: 35–37.
- Rummel-Kluge CH, Pitschel-Walz G, Maulm J, Kissling W. Psychoeducation in schizophrenia – results of a survey of all psychiatric institutions in Germany, Austria and Switzerland. Schizophrenia Bulletin 2006; 32 (4): 765–775.
- Motlová L, Španiel F, Kitzlerová E, et al. PREDUKA: preventivně-edukační program prevence relapsů psychózy 2007.
- Motlová L. Zkušenosti s psychoedukačními skupinami PRELAPSE v Psychiatrickém centru Praha. Biologické podklady Psychických poruch (editoři: Sikora J, Fišar Z, Petrovický P, Jiráček R), 1997; 176–178
- Kapur S, Mizrahi R, Li M. From dopamine to salience to psychosis-linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. 2005; 79: 59–68.
- Spaniel F, Novak T, Motlova L, et al. Information technology aided relapse prevention program in schizophrenia (ITAREPS): reliability and validity of the early warning signs questionnaire. Psychiatrie 2007; 11: 157–159.
- Dixon L, McFarlane WR, Lefley H, et al. Evidence-based practices for services to family members of people with psychiatric disabilities. Psychiatr Serv 2001; 52: 903–910.
- Bankovská-Motlová L, Dragomirecká E, Čermák J, et al. Rodinná psychoedukace u schizofrenie: demografické charakteristiky a kvalita života příbuzných. Psychiatrie 2009; 13 (4): 136–139.
- McWilliams S, Hill S, Mannion N, et al. Caregiver psychoeducation for schizophrenia: is gender important? Eur Psychiatry 2007; 22 (5): 323–327.
- Wancata J, Freidl M, Krautgartner M, et al. Gender aspects of parent needs of schizophrenia patients. Soc Psychiatr Epidemiol 2008; 43: 968–974.
- McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, et al. EPPIC: An evolving system of early detection and optimal management. Schizophr Bull 1996; 22: 305–326.
- Larsen TK, Friis S, Haar U, et al. Early detection and intervention in first-episode schizophrenia: A critical review. Acta Psychiatr Scand 2001; 103: 323–334.
- Carbone S, Harrigan S, Mc Gorry PD, et al. Duration of untreated psychosis and 12-month outcome in first-episode psychosis: The impact of treatment approach. Acta Psychiatr Scand 1999; 100: 96–104.
- Browne S, Clarke M, Gervin M, et al. Determinants of quality of life at first presentation with schizophrenia. Br J Psychiatry 2000; 176: 173–176.
- Motlova L, Dragomirecka E, Spaniel F, Selepova P. The influence on family psychoeducation in schizophrenia on quality of life. Psychiatrie 2002; 4 (Suppl. 2): 42–45.
- Prince DJ. Therapeutic alliance, illness awareness, and number of hospitalizations for schizophrenia. J Nerv Ment Dis 2007; 195: 170–174.
- Sibitz I, Amering M, Gossler R, et al. Patient's perspective on what works in psychoeducational groups for schizophrenia. Soc Psychiatr Epidemiol 2007; 42 (11): 909–915.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NS 10366, VZCR MZOPCP 2005 a MŠMT 1M0002375201.

Poděkování za podporu programu PREDUKA patří společnosti Eli Lilly ČR s.r.o.

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Posuzování zdravotního stavu a pracovní schopnosti u duševních poruch a poruch chování

Rostislav Čevela, Libuše Čeledová, Jana Bělohávková

Odbor lékařské posudkové služby MPSV ČR, Praha

SOUHRN

Článek seznamuje s novým přístupem k posuzování zdravotního stavu, míry poklesu pracovní schopnosti a invalidity u duševních poruch a poruch chování na základě výsledků projektu „Promítnutí pokroků lékařské vědy do funkčního hodnocení zdravotního stavu a pracovní schopnosti ve vztahu k Mezinárodní klasifikaci nemocí a s přihlédnutím k Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností“ řešeného Českou lékařskou společností J. E. Purkyně. Autoři upozorňují, že nové pojetí posuzování invalidity je v souladu s názory odborné lékařské veřejnosti a pokroky lékařské vědy s důrazem na funkční schopnosti, aktivity a participace.

Klíčová slova: duševní poruchy, poruchy chování, posuzování zdravotního stavu, pracovní schopnost.

SUMMARY

Čevela R, Čeledová L, Bělohávková J. Assessment of health state and working capacity of people suffering from mental disorders and behaviour disorders

The article informs about a new approach to health state assessment, rate of working capacity decline and incapacity of people who suffer from mental disorders and behaviour disorders, based on the project results "Progress of medical science advances reflected in functional health state assessment and working incapacity in relation to International classification of illnesses and International classification of functional abilities" conducted by Czech Medical Association J. E. Purkyne. The authors emphasize that a new approach to incapacity assessment is in accord with expert medical public opinions and medical science advances with focus on function ability, activity and participation.

Key words: health state assessment, working capacity, mental disorders, behaviour disorders.

Če.

Čas Lék čes 2010; 149: 26–31

ÚVOD

Poslední prezentovanou důležitou kapitolou zpracovanou Českou lékařskou společností J. E. Purkyně (ČLS JEP) v letech 2007–2008 v rámci projektu Ministerstva práce a sociálních věcí ČR „Promítnutí pokroků lékařské vědy do funkčního hodnocení zdravotního stavu a pracovní schopnosti ve vztahu k Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN) a s přihlédnutím k Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností“, se kterou považujeme za důležité čtenáře seznámit, je kapitola o duševních poruchách a poruchách chování. I zde se promítá nový přístup k posuzování zdravotního stavu, míry poklesu pracovní schopnosti a invalidity u duševně nemocných, který legislativně zakotví od

1. ledna 2010 vyhláška, kterou se stanoví procentní míry poklesu pracovní schopnosti a náležitosti posudku o invaliditě a upravuje posuzování pracovní schopnosti pro účely invalidity. Za důležitý aspekt považujeme hodnocení z pohledu dopadu postižení na kvalitu života, schopnost vykonávat běžné aktivity a schopnost pracovat. Do projektu a následně i do znění vyhlášky se proto promítly i principy Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví, což považujeme za zvláště důležité. Stávající posudkově medicínské pojetí psychiatrických onemocnění ve vyhlášce č. 284/1995 Sb., kterou se provádí zákon o důchodovém pojištění, ve znění pozdějších předpisů, bude tak ve vyhlášce o posuzování invalidity zpřesněno a individualizováno.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Bc. Rostislav Čevela
Odbor posudkové služby MPSV ČR
Na Poříčním právu 1, 128 00 Praha 2
e-mail: rostislav.cevela@mpsv.cz

HODNOCENÍ FUNKČNÍHO POSTIŽENÍ A DISABILITY U DUŠEVNÍCH PORUCH A PORUCH CHOVÁNÍ

Psychické poruchy patří mezi ty, jejichž prevalence neustále stoupá. Tím se zvyšuje psychická i ekonomická zátěž jak pro postižené, tak i pro celou společnost. Psychické poruchy představují větší zatížení společnosti (22,0 %) než choroby kardiovaskulární (20,4 %) anebo onkologické (13,7 %). Ve vyspělých zemích se mezi prvními deseti nejzávažnějšími nemocemi objevují dvě psychiatrické diagnózy: depresivní epizoda a závislost na alkoholu (1). U psychických poruch se na jejich vzniku a průběhu více než u jiných onemocnění podílí kombinace faktorů biologických (vrozené vlastnosti, osobnost, somatická onemocnění), psychologických (výchova, víra, aktivita, optimismus, životní spokojenost, materiální zajištění, zdrženlivost) a sociálních (ocenění, sekundární zisky, stigmatizace, izolace). Na rozdíl od ostatních onemocnění zůstává značný podíl lehčích duševních poruch v populaci neodhalen nebo skryt. Psychické poruchy přitom vznikají v poměrně nízkém věku a mají často dlouhodobý průběh (2).

Při hodnocení míry poklesu pracovní schopnosti je nutné posoudit úroveň psychických, mentálních, sociálních a pracovních funkcí a schopnosti vykonávat pracovní činnosti takovým způsobem nebo v takových mezích, které jsou považovány za normální v daném sociokulturním prostředí. Přitom se vychází z průběhu a závažnosti zdravotního postižení, celkového tělesného stavu, schopnosti adaptace, osobnostních charakteristik, úrovně intelektu, sociální přizpůsobivosti, zvládnutí zátěže a z dopadu na pracovní schopnost a schopnost vykonávat denní aktivity. K hodnocení dopadu duševní poruchy a poruchy chování na pracovní schopnost a schopnost vykonávat denní aktivity se využívá dotazníkových metod a posuzovacích škál, jimiž se hodnotí intenzita psychopatologických příznaků, subjektivní stav a prožívání, psychosociální adaptace a schopnost způsobu života přiměřeného sociálnímu postavení. Součástí posouzení je zpravidla i psychologické vyšetření, zejména zjištění vlivu poruchy na osobnost a výkon.

Funkčně je třeba rozlišit rozsah postižení. Minimální postižení znamená, že je přítomen odklon od normy v jedné nebo několika oblastech, případně mírné postižení v určitých obdobích. Při lehkém postižení je zřetelný odklon od normy, lehké postižení trvá většinu sledovaného období nebo jde o středně těžké postižení v určitých kratších obdobích. Středně těžké postižení je provázeno výrazným odklonem od normy ve většině aktivit, středně těžké postižení trvá po většinu sledovaného období nebo těžší postižení je zaznamenáno jen v určitých ohraničených obdobích. Těžké postižení představuje výrazný odklon od normy ve všech aktivitách, postižení trvá po většinu sledovaného období. Zvláště těžké postižení znamená takový odklon od normy, který dosáhl velmi výrazného stupně s dlouhodobým trváním. Při posuzování míry poklesu pracovní schopnosti u duševních poruch a poruch chování by sledované období, rozhodně pro posouzení míry poklesu pracovní schopnosti, mělo trvat zpravidla rok (3).

Kazuistika 1 – smíšená porucha osobnosti

Absolvent základní školy, 34 let, byl sledován na psychiatrickém oddělení pro smíšenou poruchu osobnosti s abúzem alkoholu a anamnézou opakovaných sebevražedných pokusů, automutilací – řezných poranění. V roce 2008 nebyl příslušnou OSSZ posouzen plně ani částečně invalidním pro diagnózu poruchy osobnosti. Posuzovaný byl zcela správně orientován všemi kvalitami, nebyly prokázány známky psychotického onemocnění ani známky těžších depresí. Psychomotorické tempo bylo naprosto přiměřené. Jednalo se o osobnost impulzivní a nezdrženlivou. Přetrvával abúzus alkoholu. Jaterní postižení ve smyslu jaterní cirhózy a ani její průvodní jevy nebyly prokázány. Posudková komise MPSV

zdravotní postižení hodnotila jako smíšenou poruchu osobnosti dle přílohy č. 2 vyhlášky 284/1995 Sb. dle kapitoly V, pol. 5, písm. b), ve které se uvádí: „Poruchy osobnosti a poruchy chování se středně těžkým narušením osobnosti s lehkým snížením celkové výkonnosti organismu“. Procentní míra poklesu schopnosti soustavné výdělečné činnosti byla zvolena ve středu procentního rozmezí (20–30 %), tj. 25 %. Z důvodů nezjištění těžšího narušení osobnosti a výrazného snížení celkové výkonnosti či dokonce dezintegrace nebyl důvod pro hodnocení dle písmena c) či d). Posuzovaný nebyl plně ani částečně invalidní.

Kazuistika 2 – somatoformní porucha

Vyučený mechanik, 44 let, utrpěl v roce 2003 otřes mozku a zhmoždění krční páteře. Léčba proběhla konzervativně a bez komplikací. Subjektivně však posuzovaný udával trvající nesnesitelné bolesti krční páteře s propagací do hlavy. V roce 2004, 2005 a 2007 byl posouzen příslušnou okresní správou sociálního zabezpečení plně invalidním pro posttraumatickou stresovou poruchu (stav po zhmoždění krční páteře). V roce 2008 byl posouzen pro stejnou diagnózu částečně invalidním. U posuzovaného bylo psychiatrickými a psychologickými vyšetřeními vyjádřeno podezření nejprve na posttraumatickou stresovou poruchu, později na poruchu přizpůsobení a nakonec byla diagnóza uzavřena jako somatoformní porucha při neexistenci objektivního korelátu uvážených bolestí páteře. Orientace posuzovaného byla naprosto správná, nebyly prokázány známky těžších depresí, známky psychotického onemocnění. Jednalo se o osobnost afektivně nevyrovnanou, akcentovanou a hypersenzitivní. Opakované neurologické a ortopedické vyšetření včetně adekvátních vyšetřovacích metod vyloučilo somatický původ obtíží. Posudková komise MPSV ČR zdravotní postižení posuzovaného uzavřela jako posttraumatickou somatoformní bolestivou poruchu nasedající na posttraumatický syndrom krční páteře v kombinaci s osobnostními rysy. Zdravotní postižení hodnotila dle přílohy č. 2 vyhlášky 284/1995 Sb. dle kapitoly V., pol. 4, písmene c), ve které se uvádí: „Neurotické, stresové a somatoformní poruchy, úzkostné a fobické poruchy, obsedantně kompulsivní poruchy, reakce na stres, poruchy přizpůsobení, disociační poruchy – těžké“. Procentní míra poklesu schopnosti soustavné výdělečné činnosti byla určena ve středu procentního rozmezí (25–50 %), tj. 35 %. Jednalo se o částečnou invaliditu. Jednoznačně nebyl důvod hodnocení podle písmene d), neboť nebyly prokázány zvláště těžké poruchy, např. těžké obsedantní neurozy.

Kazuistika 3 – schizofrenie

Žena, 23 let, absolventka základní školy a 3 let střední školy se několik let léčila pro schizoafektivní poruchu. Příslušnou okresní správou sociálního zabezpečení byla posouzena plně invalidní. Posudková komise MPSV ČR, ke které směřoval požadavek krajského soudu o posudek se zaměřením na určení data vzniku invalidity, hodnotila zdravotní postižení odpovídající plně invaliditě. Zdravotní postižení zařadila dle přílohy č. 2 vyhlášky 284/1995 Sb. do kapitoly V., pol. 2, písmene c), ve které se praví: „Schizofrenie, poruchy schizotypální a poruchy s bludy – těžké poruchy“. Procentní hodnocení míry poklesu schopnosti soustavné výdělečné činnosti hodnotila 70 % (z rozmezí 50–80 %). U posuzované se jednalo o těžkou schizoafektivní poruchu. V posledním roce byla posuzovaná opakovaně hospitalizována pro floridní psychotické ataky. Z lékařské dokumentace vyplývalo, že v obdobích mimo hospitalizace posuzovaná byla orientována všemi kvalitami, intelekt byl v normě. Nebyly popsány suicidální úvahy, tendence a ani těžší bludné produkce. Při vyšetření při jednání komise byla zachována orientace posuzované, přítomna však byla těžší paranoidita, úzkostné stavy a zejména auditivní halucinace. Celkově byl stav na hranici kompenzace. Subjektivně posuzovaná udávala obavy z lidí,

Tab. 1. Návrh vyhlášky o posuzování invalidity – Kapitola V. Duševní poruchy a poruchy chování

Položka	Druh zdravotního postižení	Míra poklesu pracovní schopnosti v %
1	Organické a symptomatické duševní poruchy demenace, organické psychosyndromy, posttraumatické změny a jiné <i>posudkové hledisko</i> Při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti je třeba komplexně zhodnotit poruchy kognitivních funkcí, tj. poruchy intelektu, paměti a učení, myšlení a úsudku, schopnost diferencovat a klasifikovat zevní podněty, plánovat a organizovat, vytvářet abstrakce, dále poruchy nálad a emotivity, osobnosti a chování. Při posouzení je třeba přihlídnout k rozsahu a struktuře organického postižení, rychlosti vývoje postižení, premorbidní osobnosti včetně vzdělání, schopnosti sociability a adaptability.	
1a	<i>minimální postižení</i> odklon od normy při výkonu jedné nebo několika denních aktivit nebo rolí, které jsou v daném sociokulturním prostředí očekávány	5–10
1b	<i>lehké postižení</i> lehké postižení myšlení, nápadný odklon od normy, dysfunkce zhoršující sociální přizpůsobivost, důsledky se projevují po většinu sledovaného období nebo je středně závažné postižení v několika obdobích během roku, lehký odklon od normy při výkonu některých denních aktivit a rolí	15–20
1c	<i>středně těžké postižení</i> středně těžké postižení myšlení, zřetelný odklon od normy při výkonu některých aktivit a rolí	30–45
1d	<i>těžké postižení</i> výrazný odklon od normy při výkonu většiny denních aktivit a rolí	60
1e	<i>zvláště těžké postižení</i> těžká porucha myšlení, rezervní kompenzační mechanismy mozku vyčerpány, odklon od normy při výkonu všech aktivit a rolí, dezintegrace, krizový stupeň poruchy	70–80
2	Duševní poruchy a poruchy vyvolané psychoaktivními látkami poruchy vyvolané účinkem psychoaktivních látek, alkoholu, opioidů, kanabinoidů, sedativ nebo hypnotik, kokainu, jiných stimulantů, halucinogenů, tabáku, organických rozpouštědel nebo jiných psychoaktivních látek. <i>posudkové hledisko</i> Při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti je třeba zhodnotit nejen postižení psychických funkcí a intelektu, narušení společenských a pracovních funkcí, úroveň psychosociální adaptace, ale i postižení somatické, rozsah a stupeň narušení celkové výkonnosti a výkonu denních aktivit. Pokud v důsledku škodlivého užívání nebo po léčení závislosti přetrvává jen poškození funkce některých orgánů nebo systémů, míra poklesu pracovní schopnosti se stanoví podle příslušného orgánového nebo systémového zdravotního postižení.	
2a	škodlivé užívání nebo stabilizační či udržovací fáze léčby závislosti, s konsolidací sociálních a pracovních problémů, stavy bez funkčně závažného poškození funkce orgánů a systémů	10
2b	stavy s těžkým poškozením myšlení, chování, deteriorací kognitivních schopností, depresi, úzkostí nebo stavy provázené těžkým poškozením funkce různých orgánů a systémů nebo syndrom závislosti během poskytování ústavní péče v nemocnici nebo odborném léčebném ústavu za účelem léčení závislosti, pokud uvedená léčba má trvat nebo trvá déle než jeden rok, např. psychotická porucha nebo psychotické stavy, amnestický syndrom, reziduální stav, závažné poruchy chování, kombinace syndromu závislosti s jinou souběžně probíhající duševní poruchou (duální diagnóza), delirium tremens, Korsakovova psychóza, Wernickeho encefalopatie, těžká alkoholická demence, těžká alkoholová polyneuropatie, těžká nekompenzovaná nebo léčebně refrakterní epilepsie	70–80
2c	stavy po roční abstinenci, provázené těžkou deteriorací osobnosti, změnou osobnosti, demencí, ztrátou zodpovědnosti, společenskou degradací nebo těžkým poškozením funkce některých orgánů a systémů, podle rozsahu postižení celkové výkonnosti a schopnosti vykonávat denní aktivity	50–70
3	Schizofrenie, schizofrenní poruchy a poruchy s bludy <i>posudkové hledisko</i> Při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti je třeba zhodnotit přítomnost psychotických příznaků, délku a průběh ataky, míru realitní kontroly, přítomnost sociální a pracovní dysfunkce, rozsah a závažnost negativní reziduální symptomatiky, kvalitu a délku remise. Při posouzení je třeba přihlídnout k průběhovým charakteristikám, k celkovému tělesnému stavu, adaptaci, k premorbidní osobnosti, úrovni intelektu, sociální přizpůsobivosti, zvládnutí psychosociální zátěže a k dopadu na schopnost vykonávat denní aktivity.	
3a	<i>minimální postižení</i> zachována schopnost sociálního zapojení odpovídajícího sociálnímu postavení	10
3b	<i>lehké postižení</i> lehce snížená úroveň sociálního fungování, jediná ataka s plnou remisí nebo ojedinělé ataky, kdy je mezi atakami dlouhé období stabilizace, s lehkou reziduální symptomatikou, stavy bez dopadu na výkon denních aktivit	15–20
3c	<i>středně těžké postižení</i> značně snížená úroveň sociálního fungování, jediná ataka nebo ojedinělé ataky, po které/ kterých přetrvává reziduální symptomatika, výkon některých denních aktivit narušen	30–45
3d	<i>těžké postižení</i> častější ataky, mezi atakami přetrvává závažná reziduální symptomatika, výkon některých denních aktivit podstatně narušen	50–60
3e	<i>zvláště těžké postižení</i> časté ataky s funkčně těžkou reziduální symptomatikou, trvalá psychotická nebo reziduální symptomatika těžkého stupně, závažné narušení výkonu téměř všech denních aktivit	70–80
4	Afektivní poruchy – poruchy nálady deprese, mánie, hypománie, cyklotymie, dystymie <i>posudkové hledisko</i> Při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti je třeba zhodnotit charakter a závažnost fází (epizod) poruch nálady, dobu jejich trvání, frekvenci a intervaly mezi jednotlivými fázemi, přítomnost či nepřítomnost tělesných a duševních příznaků.	

Tab. 1. Návrh vyhlášky o posuzování invalidity – Kapitola V. Duševní poruchy a poruchy chování – pokračování I

Položka	Druh zdravotního postižení	Míra poklesu pracovní schopnosti v %
4a	<i>minimální postižení</i> stavy s udržením plné remise a psychosociální adaptace, bez narušení sociálního fungování	5–10
4b	<i>lehké postižení</i> depresivní epizody, mírné fáze kratšího trvání, hypománie, lehce snížená úroveň sociálního fungování, některé denní aktivity vykonávány s obtížemi	15–20
4c	<i>středně těžké postižení</i> depresivní či manické epizody středně těžké, dostatečně dlouhé remise, značně snížená úroveň sociálního fungování, výkon některých denních aktivit omezen	30–45
4d	<i>těžké postižení</i> depresivní epizody těžké bez psychotických příznaků, chronické, léčebně rezistentní deprese nebo závažné mánie, rychlé cyklování, krátké remise, ultrarychlé změny, opakovaný výskyt depresivních epizod s občasnými hypomanickými nebo manickými epizodami, vedoucími k poskytování ústavní péče v nemocnici nebo odborném léčebném ústavu, výkon většiny denních aktivit podstatně omezen	60
4e	<i>zvláště těžké postižení</i> depresivní epizoda těžká a chronická nebo závažná mánie, často s psychotickými příznaky, nutnost opakovaného poskytování ústavní péče v nemocnici nebo odborném léčebném ústavu, závažné narušení výkonu téměř všech denních aktivit	70–80
5	Poruchy neurotické, vyvolané stresem a psychosomatické poruchy úzkostné a fobické poruchy, generalizovaná úzkostná porucha, sociální fobie, specifické fobie, smíšené úzkostně-depresivní poruchy, obsedantně kompulzivní porucha, reakce na závažný stres a poruchy přizpůsobení, posttraumatická stresová porucha, disociativní porucha, porucha somatoformní, neurastenie <i>posudkové hledisko</i> Při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti je třeba zhodnotit typ, rozsah a tíži psychických příznaků, trvání poruchy stejně jako somatických příznaků, které však nejsou provázeny organickým korelátorem. Psychologické vyšetření se využívá k objasnění příčin a motivace obtíží a eventuálně sekundárního zisku.	
5a	<i>minimální funkční postižení</i> neurotická aktivita, bez postižení základních psychických funkcí a bez poruchy osobnosti	5–10
5b	<i>lehké postižení</i> narušení sociálních kontaktů a vazeb, některé denní aktivity vykonávány s obtížemi	15–20
5c	<i>středně těžké funkční postižení</i> značně snížená úroveň sociálního fungování, výkon některých denních aktivit značně omezen	25–35
5d	<i>těžké postižení</i> obsedantně kompulzivní porucha s neschopností kontaktu mimo přirozené sociální prostředí vedoucí k poskytování ústavní péče v nemocnici nebo odborném léčebném ústavu, těžké narušení společenských a pracovních funkcí a výkonu většiny denních aktivit	70
6	Poruchy behaviorální spojené s fyziologickými a somatickými faktory poruchy příjmu potravy, např. mentální anorexie, mentální bulimie <i>posudkové hledisko</i> Při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti je třeba zhodnotit rozsah a tíži duševních a tělesných příznaků a jejich dopad na pracovní a sociální funkce.	
6a	stavy s poklesem BMI pod 17,5, s kachektizací, somatickou symptomatologií, např. edémy, leukopenie, metabolický rozvrat, porucha funkce ledvin, srdce, osteoporóza, komorbidity s jinými duševními poruchami, s depresemi, stavy s kognitivní dysfunkcí, stavy s purgativním chováním, s absencí náhledu, narušením sociálních vztahů a sociální izolací	70
6b	stavy v remisi, normalizace hmotnosti případně lehká podváha, absence diagnostických kritérií	5–10
7	Poruchy osobnosti <i>posudkové hledisko</i> Při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti je třeba prokázat podstatné narušení pracovního a společenského fungování z důvodu poruchy osobnosti ve více než dvou z následujících oblastí – v poznávání, emotivitě, afektivitě, ovládnutí, kontrole impulzů, ve způsobu chování, zvládnutí interpersonálních situací a v oblasti vztahů.	
7a	<i>lehké postižení</i> stavy se zhoršenou sociální adaptabilitou, zvýšenou konfliktností, dysharmonickými postoji a chováním, s narušením vztahů a společenské komunikace nebo osobnosti anomální, akcentované	5–10
7b	<i>středně těžké postižení</i> stavy s podstatným narušením pracovního a společenského fungování, závažné maladaptivní chování, opakované situační dekompenzace	30–45
7c	<i>těžké postižení</i> těžce narušen výkon většiny denních aktivit, funkčně významné poruchy osobnosti provázené jiným závažným duševním postižením, těžké narušení adaptability nebo stavy, kdy se psychopatologické projevy blíží jiným závažným duševním poruchám (simplexní schizofrenii, schizotypní poruše) nebo nezvládnutelná primitivní pudová jednání nebo stavy během poskytování ústavní péče v nemocnici nebo odborném léčebném ústavu za účelem léčení poruchy (např. nebezpečné sexuální deviace), pokud uvedená léčba má trvat nebo trvá déle než jeden rok	70

Tab. 1. Návrh vyhlášky o posuzování invalidity – Kapitola V. Duševní poruchy a poruchy chování – pokračování II

Položka	Druh zdravotního postižení	Míra poklesu pracovní schopnosti v %
8	Mentální retardace <i>posudkové hledisko</i> Při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti je třeba komplexně zhodnotit mentální defekt, úroveň kognitivních funkcí, výkonnosti, paměťových schopností, afektivity, celkové výkonnosti, schopnost sociability a osvojení si pracovních návyků. Zároveň je nutno brát i v úvahu, je-li mentální defekt spojen s jiným duševním či organickým postižením, narušením osobnosti, závažnými poruchami chování a přizpůsobení nebo s tělesným či smyslovým postižením.	
8a	<i>lehká slabomyslnost</i> (oligofrenie), lehká mentální subnorma, IQ 70–85 některé denní aktivity vykonávány s obtížemi	10–20
8b	<i>mentální postižení lehkého stupně</i> (debilita), IQ 50–69 narušení adaptivního chování, značně snížená úroveň sociálních dovedností, je přítomen náhled, zhoršené nebo snížené ovládací a rozpoznávací schopnosti, výkon některých denních aktivit omezen	30–45
8c	<i>mentální postižení středně těžkého stupně</i> , IQ 35–49 zachována schopnost jednoduchých fyzických a sociálních aktivit, těžké snížení až vymizení ovládacích a rozpoznávacích schopností	70–80
8d	<i>mentální postižení těžkého stupně nebo hluboké</i> , IQ 34 a nižší neschopnost sociálního kontaktu	100
9	Poruchy psychického vývoje poruchy řeči a jazyka, smíšené specifické vývojové poruchy, pervazivní vývojové poruchy <i>posudkové hledisko</i> Při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti je třeba zhodnotit duševní a mentální schopnosti, řečové, komunikační, motorické schopnosti, schopnost navazovat a udržovat vztahy, úroveň sociální adaptace a sociálních dovedností.	
9a	<i>lehké postižení</i> lehce snížená úroveň sociálního fungování, některé denní aktivity vykonávány s obtížemi nebo výrazný odklon od normy při jejich výkonu	15–20
9b	<i>středně těžké postižení</i> podstatně snížená úroveň sociálního fungování, podle rozsahu a tíže postižení funkčních schopností, výkon většiny denních aktivit narušen	35–60
9c1	<i>těžké postižení</i> těžké narušení sociálních dovedností, inteligence, řečových schopností, verbálního myšlení, dezintegrace, závažné komorbidity včetně mentální retardace, poruchy chování, podstatné snížení mobility	70–80
10	Poruchy chování a emocí, tikové poruchy <i>posudkové hledisko</i> Při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti se hodnotí duševní a mentální schopnosti, chování, emoce, kognitivní funkce, schopnost sebekontroly a dodržování pravidel, komunikační a motorické schopnosti, schopnost navazovat a udržovat vztahy, sociální adaptace a sociální dovednosti. Míra poklesu pracovní schopnosti se stanoví podle převažujícího druhu symptomatologie a jím podmíněného poklesu pracovní schopnosti srovnatelně s některým zdravotním postižením uvedeným v kapitole V.	

nevycházela ven, nebyla schopna se zařadit ani do práce v chráněné dílně. Datum vzniku plné invalidity komise posunula zpětně pouze o 2 měsíce, na základě prokazaného zhoršení, které bylo dokumentováno opakovanými hospitalizacemi. Před tímto zhoršením odpovídalo psychické onemocnění posuzované pouze částečné invaliditě.

Kazuistika 4 – bipolární afektivní porucha

Absolventka vysoké školy, 44 let, s pozitivní psychiatrickou anamnézou se od svých 19 let léčila pro chronickou bipolární afektivní poruchu. V roce 2008 byla na příslušné okresní správě sociálního zabezpečení posouzena částečně invalidní.

U posuzované se každoročně objevovaly stavy jak těžkých depresí se sebevražednými myšlenkami, tak stavy mánie. Objevovaly se dokonce i zrakové a sluchové halucinace. Posuzovaná byla opakovaně hospitalizovaná. Remise byly poměrně krátké. I přes intenzivní psychiatrickou léčbu se onemocnění dlouho nedařilo stabilizovat, navíc byla přidružena i porucha spánku a generalizovaná úzkostná porucha.

V době jednání komise bylo sice onemocnění částečně stabilizované, ale s ohledem na doloženou anamnézu nešlo předpokládat dlouhodobou stabilizaci či dosažení hlubší a kvalitní remise. Naopak se jednalo o velmi rizikové onemocnění s nejistou prognózou. Posuzovaná nebyla schopna se plně vyrovnat s požadavky běžného života a její odolnost vůči stresu byla trvale ztížena. Navzdory standardní léčbě posuzovaná nedosáhla premorbidní úrovně fungování.

Posudková komise MPSV ČR se neztotožnila s posudkem okresní správy sociálního zabezpečení a zdravotní postižení hodnotila jako odpovídající plné invaliditě. Zdravotní postižení bylo hodnoceno dle kapitoly V., položky 3, písmene c) přílohy č. 2 vyhlášky 284/1995 Sb., ve které se praví: „Poruchy nálady (afektivní poruchy) – manické, bipolární, depresivní – těžké poruchy“. Posudkově bylo s ohledem hodnoceno s ohledem na závažnost a prognózu onemocnění na horní hranici procentního rozmezí (50–70 %), tj. 70 %. Pro zvýšení této hranice ve smyslu § 6 odst. 4 výše citované vyhlášky nenalezla komise další posudkový

důvod. Důvod nebyl ani pro hodnocení dle písmene d) výše uvedené položky, neboť u posuzované se nejednalo o poruchu zvláště těžkou.

ZÁVĚR

Vymezení invalidity ve třech stupních dle § 39 odstavce 2 zákona č. 306/2008 Sb., které nabude účinnosti od 1. ledna 2010, je výrazem rovnosti přístupu k hodnocení poklesu pracovní schopnosti a invalidity ve vztahu ke zdravotním postižením v systému důchodového pojištění. Jde přitom o řešení, které je uplatňováno i v zahraničních důchodových systémech, kde neexistují zvláštní druhy invalidních důchodů pro osoby s některým typem zdravotního postižení. Vyhláška o posuzování invalidity přináší podrobnější úpravu postupu a hodnocení posudkově rozhodných skutečností při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti, posílení orientace na zachované schopnosti a využití zachované pracovní schopnosti s přihlédnutím k modernizaci vymezení funkčních postižení u většiny zdravotních postižení v souladu s pokroky lékařské vědy. Proto i oblast duševních poruch a poruch chování je zpra-

cována s ohledem na funkční poruchy a jejich dopad na kvalitu života (denní aktivity). Nový způsob posuzování, nejen duševních onemocnění, umožní posoudit užitečný profil funkčních schopností jedince, jeho zdravotní postižení a cíleně kompenzovat pokles jeho pracovní schopnosti. V oblasti vývoje invalidit pro duševní onemocnění a poruchy chování neočekáváme však z důvodu zpřesnění posudkově medicínských hledisek, podstatné změny.

LITERATURA

1. **Murray CJL, Lopez AD.** The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press 1996.
2. **Baudiš P, Raboch J.** Kapitola V. Poruchy duševní a poruch chování Závěrečné zprávy projektu výzkumu MPSV ČR HR163/07 „Promítnutí pokroků lékařské vědy do funkčního hodnocení zdravotního stavu a pracovní schopnosti ve vztahu k Mezinárodní klasifikaci nemocí a s přihlédnutím k Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností. Praha: MPSV 2008; s. 215.
3. Návrh vyhlášky, kterou se stanoví procentní míry poklesu pracovní schopnosti a náležitosti posudku o invaliditě a upravuje posuzování pracovní schopnosti pro účely invalidity

Autofagie a její membrány jsou hitem!

Autofagie je fundamentální funkce eukaryotických buněk a týká se jak kvasinek, tak člověka. Významným rysem je syntéza dvojité membrány, které ohraničují kompartmenty a dovolují odštěpení materiálu k lytické degradaci. Je však zřejmá odliš-

nost v průchodu molekul u autofagie a u konvenčních membrán. Jsou již identifikovány geny, které jsou za tyto procesy odpovědné, a to vše vede přímo k explozi vědeckých poznatků na tomto poli. Analýza autofagických proteinů (Atg) odhaluje dynamické a diverzní mechanismy, které fungují při formaci autofagických membrán.

Literatura:

Nakatogawa H. et al. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, advance online publication, Published online 3 June 2009.

P. Barták

Loci na chromozomech ovlivňují menopauzu

Byla provedena studie o přirozené menopauze a věku u 2979 evropských žen a identifikováno šest SNP ve třech lokusech spojených s věkem

v menopauze. Obecné genetické varianty, jak byly nalezeny, regulují časování ovariálního stárnutí, což je důležitý rizikový faktor pro karcinom prsu, osteoporózu a kardiovaskulární choroby.

Literatura:

Stolk L, et al. Loci at chromosomes 13, 19 and 20 influence age at natural menopause. *Nature Genetics* 2009; 41: 645–647.

P. Barták

Podobnost HIV A chřipkového viru A

Nové způsoby humorálního rozeznání byly nalezeny při studiu protilátek, které neutralizují HIV1 a chřipkové A viry. Je to velice sofistikovaný

pochod a má vliv na vývoj účinných vakcín. Je popsáno osm způsobů rozeznání protilátek u HIV1. Nápadné jsou podobnosti s chřipkovým virem A. V práci jsou naznačeny způsoby protilátkového rozeznání i vzhledem k vakcinaci.

Literatura:

Kwong PD, Wilson IA. HIV-1 and influenza antibodies: seeing antigens in new ways. *Nature Immunology* 2009; 10: 573–578.

P. Barták

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Globální evropská síť pro léčbu alergií a astmatu (GA²LEN) se zabývá epidemií alergií a astmatu

¹Petr Panzner, ²Petr Čáp, ³Peter Burney, ⁴Torsten Zuberbier, ⁵Paul van Cauwenberg, ⁶Jean Bousquet

¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta Plzeň. Ústav imunologie a alergologie

²Nemocnice Na Homolce, Oddělení imunologie a alergologie, Praha

³National Heart and Lung Institute, Imperial College, Respiratory Epidemiology and Public Health, London, UK

⁴Allergy Centre Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany

⁵Ghent University, Belgium

⁶University Hospital, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, and INSERM U780, France

Členové GA²LEN (Globální evropské sítě pro léčbu alergií a astmatu), projektu podporovaném z fondů Evropské unie pro výzkum (6. rámcový program), smlouva č. FOOD-CT-2004-506378.

SOUHRN

Alergická onemocnění představují v Evropě vážný zdravotní problém. Narůstají co do rozsahu, závažnosti a nákladů. Evropský projekt sítě pracovišť GA²LEN byl vytvořen v roce 2005 jako nástroj pro dokonaleji mezinárodně provázaný výzkum ve vztahu k astmatu a alergiím. Tato evropská síť spojuje výzkumné a klinické instituce proto, aby zabránila tříštění výzkumu ve zmíněné oblasti. Síť GA²LEN dosud těžila významně z dobrovolného úsilí výzkumníků, kteří podporují tento model panevropské spolupráce, a byla sestavena pro další budování vědeckých kontaktů v Evropě. V minulých letech byla na této platformě uskutečněna řada výzkumů a byly již vydány první publikace. Cíle, kterých GA²LEN dosáhla, se dají obecně rozdělit na cíle související s trvalou a nově vytvořenou infrastrukturou a tvorba a implementace doporučení. V tomto článku jsou rozebrány hlavní dosažené cíle GA²LEN.

Klíčová slova: GA²LEN, astma, alergie, Evropská unie.

SUMMARY

Panzner P, Čáp P, Burney P, Zuberbier T, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) addresses the epidemic of allergy and asthma

Allergic diseases represent a major health problem in Europe. They are increasing in prevalence, severity and costs. GA²LEN, an FP6 Network of Excellence, was created in 2005 as a vehicle to ensure excellence in research bringing together research and clinical institutions to combat fragmentation in the European research area and to tackle Allergy in its globality. GA²LEN benefited greatly from the voluntary efforts of researchers who are strongly committed to this model of pan-European collaboration. The network was organized in order to increase networking for scientific projects in allergy and asthma around Europe and to make GA²LEN the world leader in the field. Besides these activities, research has been jointly made and the first papers are being published. GA²LEN achievements in general can be grouped as those for a durable infrastructure built up during the project phase those which are project-related work based on these novel infrastructures, and the development and implementations of guidelines. The major achievements of GA²LEN are reported in this paper.

Key words: GA²LEN, asthma, allergy, European Union.

Pa.

Čas Lék čes 2010; 149: 32–37

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Petr Panzner, CSc.
Ústav imunologie a alergologie LF UK a FN
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: panzner@fnplzen.cz

ÚVOD

Alergická onemocnění v Evropě

GA²LEN, evropská síť integrující výzkumné a klinické instituce zaměřené na astma a alergie, byla vytvořena jako nástroj k zajištění dokonalejšího, zejména lépe mezinárodně provázaného výzkumu, spojuje dohromady vědecké a klinické instituce proto, aby zabránila tříštění v rámci evropského výzkumu alergií a astmatu. Alergická onemocnění zahrnující alergickou rhinokonjunktivitidu, astma, gastrointestinální symptomy, kopřivky a ekzém patří mezi nejběžnější chronická onemocnění na světě (1) a řadí se na první místo v Evropě. Rozšiřují se stále více, což výmluvně dokládá údaj o tom, že nyní je v Evropě jedno dítě ze tří postiženo alergickým onemocněním. Trendy naznačují, že do roku 2015 bude alergiemi trpět polovina Evropanů. Ve všech oblastech alergologie existuje významný fenomén poddiagnostikování a nedostatečné léčby, a i když alergie mohou být fatální spíše výjimečně, většina pacientů odchází neošetřena podle existujících lékařských standardů.

Pacienti s alergickými onemocněními mají často zhoršenou kvalitu společenského života, sníženou pracovní a školní výkonnost (2–4), což může být vážné a vysilující. Mnoho alergických pacientů trpí duševními chorobami nebo se u nich rozvinou v průběhu onemocnění (5). Duševní choroby zvyšují složitost léčby onemocnění, jakož i náklady.

Protože se alergická onemocnění v současné době týkají již více než 35 % pracující populace, je nanejvýš důležité analyzovat jak náklady na léčbu v rámci systému zdravotnictví EU, tak i sociálně ekonomické náklady vznikající díky nedostatečné léčbě. Přímé náklady v rámci systému zdravotnictví se jasně vztahují k fázi onemocnění. Léčba alergické rýmy často stojí v průměru méně než 30 až 50 centů na den, zatímco těžké perzistující alergické astma (následek dřívější nedostatečné léčby) může stát více než 30 € na den, a tato částka se týká pouze vlastní léčby (6). Včasná léčba k zamezení progresu onemocnění je proto důležitým aspektem také z ekonomického hlediska. Nicméně v mnoha členských státech EU se alergická rýma stále nepovažuje za závažné onemocnění a léky nejsou pojišťovny plně hrazeny. Tato skutečnost vedla k nešťastné situaci, kdy je daleko méně než polovina populace s alergickou rýmou správně diagnostikována a léčena, a to má vážné sociálně ekonomické důsledky. Protože alergická rýma, podobně jako běžné nachlazení, zhoršuje duševní schopnosti a schopnost učení až o 30 %, má to vážný dopad na produktivitu práce (7).

Nepřímé náklady vyvolané samotnou tzv. sennou rýmou jsou daleko vyšší, než se očekávalo (8). Nedávné výpočty provedené GA²LEN a EAACI ukazují, že se náklady pohybují v řádu 100 miliard € – ztráta průměru v Evropě, jen díky zameškaným hodinám (9). Podle tohoto výpočtu a nedávné studie (8) může léčba v průměru stojící 50 centů na den ušetřit více než 50 € na den na ztrátě pracovní doby. Alergická onemocnění a astma jsou jediná hlavní nepřenosná onemocnění, která často začínají v raném věku a člověka provázejí po celý život (10). To má dopad na sociálně ekonomické důsledky alergických onemocnění, protože do této oblasti je třeba promítnout dlouhodobé náklady, navíc je obtížné modelovat poruchu učení (4).

Role GA²LEN

GA²LEN má jasný mandát EU k vytváření trvalé infrastruktury usnadňující budoucí výzkum v alergologii. Z tohoto důvodu byla GA²LEN pověřena mimo jiné vytvořením centralizovaných struktur, jako jsou např. flexibilní internetové struktury k zabezpečení komunikace a přehledu nejrůznějších aktivit partnerů GA²LEN, které umožňují optimálně synchronizovat výzkumné úsilí. Vytváření těchto struktur je složité, protože se musí řešit nejen mnoho technických a legálních aspektů, ale také se musí vytvořit nová atmosfé-

ra důvěry. Protože hlavními aktivy každého výzkumného pracovníka jsou data a znalost, je evidentní, že kombinace údajů a výsledků od různých partnerů je velmi potřebná pro zvyšování společenského povědomí, zároveň se však jedná o citlivou otázku ohledně práva intelektuálního vlastnictví. To je dalším důvodem, proč je síť potřebná k plnému porozumění všech aspektů těchto onemocnění. Tato infrastruktura se nyní vytváří a lze ji použít pro další výzkumné programy EU v alergologii. V konečném důsledku díky usnadnění procesu šetří tento projekt veřejné prostředky.

GA²LEN provádí činnosti pokrývající všechny aspekty alergologie včetně základního, klinického, translačního a epidemiologického výzkumu s tím, že dosažené výsledky prezentuje v lékařských doporučeních pro zdravotníky a informacích pro profesionály i veřejnost. Pokud mají vědci rozumět příčinám, rozvoji během života a účinnější léčbě alergických onemocnění a má být dosaženo redukce sociálně ekonomické zátěže, je naprosto zásadní schopnost koordinovat studie v rámci Evropy zahrnující pacienty z různých prostředí, kteří vedou různý způsob života.

Ve výzkumu alergických onemocnění a astmatu se vyskytl v posledních letech nové otázky a GA²LEN se na některé z nich zaměřila (11). Sem patří například nealergická rýma (12), alergie na léky (13) nebo chronická rhinosinusitis (14).

EXISTUJÍCÍ SÍŤ GA²LEN

GA²LEN – multidisciplinární výzkumná síť (15–17)

Vizí tohoto projektu je zabývat se všemi aspekty alergických onemocnění k vytvoření lepšího porozumění alergickým onemocněním u široké veřejnosti, zdravotníků i zákonodárců a rozvíjení nejvyšších standardů klinické péče s konečným cílem snížení zátěže alergií a astmatem v Evropě.

Krédo: GA²LEN je síť, jež vytvořily výzkumné a klinické instituce mezi sebou, aby se zabývaly astmatem a alergiemi v jejich úplnosti, od základního k aplikovanému výzkumu včetně jeho implementace do klinické praxe s cílem stanovit nejvyšší standardy pro klinickou péči těchto chorob. Cílem GA²LEN je zlepšení kvality a relevance evropského výzkumu a rozšiřování nejlepších postupů a znalostí pro zdravotníky, pacienty i zákonodárci. Porozumění faktorům a mechanismům alergických onemocnění přispěje k rozvoji lepší zdravotnické péče, ke zlepšení kvality života více než 80 milionů Evropanů s alergiemi.

Složení GA²LEN zahrnuje:

- 27 výzkumných center a 60 spolupracujících center,
- 500 výzkumných pracovníků v 25 zemích,
- 9 oblastí výzkumu od základního výzkumu k lékařským doporučením,
- Evropská akademie alergologie a klinické imunologie (EAACI),
- Evropská federace asociací pacientů s alergií a chronickými respiračními chorobami (EFA),
- 2 malé a střední podniky.

ÚSPĚCHY GA²LEN

Tato síť se sestavovala za účelem dalšího budování sítí pro vědecké projekty zabývající se alergiemi a astmatem v Evropě a kvůli tomu, aby GA²LEN byla na předním místě ve světě v této oblasti. Kromě těchto aktivit se společně prováděl výzkum a byly vydány první publikace. Cíle, kterých GA²LEN dosáhla, se dají obecně rozdělit na cíle související s trvalou infrastrukturou (vytvořené během projektové fáze), cíle dosažené na základě nové infrastruktury a rozvoj a implementace finálních doporučení.

Infrastruktura GA²LEN

GA²LEN je řízena demokraticky Shromážděním, kde mají všichni partneři rovnocenná volební práva. Mezi Shromážděními řídí průběh prací Výkonný výbor. Denní průběh prací řídí zaměstnanci kanceláře GA²LEN, na které dohlíží Generální tajemník. GA²LEN je právní subjekt nezávislý na délce závazku k EU. Tato struktura však nemůže existovat dlouhodobě z vlastních zdrojů bez dalších dotací a závisí alespoň částečně na svém budoucím využití ve výzkumných programech. Infrastruktura se trvale buduje a je založena na následujících platformách:

- bezpečná základní platforma neuveřejněných informací,
- znalost biobankovnictví (použití biologického materiálu pro výzkumné účely),
- platforma Secured SharePoint® IT pro zjednodušení spolupráce bez ztráty dat nezávisle na lokalizaci,
- platforma klinických pokusů s novými nástroji k zajištění jejich vyšší kvality,
- administrativní platforma pro podporu partnerů při distribuci finančních a lidských zdrojů a účetnictví,
- platforma kancelářské podpory pro synchronizaci výzkumného úsilí mezi partnery zamezující zbytečné výzkumné práci v konsorciu.

Výzkumná práce související s projektem

- Byly vydány Standardy managementu kvality klinické péče a diagnostických postupů v alergologii (např. kožní „prick“ test) (18).
- Dále členové jednotlivých pracovních oblastí, většina z nich ve spolupráci s EAACI, vydali několik tzv. Position Papers, v nichž se zvyšuje standardizace metod:
- provokační test na aspirin (19),
- diagnostika atopie epikutánními testy (atopy patch testy) (20),
- ekzematiké reakce na potraviny u atopické dermatitidy (21),
- námahou indukované astma při sportu (22, 23), ve spolupráci s evropskou respirační společností (ERS),
- nespecifické provokační testy (24).

Epidemiologický výzkum: Nová studie GA²LEN zaměřená na zjištění výskytu alergií a onemocnění dýchacích cest bude použita i k posouzení dopadu na kvalitu života nemocných (EuroQOL) s různými onemocněními včetně těžkého astmatu a závažného chronického onemocnění horních cest dýchacích SCUAD. Tato studie rozšiřuje metody Evropského komunitního průzkumu respiračního zdraví (ECRHS), neboť se zabývá studiem širšího věkového rámce a i jinými stavy jako například chronickým zánětem dutin. Také bude indikovat trendy šíření a stupeň závažnosti alergických onemocnění a astmatu v Evropě.

Další studie GA²LEN vedly k harmonizaci metod v rámci sítě a lepšímu porozumění vztahů mezi užíváním paracetamolu nebo selenu a astmatem (25, 26).

Kohorty novorozenců: Tato studie je ve světě jedinečná, extrémně inovativní a má význam s dosahem i mimo Evropu. Pokusila se zkombinovat data mnoha kohort novorozenců v Evropě, kteří trpěli astmatem a alergickými obtížemi, v jednoduché databázi za účelem analýzy rizikových faktorů a vážných onemocnění (27, 28). Bylo spojeno 41 420 osob z 24 kohort novorozenců z 20 center v devíti zemích a bylo analyzováno 50 rizikových a protektivních faktorů. Byla dokončena první vzájemná analýza chovu domácích zvířat a výskytu alergických onemocnění za účelem otestování možnosti provedení této analýzy u kohort novorozenců (29). Kohorty novorozenců z neevropských zemí budou začleněny do této studie později. Očekává se, že tato studie vytvoří základ pro řešení otázek, které nemohou být zodpovězeny v rámci jednotlivých kohort novorozenců.

Pohlaví: Řada studií prokázala rozdíly mezi pohlavími, co se týče rozšíření hvízdání (resp. hvízdavého dechu) a astmatu. V rámci revize těchto studií byly přezkoumány zveřejněné výsledky v rozdílech mezi pohlavími při výskytu a převaze astmatu v dětství i dospělosti a současně byly také definovány nové potřeby a koncepty výzkumu (30). Tato revize uvádí, že ve vývoji a výsledku alergických imunitních reakcí a zvláště při rozvoji astmatu hrají důležitou roli pohlavní hormony. Tyto skutečnosti napomohly při vytváření dotazníku epidemiologického průzkumu GA²LEN.

Výživa: Rozsáhlý posudek podává zprávu o studiích zabývajících se interakcí mezi alergickou imunitní reakcí, astmatem a výživou. Byl analyzován vážný metodologický problém spojený s mezinárodními studii výživy, jak by měly být voleny položky pro dotazníky na četnost stravy tak, aby mohly poskytnout adekvátní informace ohledně velkého množství různých diet. Byl vytvořen dotazník zaměřený na četnost stravy GA²LEN a byla úspěšně provedena pilotní studie v pěti zemích, kde byly zastoupeny zcela odlišné diety. Toto napomohlo významně i při vytváření dotazníku epidemiologického výzkumu GA²LEN (31).

Virové infekce představují nejběžnější příčinu těžké exacerbace astmatu (32). Nicméně existuje naléhavá potřeba objektivizace diagnózy spojené s odběrem vzorků z nosu u dětí. Postupy musí mít vysokou reprodukovatelnost a děti je musí snadno akceptovat. V některých centrech GA²LEN byla provedena pilotní studie k ověření této metodologie. Na rozšíření studii se pracuje.

T-regulační buňky (Treg) zastávají v imunitní toleranci k alergenům klíčovou roli. Předpokládá se, že zastávají regulační a supresivní roli ve vztahu k T-buňkám jiných typů (Th1a Th2), které spouštějí patogenetické reakce.

Pracovní skupina GA²LEN WP posoudila současné důkazy ohledně role T-regulačních buněk u patologických a fyziologických imunitních reakcí vůči alergenům. Studie prokázaly, že specifické alergenové T-regulační buňky se u alergických pacientů vyskytují méně a zdá se, že specifická imunoterapie množství buněk zvyšuje. Tato skupina WP zjistila, že včelaři mají toleranci k jedu související s expanzí Tr1 buněk produkujících **IL-10, se zapojením dalších supresivních faktorů** (33). Dále měl evropský výzkum T-regulačních buněk definovat standardní protokol pro posouzení přítomnosti T-regulačních buněk v krvi. Takový protokol byl vytvořen a ověřen v pokusné laboratoři (SIAF, Švýcarsko), která potom poskytla podporu laboratořím v jiných centrech.

Znečištění: Epidemiologie životního prostředí se zaměřuje zejména na zdravotní rizika v souvislosti s expozicí v normálním (ne-profesním) prostředí (34). V předešlých letech několik studií v Evropě sledovalo souvislosti rozdílů ve znečištění ovzduší ve městech se symptomy a různými dalšími dopady, včetně úmrtnosti v kohortových studiích dospělých, a respirační morbidity v průřezových a kohortových studiích u dětí. V mnoha těchto studiích byla použita koncentrace NO₂ v prostředí jako prvotní proměnná, což přináší ale otázku, zda je takové spojení zjištěno jednoznačně pro NO₂ samo o sobě, nebo zda NO₂ působí jako náhrada komplexní směsi škodlivin odvozených z automobilové dopravy (35–37).

Profesní expozice má značný vliv na astma a rinitidu u dospělých v Evropě (38, 39). Byly identifikovány nové profesní alergeny a iritační látky včetně čisticích prostředků (40). Je potřeba vytvořit strategii prevence (38). GA²LEN vytváří iniciativy, které se zaměřují na specifická povolání jako například zdravotníky a úklidové pracovníky. Dopadu na astma a alergie by si neměli být v Evropě vědomi pouze dermatologové a plicní lékaři, ale také pediatři. Posledně jmenovaná skupina je nanejvýš důležitá pro prevenci profesního astmatu a alergií u atopických náctiletých, protože atopičtí adolescenti při výběru svého povolání neberou své onemocnění v úvahu (41). Dále se ukazuje, že pro vývoj profesních alergií a astmatu jsou důležité zejména expozice na počátku profesního života (42). Doposud existuje pouze omezený počet studií na adolescentech. To je jistě částečně způsobeno tím, že

výzkum adolescentů vyžaduje interdisciplinární zapojení specialistů v oblasti pediatrie a epidemiologie dospělých, k čemuž docházelo dosud jen zřídka. V rámci sítě GA²LEN byla tato spolupráce již zahájena. Výsledkem toho je, že profesní expozice v době, kdy účastníci dosáhnou produktivního věku, budou v blízké budoucnosti implementovány do existujících evropských kohortových studií.

Senzibilizace a symptomy: Ne všechny subjekty s imunitní reakcí s účastí IgE vůči vzdušným alergenům vykazují symptomy (43). Epidemiologické studie ukazují, že 15–20 % populace EU je senzibilizováno, ale přitom nevykazuje symptomy (44–46).

Porozumění důvodům pro vznik symptomů u subjektů senzibilizovaných je velmi důležité. Členové GA²LEN studovali mechanismus tvořící základ spojení symptomů a tvorby IgE senzibilizace na břízu a drnavec (druh trávy). První výsledky této studie se očekávají během příštího roku.

Remodelace u astmatu a rinitidy: Nazální remodelace u alergických subjektů je méně rozsáhlá než u bronchiální remodelace. Důvody pro tyto rozdíly byly rozebírány v práci, vypracované členy GA²LEN (47). Byla provedena průběžná klinická studie pro vyhodnocení vztahů mezi prozánětlivými a pro-remodelačními mediátory a závažností a kontrolou astmatu u pediatrické populace, sledované více než rok. Pozitivní korelace mezi některými biomarkery (FeNO, eozinofily, IL-8) a počty exacerbací, které se vyskytly během jednoho roku sledování, se ukázaly u lehkých astmatiků (48). Tato studie doporučuje provést v budoucnu rozsáhlé studie za účelem potvrzení důležitosti měření specifických biomarkerů ke zhodnocení subklinického zánětu dýchacích cest a kontroly onemocnění u pacientů s astmatem.

Chronický zánět dutin: V mnoha zprávách se poukazuje na to, že zánět vedlejších nosních dutin (VDN) je stejně běžný jako alergická rýma, což vede ke značným nákladům. Ve skutečnosti není rozšíření chronického zánětu VDN přesně známo. GA²LEN využívá k posouzení skutečného rozšíření chronického zánětu VDN epidemiologickou studii uskutečňovanou v devíti ORL centrech sítě GA²LEN v osmi zemích. Současná databáze doposud obsahuje 1200 případů chronického zánětu VDN. Jako důležité se jeví zvýšit počet center, která provádějí tuto studii. Je třeba definovat fenotypy pacientů s chronickým zánětem VDN a nosní polypózou na klinických i biologických základech (14).

GA²LEN SEARCH (Severe Asthma Research in Children): Protokoly zabývající se výzkumem těžkého astmatu u dětí začaly v Oslu (KH Carlsen) (49) a Karolinska institutu (G Hedlin). Jejich cílem je nábor dětí s těžkým astmatem a jejich sledování za účelem lepšího definování fenotypu u těchto pacientů, jakož i přirozeného vývoje onemocnění.

GA²LEN- studie olympioniků: Několik center GA²LEN provedlo sledování atletů, kteří se zúčastnili olympijských her v Pekingu, k posouzení jejich alergických onemocnění a astmatu a jejich vývoje během her (50). Po analýze výsledků této studie se předpokládá, že se podobná studie stane základem pro širší analýzu při příštích olympijských hrách. Ukázalo se, že je důležité pacienty průběžně sledovat, protože u některých atletů se rozvíjí i chronická obstrukční plicní nemoc.

Kvalita života pacientů s alergickými onemocněními je významně zhoršená. Byly provedeny dvě klinické studie, ve kterých byla zkoumána kvalita života pacientů s alergickou rýmou a astmatem (51, 52). Výsledky těchto studií pomohly navrhnout další sledování.

V rámci sítě GA²LEN byly provedeny dvě další rozsáhlé randomizované placebo kontrolované klinické studie (53, 54). Studie intermitentní alergické rýmy je kriticky důležitá, protože se jedná o první případ, kdy byl studován fenotyp alergické rýmy, což bude mít dopad na vývoj lékařských doporučení pro toto onemocnění (53).

Těžké astma. Pracovní skupina těžkého astmatu GA²LEN je pokračováním projektu BioAir FP5. Globální definice těž-

kého astmatu je však nejasná. Ve vyspělých zemích, kde jsou k dispozici dostupné a účinné léky, lze těžké astma klasifikovat jako nedostatečnou reakci na léčbu. Oproti tomu, v zemích, kde tyto léky nejsou k dispozici a/nebo jsou nedostupné, by se závažnost onemocnění měla posuzovat na základě jiných parametrů. K tomu jsou navíc závažnost a kontrola astmatu rozdílné pojmy, které také potřebují globální definici. Existuje zde naléhavá potřeba globálně definovat těžké a nekontrolované astma a vyplnit mezeru ve znalostech. Zároveň je potřeba implementovat tyto znalosti do legislativy.

Genetika a biobankovnictví

V rámci genetických, genomických a post genomických činností se pozornost věnovala metodologickým aspektům souvisejícím s budováním sítí genetických bank a zlepšováním biologických vzorků tzv. „omics“ přístupů. V oblasti managementu kvality a provádění předanalytické úpravy vzorku v biologických zdrojích byla provedena práce s využitím informací z projektu EU MolPage a dále byly organizovány semináře a školení (55). Byly též vydány publikace s návrhy jak využít biologické banky pro lepší spolupráci (56). V současné době je již k dispozici webová aplikace, která má pomoci výzkumným pracovníkům ohledně právních požadavků na výměnu biologického materiálu (Human Sample Exchange Regulation Navigator). Na dalším vývoji se bude pokračovat ve spojení s projektem EU BBMRI (Celoevropská výzkumná infrastruktura v oblasti biobankovnictví a biomolekulárních zdrojů).

Dalším objektem zájmu jsou studie genetiky těžkého astmatu. Byla vytvořena databáze metaanalýz vazebných studií u astmatu, která doplňuje výsledky celogenomové asociace (GWA) vytvořené v rámci projektu EU Gabriel. Tento přístup by mohl být dále rozvíjen pro další fenotypy astmatu.

Doporučení a konsenzy

ARIA ve spolupráci s GA²LEN a AllerGen. ARIA (Alergická rýma a její dopad na astma) je iniciativa realizovaná ve spolupráci s WHO, která navrhla první dokument o léčbě alergické rýmy na základě důkazů. V různých odborných publikacích začaly vycházet nové články o alergické rýmě, přičemž se zde vyskytly další nové aspekty, o kterých se předtím nemluvilo jako např. alternativní a doplňková medicína (57) a sporty (58) nebo aktualizované informace jako např. vazby mezi astmatem a rinitidou (59) a farmakologická léčba (60, 61), kontrola životního prostředí (62) a imunoterapie (63). Většina těchto publikací byla vydána jako součást GA²LEN aktivit. Aktualizovaná publikace ARIA 2008, ve které byly shromážděny veškeré nové informace získané mezi lety 2001 a 2007, byla vydána ve spolupráci s GA²LEN a AllerGen. Dokumenty v celé délce jsou již přeloženy do čínštiny, japonštiny, španělštiny a vietnamštiny. Souhrn byl přeložen do 25 jazyků. Převládá názor, že doporučení ARIA by měly být brány v potaz i v rámci primární péče, protože většina pacientů je léčena právě tam (64, 65). Proto byl vydán kapesní průvodce ve spolupráci s Wonca (Světová organizace praktických lékařů), IPCRG (Mezinárodní skupina pro primární péči v oblasti chorob dýchacích cest) a organizací pacientů EFA (66).

Doporučení u kopřivky. V rámci GA²LEN bylo navrženo, aby alergická onemocnění kůže představovala interdisciplinární přístup (67). Doporučení u kopřivky byla vytvořena ve spolupráci s EAACI a Evropskou dermatologickou federací (68, 69). Toto je výsledek konsenzu, který byl dosažen v panelové diskusi na mezinárodním setkání (International Consensus Meeting) o urtikárii v roce 2004. Nového konsenzu bylo dosaženo v roce 2008 (Berlín). Ke skupině se připojila i Světová alergologická organizace.

Doporučení GRADE. Pracovní skupina GA²LEN, která

pracuje na těchto doporučeních v oblasti astmatu a alergologie, reviduje současná doporučení. Ve spolupráci s ARIA vypracovávají doporučení ohledně alergické rýmy a vazeb na rinitidu a astma. To bude prvním mezinárodním doporučením založeným na podkladech GRADE (70), metodologie schválená WHO.

ZÁVĚR

Vytvořením infrastruktury GA²LEN nabídla EU evropským alergologům ideální platformu pro synchronizaci výzkumného úsilí a zabránění třístění na poli výzkumu. Veškeré nástroje a platformy jsou ustanoveny a mohou být použity pro další mezinárodní výzkumné projekty EU v oblasti alergologie. Pomocí těchto nástrojů je možné dále naplňovat vizi GA²LEN – zabývat se všemi aspekty alergologie. Další využívání infrastruktury GA²LEN pomůže snížit sociálně ekonomické náklady alergií a astmatu v EU.

LITERATURA

1. **Bousquet J, Khaltaev N.** Global surveillance, prevention and control of Chronic Respiratory Diseases. A comprehensive approach. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. World Health Organization 2007: 148.
2. **Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N.** Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl 5): S147–S334.
3. **Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8–160.*
4. **Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A.** Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 381–387.
5. **Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al.** Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008; 372: 1049–1057.
6. **Sullivan SD, Turk F.** An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. *Allergy* 2008; 63: 670–684.
7. **Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, Gehano P, Klossek JM, Le Gal M, et al.** Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 158–162.
8. **Bousquet J, Demarteau N, Mullol J, van den Akker-van Marle ME, Van Ganse E, Bachert C.** Costs associated with persistent allergic rhinitis are reduced by levocetirizine. *Allergy* 2005; 60: 788–794.
9. **Zuberbier T, Lötval J.** Allergies have a socio-economic impact. European Academy of Allergology and Clinical Immunology, annual meeting. Barcelona June 2008. *Allergy* 2008; (Suppl 84).*
10. 2008–2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of non communicable diseases. Prevent and control cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases, diabetes. <http://www.who.int/nmh/Actionplan-PC-NCD-2008.pdf>. 2008.
11. **Bousquet J, Bieber T, Fokkens W, Kowalski ML, Humbert M, Niggemann B, et al.** Important questions in allergy: novel research areas. *Allergy* 2008; 63: 143–147.*
12. **Bousquet J, Fokkens W, Burney P, Durham SR, Bachert C, Akdis CA, et al.** Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. *Allergy* 2008; 63: 842–853.*
13. **Demoly P, Pichler W, Pirmohamed M, Romano A.** Important questions in Allergy: 1-drug allergy/hypersensitivity. *Allergy* 2008; 63: 616–619.*
14. **Bachert C, et al.** Important research questions in allergy and related diseases. 3-chronic rhinosinusitis and nasal polyposis – a GALEN study. *Allergy* 2009; 64: 520–533.*
15. **van Cauwenberge P, Watelet JB, Van Zele T, Bousquet J, Burney P, Zuberbier T.** Spreading excellence in allergy and asthma: the GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) project. *Allergy* 2005; 60: 858–864.*
16. **Warner JO.** Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) – a focus for paediatric allergy research. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 163.
17. **Frew AJ.** GA2LEN – The Global Allergy and Asthma European Network. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 122–125.
18. **Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, et al.** Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe – a survey from the GALEN network. *Allergy* 2005; 60: 1287–1300.*
19. **Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Dahlen B, Dahlen S, et al.** Aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin sensitivity. EAACI/GA2LEN guideline. *Allergy* 2007; 62: 1111–1118.*
20. **Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T.** EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377–1384.*
21. **Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, Turjanmaa K, et al.** Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62: 723–728.*
22. **Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al.** Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008; 63: 492–505.*
23. **Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al.** Exercise induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* 2008; 63: 387–403.*
24. **Bonini S, Rasi G, Brusasco V, Carlsen KH, Crimi E, Popov T, et al.** Nonspecific provocation of target organs in allergic diseases: EAACI-GA(2)LEN consensus report. *Allergy* 2007; 62: 683–694.*
25. **Burney P, Potts J, Makowska J, Kowalski M, Phillips J, Gnatiuc L, et al.** A case-control study of the relation between plasma selenium and asthma in European populations: a GAL2EN project. *Allergy* 2008; 63: 865–871.*
26. **Shaheen S, Potts J, Gnatiuc L, Makowska J, Kowalski ML, Joos G, et al.** The relation between paracetamol use and asthma: a GA2LEN European case-control study. *Eur Respir J* 2008; 32: 1231–1236.*
27. **Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, et al.** European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs – a GALEN initiative. *Allergy* 2006; 61: 221–228.*
28. **Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, et al.** European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures – a GALEN initiative. *Allergy* 2006; 61: 1104–1111.*
29. **Eller E, Roll S, Chen CM, Herbarth O, Wichmann HE, von Berg A, et al.** Meta-analysis of determinants for pet ownership in 12 European birth cohorts on asthma and allergies: a GA2LEN initiative. *Allergy* 2008; 63: 1491–1498.*
30. **Almqvist C, Worm M, Leynaert B.** Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 2008; 63: 47–57.*
31. **Tricon S, Willers S, Smit H, Burney P, Devereux A, Frew A, et al.** Nutrition and allergic diseases. *Clin Exp Rev* 2006; 6: 117–188.*
32. **Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P, Brusselle G, Watelet JB, Xatzipsalti M, et al.** Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document. *Allergy* 2007; 62: 457–470.*
33. **Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, Ruckert B, Akdis CA, Akdis M.** In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med* 2008; 205: 2887–2898.*
34. **Brunekreef B.** Environmental epidemiology and risk assessment. *Toxicol Lett* 2008; 180: 118–122.
35. **Brunekreef B.** Health effects of air pollution observed in cohort studies in Europe. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007; 17 (Suppl 2): S61–S65.*

36. **Madsen C, Lodrup-Carlsen K, Hoek G, Oftedal B, Nasdaf P, Meliefste K, et al.** Modeling the intraurban variability of outdoor traffic pollution in Oslo, Norway – A GA2LEN study. *Atmosph Environ* 2007; 41: 7500–7511.*
37. **Aguilera I, Sunyer J, Fernandez-Patier R, Hoek G, Aguirre-Alfaro A, Meliefste K, et al.** Estimation of outdoor NO(x), NO₂, and BTEX exposure in a cohort of pregnant women using land use regression modeling. *Environ Sci Technol* 2008; 42: 815–821.*
38. **Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al.** Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007; 370: 336–341.
39. **Radon K, Gerhardinger U, Schulze A, Zock JP, Norback D, Toren K, et al.** Occupation and adult onset of rhinitis in the general population. *Occup Environ Med* 2008; 65: 38–43.*
40. **Medina-Ramon M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Basagana X, Schwartz J, et al.** Short-term respiratory effects of cleaning exposures in female domestic cleaners. *Eur Respir J* 2006; 27: 1196–1203.
41. **Radon K, Huemmer S, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G, Weiland S, et al.** Do respiratory symptoms predict job choices in teenagers? *Eur Respir J* 2006; 27: 774–778.
42. **Riu E, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G, Weiland S, Vogelberg C, et al.** First months of employment and new onset of rhinitis in adolescents. *Eur Respir J* 2007; 30: 349–355.
43. **Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Bousquet PJ, Colombo P, Cramer R, et al.** Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitization to allergens. A GALEN project. *Allergy* 2006; 61: 671–680.*
44. **Bousquet PJ, Chatzi L, Jarvis D, Burney P.** Assessing skin prick tests reliability in ECRHS-I. *Allergy* 2008; 63: 341–346.*
45. **Bousquet PJ, Hooper R, Kogevinas M, Jarvis D, Burney P.** Number of allergens to be tested to assess allergenic sensitization in epidemiologic studies: results of the European Community Respiratory Health Survey I. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 780–787.*
46. **Bousquet PJ, Leynaert B, Neukirch F, Sunyer J, Janson CM, Anto J, et al.** Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2008; 63: 1301–1309.*
47. **Watelet JB, Van Zele T, Gjomarkaj M, Canonica GW, Dahlen SE, Fokkens W, et al.** Tissue remodelling in upper airways: where is the link with lower airway remodelling? *Allergy* 2006; 61: 1249–1258.*
48. **Gagliardo R, La-Grutta S, Chanez P, Profita M, Paterno A, Cibella F, et al.** Noninvasive markers of airway inflammation and remodeling in childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 (in press).
49. **Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al.** Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy* 2008; 63: 1054–1060.
50. **Carlsen KH, Kowalski ML.** Asthma, allergy, the athlete and the Olympics. *Allergy* 2008; 63: 383–386.*
51. **Baiardini I, Braidò F, Brandi S, Tarantini F, Bonini S, Bousquet PJ, et al.** The impact of GINA suggested drugs for the treatment of asthma on Health-Related Quality of Life: a GA(2)LEN review. *Allergy* 2008; 63: 1015–1030.*
52. **Baiardini I, Braidò F, Tarantini F, Porcu A, Bonini S, Bousquet PJ, et al.** ARIA-suggested drugs for allergic rhinitis: what impact on quality of life? A GA2LEN review. *Allergy* 2008; 63: 660–669.*
53. **Bousquet J, Zuberbier T, Mullol J. ACCEPT-1 Study Group icwGL.** Improvement in diseasespecific quality of life and reduced symptom burden measured with a visual analogue scale in subjects with intermittent allergic rhinitis treated with desloratadine. *Allergy* 2008; 62 (Suppl 64).*
54. **Bousquet J, del-Carpio J, Group A-S.** Improvement in disease-specific quality of life and reduced symptom burden measured with a visual analogue scale in subjects with persistent allergic rhinitis treated with desloratadine. *American College of Allergy, Asthma and Immunology*, Seattle, November 2008.*
55. **Kabesch M.** Gene by environment interactions and the development of asthma and *Allergy Toxicol Lett* 2006; 162: 43–48.
56. **Kauffmann F, Cambon-Thomsen A.** Tracing biological collections: between books and clinical trials. *JAMA* 2008; 299: 2316–2318.*
57. **Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen KH, Kemp J, Lockey RF, Niggemann B, et al.** ARIA update: I-Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1054–1062.*
58. **Bonini S, Bonini M, Bousquet J, Brusasco V, Canonica GW, Carlsen KH, et al.** Rhinitis and asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA2LEN. *Allergy* 2006; 61: 681–692.*
59. **Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al.** Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007; 62 (Suppl 84): 1–41.*
60. **Bousquet J, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Fokkens W, Kim H, Kowalski M, et al.** The ARIA/EAACI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine. *Allergy* 2004; 59 (Suppl 77): 4–16.*
61. **Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bouchard J, et al.** Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GALEN). *Allergy* 2006; 61: 1086–1096.*
62. **Custovic A, Wijk RG.** The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005; 60: 1112–1115.*
63. **Passalacqua G, Durham SR.** Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 881–891.*
64. **van Weel C.** General practitioners' central role in management of asthma and allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63: 1005–1007.
65. **Ryan D, van Weel C, Bousquet J, Toskala E, Ahlstedt S, Palkonen S, et al.** Primary care: the cornerstone of diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63: 981–989.*
66. **Bousquet J, Reid J, van Weel C, Baena Cagnani C, Canonica GW, Demoly P, et al.** Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy* 2008; 63: 990–996.*
67. **Zuberbier T, Worm M.** Allergies and the skin, an interdisciplinary approach in GA(2)LEN and EAACI activities. *Allergy* 2006; 61: 1373–1376.*
68. **Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, et al.** EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 321–331.*
69. **Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, et al.** EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 316–320.*
70. **Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Rasi G, van Wijk RG, et al.** Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy* 2008; 63: 38–46.*

* práce ve spolupráci GA²LEN

Publikace článku byla podpořena grantem VZ MSM 002 1620812.

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Zadluženost lidí s návykovými nemocemi je zdravotní i společenský problém

Karel Nešpor, Andrea Scheansová, Hana Karbanová

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

SOUHRN

Zadluženost obyvatel v České republice roste. Opomíjenou příčinou je mimo jiné i vysoká prevalence návykových nemocí včetně patologického hráčství. V této práci referujeme o zadluženosti v souboru 40 ústavně léčených mužů. Z nich mělo v době léčby dluhy 80 %. Uvedená skutečnost má své důsledky pro léčbu návykových nemocí a je důležitá i pro prevenci na celospolečenské úrovni.

Klíčová slova: závislost, patologické hráčství, dluhy, léčba, prevence.

SUMMARY

Nešpor K, Scheansová A, Karbanová H. Debts in patients with addictive diseases are health and social problem

Insolvency of Czech population increases. High prevalence of addictive diseases including pathological gambling is one of its neglected causes. 80% of the 40 male in-patients coming for the treatment for addictive diseases had debts. This factor has its implication both for treatment and prevention on broader social level.

Key words: substance dependence, pathological gambling, debts, treatment, prevention.

Ne.

Čas Lék čes 2010; 149: 38–40

ÚVOD

Finanční problémy se v dnešní době jistě netýkají pouze pacientů s návykovými nemocemi, ale i mnoha jiných lidí. Podle zpráv z médií bylo v roce 2008 nařízeno 554 tisíc exekucí a v roce 2009 by toto číslo mohlo přesáhnout 700 tisíc. Za jeden z důvodů uvádějí média skutečnost, že lidé pod vlivem reklamy nakupují zbytečnosti.

Uvedený stav ale může mít i jiné příčiny. Spotřeba alkoholu a dostupnost ilegálních drog a hazardu patří v České republice k nevyšším na světě. Návykové nemoci jsou spojeny se značnou zadlužeností (1). Většina lidí s návykovou nemocí se neléčí. Důvodem jsou pocity stigmatizace a popírání problému. V posledních letech přibýlo ekonomických a administrativních překážek pro vstup do léčby, např. poplatky u lékaře. Problémem je i omezená dostupnost specializované péče v některých oblastech.

POHLED Z PRAXE

V šetření, které jsme provedli mezi našimi pacienty, byly dluhy velmi časté. Soubor tvořilo 40 mužů ve věku od 17 do

60 let ($x = 34$, $SD = 9,6$). V něm bylo 24 závislých na alkoholu, 13 na nealkoholových drogách kromě tabáku a 11 patologických hráčů (součet je vyšší než 40, protože u některých se jednalo o souběh různých návykových nemocí). V tomto souboru mělo dluhy 80 %. Celých 10 % souboru mělo dluh dosahující jednoho miliónu korun nebo více. Zadluženost v tomto souboru se pohybovala od 0 Kč do 2 000 000 Kč (medián = 75 000 Kč).

U 22,5 % pacientů proběhla exekuce, u některých i opakovaně. Například 26letý muž závislý na drogách uvedl dluh dosahující 2 milionů korun. Exekuce u něj proběhla pětkrát. Tento muž ani nebyl schopen uvést, komu přesně dluží, natož aby dokázal dluhy splácet.

Podle našich zkušeností mívají nejvyšší dluhy patologičtí hráči, již dříve jsme se setkali s dluhy přesahujícími 10 milionů Kč. Je to však častý problém i u lidí s jinými návykovými nemocemi a také u jiných duševně nemocných.

Finanční situaci těchto lidí často komplikuje i závislost na tabáku. Ve zmíněné skupině 40 pacientů s návykovými nemocemi bylo 70 % kuřáků. Průměrné výdaje za tabák činily u jednoho kuřáka během 3 měsíců před nástupem do léčby 5493 Kč ($SD = 2173$).

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Karel Nešpor, CSc.
Psychiatrická léčebna Bohnice
181 02 Praha 8, Ústavní 91
fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz, www.drnespor.eu

PŘÍČINY A NÁSLEDKY

Některé příčiny vysokého zadlužení lidí s návykovými nemocemi i důsledky zadluženosti shrnujeme v tabulce 1.

nosti bývalého pacienta. Ten jako bezdomovec trávil chladné noci v prostředcích veřejné dopravy, samozřejmě bez jízdenky. Po letech abstinence ho exekutoři našli a má splácet kolem 300 tisíc Kč dopravnímu podniku a hlavně exekutorům. Tento muž uvedl, že ho exekutoři často zneklidňují obsílkami

Tab. 1. Finanční problémy u lidí s návykovými nemocemi – příčiny, následky a důsledky pro léčbu

<p>Příčiny finančních problémů</p> <ul style="list-style-type: none"> • přímé výdaje za návykové látky či hazard • nepřímé výdaje (např. menší výdělek, nezaměstnanost a vyšší nemocnost) • krátkodobé zhoršení schopnosti se správně rozhodovat (např. při cravingu, intoxikaci, tělesných problémech nebo v kocovině) • dlouhodobé zhoršení schopnosti se správně rozhodovat (např. při alkoholové demenci) <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Finanční problémy</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Následky finančních problémů</p> <ul style="list-style-type: none"> • motivace ke změně (její vzestup nebo naopak pokles při rezignaci) • dlouhodobý stres, úzkosti, depresivní stavy • právní problémy (neplacení dluhů, výživného pokut atd.) • nezákonné jednání, kromě trestné činnosti např. „práce na černo“ a neplacení výživného • exekuce • negativní vliv na rodinu a vztahy • bezdomovectví <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Důsledky pro prevenci a léčbu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ke stabilizaci stavu je především třeba léčit návykovou nemoc. • Na finanční problémy je třeba se ptát. • Bývá vhodné zprostředkovat poradenství a trénink týkající se efektivního nakládání s penězi. • Lépe volit postupy, které jsou pro pacienta finančně dostupné (finančně nedostupný bývá např. často pro závislé na alkoholu naltrexon). • U silně zadlužených lidí je často užitečné vyšetření pro návykovou nemoc.
--

CELOSPOLEČENSKÉ NÁSLEDKY

Jeden z autorů tohoto sdělení nedávno pracovně navštívil Teplice. V těsném sousedství je tam shromážděno velké množství heren a kasin, policejní ředitelství a exekutorský úřad, tedy související komplex služeb. V Praze je situace snad ještě horší. Cena za lehkomyšlnost ve vztahu k alkoholu, drogám a hazardu je velmi vysoká pro lidi s návykovými nemocemi i pro celou společnost. Některé příklady následují:

- Nesplácené dluhy velkého počtu neléčených závislých představují faktor, který přispívá k ekonomické nestabilitě.
- K tomu je třeba připočítat oslabenou kupní sílu rodiny a dalších osob, o kterých si závislý peníze vypůjčil a také související problémy.
- Důležitý je i aspekt kriminality, a to nejen hospodářské. Například pracovník lichvářské firmy vymáhající od závislého na pervitinu nebo na alkoholu může být vystaven iracionální a někdy i život ohrožující agresi ze strany dlužníka. S nezákonným jedenáním bývá často spojeno i vymáhání dluhů.
- Mnoho silně zadlužených lidí s návykovými nemocemi lze najít mezi bezdomovci (2). Vymahatelnost dluhů od bezdomovců je velmi nízká a epidemiologické i jiné riziko, které představují, je naopak značné.

DŮSLEDKY PRO LÉČBU

- Úspěšná léčba návykové nemoci vede většinou k pronikavému zlepšení ekonomické situace. Zvyšuje se tak i schopnost splácet dluhy.
- Ekonomické problémy mohou znesnadňovat vstup do léčby a komplikovat její průběh. Pro ilustraci nabízíme zkuš-

a telefonáty, i když dodržuje dohodnutý splátkový kalendář. Pokud by pacient v této situaci nezachoval chladnou hlavu a neabstinoval, neprospělo by to nikomu.

- Jako součást léčby by také bylo možné nabízet finanční poradenství a výcvik týkající se finančních záležitostí. O tom, že je tento přístup účinný, svědčí práce autorů Wierera et al. (3).

- Při doporučování různých forem léčby, ať medikamentózní nebo psychoterapie, je třeba brát v úvahu finanční možnosti pacientů (4).

- Orgány činné v trestním řízení nemají obvykle velký zájem iniciovat soudně znalecké vyšetření, protože je to spojeno s dodatečnými náklady a zdržuje to. Na druhé straně může správné posouzení stavu a případná léčba pomoci předcházet páchání trestní činnosti v budoucnu.

- U silně zadlužených lidí je mnohem častější výskyt návykových nemocí a jiných duševních chorob (1). Tito lidé, by proto měli být psychiatricky vyšetřeni. Silně zadlužení lidé s návykovou nemocí mají tendenci se odborné i sociální pomoci spíše vyhýbat (5), proto je třeba jim odbornou pomoc nabízet aktivně.

- Od uvěznění patologického hráče nebo závislého, který se dopustil trestné činnosti, si nelze slibovat trvalejší efekt. Jestliže už dojde k odsouzení, je vhodné aktivně nabízet odsouzeným, kteří mají problém s hazardem nebo jinou návykovou nemocí, léčbu ve výkonu trestu (6).

- Někdy, např. v případě trvalého poškození kognitivních funkcí, je také třeba uvažovat o omezení způsobilosti ve vztahu k nakládání s finančními prostředky.

- Situaci by zlepšilo i vyšší zdanění alkoholických nápojů a tabákových výrobků. Zvýšení ceny totiž snižuje spotřebu, a to i u vysoce rizikových skupin. Je také třeba podstatně omezit dostupnost hazardu.

LITERATURA

1. **Jenkins R, Bhugra D, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Coid J, Fryers T, Weich S, Singleton N, Meltzer H.** Debt, income and mental disorder in the general population. *Psychol Med* 2008; 38 (10): 1485–1493.
2. **van Laere IR, de Wit MA, Klazinga NS.** Pathways into homelessness: recently homeless adults problems and service use before and after becoming homeless in Amsterdam. *BMC Public Health* 2009; 9: 3.
3. **Wiener RL, Baron-Donovan C, Gross K, Block-Lieb S.** Debtor education, financial literacy, and pending bankruptcy legislation. *Behav Sci Law* 2005; 23 (3): 347–366.
4. **Nešpor K, Scheansová A.** Návykové nemoci a peníze – důležité souvislosti. *Čas Lék čes* 2009; 148 (7): 335–337.
5. **van der Poel A, Barendregt C, van de Mheen D.** Drug users' participation in addiction care: different groups do different things. *J Psychoactive Drugs* 2006; 38 (2): 123–132.
6. **Turner NE, Preston DL, Saunders C, McAvoy S, Jain U.** The relationship of problem gambling to criminal behavior in a sample of Canadian male federal offenders. *J Gambl Stud* 2009; 25 (2): 153–169.

Poznámka: Svépomocné příručky pro ty, kdo mají problém s alkoholem, jinými látkami a hazardem, jsou zdarma ke stažení z www.drnespor.eu. Na www.youtube.com/drnespor jsou navíc některá instruktážní videa.

Zprávy

KUBÁTŮV DEN

Společnost pro pojivové tkáně ČLS J. E. Purkyně, Odborná společnost ortopedicko-protetická ČLS J. E. Purkyně a Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu ve spolupráci s NZZ Ortopedica s.r.o. vás srdečně zvou na sympozium

15. KUBÁTŮV DEN:

„Diagnostika, léčení, biomechanika a patobiomechanika pohybového ústrojí“

Sympozium se koná v sobotu 20. března 2010 v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31 od 9.00 do 17.30 hod., registrace od 8.30 hodin.

Přihlášky k aktivní účasti (včetně členěného abstrakta práce v elektronické podobě) zašlete do 15. února 2010 na kontaktní adresu organizátora.

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu
Olšanská 7
130 00 Praha 3

tel./fax: 222 582 214, e-mail: ambul_centrum@volny.cz

Registrační poplatek 300 Kč bude uhrazen při registraci. Každý účastník obdrží program a abstrakta přednášek uveřejněná v Supplementu časopisu „Pohybové ústrojí 1–2/2010“.

Sympozium v rámci Dekády kostí a kloubů 2000–2010 patří mezi vzdělávací akce zařazené do systému celoživotního vzdělávání lékařů.

(ima)

XVI. kongres České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

České Budějovice, 1.–3. října 2009



Profesor Karel Cvachovec předává medaili Celestýna Opitzce doc. Jarmile Drábkové.

Výroční kongresy ČSARIM se tradičně konají na různých místech České republiky. Volba pro rok 2009 padla na České Budějovice. Jak se ukázalo, jednalo se o velmi šťastné rozhodnutí. Organizační tým skvěle vedl prim. MUDr. Bohuslav Kuta, MBA, z Českých Budějovic ve spolupráci s firmou Garant International spol. s r.o.

Letošní kongres byl co do počtu účastníků a spolupracujících firem dosud největším kongresem ČSARIM. Zaregistrovalo se na něm 716 lékařek a lékařů, 354 nelékařských zdravotnických pracovníků a pracovníků, 160 vystavujících osob z 64 firem, celkem tedy 1230 osob.

V čele vědeckého výboru kongresu stál prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., který se svými spolupracovníky připravil vysoce kvalitní program sestávající z 27 lékařských sekcí, pěti sesterských sekcí, jednoho společného bloku pro lékaře a sestry a dvou workshopů. Firmy představily novinky na pěti satelitních sympozii. V přednáškových blocích zaznělo mj. devadesát zvaných přednášek, deset z nich přednesli zahraniční hosté. Součástí kongresu byla rovněž sekce posterů, na níž bylo prezentováno 47 prací.

Výroční kongres ČSARIM bývá každoročně příležitostí ocenit přední představitele oboru, nejlepší publikace členů ČSARIM z předchozího roku i nejlepší prezentace na vlastním kongresu.

Na slavnostním zahájení kongresu obdrželi za celoživotní dílo ve prospěch oboru anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicína nejvyšší ocenění ČSARIM – medaili Celestý-

na Opitzce – doc. MUDr. Jarmila Drábková, CSc., a prim. MUDr. Dimitrij Miloschewsky. Výbor ČSARIM a celá anesteziologická obec si jejich díla nesmírně váží. Uznání výboru ČSARIM za dlouholetou činnost pro obor ARIM obdrželi prim. MUDr. Čeněk Adamec z Prachatic a prim. MUDr. Jaromír Cheníček z Tábora.

Počtová cena za nejlepší práci publikovanou v časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína v roce 2008 byla udělena Romanu Škulcovi a Aleši Linhartovi z Berouna, resp. Prahy, za práci Reaktivita na volumexpanzi a její predikce u nemocných po srdeční zástavě léčených mírnou hypotermií.

Cena za nejlepší práci uveřejněnou v zahraničním časopisu s IF byla udělena článku Romana Sýkory a kolektivu autorů z I. interní kliniky FN Plzeň za článek High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics?, který vyšel v Intensive Care Medicine v roce 2008. Ocenění za nejlepší knihu roku 2008 obdržely tentokrát knihy dvě: monografie Antonína Jabora a kol. Vnitřní prostředí, která vyšla v nakladatelství Grada Publishing, a monografie autorů Ivan Novák, Martin Matějovič, Vladimír Černý a kol. Akutní selhání ledvin z nakladatelství Maxdorf Jessenius.

Na závěr kongresu ocenil výbor ČSARIM nejlepší práce, které na kongresu zazněly – z anesteziologické problematiky přednášky Petra Štourače a Jitky Zemanové z KARIM FN Brno na téma moderních metod výuky v našem oboru, z intenzivistické problematiky přednášku Romana Škulce na téma terapeutického použití hypotermie v přednemocniční péči, z oblasti ošetrovatelské péče sdělení Olgy Janíkové a Jany Večeřové z ARK FN u sv. Anny v Brně Prevence ventilátorové pneumonie. Cenu za nejlepší poster obdržel Vladimír Příbáň z Českých Budějovic za práci týkající se intrakraniálních hematomů u warfarinizovaných pacientů.

XVI. kongres ČSARIM v Českých Budějovicích prokázal rozsáhlý a neustále rostoucí publikační potenciál lékařů a sester oboru anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicína. Úroveň kongresu jako celku i úroveň jednotlivých příspěvků rok od roku roste a odpovídá vysokému postavení našeho oboru v českém zdravotnictví.

Příští výroční kongres – XVII. kongres ČSARIM – se bude konat 9.–11. září 2010 ve Zlíně. Již nyní všechny zájemce srdečně zveme.

prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.
vědecký sekretář ČSARIM
e-mail: psevcik@fnbrno.cz

Evropská síť prevence kouření

Athény, 29.–31. října 2009

Tato síť, European Network for Smoking Prevention (ENSP), byla vytvořena v roce 1997 jako síť národních koalic proti tabáku ze všech členských zemí EU, ale často jsou tyto koalice podporovány místními ministerstvy zdravotnictví. Tato konference byla například zcela financována řeckou vládou. Konference v Athénách 29.–31. října 2009 se účastnili nejen zástupci všech 27 zemí EU, ale i hosté z USA, Ruska, Gruzie, Švýcarska, Norska a Ukrajiny.

Konferenci zahájil prof. Panagiotis Behrakis (Řecká koalice proti tabáku), který uvedl, že Řecko má nejvyšší prevalenci kouření v EU – kouří 46 % mužů a 32 % žen nad 15 let. Bohužel, podle posledního Eurobarometru (duben 2009) vycházejí prakticky stejná čísla i pro Českou republiku. Řecko přijalo v roce 2008 zákon 3730/2008 zakazující kouření v uzavřených veřejných prostorách, který je v zásadě úspěšným, i když zatím připouští výjimky. Pokuta pro majitele restaurace je 1000 euro, při opakovaném porušení zákona až 20 000 euro nebo i odnětí licence. Podobné výjimky platí ve Španělsku, kde se prokazatelně neosvědčily a v nejbližší době se tam očekává naprostý zákaz kouření ve všech uzavřených veřejných prostorách bez výjimek.

Nově zvolený Evropský parlament považuje kontrolu tabáku za prioritu, jak informovala řecká komisařka Marietta Giannakou – uvidíme. Momentálně nemá jejich podporu ani návrh jednotných balení cigaret.

Rámcová úmluva o kontrole tabáku

Rámcová úmluva o kontrole tabáku (FCTC, Framework Convention on Tobacco Control) je první a zatím jediný právně závazný dokument WHO, který již ratifikovalo 167 zemí. V rámci zemí EU všichni s jedinou výjimkou: kromě České republiky! Obsahuje základní minimální standardy kontroly tabáku, kterým lze skutečně jen obtížně oponovat. Při WHO, ale samostatně, byl v roce 2007 ustaven Convention Secretariat.

Po ratifikaci danou zemí vstupuje FCTC v platnost za 90 dní a za 2 roky od data vstoupení v platnost musí země poslat první zprávu o implementaci FCTC. Další zprávy se odevzdávají po dalších vždy 3 letech. Frekvence a formát jsou dané dohodou, momentálně jsou připravené dotazníky pro 1. a 2. zprávu. Podklady jsou na www.who.int/fctc/reporting/reporting_instrument.

Kromě ENSP se na implementaci FCTC podílí i Framework Convention Alliance (FCA), sdružení stovek nevládních organizací. Snaží se doplňovat oficiální vládní zástupce ve FCTC. Také na národní úrovni by měly podporovat oficiální delegace na COP (Conference of Parties = konference těch, kdo FCTC ratifikovali a v jejichž zemi již vstoupila v platnost, což je 90 dnů po ratifikaci). Neměla by mezi nimi být bariéra a nevládní organizace jim mohou poskytnout především validní odborné informace a sloužit pro konzultace. Bohužel, České republiky se to netýká – země, které FCTC neratifikovaly, se jednání COP neúčastní.

Spolupráce s tabákovým průmyslem, konzultace při tvorbě legislativy

Naprostě nepřijatelná je jakákoli spolupráce politiků s tabákovým průmyslem. Kromě vyloučení jakéhokoli sponzorování např. politických stran či dokonce investic státu do tohoto průmyslu je to především vyloučení tohoto průmyslu z jakýchkoli jednání o kontrole tabáku: nejedná se o normální byznys. Neexistuje jiné spotřební zboží, které, pokud užíváno k účelu,

k němuž bylo vyrobeno (v případě cigaret ke kouření), zabije polovinu svých konzumentů, v České republice konkrétně o 15 let dříve, než kdyby nekouřili.

Zdravotní varování, jednotná balení

Balení cigaret musí být atraktivní pro kuřáky, aby se dobře prodávalo – proto také výrobci investují do image značky. Zdravotní varování s obrázkem na nejméně 50 % ploch má Belgie, Rumunsko, Velká Británie, v nejbližší době se objeví v Lotyšsku, Švýcarsku, Finsku a Dánsku. Je ostuda, že v České republice jsme dosud tato varování nepřijali – spadají pod vyhlášku Ministerstva zemědělství ČR, ale Ministerstvo zdravotnictví ČR by se mělo nepochybně angažovat. Taková vyhláška stát nic nestojí – natisknout varování musí výrobce.

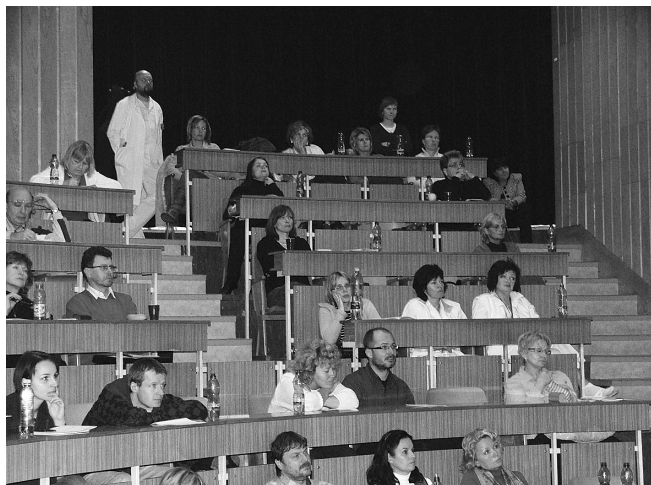
Momentálně ale EU uvažuje o tom, že toto stadium je zbytečné a cigarety by měly mít jednotné (plain) balení: bez barev, log a možnosti spojení s image, jen s natištěným názvem cigaret daným písmem v dané barvě a v dané velikosti, se zdravotním varováním a informacemi o vybraných toxických látkách. O významu varování svědčí i fakt, že tabákový průmysl EU za povinnost zdravotních varování s obrázkem žaloval (důvodem bylo ohrožení jejich byznysu), ale žalobu prohrál – cigarety opravdu nejsou normální spotřební zboží. S tím souvisí i další protesty výrobců cigaret v tom smyslu, že přijdou o registrované značky/loga, což je jistě pravda a je to účelem návrhu. Jednotná balení jsou prokazatelně méně atraktivní, zvyšují význam zdravotních varování a denormalizují tabákový průmysl. Tabákový průmysl se jich natolik bojí, že nyní začal podporovat samotná varování s obrázkem.

Pasivní kouření, nekuřácké veřejné prostory

Jeden celý den byl věnován pasivnímu kouření, respektive zákonům, které zajišťují nekuřácké prostředí. Dnes je jasné prokázáno, co jsme věděli již dříve – ale nyní jsou k dispozici epidemiologické důkazy, zejména sumarizované v monografiích IARC 11, 12 a 13 (ke stažení na webu IARC: www.iarc.fr), totiž že pasivní kouření poškozuje zdraví, způsobuje nemoci a předčasná úmrtí (nejméně 79 000 ročně v EU) a nekuřácké veřejné prostory nevedou k poklesu aktivit či zisku pohostinského průmyslu, ale k poklesu potřeby cigaret a počtu kuřáků a to hlavně mezi mladými – jsou významným preventivním opatřením. Významně se sníží znečištění uzavřených prostor. Ventilace nikdy neodstraní všechny látky z tabákového kouře. Metaanalýza 11 prací publikovaná v říjnu 2009 prokázala průměrný pokles akutních infarktů myokardu o 17 % po zavedení zákona. Protože nekuřácké veřejné prostory jsou dnes jasným standardem, který většina zemí EU již má, přijala anebo přijme v nejbližší době, diskuze byly například o zákazu kouření v autech. Bylo smutné prezentovat stav české legislativy – kromě neratifikované Rámcové úmluvy o kontrole tabáku je to absence nekuřáckých veřejných prostor.

MUDr. Eva Králíková, CSc.
Ústav hygieny a epidemiologie
a Centrum pro závislé na tabáku
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
Studničkova 7, 128 00 Praha 2
fax: +420 224 919 322
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

Olomoucký pracovní den ČSKB „Laboratorní vyšetření v péči o matku a dítě“ Olomouc, 5. listopadu 2009



Poslední ze série pěti letošních olomouckých pracovních dnů České společnosti klinické biochemie ČLS JEP se konal ve čtvrtek 5. listopadu 2009 v rotundě Dětské kliniky FN a LF UP Olomouc. Pod širokým názvem „Laboratorní vyšetření v péči o matku a dítě“ se tentokrát skrývalo několik témat, mezi nimiž počtem přednášek dominoval rozšířený novorozenecký screening dědičných metabolických poruch (DMP).

Na programu této celodenní konference bylo 12 sdělení rozdělených do tří bloků. Po zahájení nejdříve následovaly tři přednášky věnované screeningu vrozených vývojových vad (VVV) v 1. trimestru gravidity. Pracovnice Ústavu lékařské genetiky a fetální medicíny FN a LF UP Olomouc MUDr. Ishraq Dhaifalah, Ph.D. se v přehledném sdělení zmínila o historii screeningu chromozomálních vad v prvním a druhém trimestru a charakterizovala aktuální stav jeho provádění u nás i ve světě. Ve své přednášce využila vlastních bohatých zkušeností s prenatální diagnostikou VVV, uvedla kontakty na Fetal Medicine Foundation v Londýně (www.fetalmedicine.com) v čele s vůdčí vědeckou osobností této oblasti, prof. K. Nicolaidese, a seznámila přítomné s chystaným překladem textu doporučení pro screening VVV.

Paralelou a laboratorním doplňkem k této přednášce bylo sdělení RNDr. M. Švábové z OKBI FN Olomouc věnované analytické problematice screeningu VVV a dále metodickým, technickým i organizačním podmínkám jeho provádění a spolupráci s genetiky, jak se rozvíjely v uplynulých 10 letech ve FN Olomouc. Mezi zcela zásadní patřily informace o úspěšných výsledcích mezilaboratorních porovnávání (externí kontroly kvality), a to zejména těch, které byly dosaženy účastí v renomovaném mezinárodním systému kontroly kvality organizovaném ve Velké Británii (UK NEQAS).

Další lékařka Ústavu lékařské genetiky, MUDr. V. Curtisová, shrnula problematiku infekcí v graviditě. Ve své přednášce se věnovala nejčastějším virovým, bakteriálním a parazitárním infekcím, které přicházejí v úvahu v našich středoevropských podmínkách, ale nezapomněla ani na exotičtější infekce, kterými mohou trpět imigrantky, turistky nebo ženy navrátilivší se ze zahraničních misí.

Dvě navazující sdělení byla věnována toxoplazmóze.

V prvním z nich se MUDr. P. Prášil (Klinika infekčních nemocí FN a LFUK Hradec Králové) obsírně věnoval klinické problematice kongenitální toxoplazmózy. V úvodu uvedl historii jejího objevu a popsal postupné kroky v poznávání diagnostiky a léčby. Poté shrnul současný stav prevalence choroby ve světě i u nás. Podrobně se dále zabýval aktuálními diagnostickými metodami a zvláště srovnáním sérologických a molekulárně biologických metod *in vitro*. Na závěr svého sdělení prezentoval dvě ilustrativní kazuistiky.

Následovala přednáška RNDr. J. Tomkové, Ph.D., bývalé pracovnice OKBI FN Olomouc, zaměřená na polymerázovou řetězovou reakci (PCR) pro detekci *Toxoplasma gondii*. Po úvodu, v němž autorka rekapitulovala některé informace o etiopatogenezi choroby, popsal zevrubně všechny tři základní kroky při PCR, tj. izolaci DNA, její amplifikaci a detekci produktů, jak se provádějí v laboratoři molekulární biologie OKBI FN Olomouc. Na základě vlastních praktických zkušeností a ve shodě s předcházejícím řečníkem charakterizovala výhody a slabiny některých PCR metod.

O přínosu stanovení lidského choriového gonadotropinu (hCG) v těhotenské diagnostice referovala doc. ing. H. Fingerová, CSc. (Porodnicko-gynekologická klinika FN a LF UP Olomouc). Ve své prezentaci uvedla základní informace o struktuře a funkci hormonu, o jeho cirkulujících formách a o dynamice sérových hladin hCG v průběhu gravidity. Na základě vlastních výzkumných prací a rozsáhlých laboratorních zkušeností zmínila minulé i současné metody stanovení hCG a shrnula význam vyšetření hormonu pro gynekologii i onkologii.

Pracovní den potom pokračoval čtyřmi přednáškami o laboratorní a klinické diagnostice dědičných metabolických poruch. Přednášku RNDr. D. Friedeckého, Ph.D., a spol. o rozšířeném novorozeneckém screeningu DPM přednesl jeden ze spoluautorů doc. RNDr. T. Adam, Ph.D. Toto sdělení a podobně i všechny tři další reflektovaly skutečnost, že v září t.r. byl Věstníkem MZ ČR č. 6/2009 oficiálně v České republice zaveden rozšířený screening a byla ustanovena pracoviště odpovědná za provádění screeningu jednotlivých skupin DMP. Jedním z takových vysoce specializovaných center je Laboratoř dědičných metabolických poruch FN a LF UP v Olomouci, kde oba autoři pracují.

V tomto sdělení zazněly informace o metodice, způsobech organizace a praktickém provádění novorozeneckého screeningu včetně návaznosti na následnou péči. Autoři prezentovali své první zkušenosti s takto pojatým screeningem DPM a práci laboratoře dokumentovali na krátkém videozáznamu.

Přednášku Mgr. H. Krätschmerové o screeningu defektů druhé poloviny *de novo* syntézy purinů přednesl pro onemocnění autorky rovněž doc. T. Adam. Ve druhé části syntézy purinových nukleotidů se jedná o vzácný dědičný deficit enzymu adenylsukcinázy (ADSL) a o aminoimidazolkarboxamidribosylurii (AICAR-urii). V Laboratoři DMP byla vypracována spektrofotometrická metoda detekce příslušných metabolických produktů. Tato metoda byla validována a úspěšně odzkoušena na klinických vzorcích.

Třetí přednáška z bloku DMP byla věnována externí kontrole kvality a zejména externímu hodnocení odborné kompetence (diagnostic proficiency testing) při provádění screenin-

gu DMP. Laboratoř DMP se každoročně účastní několika takových kontrol na mezinárodní úrovni, zvláště těch, které organizuje European research network for evaluation and improvement of screening, diagnosis and treatment of inherited disorders of metabolism (ERNDIM) a Centers for disease control and prevention (CDC). Dr. D. Friedecký popsal jejich principy, způsoby provádění i systém hodnocení a uvedl výsledky vlastní úspěšné účasti v kontrolních cyklech z letošního roku.

Zajímavé kazuistiky z oblasti DPM prezentoval ve svém sdělení MUDr. V. Smolka, lékař JIP Dětské kliniky FN a LF UP Olomouc. První kazuistika a následující studie se týkaly případů psychomotorické retardace při deficitu vitamínu B₁₂, další pak deficitu cytochrom c oxidázy u kojence s jaterním selháním při léčbě valproátem.

Přednáška prim. MUDr. L. Kantora, Ph.D. (Neonatologické oddělení FN Olomouc) odpadla pro náhlé zaneprázdnění autora, jeho sdělení je však obsaženo na CD-ROM z tohoto pracovního dne. Je nazváno „Perinatální asfyxie – jaké máme možnosti detekce?“. V úvodu se v něm pojednává o incidenci a příčinách perinatální asfyxie a následuje zmínka o její patogenezi a kompenzačních mechanismech. Těžištěm sdělení je přehled diagnostických postupů, mezi nimiž významné místo zaujímají biochemická vyšetření, tj. stanovení acidobázických parametrů stanovovaných v krvi z kordocentézy, v kapilární krvi z hlavičky plodu a zejména v pupečnickové krvi po porodu.

Posledním příspěvkem pracovního dne bylo sdělení MUDr. V. Loykové (Diabetologické centrum II. interní kliniky FN a LF UP Olomouc) s názvem Diabetes mellitus a těhotenství. Autorka ve své prezentaci čerpala ze svých bohatých a dlouhodobých zkušeností získaných v ambulantní praxi. Po

úvodní klasifikaci diabetu těhotných se zabývala zásadami lékařské péče o postižené, a to jak v průběhu těhotenství, tak po porodu. V části o laboratorní diagnostice se podrobně věnovala indikacím, provádění a správné interpretaci výsledků stanovení glykémie, orálního glukózového tolerančního testu, glykovaného hemoglobinu, fruktosaminu a dalších biochemických vyšetření.

Olomoucké postgraduálně vzdělávací akce, jejichž počet se přiblížil třicítce, si v průběhu uplynulých šesti let získaly svébytné postavení v odborném životě komunity klinických biochemiků a pracovníků některých dalších klinických i laboratorních oborů, a to nejen v olomouckém regionu.

Posledního olomouckého pracovního dne v tomto roce se zúčastnilo přes 90 zájemců, převážně laboratorních pracovníků rozličného zaměření a z různých míst České republiky. Kromě řady aktuálních odborných informací a příjemných zážitků z profesionálně organizované konference si účastníci jako vždy odnesli CD-ROM s kopiemi přednesených sdělení a rovněž osvědčení o absolvování vzdělávací akce, která byla zařazena do registrů České lékařské komory, Komory vysokoškolsky vzdělaných odborných pracovníků ve zdravotnictví, České asociace sester a Profesní odborové unie zdravotnických pracovníků ČMS. Průměrná návštěvnost pěti pracovních dnů v roce 2009 činila 105 osob.

Plán a tematické zaměření olomouckých pracovních dnů pro rok 2010 je zveřejněno na www.cskb.cz v sekci Akce a na www.sekk.cz v sekci Edu.

doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc.

Oddělení klinické biochemie a imunogenetiky FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: petr.schneiderka@fnol.cz

10. dermatologické sympozium „Jak léčím já“

Ústí nad Labem, 17. října 2009

Vzdělávací akce byla pořádána v rámci celoživotního vzdělávání lékařů. Akce byla určena pro lékaře v oboru dermatologie, praktické lékaře, pediatry, další odborníky a zdravotní sestry v oboru dermatologie. Sympozium zahájil předseda České dermatovenerologické společnosti profesor MUDr. P. Arenberger, DrSc. (Praha).

MUDr. P. Sušický (oční lékař z Ústí nad Labem) upozornil na oční komplikace provázející kožní choroby – postižení očí u rosacey a atopické dermatitidy, u atopické dermatitidy možnost výskytu recidivujících konjunktivitid, keratokonusu a přední subkapsulární katarakty.

MUDr. M. Arenbergerová, PhD. (Praha) upozornila na nutnost odlišení benigních kožních projevů například seboroických veruk od premaligních a maligních kožních projevů – aktinických keratóz, bazocelulárního a spinocelulárního karcinomu. Aktinické keratózy patří mezi premaligní epidermální projevy vyskytující v místech solární

expozice. Konverze v maligní spinaliom je možná. Bazocelulární karcinom má široké spektrum biologických vlastností od lokálního perzistujícího projevu s menším stupněm destruktivity až po invazivní typ s výrazným stupněm destruktivity a dokonce s možností metastazování. Spinocelulární karcinom je nejčastější nádor po karcinomu bazocelulárním. Makroskopicky může nádor připomínat karcinom bazocelulární. Spinocelulární karcinom vzniká často na předem změněné kůži (UV záření), často na rozhraní kůže a sliznic. Metastázy jsou časté. Široké spektrum nádorů bylo perfektně dokumentované ikonograficky.

MUDr. M. Hašková (Ústí nad Labem) demonstrovala několik klinicky i histologicky zpracovaných kazuistik nemocných s kožními nádory (bazaliomy, spinaliomy, M. Bowen) – úspěšně léčených nechirurgickou metodou – lokální aplikací imiquimodu (Aldara). Autorka upozornila, že pro tuto léčbu nejsou vhodné hluboko prorůstající

nádory a nádory větších velikostí. MUDr. P. Kačer (chirurg z Ústí nad Labem) podpořil tento názor demonstrací obrovského bazaliomu prorůstající z kůže čela až do očníce, který nebyl vhodný pro konzervativní léčbu, ale byl úspěšně odstraněn chirurgicky.

Přednášku „Kožní příznaky idiopatických střevních zánětů“ přednesl profesor MUDr. J. Štork DrSc. (Praha). Profesionálně zpracovaná přednáška byla oceněna nejen dermatology, ale i lékaři jiných odborností, kteří se s kožními symptomy interních chorob mohou setkat.

Ve sdělení „Problematika syndromu diabetické nohy“ primářka MUDr. J. Táborská (Ústí nad Labem) upozornila, že v případech hlubších kožních defektů je nutné provést rentgenologické vyšetření k vyloučení možné komunikace kožního defektu s kostním skeletem. Osteomyelitida se vyskytuje relativně často.

Odborný „Kviz“ připravil profesor MUDr. K. Pizinger DrSc. (Plzeň). Pos-

luchači měli možnost rozhodnout o diagnóze onemocnění podle anamnestických, klinických a histologických nálezů. Kazuistiky byly perfektně zpracovány.

Profesor MUDr. P. Arenberger, DrSc. (Praha) ve své přednášce „Jak léčit atopickou dermatitidu“ upozornil na základní vlastnosti lokálních kortikosteroidů, na jejich silné protizánětlivé působení. Upozornil, že délku léčby lokálními kortikosteroidy u atopické dermatitidy determinuje klinický stav. Příliš dlouhá aplikace přináší riziko vedlejších účinků (atrofie kůže), příliš krátká doba aplikace zkracuje trvání remise a zvyšuje riziko recidivy. Celkové trvání léčby nelze definovat explicitně, rozhodující je pozvolné snižování dávky až po dosažení klinické remise. Alternativou lokálních kortikosteroidů jsou kalcineurinové inhibitory – takrolimus a pimecrolimus. Jedná se o lokální nesteroidní imunosupresiva. Na rozdíl od kortikosteroidů nedochází ani při jejich dlouhodobé aplikaci k atrofii kůže. Profesor Arenberger vysvětlil princip moderní „proaktivní léčby“ spočívající v postupném přechodu aplikace účinných preparátů typu kalcineurinových inhibitorů na emolienca zabraňujících u nemocných s atopickou dermatitidou transepidermálním ztrátám vody.

MUDr. J. Richter, CSc. (Ústí nad Labem) vysvětlil „hygienickou hypotézu“ jako jednu z příčin atopické dermatitidy. Zvyšující se prevalence alergických chorob, nejen atopické dermatitidy, způsobuje snižující se expozice mikrobiální zátěže v raném věku, která je následkem zvýšení hygienického stan-

dardu se symboly západní civilizace. V zásadě platí, že obraz atopie je výsledkem interakce mezi genetickou zátěží a vlivem životního prostředí.

MUDr. S. Polášková (Praha) demonstrovala případ dítěte s diagnózou – lupus neonatorum. Onemocnění bylo způsobeno transplacentárním přenosem autoprotilátek z matky na dítě. U dítěte byly typické kožní příznaky. Matka v době těhotenství neměla příznaky systémového lupus erythematosus.

Trendem poslední doby se stává technologie frakcionované (frakční) fototerapie. Princip této léčby spočívá v rozdělení Laserova paprsku na množství drobných mikropaprsků, které působí cíleně na určité části kůže s vynecháním drobných částí mezi paprsky. Termální poškození zasahuje od epidermis do horní poloviny dermis. Laserový paprsek zvyšuje syntézu dermálního kolagenu. Mezi indikace frakční fototerapie patří drobné vrásky i hlubší vrásky, kde lze na rozdíl od drobných vrásek očekávat pouze zlepšení. Mezi další indikace patří pigmentové změny, angiektázie (MUDr. I. Žampachová, Pardubice).

V „Novinkách a receptech“ jsem doporučila vyzkoušet jednu z moderních metod při léčení atopické dermatitidy s použitím „bandáží“ suchých, vlhkých, léčebných. Masti a krémy jsou kryty mulem vlhkým, potom suchým a fixovaným hadicovým, elastickým, transparentním obvazem (coverflex). Bandáže výrazně zmenšují svědění, zabraňují škrábání, umocňují působení léků.

„Vtiligo“ – mezi léčebnými metodami zaujímá stále téměř ústřední pozici

úzkopásmové UVB (311–313 nm). UVB lze kombinovat s lokálními kortikosteroidy, deriváty vitamínu D, s inhibitory lipidové peroxidázy (pseudokatalázy). L-fenylalanin a extrakty z rostliny *Polypodium leucotomos* (Jižní Amerika) a černého pepře (východní pobřeží Indie) patří mezi novinky publikované v zahraničí. V České republice se dosud tyto látky nepoužívají, nejsou známy také jejich vedlejší negativní působení (H. Duchková).

Maligní melanom – léčba interferony je v některých dobře diagnostikovaných případech úspěšná, má však řadu vedlejších reakcí. O těchto reakcích referovala primářka MUDr. D. Frydrychová (Liberec).

Kazuistiku pacienta s Wellsovým syndromem demonstroval MUDr. E. Hrnčíř (Ústí nad Labem). Wellsův syndrom je vzácná kožní choroba v kategorii prognosticky příznivých eozinofilních syndromů. Kazuistika byla precizně dokumentovaná laboratorně a histologicky.

Dvojí interpretaci podobných chorob různých etiologií vtipně a s přehledem koordinoval doc. MUDr. K. Ettler, CSc. (Hradec Králové). Spolupracoval MUDr. A. Moróc a MUDr. M. Hašková (Ústí nad Labem). Základním tématem pro srovnání byla syfilis všech stadií. Velmi obtížné bylo najít podobné kožní, slizniční a kostní změny. Tento úkol zvládl doc. K. Ettler výborně.

MUDr. Hana Duchková, DrSc.
Kožní sanatorium spol. s r.o.
Velká Hradební 47,

400 01 Ústí nad Labem
e-mail: duchkova@koznisanatorium.cz

VÝZVA REDAKCE

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

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

Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

Osobní zprávy

ZEMŘEL PROFESOR
MUDr. VILÉM GANZ

Profesor Vilém Ganz, jehož devadesáté narozeniny jsme připomněli ve 3. čísle *Cor et Vasa* 51 (březen 2009), zemřel v úterý 10. listopadu 2009, jak oznámily 12. listopadu Los Angeles Times a o den později další přední americké listy. Pod titulem *DR. WILLIAM GANZ, 1919–2009, CARDIOLOGIST CO-INVENTED FLEXIBLE BALLOON CATHETER* shrnuje autor nekrologu ve zmíněném listu stručně Ganzův životopis a v hlavních rysech i jeho dílo.

Vilém (William) Ganz se narodil 7. ledna 1919 v Košicích. Zde také vystudoval gymnázium a po maturitě roku 1937 odjel do Prahy a zapsal se na Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy. Po uzavření vysokých škol roku 1939 se vrátil do Košic, takže neušel internaci v pracovním táboře v Maďarsku. Když roku 1944 Maďarsko obsadili Němci, Ganz zmizel do podzemí v Budapešti, aby unikl deportaci do koncentračního tábora v Osvětimi, odkud by se sotva byl vrátil.

Válku přežil, hned v červnu 1945 přijel zpět do Prahy a během dvou let medicínu dostudoval. V červnu 1947 promoval *SUMMA CUM LAUDE* a začal pracovat jako sekundář na interním oddělení prof. Kl. Webera na Bulovce. Tam působil až do roku 1951, kdy se prof. Weber stal ředitelem nově otevřeného Ústavu pro choroby oběhu krevního (ÚCHOK) a na pracoviště vzal svého sekundáře s sebou.

V ÚCHOKU se dr. Ganz věnoval studiu koronárního oběhu, a to nejdříve u psů. Ke konci padesátých let vyvinul s dr. Arnoštem Froňkem metodu měření cévního průtoku na bázi termodiluce a v roce 1959 o tom publikovali první zprávu v časopisu *Česká fyziologie*; o rok později ji prezentovali na Evropském kardiologickém kongresu v Římě. Termistor byl umístěn blízko hrotu katétru, takže jej bylo možno přesně v cévě lokalizovat. Metoda pochopitelně vzbudila velký zájem i v cizině a její autoři byli zváni do zahraničí, aby o svých úspěších referovali, což nebylo v tehdejší době zcela jednoduché, jak mi Vilém Ganz vypravoval a jak jsme se o tom zmínili ve shora uvedeném článku.

Přes velmi příznivé pracovní podmínky a uznání, kterého se koronární skupině a jejím výsledkům dostávalo doma i za hranicemi, rozhodli se Ganzovi pro emigraci. Odešli v červenci 1966 přes Vídeň a 24. října přistáli v USA. Dr. Ganz měl již odborné kontakty v Kalifornii a po krátkém vyjednávání

získal místo v Los Angeles na kardiologickém oddělení v Cedars-Sinai Medical Center, které vedl H. J. C. („Jeremy“) Swan. Tak se setkali dva kardiologové stejného zaměření a zájmů: dr. Swan se rovněž zajímal o měření cévního průtoku a o proble-



matice diluční metody byl dobře informován. Když se mu přišel dr. Ganz představit, rozhodl se dr. Swan využít volný grant, který měl právě k dispozici, na další výzkum cévního průtoku Ganzovou metodou. Vyvinuli pak nový katétr, o jehož použití publikovali společnou práci. Swanův-Ganzův katétr má na špičce balonek, který se po zavedení do jugulární žíly dostane proudem krve do pravého srdce a do plicnice, aniž je přitom nutné použít kontroly rentgenem – v angličtině se tato metoda nazývá *FLOW-DIRECTED BALLOON-TIPPED CATHETER*.

Už v době probíhajícího výzkumu v Cedars-Sinai Medical Center, které je součástí Kalifornské univerzity v Los Angeles (U. C. L. A), byl dr. Ganz na této univerzitě jmenován od roku 1968 mimořádným a od roku 1972 řádným profesorem. Přesto se i nadále spíše než pedagogické činnosti věnoval především výzkumu zaměřenému na koronární oběh. V jeho koncepci to byl cílený, racionálně plánovaný individuální výzkum, bez začlenění do velkých klinických studií. Ganzovy hlavní publikované práce se týkají koronárních stenóz a jejich dilatace a následků, koronárního spazmu a jeho farmakologického ovlivnění. Průkopnické jsou jeho práce o vlivu nitroglycerinu, podaného intrakoronárně, dále studie týkající se trombolýzy a stavu myokardu po akutním infarktu.

Když prof. Ganz v roce 1980 referoval na kongresu American Heart Association o výsledcích své metody koronární trombolýzy u pacientů s akutním

infarktem myokardu, byl přednáškový sál pro tři tisíce posluchačů již před začátkem přednášky zaplněn do posledního místa, a tak zbytek posluchačů stál před obrazovkami na chodbě, aby také „byli při tom“. Již několik let před první Grüntzigovou koronární dilatací dokázal V. Ganz reperfundovat 88 % totálně nebo subtotálně uzavřených koronárních tepen. K novému uzávěru docházelo v 5 % v důsledku inadékvatní antikoagulace. Ganz si byl dobře vědom, jak je důležité zkrátit časový interval mezi počátkem retrosternální bolesti a intervencí. Snažil se proto vylepšit neuspokojivou situaci, a to jak informováním veřejnosti, tak organizačními opatřeními. V Los Angeles se říkalo: „*GOT CHEST PAIN? WASTE NO TIME, CALL WILLY GANZ!*“

Profesor Ganz zůstal Cedar-Sinai věrný až do konce své aktivní činnosti v roce 1985. Za své zásluhy o kardiologii byl odměněn v roce 1992 cenou „Distinguished Scientist Award“ Americké College of Cardiology.

Po penzionování v roce 1985 zůstal v kontaktu s univerzitou a přednášel na sjezdech a kongresech. V roce 1996 přednesl významný referát v Jeruzalémě a v roce 2002 přednášel jako host na kardiologické konferenci v Brně.

Rovněž dva Ganzovi synové jsou lékaři. Tomáš se specializoval na pneumologii a je profesorem na Kalifornské univerzitě, Petr se vyškolil u profesora E. Braunwalda a je profesorem interní medicíny na Harvardově univerzitě v Bostonu. Taková koncentrace lékařského vědění v rodině byla pro prof. Ganze velkým zadostiučiněním a radostí a on sám se pro to těšil veliké vážnosti svých kolegů a spolupracovníků. A všichni, kdo mu byli blízko, budou vzpomínat na jeho ochotu poradit a pomoci, na jeho úsměv a vřelý přátelský vztah při osobních setkáních. Bylo jich mnoho. Vilém Ganz pobýval se svou paní Magdou na většině mezinárodních kardiologických sjezdů, vídali jsme se v Evropě i na Dálném východě. Vždy si našel čas na posezení a výměnu novinek – alespoň při kávě s něčím sladkým. I to patřilo ke sjezdům a bylo to často (i pro další práci) důležitější než většina referátů. Doktor Ganz čerpal vědomosti ze svých pokusů a výsledků vyšetření pacientů, nikoli z multicentrických studií a metaanalýz.

Je nás mnoho, kteří ještě na dr. Viléma Ganze – „Vildu“ – vzpomínáme.

S vděčností a úctou

MUDr. Pavel Jerie
CH 4153 Reinach/BL 1,
Leymenstrasse 49, Švýcarsko
fax: +0041 617 110 443

Zprávy

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v lednu, únoru a v březnu 2010 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.

Začátek vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 25. LEDNA 2010

Přednáškový večer Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

Klausův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

1. A. Pařízek: Úvod (5 min)
 2. Z. Hájek: Diagnostika předčasného porodu (10 min)
 3. M. Koucký: Infekce – nejčastější příčina předčasného porodu? (10 min)
 4. A. Pařízek: Tokolyza (10 min)
 5. B. Ošťádal: Vliv betamimetik na matku a myokard v časně fázi ontogenetického vývoje (10 min)
 6. V. Sebroň: Tokolická terapie a plod/hovorozenec (10 min)
- Diskuze

DNE 1. ÚNORA 2010

Přednáškový večer 1. chirurgické kliniky 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Zdeněk Krška, CSc.

Kukulův večer**Pokročilá interdisciplinární spolupráce**

Koordinátor: prof. MUDr. Zdeněk Krška, CSc.

1. Z. Krška: Úvod – Interdisciplinární spolupráce u pokročilých stavů (10 min)
 2. J. Sváb: ISZ – limity konzervativní léčby (10 min)
 3. K. Kudrna, P. Kríž: Příprava warfarinovaných nemocných k akutní osteosyntéze stehenní kosti (10 min)
 4. O. Paul: Kivácení do GIT (10 min)
 5. D. Schmidt: Interdisciplinární výkony na trávicím traktu (10 min)
 6. J. Ulych: Akutní pankreatitida (10 min)
 7. M. Sedlář, M. Rehák: Bodné poranění srdce (10 min)
 8. Z. Krška, S. Čermák, S. Trča: Generalizované gynekologické tumory (10 min)
- Diskuze

DNE 8. ÚNORA 2010

Přednáškový večer III. interní kliniky 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Charvátův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

1. Š. Svačina: Úvod – výskyt obezity a nové možnosti léčby (10 min)
 2. M. Haluzík: Novinky v endokrinní funkci tukové tkáně. (15 min)
 3. Sucharda P.: Metabolická chirurgie - krok za hranice obezity? (10 min)
 4. Slabá Š.: Psychoterapie obezity (10 min)
 5. Matoulek M.: Fyzická aktivita v léčbě obezity v praxi (15 min)
- Diskuze

DNE 15. ÚNORA 2010

Slavnostní přednáškový večer Spolku lékařů českých v Praze
Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

**Maydlova přednáška
Hirschsprungova choroba**

Přednášející: prof. MUDr. Richard Škába, CSc.

DNE 22. ÚNORA 2010

Přednáškový večer 1. interní kliniky 3. LF UK a FNKV
Přednosta: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Jonášův večer

Koordinátor: MUDr. Jiří Žabka, CSc.

1. J. Žabka: Úvod (5 min)
 2. M. Havrda, J. Žabka, I. Rychlík, Z. Vernerová: Nefropatie ve vyšším věku (analýza bioptických nálezů u starších pacientů na našem pracovišti) (10 min)
 3. J. Žabka, M. Havrda, M. Mokrejšová, K. Krátká, O. Remeš: Fokálně segmentální glomerulosklerosa – klinický přístup (10 min)
 4. K. Krátká, M. Havrda, O. Remeš, F. Málek: Příčiny úmrtí u nemocných s kardiorenálním syndromem (10 min)
 5. O. Remeš, K. Nehézová, J. Vránová, M. Havrda, J. Žabka, I. Rychlík: Srovnání tří sonografických metod k vyšetření stavu intravaskulární hydratace (kolapsibilní index a „flat ratio“ dolní duté žíly, měření průměru jaterních žil) u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) (10 min)
 6. M. Mokrejšová: Renální osteodystrofie – vyváží benefit náklady? (10 min)
 7. M. Havrda, K. Krátká, J. Vránová: Vliv nefrotických farmak na reziduální diurézu u nemocných léčených peritoneální dialýzou (10 min)
- Diskuze

DNE 1. BŘEZNA 2010

Přednáškový večer Kliniky anesteziologie a resuscitace 2. LF UK a FN Motol
Přednosta: prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc.

Koordinátor: MUDr. Jiří Bureš

1. K. Cvachovec: Úvod (5 min)
 2. O. Gabriel: Paralelní a fontánovská cirkulace – klinické využití patofyziologických principů u vad s funkčně společnou komorou (15 min)
 3. V. Míxa: Kombinovaná anestezie u dětí (15 min)
 4. P. Pavlíček: Hemolyticko-uremický syndrom v dětském resuscitační péči (15 min)
 5. V. Bicek: Transplantace plic ve FN Motol (15 min)
 6. M. Pelichovská: Akutní pankreatitida v resuscitační péči (15 min)
- Diskuze

DNE 8. BŘEZNA 2010

Přednáškový večer Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN
Přednosta: doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

Seklův večer**Prenatální genetická péče**

Koordinátor: doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

1. M. Kohoutová: Úvod (5 min)
 2. A. Baxová: Možnosti a limity prenatální diagnostiky skeletálních dysplázií (15 min)
 3. K. Veselá: Léky v graviditě (15 min)
 4. R. Mihalová: Zajímavosti a úskalí cytogenetického vyšetření u plodu (15 min)
 5. P. Lněnička: Rychlá diagnostika chromosomálních aneuploidií z pohledu molekulárního genetika (15 min)
- Diskuze

DNE 15. BŘEZNA 2010

Přednáškový večer II. interní kliniky 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Peňnářův večer**Kazuistická sdělení**

Koordinátor: prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

1. A. Linhart: Úvod (5 min)
 2. S. Magage, M. Pšenička, E. Kejšová, M. Smola: Neadekvátní výboje implantabilního kardioverteru – defibrilátoru (15 min)
 3. J. C. Lubanda, P. Vařejka, P. Procházka, S. Heller, M. Chochola: Ruptura pseudoaneuryzmatu descendentní aorty po operaci koarktace aorty (15 min)
 4. P. Procházka, S. Heller, M. Chochola, L. Skalická, J. C. Lubanda, P. Vařejka: Arteriovenózní píštěl – intervenční léčba (15 min)
 5. S. Heller, M. Chochola, L. Skalická, J. C. Lubanda, P. Procházka, P. Vařejka: Perkutánní léčba akutních tepenných uzávěrů (15 min)
- Diskuze

DNE 22. BŘEZNA 2010

Přednáškový večer Centra diabetologie IKEM Praha
Přednosta: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Syllabův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

1. T. Pelikánová: Úvod (5 min)
 2. T. Pelikánová: Nová farmaka v léčbě hyperglykémie, algoritmus léčby diabetu 2. typu (15 min)
 3. R. Kožnarová: Nové technologie v diabetologii (15 min)
 4. F. Sauděk: Pokroky v transplantační léčbě diabetu (15 min)
 5. A. Jirkovská, M. Dubský, R. Bém: Léčba ischemie kmenovými buňkami u syndromu diabetické nohy (15 min)
- Diskuze

DNE 29. BŘEZNA 2010

Přednáškový večer Kliniky dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol
Přednosta: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

Kafkův večer**Dětská chirurgie**

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

1. J. Šnajdauf: Úvod (5 min)
 2. M. Rygl: Dlouhodobé výsledky po operaci brániční kýly (10 min)
 3. P. Kuklová: Duodenum šetřící resekce hlavy pankreatu u dětí (10 min)
 4. L. Kavalcová: Sakrokokyceální teratomy u dětí (10 min)
 5. J. Trachta: Rozštěpové vady močového měchýře (10 min)
 6. M. Pýchová: Plicní sekvence (10 min)
- Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda

Praktická pomůcka pro ty, kdo překonávají návykový problém

Tento materiál lze použít více způsoby. Zejména je možné se takto připravit na zvládnutí náročnější situace nebo prozkoumat minulou recidivu a „opravit“ ve fantazii chyby, k nimž došlo.

Co jsou to spouštěče, jejich rozdělení

Spouštěče jsou podněty, vyvolávající bažení nebo zhoršující sebeovládání. Zjednodušeně je lze rozdělit na **1. zevní** (např. rizikové prostředí nebo lidé) a **2. vnitřní** (např. únava, ale pro někoho i radost). Jiné rozdělení spouštěčů je na:

1. zcela odvrátitelné. Těm je možné a správné se úplně vyhnout (např. herně či hospodě).

2. neodvrátitelné a částečně odvrátitelné. Je např. možné se vyhýbat rizikové společnosti, ale náhodné setkání s bývalým rizikovým známým nelze zcela vyloučit. Většinou se ale dá na neodvrátitelné spouštěče předem připravit. Můžete si dopředu vybrat postup, který bude nejučinnější a nejvhodnější. Kombinováním více postupů je možné a vysoce účinné.

Přiřazení způsobu zvládnutí k neodvrátitelnému nebo částečně odvrátitelnému spouštěči

Písmena odpovídají skupinám způsobů, jak spouštěč zvládnout:

A. práce s motivací B. pomoc druhých C. ovlivnit působení okolí, sociální dovednosti, kontakt s realitou D. odpo-

činek, relaxace E. sebeovlivnění, smích, spiritualita F. využívání tělesných změn G. individuální postupy.

1. Stručně popište neodvrátitelný nebo částečně odvrátitelný spouštěč:

2. Vyberte vhodné postupy k jeho zvládnutí a označte je symbolem X. K nejlepšímu ještě přidejte vykřičník (X!)

Literatura:

Nešpor K. Zůstat střízlivý. Brno: Host 2006; 238.

Rukopis je volně na:

www.drne.spor.eu. Tam jsou zdarma i další svépomocné příručky.

K. Nešpor

Skupina	Postup	Označte
A	Připomenout si minulé negativní zkušenosti s návykovým chováním.	
	Uvědomit si zdravotní, vztahová a pracovní rizika návykového chování.	
	Uvědomit si výhody abstinence v různých oblastech života.	
	Použít semafor.	
B	Využití symbolu, kartičky kamarád, abstinentské bankovky atd.	
	Požádat někoho v rizikové situaci o společnost.	
	Někomu se svěřit osobně nebo telefonicky (příbuzný, zdravě žijící přítel, terapeut).	
C	Často pomáhá i rozhovor na nějaké neutrální a nedůležité téma.	
	Představit si, jak by se zachoval můj vzor, co by mi poradila skupina, terapeut apod.	
	Rychle opustit rizikové prostředí a vyhledat bezpečné.	
D	Použít některou z dovedností odmítání.	
	Odvedení pozornosti, soustředění na aktuální záležitosti.	
	Předem si nacvičit zvládnutí situace.	
E	Odpočinek, spánek.	
	Úplná nebo částečná relaxace (např. uvolnit ruku).	
	Klidné a hluboké dýchání do břicha, případně navíc poslat s výdechem bažení pryč.	
	Rozlišovat rozdíl mezi bažením a vlastním svobodným rozhodnutím.	
	Uvědomit si bažení, i když je slabé a maskované.	
	Udělat opak toho, k čemu člověka nutí bažení.	
	Pozorovat myšlenky a nereagovat na ně.	
Zastavit rizikové myšlenky (stop technika).		
F	Odložit rozhodnutí na dobu, až bažení zmizí.	
	Přemýšlet o příčinách bažení a jeho souvislostech.	
	Využití autosugestivní formule (např. „žiji zdravě“).	
	Smích, humor, nadhled.	
	Duchovnost (modlitba, mantra, meditace, rituál atd.).	
G	Tělesné cvičení, chůze nebo tělesná práce.	
	Vypít větší množství nealkoholického nápoje (vhodné zvláště pro závislé na alkoholu).	
	Sex, dotek nebo fyzická blízkost.	
G	Sprcha, koupel, masáž, sauna.	
	Dále můžete připojit své vlastní postupy, např. hudba, zpěv, vhodná četba, zvířata (psi, kočky, rybičky atd.), kutilství, příroda, kreslení...	

Kniha

Janečková H., Hnilicová H.
ÚVOD DO VEŘEJNÉHO
ZDRAVOTNICTVÍ

Praha: Portál 2009; 294 s. ISBN 978-80-7367-592-9.

Nakladatelství Portál vydalo v létě letošního roku zajímavou publikaci nazvanou Úvod do veřejného zdravotnictví. Přes svůj skromný název jde o publikaci zaplňující určitou mezeru v odborné literatuře, která může oslovit nejen odborníky či studenty tohoto oboru, ale i ostatní lékaře, stejně jako široký okruh všech, kteří se o problematiku zdravotnictví zajímají. Autorky pracují dlouhá léta ve zdravotnictví, kde se věnují především pedagogické a výzkumné činnosti, a velmi úspěšně zúročily své znalosti a zkušenosti. Ve své publikaci se snaží se zachytit nejdůležitější úseky a aspekty tohoto širokého oboru.

Práce je rozdělena do 12 kapitol (Veřejné zdravotnictví jako multidisciplinární obor, Metodologie výzkumu a zdroje informací ve veřejném zdravotnictví, Zdravotní stav obyvatelstva a jeho vývoj, Determinanty zdraví, Zdravotnictví jako společenský systém, Zdravotnictví ČR, Kvalita a bezpečnost zdravotní péče, Zdravotnická povolání a profesní organizace, Role pacienta a patientských organizací, Podpora zdraví a prevence, Sociální nerovnosti ve zdraví a problematika ekvity, Současnost a budoucnost veřejného zdravotnictví v ČR).

V první kapitole je definován obor veřejné zdravotnictví a je zaměřena pozornost na historii oboru i proměny jeho názvu, resp. terminologie v této souvislosti užívané. Autorky se neomezují – jako v celé publikaci – na naši republiku, ale stručně si všímají

i situace ve světě. Samozřejmě podrobnější výklad je právem věnován vývoji oboru na našem území. Čtenáři se zde seznámí s vůdčími myšlenkami i mnoha jmény významných pracovníků oboru, a to z doby vzdálenější i současné. Snaha o objektivní pohled při hodnocení úspěchů i neúspěchů oboru je velmi sympatická a přínosná. Druhá kapitola je poměrně stručná, soustřeďuje se na význam epidemiologie, informatiky, sociologie a demografie pro obor. Podrobnější je kapitola o zdravotním stavu obyvatelstva a jeho vývoji, samozřejmě i zde je nutno vzhledem k rozsahu publikace se omezit jen na nejvýznamnější fakta a trendy. V kapitole o různých faktorech, ovlivňujících zdraví (determinanty zdraví) se může čtenář zamyslet také nad pojmem „kvalita života“ i nad možnostmi jejího měření. Čtvrtá kapitola o vývoji, hodnocení a variabilitě zdravotnických systémů ve světě upozorňuje i na vztah politických a ekonomických priorit a zájmů ke zdravotnickým systémům i jejich reformám. Velmi obsáhlá a důležitá je jistě kapitola o zdravotnictví v České republice. Nalezneme zde některé vybrané otázky zdravotního stavu obyvatelstva, platné zásady týkající se organizace zdravotnictví, způsobu financování, systému zdravotního pojištění, rozebírána je struktura zdravotnických zařízení, poskytování zdravotní péče, její druhy, zásady platné pro její poskytování. Přínosná je též glosa o české reformě z let 2007–2008. Autorky se nevyhýbají ani diskutovaným problémům regulačních poplatků. Tato kapitola je jistě v současné době velmi významným pramenem informací pro čtenáře, i když jde občas možná až příliš do podrobností a platnost současných opatření zde citovaných může být limitována. Kva-

litě a bezpečnosti zdravotní péče je věnována další kapitola, kde jsou srozumitelně vysvětleny instituty jako licence, standardy, registrace, akreditace. Autorky si plně uvědomují úskalí hodnocení kvality zdravotní péče, přesto vyzdvihují její význam. Jednoznačně lze akceptovat důraz na chápání charakteru „guidelines“ jakožto doporučení. V navazujících kapitolách se může čtenář spolu s autorkami zamyslet nad rolí lékaře, sestry, i dalších odborných pracovníků (poměrně stručně jsou zde vysvětleny otázky způsobilosti k výkonu zdravotnických povolání podle platných zákonů i postavení a role profesních organizací), stejně jako nad rolí pacienta a patientských organizací i nad problematikou sociální nerovnosti ve zdraví. Závěrečná kapitola kriticky hodnotí současný stav oboru (redukce institucionální základny, zrušení oboru jakožto specializačního lékařského oboru) a staví jej do protikladu k jiným vyspělým zemím. Přitom je obecně uznávána potřeba využívat poznatků oboru při tvorbě a realizaci zdravotní politiky, při rozhodování poslanců, vlády, státní správy a dalších. Autorky vyslovují naději, že i tento obor naváže na svoji bohatou tradici a stejně jako v jiných zemích najde i u nás své významné uplatnění.

Závěrem lze konstatovat, že v hodnocené publikaci se v podstatě povedlo uchopit obor v jeho celistvosti a šíři, prezentovat nejen teoretická východiska oboru, ale i současný stav zdravotnictví v České republice. Tato práce s bohatými odkazy na literaturu i webových stránek je jednoznačným přínosem pro odbornou, popř. i širší veřejnost.

JUDr. Jitka Stolínová, CSc.
Praha

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

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, barevné strany 2000 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si autor článku přeje uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod. zašle na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko CLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, k rukám Marcely Havlíkové (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz) písemnou objednávku k publikaci práce, kterou je možné stáhnout z www.cls.cz – adresa: http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka_publicace.doc. Částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez objednávky budou sice redakci posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak NTS objednávkou neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtána.

Na stejné [www stránce](http://www.cls.cz) (adresa [adresa http://www.cls.cz/dokumenty/prohlaseeni_autoru.doc](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlaseeni_autoru.doc)) naleznou autoři i **prohlášení autorů**, které podepsané všemi zúčastněnými autory zašlou na výše uvedenou adresu NTS. Prohlášení autorů je třeba poslat ke každému odbornému příspěvku do časopisu.

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, abstrakta, 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(1): 31.

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze **příspěvek, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu**. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí. Rukopisy zasílejte pouze v elektronické formě. Soubory větší než 5 Mb posílejte na adresu vedoucího redakce (viz níže) na elektronickém nosiči. Text v elektronické podobě graficky neupravujte! Kromě emailové adresy korespondujícího autora uvádějte také telefonní číslo.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. **Korektury vracejte obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce**. Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international d'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**. Na závěr příspěvku uveďte seznam zkratek s jejich vysvětlivkami v abecedním pořadí.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. **Odkaz na 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**. 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). **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Odkaz na číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu.**

V průvodním dopisu při zasílání rukopisu vedoucímu redaktorovi je nutné přesně uvést, **kteřé obrázky mají být barevné**, a na výše uvedenou adresu NTS zaslat **písemný souhlas s platbou. Barevné strany bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, autoři hradí z vlastních zdrojů** (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnícké nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. 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 (thesaurus 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 uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu**. V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1). Vyhybejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. **Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.**

Příklady citací monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci (2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4), na internetu (5):

1. Dominik J, Žáček P. Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiochirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.
2. Jiskra J. Autoimunitní polyorganové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soudobé endokrinologie, štítná žláza. Praha: Galén 2006;227–237.
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;5–15.
4. Goetz P, et al. Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008;147: 159–161.
5. Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

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 zašlete NTS spolu s prohlášením autorů (viz výše).

ETICKÉ ASPEKTY

Je-li referováno o pokusech na lidech, přiložte čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místní etickou komisí. **Zasadně neuvádějte na ilustrativní 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.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

AKTUÁLNÍ TÉMA, PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK, FARMAKOTERAPIE, KAZUISTIKA, SPECIÁLNÍ SĎELENÍ

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Souhrn: 1 @ česky, 1 @ anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura.

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

PŮVODNÍ PRÁCE, VYŠETŘOVACÍ METODY

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Strukturovaný abstrakt: 1 @ česky, 1 @ anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

Vychodisko: 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 zkratek – literatura.

Adresa pro korespondenci: 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 proběhnutí recenzním řízením a případných 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; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Vlastní text

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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

Redakce nepřijme práce: které neodpovídají uvedeným požadavkům; které byly nepříznivě posouzeny recenzenty; jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala; není-li v záměru redakce a posláni časopisu danou problematiku publikovat; pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu vedoucího redaktora:

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

V roce 1962 obdrželi Nobelovu cenu za fyziologii či medicínu tři badatelé na poli stavby molekuly nukleových kyselin – Francis Crick z Cambridge v Anglii, James Watson z Cambridge v USA a Londýňan z Nového Zélandu Maurice Wilkins.

FRANCIS HARRY
COMPTON CRICK

(1916–2004)

Francis Crick se narodil 8. června 1916 ve Weston Favell na okraji stře-doanglického obuvnického střediska Northamptonu jako starší syn Harryho Comptona Cricka, řídicího továrny na boty založenou Francisovým dědem, amatérským přírodopyskem Walterem Drawbridgem Crickem. Francisova matka Annie Elizabeth, rozená Wilkinsová, byla učitelkou, jeho mladší bratr Anthony F. Crick se stal lékařem na Novém Zélandu. Francis, od dětství zaujatý přírodovědou, prováděl chemické pokusy již na střední škole v Northamptonu, odtud však po zisku stipendia přešel v roce 1930 na soukromou chlapeckou školu v londýnském Mill Hillu a celá rodina, jejíž ševcovský podnik v Northamptonu zkrachoval, se přestěhovala do severního Londýna.

Na tamní University College vystudoval Francis fyziku, v roce 1937 dosáhl titulu bakaláře a pokračoval studiem vazkosti vody při vysokých teplotách, než na počátku války spadla na jeho laboratoř německá bomba. Jeho profesor Edward Neville da Costa Andrade byl povolán k práci pro ministerstvo zásobování armády a Crick sám k práci na vývoji magnetických a akustických min ve výzkumné laboratoři britské Admirality, kde přispěl k účinné odpovědi na úspěchy německých minolovek. Na počátku roku 1940 se oženil s Ruth Doreen Doddovou (1913), která 25. listopadu 1940 při náletu na Londýn porodila syna Michaela. Manželství však v roce 1947 skončilo rozvodem a tehdy Crick opustil i Admirality. Přečetl totiž knihu Erwina Schrödingera „What Is Life?“ a pochopil, že se chce vrátit k základnímu výzkumu a stojí před volbou mezi molekulární biologii a zkoumáním vědomí.

Usoudil, že dosavadním vzděláním je lépe vybaven pro první z nich, v roce 1947 zažádal o stipendium britské Rady pro lékařský výzkum a podporován laureátem Nobelovy ceny Sirem Archibaldem Hillem uspěl. U Arthura Hughese v cambridgeské Strangewaysově výzkumné laboratoři využil stipendia i rodinné finanční podpory ke dvouleté-

mu studiu fyzikálních vlastností cytoplazmy fibroblastů ve tkáňových kulturách. Nastoupil s povrchními znalostmi biologie i chemie, ale usilovně se učil, aby podobně jako jiní fyzikové (Delbrück, Szilárd, Wilkins, Benzer) mohl uplatňovat fyzikální přístupy ve vědě opřené mnohem méně o teorii a matematiku a mnohem více o experiment.

V roce 1949 uzavřel sňatek s výtvarnicí Odile Speedovou (1920–2007), kterou znal z Admirality jako překladatelku zachycených německých zpráv, a ze Strangewaysovy laboratoře přešel do Oddělení studia molekulární struktury biologických systémů Rady pro lékařský výzkum v cambridgeské Cavendishově fyzikální laboratoři. Tu tehdy řídil Sir William Lawrence Bragg, v roce 1915 pětadvacetiletý laureát Nobelovy ceny za objev analýzy krystalů ohybem paprsků X. A právě pomocí rentgenové krystalografie zde u Maxe Perutze a Johna Kendrewa zkoumal Francis Crick stavbu biologických molekul: z ohybu paprsků zjišťoval prostorové postavení jednotlivých atomů. S Williamem Cochranem a Vladimírem Vandem **vypracoval teorii ohybu rentgenových paprsků spirálovitým krystalem** a potvrdil tak nález Linuse Paulinga a Roberta Coreye, že mnohé polypeptidy včetně většiny bílkovin mají stavbu jednoduché šroubovice (Evidence for the Pauling-Corey alpha-Helix in Synthetic Polypeptides. Nature 1952; 169: 234–235, s Cochranem). Ze složitěho obrazu ohybu paprsků X **určil uspořádání molekuly alfa-keratinu jako šroubovice vyššího řádu (superhelix)**, sestávající ze dvou vzájemně vinutých šroubovic (Is [alpha]-Keratin a Coiled Coil? Nature 1952; 170: 882–883). Při tomto výzkumu ho zaujala otázka genetického kódu pro sekvenci výběru z 20 aminokyselin jako stavebních kamenů bílkovin. Díky molekulárnímu biologu Oswaldovi Averymu bylo od roku 1944 známo, že genetickým materiálem bakterií je DNA, byla už známa i RNA a to, že obě sestávají z pentózy, fosfátu a čtyř dusíkatých bází. V roce 1950 objevil biochemik Erwin Chargaff, že v DNA je stejný počet jednotek guaninu jako cytosinu a adeninu jako thyminu.

V létě 1951 přišel do Cavendishovy laboratoře třidvacetiletý americký zoolog James Dewey Watson a rychle se s Francisem spřátelil. Sledovali práci biochemiků Maurice Wilkinse a Rosalind Franklinové, kterým v londýnském Královské koleji ukazovala rentgenová difrakce u DNA strukturu dvojité šroubovice. Ke zhotovení modelu DNA je však Francis nedokázal přimět. Koncem roku 1951 navrhli Crick s Watsonem sami model jedno-

duché šroubovice, měl však vážné slabiny a neobstál. V roce 1952 navštívil Cambridge Erwin Chargaff, a přestože se s Crickem ani Watsonem nepřátelil, seznámil je se svými nálezy. Francis a James potom v nekonečných diskuzích ve společné pracovních a při každodenních obědech v nedaleké krčmě „U orla“ poznatky kolegů zpracovali a nejprve na papíře, později z korálků, drátů a lepenky do 7. března 1953 **sestrojili model stavby molekuly deoxyribonukleové kyseliny (DNA)**. Dne 25. dubna 1953 pak v časopisu Nature zveřejnili krátký, pouhou stránku o pár řádků přesahující článek, v němž odmítají Paulingovy a Coreyovy představy trojřetězcové molekuly s fosfáty k ose a bázemi navenek a představují své pojetí dvou antiparalelních pravotočivých spirálovitých řetězců složených ze střídajících se molekul kyseliny fosforečné a deoxyribózy, vinutých kolem společné osy a spojených vodíkovými vazbami purin-pyrimidinových dvojic bází ležících v rovinách kolmých na osu molekuly, přičemž adenin je vždy spárován s thyminem a guanin s cytosinem. Sekvenci bází v téměř řetězci považují za neomezenou, v sousedním řetězci však připouštějí vždy jedině komplementárního člena téže purin-pyrimidinové dvojice. Soudí, že tuto strukturu nelze vybudovat s ribózou, jejíž atom kyslíku navíc by příliš zúžil jeden van der Waalsův kontakt. Upozorňují, že zvláštní párování „*přímo nabízí možný kopírovací mechanismus pro genetický materiál*“ (Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. Nature 1953; 171: 737–738, s Watsonem). Odjinud víme, že schéma stavby molekuly nakreslila Francisova žena Odile.

Dne 30. května 1953, přesně pět týdnů po spěšném prvním sdělení, publikovali Crick a Watson v Nature další článek, v němž vysvětlují, že řetězce molekuly DNA jsou vzájemně komplementární, že sekvence bází v jednom řetězci určuje sekvenci bází ve druhém řetězci, že při dělení buňky se oba oddělené řetězce stávají šablonami pro syntézu nových komplementárních řetězců, že každá z nových dvojic je přesnou kopií původní dvojice. Přes dílčí nejasnosti cítí autoři, že jejich model může pomoci vyřešit jeden ze základních biologických problémů – molekulární základ šablony pro genetickou replikaci (Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid. Nature 1953; 171: 964–967, s Watsonem). O prvním autorovi článků rozhodlo losování mincí. Vyhrál Watson, a tak v historickém povědomí zůstává pořadí Watson – Crick.

Obhajobou dizertace o rentgenové krystalografii polypeptidů a bílkovin (X-Ray Diffraction: Polypeptides and Proteins) získal Crick v roce 1953 titul Ph.D., načež rok 1953/54 strávil v laboratoři rentgenové krystalografie brooklynského polytechnického ústavu. V roce 1955 dostali členové Gamowova „RNA Tie Clubu“ dvaceti molekulárních biologů nepublikovaný článek, v němž Crick **vyslovil adaptorovou hypotézu**: předpověděl existenci „adaptorů“ – malých molekul (o rok později Holleyem a Bergem skutečně nalezených a nazvaných „transferové RNA“) přenášejících příslušné aminokyseliny na rostoucí řetězec polypeptidu. Crick tu také **zavedl pojem „degenerovaného genetického kódu**, v němž jednotlivou aminokyselinu může specifikovat více než jedna kombinace bází DNA (On Degenerate Templates and the Adaptor Hypothesis: A Note for the RNA Tie Club, 1955). S fyzikálním chemikem Alexandrem Richem **určil trojřetězcovou stavbu molekuly kolagenu** (The Structure of Collagen. Nature 1955; 176: 915–916, s Richem), s Watsonem vrátivším se z Caltechu **vytvořil obecnou teorii stavby malých virů** (Structure of Small Viruses. Nature 1956; 177: 473–475, s Watsonem).

Jedním z plodů jeho spolupráce s kolegy byl v roce 1956 objev molekulárního biologa Vernona Ingrama, že hemoglobin při srpkovité anémii se od normálního hemoglobinu liší jedinou aminokyselinou. Od roku 1957 pracoval Crick s genetikem Sydney Brennerem, s nímž na základě studia mutací bakteriálního viru **prokázal, že při syntéze bílkoviny kóduje jednu aminokyselinu triplet nukleotidů** (General Nature of the Genetic Code for Proteins. Nature 1961; 192: 1227–1232, s Barnettem, Brennerem a Watts-Tobinem). Crick **vytvořil sekvenční hypotézu**, když usoudil, že sekvence bází kóduje v jazyce DNA o čtyřech písmenech instrukce pro sekvenci aminokyselin, překládané do jazyka polypeptidů o dvaceti písmenech (On Protein Synthesis. Symp Soc Exp Biol XII 1958; 12: 139–163).

V roce 1958 Crick poprvé **formuloval centrální dogma molekulární biologie**, že genetická informace je jednosměrný pochod, neboť přenos informace z nukleové kyseliny na nukleovou kyselinu (replikace, transkripce) nebo bílkovinu (translace) je možný, kdežto z bílkoviny na bílkovinu nebo nukleovou kyselinu je nemožný. Po letech centrální dogma přeformulované publikoval (Central Dogma of Molecular Biology. Nature 1970; 227: 561–563).

V roce 1962 byla Laboratoř molekulární biologie pod novým přednostou

Perutzem přestěhována do novostavby, Crick i Brenner se stali spolupřednosty jejího Oddělení molekulární genetiky a Crick téhož roku i hostujícím členem právě otevřeného Salkova ústavu pro biologická studia ve městě La Jolla na okraji kalifornského San Diega. Dne 10. prosince 1962 ve Stockholmu obdržel s Watsonem a Wilkinsem Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství „za své objevy týkající se molekulární stavby nukleových kyselin a jejího významu pro přenos informací v živé hmotě“ (laureáty uvedl Arne Engström z Karolinského institutu). Za chemii získali Nobelovu cenu Kendrew a Perutz za výzkum struktury globulárních bílkovin. Nobelovskou přenášku 11. prosince zaměřil Crick na povahu genetického kódu jakožto hlavní problém molekulární biologie a shrnul současný stav poznání toho, jak DNA kóduje bílkovinu (On the Genetic Code. Science 1963; 139: 461–464). Po návratu pověsil nade dveře svého domu zlatě natřený model DNA a dům pak proslul jako „Zlatá šroubovice.“

V knižně vydaném souboru přednášek vyjádřil odmítavý postoj vůči víře, že život, evoluce i vědomí jsou tvořeny a řízeny metafyzickou silou nepodléhající experimentálnímu ověření (Of Molecules and Men. Washington 1966). Po objasnění genetického kódu se zaměřil na vývojovou biologii a své Oddělení molekulární genetiky přejmenoval v roce 1969 na Oddělení buněčné biologie. V úvahách s biochemikem Leslieem Orgelem o možné vesmírné ojedinelosti tvorby živých organismů z molekul **oživil hypotézu řízené panspermie** Svanteho Arrhenia, podle níž by život šířily inteligentní bytosti v kosmických plavidlech (Directed Panspermia. Icarus 1973; 19: 341–346, s Orgelem).

V roce 1976 zahájil roční pobyt v Salkově ústavu v La Jolle a už tam zůstal, když v roce 1977 obdržel stálou profesuru. Změny působiště využil k odpoutání od molekulární biologie, aby se konečně věnoval i druhému celoživotnímu zájmu – neurobiologii (Thinking about the Brain. Scientific American 1979; 241: 219–230). S matematikem Graemem Mitchisonem **vytvořil hypotézu funkce snů** jako vedlejšího efektu vymazávání bezvýznamných a nesmyslných asociací („sníme, abychom zapomněli“) v ochraně proti zahlcení systému (The Function of Dream Sleep. Nature 1983; 304: 111–114, s Mitchisonem). V roce 1988 zveřejnil vlastní životopis (What Mad Pursuit: A Personal View of Scientific Discovery. New York 1988). Pozdní výzkum soustředil na studium lidského vědomí jako důsledek molekulárních interakcí v nervových buňkách mozku

(The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul. Scribner 1994). Se zvláštní pozorností zrakovému ústrojí (Visual Perception: Rivalry and Consciousness. Nature 1996; 379: 485–486) **hledal nervové koreláty vědomí** (od konce osmdesátých let 20. století s neurovědcem Christofem Kochem) jako minimální neuronální mechanismy k vyvolání specifického vědomého vjemu (Towards a Neurobiological Theory of Consciousness. Semin Neurosci 1990; 2: 263–275, s Kochem). Zkoumali i rychlé šablonovitě a nevědomé „chování zombiho“ (The Zombie within. Nature 1998; 391: 245–250, s Kochem). V této spolupráci vznikly i další práce o vědomí (např. A Framework for Consciousness. Nature Neurosci Feb 2003; 6: 119–126, s Kochem). Francis Crick zemřel 28. července 2004 v lajollské nemocnici na rakovinu tlustého střeva. Jeho popel byl rozptýlen do Tichého oceánu.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Asimov I.** Asimov's Biographical Encyclopedia of Science and Technology. The Lives and Achievements of 1195 Great Scientists from Ancient Times to the Present Chronologically Arranged. 2 ed. Garden City: Doubleday & Co. Inc. 1972: 751–752.
2. **Daintith J, Mitchell S, Tootill E, Gjertsen D. (eds.)** Biographical Encyclopedia of Scientists, 2. ed. Bristol – Philadelphia: Institute of Physics Publishing 1994; 1: 187–188.
3. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 839–847.
4. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 1: 426–429.
5. Nobel Lectures in Physiology or Medicine (1942–1962). Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. 1999: 811–821.
6. **Olby RC.** The Path to the Double Helix: The Discovery of DNA; foreword by Francis Crick. New York: Dover Publications 1994.
7. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 314–315.
8. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987: 230–232.
9. **Watson JD.** Molekulární biologie genu: vysokoškolská příručka. Praha: Academia 1982.
10. **Watson JD.** The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA. London: Weidenfeld and Nicolson 1968, New York: Atheneum 1968.

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