

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 150
2011, č. 3, s. 145–204
CLC EAL 150 (3)
145–204 (2011)

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

ROČNÍK 150/2011, č. 3

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Přehledové články	
Šedý J. Neurogenní plicní edém	147
Sobotka R, Hanuš T, Zemanová M. Zásadní význam chirurgické léčby u karcinomu ledvin, možnosti biologické léčby	156
Tvarůžková Z, Pavlová Š, Doubek M, Mayer J, Pospíšilová Š. Lymfoproliferativní onemocnění u pacientů s autoimunitními a infekčními onemocněními: význam antigenní stimulace a zánětlivých procesů	161
Speciální sdělení	
Filip S, Slováček L, Švecová D, Milka D, Kopecký J, Priester P, Petera J, Svoboda V. Ambulance paliativní onkologické péče	169
Donát J. Česko-slovenská nemocnice v Ugandě v letech 2009–2010	173
Dějiny lékařství	
Hlaváčková L. Kolegové profesora Josefa Thomayera v jeho zápiscích z let 1905–1918	178
Abstrakta	
Tvrzická E. Ateroskleróza 2010	185
Sjezdy	
Lisá M. Symposium z dějin farmacie a veterinární medicíny (Brno, 7. října 2010)	194
Novotná B. Profesionální problematika v alergologii (Praha, 11. listopadu 2010)	194
Jurečka M. 12. beskydské alergologické a imunologické dny (Malenovice, 19. a 20. listopadu 2010)	195
Bzdúch V. Mezinárodní konference o lyzozómových poruchách (Praha, 2.–4. december 2010)	196
Osobní zprávy	197
Zprávy	155, 177, 200
Knihy	201
Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	202
Laureáti Nobelovy ceny	
Čech P. Haldan Keffer Hartline	203

CONTENTS

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

Review Article	
Šedý J. Neurogenic pulmonary oedema	147
Sobotka R, Hanuš T, Zemanová M. Principal value of surgical therapy in the renal cell cancer, chances of the biological treatment	156
Tvarůžková Z, Pavlová Š, Doubek M, Mayer J, Pospíšilová Š. Lymphoproliferative disease in patients with autoimmune and inflammatory diseases: significance of antigenic stimulation and inflammatory processes	161
Special Article	
Filip S, Slováček L, Švecová D, Milka D, Kopecký J, Priester P, Petera J, Svoboda V. Outpatient clinic of palliative care in oncology	169
Donát J. Czech-Slovak Hospital in Uganda in years 2009–2010	173
History of Medicine	
Hlaváčková L. Thomayer as in his notices from 1905–1918	178
Abstracts	
Tvrzická E. Atherosclerosis 2010	185
Congresses	
Lisá M. Report on the 51st symposium on the history of pharmacy and veterinary medicine (Brno, October 7, 2010)	194
Novotná B. Professional problems in allergology (Prague, November 11, 2010)	194
Jurečka M. 12th Allergological and immunological days in Beskydy (Malenovice, November 19 and 20, 2010)	195
Bzdúch V. 10 th international conference on lysosome impairments (December 2 to 4, 2010)	196
Personal News	197
News	155, 177, 200
Books	201
Instruction to the Authors	202
Nobel Prize Laureates	
Čech P. Haldan Keffer Hartline	203

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2011

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.

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

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

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

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:

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

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

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

Registrační značka MK ČR E77.

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

Rukopis byl předán do výroby 3. 3. 2011. Zasláné příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

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

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

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

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

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

Neurogení plicní edém

Jiří Šedý

Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i., Praha

SOUHRN

Neurogení plicní edém je komplikace závažného poškození centrálního nervového systému. Centrem vzniku neurogeního plicního edému je s největší pravděpodobností skupina jader rostrální ventrolaterální prodloužené míchy, které jej spouští na podkladě kombinace hyperaktivace jejich aferentních drah a náhle zvýšeného intrakraniálního tlaku. V patogenezi neurogeního plicního edému hraje zásadní roli sympatický nervový systém, který spouští rychlou kaskádu dějů, vedoucích k intersticiálnímu a intraalveolárnímu edému, který doplňuje výrazná hemoragická složka. V diagnostice neurogeního plicního edému má zásadní význam fyzikální vyšetření a RTG hrudníku. Diferenciálně diagnostická úvaha není snadná, avšak šance na správnou diagnózu výrazně rostou, pokud lékař dá do souvislosti poškození centrálního nervového systému a plicní potíže. Cílená kurativní léčba neurogeního plicního edému dosud neexistuje, proto je smyslem terapeutických snah zejména léčba podpůrná a symptomatická. Jako nejdůležitější opatření se jeví kontinuální monitorace stavu pacienta, polohování pacienta a podpora ventilace a oxygenace. V současné době existuje několik experimentálních modelů, které je možné využít pro studium etiopatogeneze i léčby neurogeního plicního edému. Hlavním cílem experimentálních snah je získání preventivního a terapeutického přístupu, který umožní zabránit a včas léčit neurogení plicní edém. Z tohoto hlediska je zatím nejvíce slibný atropin.

Klíčová slova: neurogení plicní edém, poranění mozku, poranění míchy, sympatický nervový systém.

SUMMARY

Šedý J. Neurogenic pulmonary oedema

Neurogenic pulmonary oedema is a complication of severe central nervous system injury. The centre of neurogenic pulmonary oedema is assumed to be a group of dorsal ventrolateral medulla nuclei, which are activated by a combination of afferent pathway hyperactivity and a sudden increase of intracranial pressure. The sympathetic system plays a crucial role in the pathogenesis of neurogenic pulmonary oedema by activating a rapid cascade of processes, leading to interstitial and intraalveolar oedema, together with important haemorrhage. For the diagnosis of neurogenic pulmonary oedema, physical examination and chest X-ray are crucial. The differential diagnosis is not easy, but the chances of proper diagnosis are increased when the relation between the central nervous system injury and the pulmonary problems is considered. Targeted curative treatment of neurogenic pulmonary oedema does not exist yet; thus, the treatment options are mainly supportive and symptomatic. The most important ones are continuous patient monitoring, posture and ventilation and oxygenation support. There are several experimental models that can be used for studying the etiopathogenesis or treatment of neurogenic pulmonary oedema. The main goal of experimental studies is to elucidate a preventive and therapeutic approach that is able to prevent or treat neurogenic pulmonary oedema. In this context, the most promising agent is atropine.

Key words: neurogenic pulmonary oedema, brain injury, spinal cord injury, sympathetic nervous system.

Še.

Čas Lék čes 2011; 150: 147–155

ÚVOD

Normální funkce plicní tkáně vyžaduje co nejnižší bariéru pro výměnu plynů mezi krevním řečištěm a vzduchem v plicích. Za normálních okolností je pohyb tekutiny přes stěnu cév přísně regulován. Pokud dojde k poruše tohoto mechanismu z nejrůznějších příčin a relativní nebo absolutnímu zmožení tekutiny v oblasti mimo cévní řečiště na úkor tekutiny uvnitř cév, vzniká otok tkáně – edém. Plicní edém může mít celou řadu příčin, může probíhat různě závažně, s dočasnými nebo trvalými důsledky (1). Pro klinickou praxi je důležité, že plicní edém poměrně často zásadně komplikuje zdravotní stav pacienta a může dokonce vést navzdory intenzivní léčbě k jeho smrti.

Neurogení plicní edém (NPE) je definován jako akutně vzniklý intersticiální a/nebo intraalveolární edém plicní

tkáně, který vzniká na základě předchozího poškození tkáně centrálního nervového systému (CNS) (2). Jako první popsal NPE Shanahan již v roce 1908 jako komplikaci opakovaných epileptických záchvatů u jedenácti pacientů a byl to právě on, kdo spojil těžké poškození CNS se vznikem plicního edému, a zároveň první, kdo použil pro tento edém název „neurogení“ (3). Neurogení plicní edém vzniká řádově v minutách až hodinách po poranění CNS. Vzhledem k jeho „neurogení“ povaze jej řadíme k nekar-diogenním (extrakardiálním) plicním edémům. Z hlediska mechanismu vzniku se však jedná o poměrně unikátní klinickou jednotku, neboť se zde synergicky uplatňují oba základní mechanismy vzniku plicního edému, jmenovitě vysoký tlak intravaskulární a intersticiální tekutiny společně se zvýšenou permeabilitou součástí plicního parenchymu, které se u jiných typů edému vyskytují izolovaně (4). Kromě toho je zde hemoragická složka vyjádřena výrazně více, než u kteréhokoliv jiného edému. Podle dostupných statistických údajů by se mohlo zdát, že se jedná o velice vzácnou klinickou jednotku. Velice rozporuplná data však naznačují, že je tato jednotka spíše řazena mezi ostatní plicní edémy a není kladen důraz na její neurogení původ. Neurogení plicní edém bohužel klinický obraz ostatních plicních edémů pouze připomíná, jeho nebezpečí

AUTOR PRO KORESPONDENCI:

MDDr. MUDr. Jiří Šedý, PhD.
Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i.
Videňská 1083, 142 20 Praha 4
fax: +420 241 062 783, e-mail: jirisedy@hotmail.com

tkví ve výše zmíněných patofyziologických odlišnostech, v jejichž důsledku je často klinický průběh výrazně proměnný, a tedy i hůře předvídatelný, což může vést k dramatickým situacím.

EPIDEMIOLOGIE NEUROGENNÍHO PLICNÍHO EDÉMU

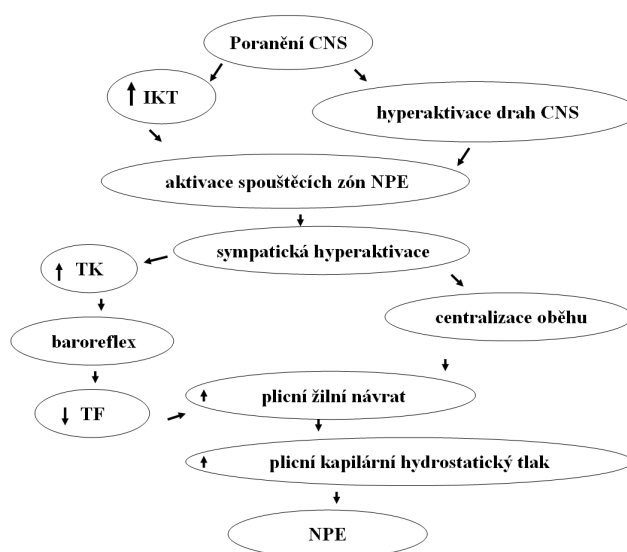
Není snad na světě klinická jednotka, jejíž epidemiologická data by vykazovala tak rozporuplné výsledky jako právě NPE. Podle různých klinických studií se NPE vyskytuje v 1 až 71 % případů poškození CNS. Většina studií našťestí naznačuje, že pravda bude zřejmě někde uprostřed, okolo 20–30 % pacientů s těžkým, náhle vzniklým poškozením CNS. Nižší čísla jsou pravděpodobně zaviněna skutečností, že NPE je u celé řady pacientů s poškozením CNS maskován jinými faktory, nebo je jeho význam v dané chvíli považován za druhořadý, vzhledem k často velmi těžkému celkovému klinickému stavu a nutnosti řešení důležitějších, akutně život ohrožujících stavů (akutní tepenné krvácení, počínající známky herniace mozkové tkáně apod.). Zvýšená čísla jsou pak pravděpodobně způsobena označením jakéhokoliv plicního edému za neurogenní, což je opačný extrém. Mortalita NPE se pohybuje okolo 10 % (5).

OBECNÁ ETIOPATOGENEZE PLICNÍHO EDÉMU

Plicní edém obecně vzniká na podkladě porušené rovnováhy intravaskulární a intersticiální tekutiny. Může vznikat z celé řady příčin, které vedou k jednomu nebo více z následujících dějů: 1. zvýšení kapilárního hydrostatického tlaku představuje nejčastější příčinu. Vzniká při přetlaku v žilním systému plic, který může být způsoben jak vlastními cévami, tak poruchou přečerpávání krve levým srdcem. Dalším důvodem může být zvýšení objemu cirkulujících tekutin buď v celém organismu, nebo významná centralizace oběhu do oblasti životně důležitých orgánů, způsobená nejruznějšími příčinami; 2. zvýšení propustnosti kapilární stěny – tento mechanismus vzniká na podkladě přímého nebo humorálně podmíněného rozšíření prostoru mezi jednotlivými endotelovými buňkami, případně jejich poškozením. Vede k nárůstu extravazace tekutiny a krevních elementů do intersticia a odtud eventuálně do intraalveolárního prostoru; 3. zvýšení povrchového napětí vnitřní plochy alveolů – vzniká v okamžiku, kdy v důsledku poškození nebo změny struktury surfaktantu, které vede ke změně vlastností na hranici vzduch-tekutina, kolapsu příslušných částí plic a úniku tekutiny do alveolů; 4. snížení onkotického tlaku krevní plazmy – vzniká při relativním nebo absolutním poklesu množství bílkovin krevní plazmy, zejména albuminu. Výsledkem je změna osmotického gradientu a únik tekutiny z intravaskulárního prostoru do intersticia a 5. snížení lymfatické drenáže plicního parenchymu – vzniká na podkladě zánětu nebo metastatického rozsevu (6, 7). Může být rovněž vrozená. Vede k nedostatečnému odvádění lymfy plicní tkáně a jejímu hromadění v plicním parenchymu. Předstupněm plicního edému je překrvění plicního parenchymu – kongesce plic. Vlastní plicní edém se projevuje zvýšením tekutiny nejdříve v mezibuněčné hmotě plicního parenchymu – intersticiální edém, následně únikem tekutin do oblasti plicních sklípků – intraalveolární edém a dále i do dalších úseků dýchacích cest. Neurogenní plicní edém je charakterizován významným stupněm dilatace plicních kapilár, kongescí kapilár kvinkami, intraalveolárním krvácením a intersticiálním (perivaskulárním) a intraalveolárním edémem, který je tvořen na proteiny bohatým tkáňovým mokem – exsudátem, jež obsahuje více než 70 % plazmatické hladiny proteinů.

ETIOPATOGENEZE NEUROGENNÍHO PLICNÍHO EDÉMU

Ačkoliv je v etiologii NPE podezřívána celá řada mechanismů, není přes všechny snahy etiopatogeneze NPE dodnes spolehlivě vysvětlena. Etiologie NPE je dnes nejčastěji definována jako neuro-humorálně-stresová. Předpokládaný mechanismus rozvoje NPE ilustruje obrázek 1. Patofyziologicky



Obr. 1. Předpokládaný mechanismus rozvoje neurogenního plicního edému

představuje vznik NPE nerovnováhu Starlingových sil, odvislých od permeability kapilárního endotelu, cévního povrchu a hydrostatického a osmotického tlaku (4, 6–8). Roli Starlingových sil při vzniku NPE vymezuje Starlingova rovnice (9). Podle této rovnice je míra exfluxu tekutiny přímo úměrná hydrostatickému tlaku v kapiláře a nepřímo úměrná onkotickému tlaku v kapiláře. Zatímco za normálních okolností je většina této tekutiny odváděna systémem lymfatických cév zpět do žilního řečiště, v případě zvýšeného úniku tekutiny extravaskulárně tyto mechanismy brzy nedokáží tento děj dostatečně kompenzovat a rozvíjí se nejprve intersticiální a následně intraalveolární edém plic. Při extrémně náhlých objemově-tlakových změnách v plicním kapilárním řečišti navíc dochází k mechanickému poškození kapilárních stěn a extravazaci krevních elementů, což je typické právě pro NPE.

Role poranění nervového systému

Neurogenní plicní edém se rozvíjí nejčastěji v řádu hodin po poškození CNS nebo akutní exacerbaci chronického onemocnění mozku nebo míchy. Velmi rychle se rozvíjející NPE se může vyvinout i v řádu minut až desítek minut, tento typ je však spíše vzácný. Nejčastěji se rozvíjí u těžkých traumat CNS, u pacientů s epilepsií a v případech subarachnoidálního krvácení. Méně často se vyskytuje u pacientů se subdurálním krvácením, intracerebrálním nebo intramedulárním krvácením, hyponatremické encefalopatie, meningitidy, intrakraniálních a intraspinálních tumorů spojených s rozvojem hydrocefalu, u lupus erythematoses a u záchvatu roztroušené sklerózy (8). Kromě toho může NPE vzniknout velmi vzácně i iatrogeně při neurochirurgických zákrocích. Podobný mechanismus vzniku jako v případě NPE je podezříván i u plicního edému vznikajícího na podkladě feochromocytomu a u hand, foot and mouth disease (10, 11). Relativně sporné je označení NPE u toxických poškození tkáně CNS exogenními substancemi, jako jsou salicyláty (12), heroin (13), metadon (14). Efekty těchto látek

jsou někdy přirovnávány k experimentálnímu modelu NPE, který je indukován vpravením veratrinu do cisterna magna. Neurogenní plicní edém byl popsán až u 20 % těžkých poranění mozku, charakterizovaných Glasgow coma scale < 8 (15). Studie Rogerse et al. (16) popisuje výskyt NPE ve 32 % případech poranění mozku s následkem smrti, přičemž 50 % pacientů s NPE zemřelo do 3 dnů. Výskyt NPE bývá v případech poranění mozku nejčastěji sdružen s náhlým vzestupem intrakraniálního tlaku (17). Byly však popsány i případy, kde prokazatelně ke vzestupu intrakraniálního tlaku nedošlo a přesto se edém rozvinul (18). Poškození plic v důsledku NPE je vedle infekce nejčastější příčinou kontraindikace jejich použití pro transplantaci u pacientů s diagnostikovanou mozkovou smrtí. Trulock (19) udává, že NPE je jednou z příčin toho, že pouze 20 % multiorgánových dárců má plíce ve stavu vhodném k transplantaci. Subarachnoidální krvácení, vznikající zejména na podkladě ruptury aneuryzmatu mozkové tepny, je jednou z nejčastějších příčin NPE. Velmi významná data udává studie Weira (20) popisující výskyt NPE u 71 % případů fatálního subarachnoidálního krvácení. Z této studie však vyplývá, že pouze 31 % pacientů mělo klinické známky NPE v období před úmrtím. V rozsáhlé retrospektivní studii na 477 pacientech našli Muroi et al. (21) NPE u 8 % pacientů. U všech pacientů se jednalo o rozsáhlý plicní edém s výraznou hemoragickou složkou. Edém byl signifikantně častější u pacientů, u kterých se příčina nacházela v dorzální části Willisova tepenného okruhu. Zvýšený intrakraniální tlak byl nalezen u 67 % pacientů s edémem. I když byly u 83 % pacientů nalezeny zvýšené srdeční markery, žádný z pacientů neměl v anamnéze ani v průběhu hospitalizace zjištěnu závažnou srdeční vadu. Neurogenní plicní edém měl zásadní dopad na návrat neurologických funkcí; Glasgow coma scale nižší než 4 mělo více než 77 % pacientů s NPE ve srovnání s 25 % pacientů bez NPE. V případě subarachnoidálního krvácení byl opakovaně popsán pozdní nástup rozvoje NPE, který se vyvíjel i několik dní po nejvýznamnější atace krvácení. Kromě toho se zpočátku mírný edém po různém období latence nebo zdánlivé rezoluce opět rozvíjí ve výrazně těžší až smrtelný stav (22). Epileptický záchvat je jednou z nejčastějších netraumatických příčin NPE. Nejčastější příčinou je záchvat typu grand mal. Neurogenní plicní edém se zde vždy rozvíjí v období po vlastním epileptickém záchvatu, u jednoho jedince i vícekrát za život (4, 23, 24). Ve studii Mulroye et al. (23) bylo zjištěno, že NPE ohrožuje zejména dětské pacienty s epilepsií. Celá řada experimentálních dat a klinických zkušeností ukazuje, že NPE může rovněž způsobit náhlá hyperaktivace většího množství drah, které vedou do center NPE. Typicky nastává tato situace u subarachnoidálního krvácení (2) nebo kompresní léze v hrudní části míchy (25–28). Experimentální data ukazují, že anestezie, aplikovaná epidurálně nebo intratekálně do místa léze může rozvoji NPE zabránit, což lze velmi dobře sledovat i ve vymizení hemodynamické odpovědi (6, 29). Experimenty na ventilovaných zvířatech ukázaly, že NPE můžeme zabránit, pokud provedeme transekcii krční míchy nad úroveň nebo přímo v úrovni míšní C7 (30, 31). V této oblasti se totiž nacházejí dráhy sympatiku, které převádějí tyto autonomní signály do oblasti plic. Vzato z opačného pohledu, rozvoj NPE můžeme potencionovat, pokud míšní dráhy v této úrovni stimulujeme.

Role intrakraniálního tlaku

Epidemiologická data ukazují, že NPE vzniká zejména při rozsáhlejších poškozeních CNS, s výrazným podílem případů se zvýšeným intrakraniálním tlakem. V experimentu bylo prokázáno, že při náhlém zvýšení intrakraniálního tlaku dochází ke zvýšení tlaku systémového a mírnému zpomalení srdeční frekvence během 1 minuty. Zvýšení systémového a plicního tlaku spojené se zvýšeným žilním návratem, pozitivně inotropním účinkem na srdce a zvýšeným srdečním výdejem v závislosti na zvýšení tlaku intrakraniálního se označuje jako Cushingův reflex (5). Cílem tohoto reflexního mechanismu je za každou cenu perfundovat otékající tkáň CNS proti rostoucí pe-

riferní kapilární rezistenci; jeho důsledkem je však plicní edém. Cushing sám vysvětlil tento reflexní mechanismus na základě skutečnosti, že se v prodloužené míše hodnoty intrakraniálního tlaku přiblíží hodnotám tlaku systémového a mozkový perfuzní tlak klesne pod prahovou hodnotu, při které je mozková cirkulace ještě schopna autoregulace a zajištění 100 % nutričních potřeb (32). Při injekci plné krve nebo roztoku albuminu do cisterna magna umírá 50 % pokusných zvířat na komplikace spojené se vznikem NPE. Přitom množství vpravené tekutiny je mnohem důležitější než její složení. Někteří autoři prokázali, že role zvýšeného intrakraniálního tlaku při vzniku NPE je dána zejména tlakovou ischemií jader prodloužené míchy a deformace mozkového kmene, které vedou ke Cushingově odpovědi, zejména ve smyslu zvýšení krevního tlaku (sympatikus) a poklesu srdeční frekvence (parasympatikus) (33). Dnes se ukazuje, že mechanická deformace mozkového kmene má mnohem větší vliv na rozvoj systémové odpovědi, jejíž součástí je i NPE, než ischemická složka ve smyslu Cushingovy teorie. Jiní autoři prokázali, že při provedení bilaterální adrenalektomie před zákrokem na míše ke zvýšení systémového tlaku ani změnám srdeční frekvence nedochází. Na druhé straně, oboustranná vagotomie nemá žádný protektivní efekt při vzniku NPE, naopak rozsah edému ještě více zhoršuje. Zvýšený intrakraniální tlak prokazatelně poškozuje centra v prodloužené míše, která jsou podezřívána ze spuštění sympatické bouře. Klinické studie ukazují, že subarachnoidální krvácení z ruptury aneuryzmatu v povodí arteria vertebralis vede ke vzniku NPE častěji než ruptura aneuryzmatu v jiné lokalizaci. Nepřímé důkazy nasvědčují tomu, že ztráta krve může mít „protektivní“ vliv při rozvoji NPE, neboť se nemohou v dostatečné míře uplatnit významné tlakové změny, způsobené sympatickou bouří. Z doby války ve Vietnamu pochází kauzistika vojáka, který byl střelen nejdříve do břicha a poté do hlavy. Kulka, která zasáhla břišní dutinu, způsobila laceraci ve cava inferior a masivní vnitřní krvácení. Voják zemřel na následky poranění mozku, v plicích však nebyly nalezeny žádné známky plicního edému (5).

Hyperaktivace sympatického nervového systému

Na vzniku NPE se nejpravděpodobněji podílí náhle vzniklá systémová alfa-adrenergická stimulace sympatiku a uvolnění vazodilatorních substancí, označovaná jako catecholaminová bouře nebo méně často Cushingova odpověď. Výsledkem je generalizovaná vazokonstrikce a nárůst systémového a plicního tlaku, vedoucí k centralizaci oběhu. Následkem těchto změn je zvýšení plicního hydrostatického tlaku, poškození cévní a alveolární stěny, nárůst permeability alveolární stěny a uvolňování tekutiny a krevních buněk do intraalveolárního prostoru. Patofyziologický mechanismus, který se snaží vysvětlit vznik náhlých rozsáhlých hemoragií do plicního parenchymu na základě catecholaminové bouře, se označuje jako teorie výbuchu. Role sympatického systému při rozvoji NPE byla přímo i nepřímo prokázána celou řadou experimentů s využitím nejrůznějších experimentálních modelů. Příkladem je studie Novitzkyho et al. (34), kteří na opičím modelu zabránili rozvoji NPE, indukovaného nafouknutím balonku intrakraniálně, chirurgickou sympatektomií. Farmakologickým korelátem této studie je naše zjištění, že preventivní podání gangliového blokátoru pentolinia zcela zabránilo rozvoji NPE u potkanů s poraněním míchy (25). Celkový pohled na tyto experimenty navíc ukazuje, že čím má pokusné zvíře více rozvinutý plicní autonomní systém, tím pravděpodobněji a tím těžší rozvine NPE. O náchylnosti k jeho rozvoji tedy vypovídá již samotný morfologický substrát (8). Někteří autoři, aby zdůraznili roli plicního řečiště a sympatiku při jeho vzniku, razili pro NPE termín neurohemodynamický plicní edém (8). Následky catecholaminové bouře jsou zvýšení systémového a plicního krevního tlaku, pokles tepové frekvence, centralizace krevního oběhu, zvýšený venózní návrat, zvýšení levostranného end-diastolického tlaku, zvýšení kapilárního hydrostatického tlaku a extravazace tekutiny, vedoucí k plicnímu edému.

Role krevního tlaku a tepové frekvence

V experimentech na zvířatech bylo opakovaně prokázáno, že rozvoji NPE předchází náhlé významné zvýšení systémového krevního tlaku. Blessing et al. (35) pozorovali zvýšení systémového tlaku o 40 mm u králíků, kterým experimentálně vyvolali NPE pomocí bilaterální destrukce A1 neuronů v medulla oblongata. Reis et al. (36) vyvolali NPE pomocí léze nucleus tractus solitarii na modelu laboratorního potkana a předpokládali, že smrt zvířete nastává na základě levostranného srdečního selhání v terénu těžké hypertenze. Blessing et al. (35) pozorovali zvýšení cévní rezistence v abdominální aortě bezprostředně po inzultu, spouštějícím NPE o 350 %. Bradykardie je častým průvodním jevem při rozvoji NPE. Experimentálně bylo pozorováno, že bradykardie vzniká souběžně s elevací systémového tlaku (35). Podkladem bradykardie je pravděpodobně, podobně jako při aktivaci sympatiku, komprese a ischemie mozkového kmene. Bradykardie přímo následuje zvýšení intrakraniálního tlaku. Jádra mozkového kmene, odpovědná za tuto reakci, jsou pravděpodobně nucleus tractus solitarii a nucleus ambiguus. Experimentální data ukazují, že osu „mozkový kmen – srdeční frekvence“ není možné ovlivnit změnami systémového krevního tlaku. Zajímavé je, že experimentální intrakraniální hypertenze na levé straně mozkového kmene má výrazně větší vliv na rozvoj arytmií než na straně pravé. Pravděpodobně je to dáno asymetrickou autonomní periferní inervací srdce (37). Z těchto pokusů je zřejmé, že bradykardie pozorovaná u NPE může vznikat více na základě ovlivnění center v CNS než na podkladě periferního baroreflexu (27). Bradykardii u NPE je možné zvrátit pomocí bilaterální vagotomie nebo léze nucleus dorsalis nervi vagi.

Význam parasympatického nervového systému

Nervus vagus představuje jediný zdroj parasympatiku plic. Stimulace nervus vagus, například pomocí acetylcholinu, indukuje plicní vazodilataci a snížení kapilárního hydrostatického tlaku. Působení acetylcholinu je přitom dvojího typu – jednak působí na muskarinové receptory plicní hladké svaloviny cév, která takto ochabuje, jednak v plicním cévním řečišti inhibuje uvolňování katecholaminů (38). Naproti tomu, uvolnění vazoaktivního intestinálního polypeptidu z nervus vagus je příkladem působení alternativní, non-cholinergní, non-adrenergické cesty. V experimentech na morčeti, králíkovi a potkanovi bylo ukázáno, že oboustranné přetětí nervus vagus (bilaterální vagotomie) je schopné samo o sobě vyvolat plicní edém. Ačkoliv byl tomuto edému původně přiřazován stejný patofyziologický mechanismus jako edému neurogeninému – tj. excesivní aktivace sympatiku na základě vyřazení parasympatiku, tedy ono úplné odstranění závaží z jedné misky vah a úplné převážení misky druhé (39), další experimenty tyto úvahy nepotvrdily. Ukázalo se totiž, že bilaterální vagotomie pod odstupem nervus laryngeus recurrens plicní edém nevyvolává, a byly tak potvrzeny úvahy skeptiků, kteří tvrdili, že tento druh edému je způsobem obstrukcí dýchacích cest v důsledku laryngeálního a bronchiálního spazmu. Obstrukce dýchacích cest vyústí ve zvýšené nasávání a hromadění vzduchu v postižených plicních segmentech. V nepostižených plicních segmentech vzniká reflexním mechanismem negativní intersticiální tlak, který vyústí ve zvýšení transkapilárního filtračního tlaku v převzdušených částech plic a dochází k rozvoji plicního edému. Nakonec se ukázalo, že bilaterální vagotomie pod odstupem nervus laryngeus recurrens nemá ani stupňující ani protektivní vliv na rozvoj NPE (8). Hlavním nebezpečím NPE je zejména náhlý a velmi razantní rozvoj, který může během několika minut ukončit život pacienta (40, 41). Z války ve Vietnamu pochází kazuistika naprosto zdravého vojáka, který byl v průběhu bitvy střelen zezadu do hlavy a na místě padl mrtev. Jeho pitva prokázala masivní NPE, vzniklý na základě rozsáhlého poranění mozku a zároveň vyloučila jinou příčinu plicního edému (5). V jeho patogenezi hra-

je významnou úlohu hemoragická složka, která je nejvíce vyjádřena právě u tohoto typu plicního edému. V našich experimentech vedla masivní exsudace sangvinolentní tekutiny z plic k úmrtí více než 40 % pokusných zvířat s nízkou hladinou isofluranové anestezie ve velmi krátké době (25, 26). Vznik NPE může být navíc potencován plicní kapilární vazokonstrikcí nebo změnami ve stěnách plicních cév v důsledku systémové choroby, jak bylo popsáno v případě systémového lupus erythematoses. Z řady experimentů vyplývá, že zvýšený krevní tlak hraje sice velmi důležitou roli, není však jediným zdrojem rozvoje NPE. V roce 1981 provedli Hoff et al. pokus, ve kterém modelovému zvířeti pomocí pouštění žilou regulovali tlak na normální hodnotu v kritické době rozvoje NPE. Neurogenin plicní edém byl sice menšího rozsahu, jeho rozvoj byl však pravidlem (42). Podobnou zkušenost máme i u našich experimentálních zvířat – pokud zvíře během výkonu v rámci experimentálního poranění míchy více kvácí, existuje menší pravděpodobnost, že zemře na následky NPE; edém však vytvořen bude. Tato zjištění odpovídají hemodynamickým vlastnostem krevního řečiště (28).

Poškození myokardu

V důsledku závažných hemodynamických změn dochází v průběhu rozvoje NPE i k sekundárnímu poškození myokardu. Syndrom bývá často označován jako syndrom myokardiálního otřesu (angl. neurogenic stunned myocardium) nebo Tako-Tsubo kardiomyopatie. Projevuje se nejčastěji reverzibilní generalizovanou hypokinezi srdečního svalu, doprovázeného sníženou ejekční frakcí. Vznik syndromu myokardiálního otřesu je nejpravděpodobněji způsoben náhlým vzestupem sérových katecholaminů, který je jedním z mechanismů, spouštějících NPE. Kromě toho se může podílet i katecholaminy vyvolaný nárůst systémové cévní rezistence. Syndrom je podmíněn generalizovaným výskytem mikronekróz v srdečním svalu (43). Mimořádně důležité je zjištění, že navzdory tomu, že syndrom myokardiálního otřesu vede v akutním stadiu často k výraznému zhoršení až smrti pacienta, při zvládnutí této situace nezanechává na myokardu téměř žádné funkčně-morfologické stopy a v průběhu 4–5 dnů se spontánně upraví. V těchto místech tedy spočívá velký potenciál pro budoucí výzkum, jehož cílem by mělo být terapeuticky ochránit srdeční sval proti působení negativního vlivu NPE a pomocí mu aktivně překlenout nejtěžší období, s výhledem vědomí, že v následujícím období bude schopen spontánní restituace ad integrum. Diferenciálně diagnosticky může být někdy obtížné odlišit syndrom myokardiálního otřesu od infarktu myokardu (44).

Látky ovlivňující vznik a rozvoj neurogenního plicního edému

Rozvoj a stupeň NPE ovlivňuje celá řada farmak a neurohumorálních působků. Mezi nejvýznamnější patří adrenalin, noradrenalin, neuropeptid Y, pentolinium, atropin a oxid dusnatý (28, 45). Adrenalin a noradrenalin hrají prokazatelně roli v průběhu katecholaminové bouře, infuze adrenalinu a noradrenalinu však per se NPE nezpůsobuje (46). Neuropeptid Y je neurohumorální působek, který má celou řadu farmakologických účinků, jako např. antinocitivní, anxiolytický a orexigenní (zvyšující chuť k jídlu) a roli v modulaci cirkadiálního rytmu (47). Pokud je experimentálně do plic vpraven neuropeptid Y, který je mimojiné společně s noradrenalinem vylučován sympatickými nervy, a zvyšuje tak stupeň plicní vazodilatace a plicní vaskulární permeabilitu, reaguje organismus pokusného zvířete zvýšením plicní vaskulární permeability a vznikem NPE. Neuropeptid Y přitom působí přímo na endotelové buňky. Neuropeptid Y je schopen působením na GABA-ergní, glutamatergní a dopaminergní nervové dráhy ovlivňovat hloubku anestezie na úrovni CNS (47). Různé druhy anestetik, jako např. pentobarbital nebo ketamin, jsou zpětně schopny ovlivňovat receptory pro neuropeptid Y, a v důsledku pak i modulovat

vznik NPE (40,41). Naše práce prokázaly, že podání pentolinia nebo atropinu dokáže zvrátit rozvoj NPE (25, 28, 45). Experimentální údaje ukazují, že endogenní opioidy (např. endorfiny) jsou zodpovědné za zvýšení plicní vaskulární permeability a objem extravaskulární tekutiny na podkladě zvýšení nitrolebního tlaku (48). Tato zjištění jsou založena na základě pozorovaného protektivního vlivu naloxonu (antagonista opioidních receptorů) při rozvoji NPE. Bylo prokázáno, že podání fentolaminu je schopno zabránit rozvoji NPE (49–51). Experimentální i klinická data ukazují, že beta-adrenergická složka je při rozvoji NPE méně významná. Colgan et al. (52) ukázal na psím modelu hypertenze, že propranolol redukuje plicní intravaskulární tlak a rozsah plicního zkratu. Při použití našeho modelu NPE jsme prokázali, že propranolol má mírně protektivní účinky na jeho rozvoj, které jsou však nesrovnatelně méně výrazné ve srovnání s alfa-adrenergickou blokádu (27).

ANAMNÉZA, KLINICKÝ OBRAZ A VYŠETŘENÍ

Z anamnestických údajů jsou z hlediska NPE důležité zejména parametry související se současným onemocněním CNS. Obecně řečeno jsou příznaky NPE poměrně různorodé a často nespecifické. Diagnostika proto není často snadná. Velmi důležité je dát tento klinický stav do souvislosti s akutně vzniklým poškozením CNS. Pokud je však již jednou pomysleno na NPE, potvrzení diagnózy nečiní obvykle potíže. Klíčovými vyšetřeními pro diagnostiku NPE je fyzikální vyšetření (zejména vědomí, srdeční a dechová frekvence, krevní tlak, typ dýchání, poklep a poslech plic).

Subjektivní příznaky

Mezi subjektivní příznaky NPE patří:

1. náhle vzniklá dušnost (dyspnoe) – vzniká zejména v důsledku zvýšené dechové práce a větších tlakových změn a napětí v hrudním koši a v plicním parenchymu;
2. bolesti na hrudi – vznikají ze stejných příčin jako dušnost, nemají charakter stenokardií;
3. zhoršené odkašlávání – je způsobeno přetížením dýchacího svalstva předchozí námahou a nemožností kašlem odstranit edematózní tekutinu v alveolárních částech plic;
4. bolesti hlavy, nauzea a zvracení – jsou způsobeny hypoxií. Často jsou projevem poškození CNS, zejména zvýšeného intrakraniálního tlaku.
5. celkové oslabení – projevuje se pocitem slabosti, schváceností, úzkostí až obavami o vlastní život, které vznikají v důsledku nemožnosti se dostatečně nadechnout a bolestí při dýchání. Pacient se výrazně potí.

Objektivní příznaky

Mezi objektivní příznaky NPE patří:

1. vazba na poškození CNS – pro diagnostiku je klíčová. Může se jednat jak o poranění mozku nebo míchy, tak o náhle vzniklý stav poškození parenchymu CNS, způsobený krvácením, tlakem útvarů různé etiologie nebo náhlou exacerbací celkové chronické choroby.
2. povrchnější dýchání – jedná se o obrannou reakci organismu na edémem způsobené zvýšení tlakových změn, potřebných pro ventilaci. Pacient více zapojuje pomocné dýchací svaly. Může být přítomno vpadávání supraklavikulárních jamek a prodloužení expira se spastickými bronchitickými fenomény.
3. tachypnoe – důsledek hypoxie organismu. Vzhledem k tomu, že organismus nemůže zvyšovat dechovou práci zvětšením dechového objemu, musí takto činit zvýšením dechové frekvence.
4. tachykardie – rovněž důsledek hypoxie. Vzniká reflexně, snahou o lepší zajištění krevního zásobení organismu.

5. poslechový nálezh – typické jsou polopřizvučné až nepřizvučné vrzoty a chrůpky malých bublin, začínající při bázcích plic a později se šířící na celý plicní parenchym. Chrůpky bývají typicky nad oběma plicemi, mohou však začínat na jedné plicí a později se šířit i nad druhou plicí.

6. suchý dráždivý kašel – ke kašli dráždí tekutina přítomná v plicích;

7. narůžovělé sputum až hemoptýza – jsou typické pro NPE v důsledku jeho hemoragické složky;

8. hypoxemie – vzniká v důsledku nedostatečného okysličování krve kyslíkem, která se projevuje nízkým parciálním tlakem O_2 , sníženou saturací hemoglobinu kyslíkem, chladnými a bledými akry až cyanózou, vystupňovanou dušností, zapojováním pomocného dýchacího svalstva a řadou subjektivních nespecifických příznaků typu únavy a malátnosti. Hyperkapnie u plicního edému nebývá přítomna, neboť zvýšené ventilační úsilí v naprosté většině případů kompenzuje difuzní a ventilační poruchy. Častěji nacházíme hypokapnie, vznikající v důsledku zvýšeného ventilačního úsilí, která vede k rozvoji respirační alkalózy. Tento stav snižuje stupeň ionizace kalcia, a vede tak ke zvýšené neuromuskulární dráždivosti až křečím kosterního svalstva. Kromě toho může hypokapnie způsobovat vazokonstrikci mozkových cév, a tedy projevy sníženého zásobení krve kyslíkem v podobě točení hlavy, závratí až poruch vědomí.

9. zvýšený intrakraniální tlak – je důsledkem nebo příčinou poškození CNS. Neurogení plicní edém jej nevyvolává.

10. poruchy vědomí – vznikají buď v důsledku hypokapnie, nebo častěji v důsledku generalizované hypoxie;

11. spíše mírnější zvýšení teploty – NPE je nezánětlivý, proto významné zvýšení teploty odráží spíše jiný nebo nasedající zánětlivý stav;

12. smrtelný chropot (angl. death rattle) – doprovází terminální stadium NPE v okamžiku, kdy není edematózní tekutina dostatečně odstraňována;

13. minimální nebo žádné známky zánětu – důležitý diferenciální diagnostický znak.

Vyšetření

Pro diagnostiku plicního edému je z pomocných vyšetření nejdůležitějším RTG hrudníku. Nacházíme zde obraz plicní žilní hyperemie a difuzní zastření plicního parenchymu v důsledku intersticiálního edému, které v pozdějších stadiích přechází v husté zastření, odpovídající alveolárnímu edému. V případě NPE bývá zpočátku maximum zastření v perihilární oblasti, později se rozšiřuje na ostatní části plic. Pro diferenciální diagnostiku je důležité, že v případě kardiálních příčin doprovází RTG obraz zvětšení levostranného srdečního stínu. V případě prodělaného infarktu myokardu můžeme pozorovat i vyklenující se poinfarktové aneuryzma levé srdeční komory. V 90 % případů je možné pozorovat různý stupeň difuzního zastření obou plicních polí, zejména v hilové oblasti, nástřik plicních cév a normální velikost srdečního stínu. Monitoring plicního tlaku v zaklínění může poskytnout důležité diferenciálně diagnostické údaje v rámci odlišení kardiálního plicního edému, jeho nevýhodou je však invazivita. Kromě toho v případě plicního edému poměrně nepřesně odráží hodnoty kapilárního hydrostatického tlaku, a může proto často vykazovat normální hodnoty i v případě velmi vysokého kapilárního hydrostatického tlaku, prohlubujícího plicní edém (53). Biochemické testy jsou zde spíše druhořadé, časté monitorování pomocí ASTRUP může být přínosem. V periferní krvi je patrná významná metabolická acidóza se zvýšeným deficitem bazí. Vyšetření krevních plynů odhalí známky hypoxie a snížení parciálního tlaku oxidu uhličitého. Elektrokardiografie a echokardiografie pomohou vyloučit kardiogenní příčinu plicního edému. Echokardiografie pomůže odhalit syndrom myokardiálního otřesu, projevující se generalizovanou hypokinezi srdečního svalu, doprovázeného sníženou ejekční frakcí. Vyšetření srdečních enzymů pomůže diferenciálně diagnosticky odhalit infarkt myokardu a další příčiny kardiálního

plicního edému. Pro diagnostiku syndromu myokardiálního otřesu je nejvýznamnější stanovení hladiny troponinu, která je u těchto pacientů nižší než 2,8 ng/ml a vyskytuje se konkomitantně s ejekční frakcí menší než 40 % a echokardiografickými abnormitami, při absenci jakýchkoliv změn na EKG (54). Zvýšené hodnoty mozkového natriuretického peptidu (BNP) naznačují, že příčinou plicního edému je levostranné srdeční selhání. Histopatologicky můžeme makroskopicky pozorovat zvětšené prosáklé plíce, na kterých jsou patrné subpleurální sufuze. Z plic vytéká narůžovělá zpěněná tekutina. Mikroskopicky je suverénním barvením hematoxylin-eosin. Na řezu můžeme pozorovat ztlustělé alveolární stěny a alveoly, vyplněné eozinofilním materiálem, mezi nímž jsou četné krevní elementy s převahou erytrocytů. Časté jsou atelektázy.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA NEUROGENNÍHO PLICNÍHO EDÉMU

Diferenciální diagnostika plicního edému (tab. 1) záleží zejména v 1. nalezení nebo vyloučení kardiální příčiny a 2. rozlišení mezi edémem s převahou hydrostatického a permeabilního mechanismu vzniku. Odlišení nemusí být vždy jednoduché, neboť jednotlivé formy se mohou překrývat. Například, primárně hydrostatický mechanismus u kardiálního

Tab. 1. Typické znaky neurogenního plicního edému ve srovnání s ostatními plicními edémy

Neurogenní plicní edém	Ostatní plicní edémy
obecně velmi málo známý	obecně známé
etiologie – poškození CNS	etiologie – jiná
velmi rychlý nástup	různě rychlý nástup
velmi rychlé změny klinického obrazu	středně rychlé změny klinického obrazu
hemoragický	nehemoragický
vysoká mortalita	střední až nízká mortalita
velmi málo prozkoumaný	poměrně dobře prozkoumané
velmi sporadicky popisovaný v literatuře	často popisované v literatuře
terapie problematická	terapie uspokojuv

plicního edému může v případě náhlého nárůstu kapilárního hydrostatického tlaku způsobit tak rozsáhlou extravazaci intravaskulární tekutiny, že může připomínat permeabilní mechanismus vzniku. Základní diferenciativní diagnostická rozvaha je vedena na podkladě anamnézy, fyzikálního vyšetření a laboratorních hodnot. U nekardiálních edémů není obvykle v anamnéze žádná srdeční příhoda ani chronické srdeční onemocnění. U kardiálních edémů nacházíme při fyzikálním vyšetření studenou cyanotickou akra, zrychlený tep, kardiomegalii, distenzi krčních žil a vlhké chropy na plicích. Pacient s nekardiogenním edémem má obvykle teplá akra bez zásadních poruch tepové frekvence, bez distenze krčních žil a suché chropy na plicích. Z pomocných vyšetření nacházíme u kardiálních plicních edémů známky ischemie na EKG, zvýšené kardiální enzymy a perihilární distribuci vaskulární kongesce na RTG hrudníku. Plicní kapilární tlak obvykle převyšuje 18 mm Hg a poměr množství proteinů v edematózní tekutině ku množství proteinů v krevní plazmě nepřevyšuje 0,5. Naproti tomu u nekardiálních plicních edémů jsou EKG a kardiální enzymy normální, RTG hrudníku vykazuje vesměs periferní distribuci edematózní tekutiny, plicní kapilární tlak je obvykle nižší než 18 mm Hg a poměr množství proteinů v edematózní tekutině k množství proteinů v krevní plazmě je vyšší než 0,7. RTG nálezy se obvykle objeví relativně později, průměrně okolo 12 hodin po začátku kardiopulmonálních

symptomů. V těžkých případech je na podkladě RTG vyšetření obtížné odlišit, zda se jedná o kardiogenní či nekardiogenní plicní edém. Studie však dokazují, že je možné v iniciálních fázích mezi těmito dvěma typy plicního edému najít odlišnosti, pokud se při hodnocení RTG snímku zaměříme na určité specifické rysy; pak je možné kardiogenní od nekardiogenního plicního edému odlišit s přesností na 91 % (55–57). Důležitá kritéria zahrnují:

1. u nekardiogenního plicního edému je místem iniciální akumulace tekutiny plicní intersticiem včetně peribronchiální oblasti a septálních linií. Poměrně rychle se však plicní edém mění v intraalveolární, kdy jsou alveolární prostory zcela vyplněny na proteiny bohatou tekutinou. Naproti tomu u kardiálního plicního edému dochází k zaplnění nitra alveolů tekutinou až v okamžiku, kdy již jsou překročeny reabsorpční kapacity intersticia.

2. Kerleyho linie jsou typické pro kardiogenní plicní edém, zatímco u nekardiogenního plicního edému, vznikajícího na principu zvýšené permeability alveolo-kapilární membrány tyto linie přítomny nejsou. Lze je tedy považovat za znak typický pro kardiální plicní edém.

3. periferní distribuce edematózní tekutiny v plicích a pleurální efuze jsou typické pro nekardiální plicní edém, zatímco u kardiálního se v iniciálních stádiích nevyskytují.

4. u nekardiálního plicního edému jsou normální velikost a morfologie srdečního stínu a stíny velkých cév. Naproti tomu u kardiálního plicního edému jsou srdeční stín v oblasti levého srdce a šířka cév vycházejících ze srdce, zvětšeny. Neurogenní plicní edém může imitovat celá řada stavů, nejpravděpodobnější jsou však akutní plicní selhání (ALI – acute lung injury) a syndrom akutní dechové tísně (ARDS – adult respiratory distress syndrome). Tyto syndromy totiž vznikají na zánětlivém podkladě vedoucím k difuznímu poškození alveolů (DAD – diffuse alveolar damage) a současně bez akutní vazby na poškození CNS. Mortalita ARDS a ALI je vyšší než mortalita NPE. Klinický obraz aspirační pneumonie je podobný NPE (pacient v těžkém stavu, dechová nedostatečnost, restriktivní porucha dýchání, tachykardie, tachypnoe). Aspirační pneumonie však nevzniká tak dramaticky rychle jako NPE a je u ní přítomna horečka. Je třeba dát pozor na stavy, kdy je horečka způsobena poškozením vlastního CNS (zejména oblasti ventrálního hypothalamu) – to však není na vrub NPE, tento nemá zánětlivou složku. Odeznění příznaků aspirační pneumonie navíc trvá déle, okolo 2 týdnů. Klinický obraz kardiálního plicního edému nejrůznější etiologie, např. v důsledku levostranného srdečního selhání, může rovněž imitovat NPE. Zde jsou nejdůležitější anamnestické údaje a neurologické a kardiologické vyšetření.

TERAPIE NEUROGENNÍHO PLICNÍHO EDÉMU

Základem terapie je odstranění, minimalizace nebo stabilizace příčiny v CNS. Vzhledem k tomu, že cílená kurativní léčba NPE dosud neexistuje, je smyslem terapeutických snah zejména léčba podpurná a symptomatická. Jako nejdůležitější opatření se jeví kontinuální monitorace stavu pacienta, polohování pacienta a podpora ventilace a oxygenace. Neurogenní plicní edém se u většiny pacientů podaří zvládnout do 48–72 hodin. Ačkoliv je léčbu možné považovat spíše za podpurnou než kauzální, tedy jinými slovy, že poskytneme organismu možnost, aby se plicního edému sám zbavil, je tato léčba naprosto klíčová a často život zachraňující. Základem terapeutických snah je kontinuální monitorace životních funkcí pacienta, zejména měření krevního tlaku, tepové frekvence, dechové frekvence, EKG a saturace. Provádíme opakovaně hematologická a biochemická vyšetření krve. Monitorace tlaku v zaklínění může být velkým přínosem v průběhu terapie, neboť umožní udržení nízkých hodnot tlaku na srdeční úrovni a zároveň může zabránit nadměrnému snížení srdečního výdeje a hypoperfuzi mozku (58).

Poloha těla

Pro pacienta s NPE je klíčová poloha těla. Základem je taková poloha, která zabrání zvýšenému žilnímu návratu. Nutná je zvýšená poloha hlavy. Nejvýhodnější je poloha vsedě s dolními končetinami spuštěnými z lůžka. Tuto polohu však nelze uplatnit u pacientů s hypotenzí. V rámci první pomoci je někdy doporučováno dočasné přiměřené zaškrcení dolních končetin v oblasti stehien, které redukuje žilní návrat z této oblasti. Zaškrcení pochopitelně musí umožňovat cirkulaci, nesmí tedy omezovat proud krve v tepnách. V některých případech může být výhodné pacienta uložit do polohy na břiše, jak doporučuje Marshall a Nyquist (59) nebo Fletcher a Atkinson (60). Tato poloha se velmi osvědčila i u pacientů s ARDS, jak ukazuje randomizovaná klinická studie Guerina (61). Studie Mancebo et al. (62) jasně ukazuje i snížení mortality u pacientů s ARDS, u kterých byla použita poloha na břiše již od prvních projevů onemocnění. Pro NPE zatím systematická studie bohužel neexistuje. Mechanismus terapeutického úspěchu polohy na břiše není zcela jasný, předpokládá se však redistribuce výměny plynů do oblastí méně postižených plicním edémem a zároveň zmírnění poškození plic způsobené umělou plicní ventilací. Při indikaci polohy na břiše však musíme vzít v úvahu, že u některých neurologických onemocnění, jako je intracerebrální krvácení, subarachnoidální krvácení, tepenné uzávěry v oblasti arteria cerebri media nebo poranění mozku, může poloha na břiše přivodit zvýšení intrakraniálního tlaku a takto zhoršit prognózu pacienta.

Oxygenace

Základním opatřením při podpoře oxygenace a ventilace je potlačení hypoxie pomocí přímého podávání kyslíku nosní nebo obličejovou maskou, případně pomocí endotracheální intubace a přetlakové mechanické ventilace pomocí pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP – positive end expiratory pressure). Izolované dodávání kyslíku zvyšuje parciální tlak kyslíku v plicních alveolech, a usnadňuje tak výměnu plynů. Kontinuální nebo dvoustupňové dodání vysokotlakého kyslíku kromě toho umožňuje úlevu přetíženým dýchacím svalům. Přetlaková mechanická ventilace pomocí PEEP značí iatrogeně navozenou situaci, kdy je na konci expira v dýchacích cestách vyšší tlak než atmosférický. Rozeznáváme tři úrovně PEEP. Nízká úroveň značí úroveň PEEP do 5 mm H₂O, střední úroveň značí PEEP v rozmezí 5–15 mm H₂O, vysoká úroveň značí PEEP nad 15 mm H₂O. Pro ventilační podporu pacientů s NPE používáme nejčastěji střední úroveň, výjimečně vysokou úroveň PEEP. Kontinuální pozitivní přetlak v dýchacích cestách (CPAP – continuous positive airway pressure) pak značí situaci, kdy je u spontánně dýchajícího nemocného v dýchacích cestách udržen tlak vyšší než atmosférický po celou dobu dechového cyklu, tedy i v době inspira. Kromě dodávky kyslíku a úlevy dechových svalů přetlaková mechanická ventilace 1. snižuje preload a afterload a takto usnadňuje srdeční činnost, 2. napomáhá redistribuci tekutiny v plicích z intraalveolárních do extraalveolárních prostor, kde tolik neinterferují s výměnou dechových plynů a 3. zvětšuje plicní objem a napomáhá tak prevenci rozvoje plicní atelektázy. PEEP vede ke zlepšení oxygenace v důsledku snížení plicního zkratu a ke zlepšení eliminace oxidu uhličitého na podkladě zvýšení alveolární ventilace. Je však třeba dbát toho, aby nedošlo k hyperinflaci, která se projevuje naopak snížením perfuze ventilovaných alveolů, zhoršením eliminace oxidu uhličitého a dále dokonce zhoršením oxygenace – tento efekt závisí na podílu redistribuce krevního průtoku do neventilovaných oblastí. Bylo prokázáno, že v určitých oblastech plic probíhá průtok krve plicními kapilárami pouze v době expira, kdy je plicní kapilární tlak vyšší než plicní alveolární tlak. Velikost perfuze těmito oblastmi odpovídající velikosti plicního zkratu tak závisí jednak na použité hodnotě PEEP, jednak na velikosti dechového objemu, poměru inspira a expira a hodnotě plicního kapilárního tlaku. Bylo prokázáno, že po pře-

kročení optimální hodnoty středního tlaku v dýchacích cestách, která u konkrétního pacienta závisí na i na aktuální hodnotě plicního kapilárního tlaku, dochází tímto mechanismem nejen ke zhoršení eliminace oxidu uhličitého, ale i oxygenace. Provzdušnění tekutinou vyplněných alveolů a roztažení kolabovaných alveolů v terénu plicního edému pomocí PEEP se označuje v zahraniční literatuře jako recruitment. Za tento děj je zodpovědný vrcholový alveolární tlak, dosažený v průběhu inspira. Kromě působení na respirační systém má PEEP i poměrně velký vliv na hemodynamické poměry v malém oběhu. PEEP 1. snižuje venózní návrat do oblasti levého srdce a tedy i preload, 2. snižuje transmuranální tlakový gradient, který musí být překonáván v průběhu srdeční kontrakce, což vede ke snížení afterloadu a s tím souvisí i 3. snížená spotřeba kyslíku myokardem – tyto efekty jsou nejvíce vyjádřeny u pacientů s levostranným srdečním selháním. Naproti tomu u pacientů bez levostranného srdečního selhání dominuje u aplikace PEEP snížení žilního návratu, a tedy i preloadu. U hypovolemických pacientů pak ke snížení srdečního výdeje. Vliv PEEP na afterload právě komory závisí na redistribuci plicní reperfuze po zařazení PEEP a na aktuální velikosti plicního objemu. Plicní vaskulární rezistence dosahuje při nízkém plicním objemu vysokých hodnot, což je důsledek hypoxické plicní vazokonstrikce. Se zvyšováním plicního objemu plicní vaskulární rezistence klesá a po překročení optimální hodnoty plicního objemu dochází k jejímu opětovnému vzestupu v důsledku komprese kapilárního řečiště. Efekt aplikace PEEP na funkci pravé komory je tedy výsledkem komplikované interakce mezi snížením preloadu a ovlivněním afterloadu. PEEP má rovněž vliv na nitrobřišní tlak, který po zařazení PEEP stoupá. U pacientů s výrazně sníženou poddajností dutiny břišní může vést použití nadměrně vysokých hodnot PEEP k vzestupu nitrobřišního tlaku a omezení perfuze nitrobřišních orgánů. Nastavení hodnot PEEP v konkrétních situacích je stále předmětem diskuzí.

Farmakologická léčba

V časném stadiu mohou být užitečné alfa-blokátory a kortikoidy, farmakologická terapie však obvykle mnoho nevyřeší. Zvýšení diurézy představuje základní opatření při snižování preloadu. Snižuje hemodynamickou zátěž na levé srdce a pozitivně tak ovlivňuje jak srdeční sval, tak plicní hemodynamiku. Většina klíčkových diuretik typu furosemidu, bumetanidu nebo torsemidu představuje úspěšnou podpůrnou terapeutickou modalitu při léčbě plicního edému, i v terénu hypoalbuminémie, hyponatrémie nebo hypochlorémie. Lékem první volby je furosemid, vzhledem k jeho venodilatačnímu účinku, kterým snižuje preload ještě před vlastním počátkem diuretického působení. Počáteční dávky furosemidu jsou doporučovány spíše nižší (do 0,5 mg/kg), teprve při jejich nedostatečném účinku se zvyšují (1 mg/kg), zejména u pacientů již léčených diuretiky nebo pacientů s renální insuficiencí nebo tam, kde je primární příčinou plicního edému hypervolemie. Nitráty slouží k vazodilataci jak koronárních tepen, které zlepšují srdeční funkci, tak ke snížení preloadu levého srdce vazodilatací plicních žil. Zatímco u kardiogenních plicních edémů je jejich účinek významný, u NPE je jejich efekt nižší. V akutním stadiu používáme zejména sublinguálně aplikovaný nitroglycerin (1,2 mg každých 5 minut). Metodou volby, používanou zejména při systolickém tlaku vyšším než 100 mm Hg, je intravenózní podávání nitroprussidu sodného v dávce 0,1–5 µg/kg za minutu. Jeho podávání vyžaduje kontinuální monitoraci jeho hemodynamických parametrů. Morfinové preparáty mají kromě anxiolytického a analgetického účinku, který je v případě NPE rovněž žádoucí, také venodilatační efekt, který snižuje preload. Kromě toho snižuje stupeň dušnosti na podkladě odstranění stresu, útlumu vylučování catecholaminů, odstranění tachykardie a komorového afterloadu. ACE inhibitory mají význam zejména u pacientů s konkomitantní hypertenzí nebo hypertenzní krizí. Zpočátku se podávají spíše nižší dávky, následované vyššími udržovacími dávkami. U izolovaného NPE ne-

mají zásadní efekt. Intravenózní podávání rekombinantního mozkového natriuretického faktoru (BNF) je nová efektivní léčebná modalita, která působí poměrně efektivní vasodilataci a snižuje tak preload. Iničiální dávka je 2 µg/kg, následované kontinuální infuzí 0,01 µg/kg za minutu. Při edému mozku a zvýšeném intrakraniálním tlaku aplikujeme příslušnou léčbu, která však ovlivňuje základní onemocnění a nikoli NPE.

ZÁVĚR

Neurogení plicní edém je relativně málo častá, avšak závažná klinická jednotka. Poprvé byl popsán Shanahanem v roce 1908 jako komplikace opakovaných epileptických záchvatů. Jeho rozvoj je vázán na závažné poškození CNS. Centrem vzniku NPE je s největší pravděpodobností skupina jader rostřální ventrolaterální prodloužené míchy, které jej spouští na podkladě kombinace hyperaktivace jejich aferentních drah a náhle zvýšeného intrakraniálního tlaku. V patogenezi NPE hraje zásadní roli sympatický nervový systém, který spouští rychlou kaskádu dějů, vedoucích k intersticiálnímu a intraalveolárnímu edému, který doplňuje výrazná hemoragická složka. V diagnostice NPE má zásadní význam fyzikální vyšetření a RTG hrudníku. Diferenciálně diagnostická úvaha není snadná, avšak šance na správnou diagnózu výrazně rostou, pokud lékař dá do souvislosti poškození CNS a plicní potíže. Cílená kurativní léčba NPE dosud neexistuje, proto je smyslem terapeutických snah zejména léčba podpůrná a symptomatická. Jako nejdůležitější opatření se jeví kontinuální monitorace stavu pacienta, polohování pacienta a podpora ventilace a oxygenace. V současné době existuje několik experimentálních modelů, které je možné využít pro studium etiopatogeneze i léčby NPE. Hlavním cílem experimentálních snah je získání preventivního a terapeutického přístupu, který umožní zabránit a včas léčit NPE. Z tohoto hlediska je zatím nejvíce slibný atropin. Detailnější informace o neurogením plicním edému můžeme čtenář nalézt v mé recentní monografii na toto téma (63).

Zkratky

ALI	– akutní plicní selhání (acute lung injury)
ARDS	– syndrom akutní dechové tísně (adult respiratory distress syndrome)
BNF	– mozkový natriuretický faktor
CNS	– centrální nervový systém
CPAP	– pozitivní přetlak v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure)
DAD	– difúzní poškození alveolů (diffuse alveolar damage)
NPE	– neurogení plicní edém
PEEP	– pozitivní endexpirační přetlak (positive end expiratory pressure)

LITERATURA

- Vinš P. Plicní edém. *Interní medicína pro praxi* 2003; 11: 540–547.
- Fontes RB, et al. Acute neurogenic pulmonary edema: case reports and literature review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15: 144–150.
- Shanahan WT. Acute pulmonary edema as a complication of epileptic seizures. *N Y Med J* 1908; 37: 54–56.
- Colice GL. Neurogenic pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 941–948.
- Simmons RL, et al. Respiratory insufficiency in combat casualties. II. Pulmonary edema following head injury. *Ann Surg* 1969; 170: 39–44.
- Šedý J, et al. Mechanism of neurogenic pulmonary edema development. *Physiol Res* 2008; 57: 499–506.
- Šedý J, et al. Rapid but not slow spinal cord compression elicits neurogenic pulmonary edema in the rat. *Physiol Res* 2009; 58: 269–277.
- Malik AB. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema. *Circ Res* 1985; 57: 1–18.
- Starling EG. *The Linacre Lecture on the Law of the Heart*. London: Longmans, Green and Company 1918.
- Rassler B. The role of catecholamines in formation and resolution of pulmonary oedema. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targ* 2007; 7: 27–35.
- McMinn PC. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance. *FEMS Microbiol Rev* 2002; 26: 91–107.
- Broderick TW, et al. Salicylate-induced pulmonary edema. *AJR Am J Roentgenol* 1976; 127: 865–866.
- Steinberg AD, Karliner JS. The clinical spectrum of heroin pulmonary edema. *Arch Intern Med* 1968; 122: 122–127.
- Frاند UI, et al. Methadone-induced pulmonary edema. *Ann Intern Med* 1972; 76: 975–979.
- Bratton SL, Davis RL. Acute lung injury in isolated traumatic brain injury. *Neurosurgery* 1997; 40: 707–712.
- Rogers FB, et al. Neurogenic pulmonary edema in fatal and nonfatal head injuries. *J Trauma* 1995; 39: 860–866.
- Baumann A, et al. Neurogenic pulmonary edema. *Acat Anaest scand* 2007; 51: 447–455.
- Popp AJ, et al. Delayed pulmonary dysfunction in head-injured patients. *J Neurosurg* 1982; 57: 784–790.
- Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789–818.
- Weir BK. Pulmonary edema following fatal aneurysm rupture. *J Neurosurg* 1978; 49: 502–507.
- Muroi C, et al. Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20: 188–192.
- Fisher A, Aboul-Nasr HT. Delayed nonfatal pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage. Case report. *J Neurosurg* 1979; 51: 856–859.
- Mulroy JJ, et al. Postictal pulmonary edema in children. *Neurology* 1985; 35: 403–405.
- Darnell JC, Jay SJ. Recurrent postictal pulmonary edema: a case report and review of the literature. *Epilepsia* 1982; 23: 71–83.
- Šedý J, et al. Low concentration of isoflurane promotes the development of neurogenic pulmonary edema in spinal cord injured rats. *J Neurotrauma* 2007; 24: 1487–1501.
- Šedý J, et al. A new model of severe neurogenic pulmonary edema in spinal cord injured rats. *Neurosci Lett* 2007; 423: 167–171.
- Šedý J, et al. Low degree of anesthesia increases the risk of neurogenic pulmonary edema development. *Med Hypotheses* 2008; 70: 308–313.
- Šedý J, et al. The role of nitric oxide in the development of neurogenic pulmonary edema in spinal cord injured rats: the effect of preventive interventions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297: R1111–R1117.
- Hall SR, et al. Intrathecal lidocaine prevents cardiovascular collapse and neurogenic pulmonary edema in a rat model of acute intracranial hypertension. *Anesth Analg* 2002; 94: 948–953.
- Chen HI, et al. Pulmonary edema and hemorrhage resulting from cerebral compression. *Am J Physiol* 1973; 224: 223–229.
- Chen HI, Chai CY. Integration of the cardiovagal mechanism in the medulla oblongata of the cat. *Am J Physiol* 1976; 231: 454–461.
- Cushing H. Concerning a definitive regulatory mechanism of the vasomotor center which controls blood pressure during cerebral compression. *John Hopkins Hosp Bull* 1901; 12: 290.
- Thompson RK, Malina S. Dynamic axial brain–stem distortion as a mechanism explaining the cardiorespiratory changes in increased intracranial pressure. *J Neurosurg* 1959; 16: 664–675.
- Novitzky D, et al. Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the Chacma baboon. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 520–524.
- Blessing WW, et al. Hypertension, bradycardia, and pulmonary edema in the conscious rabbit after brainstem lesions coinciding with the A1 group of catecholamine neurons. *Circ Res* 1981; 49: 949–958.
- Reis DJ, et al. Brain lesions and hypertension: chronic lability and elevation of arterial pressure produced by electrolytic lesions and 6-hydroxydopamine treatment of nucleus tractus solitarius (NTS) in rats and cats. *Prog Brain Res* 1977; 47: 169–188.
- Krasney JA, Koehler RC. Heart rate and rhythm and intracranial pressure. *Am J Physiol* 1976; 230: 1695–1700.

38. **Bergofsky EH.** Humoral control of the pulmonary circulation. *Annu Rev Physiol* 1980; 42: 221–233.
39. **Schmitt GH, Meyers FH.** Characterization of the acute pulmonary edema that follows vagal section in the guinea pig. *Am J Physiol* 1957; 190: 89–92.
40. **Leal Filho MB, et al.** Hemodynamic parameters and neurogenic pulmonary edema following spinal cord injury: an experimental model. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 990–996.
41. **Leal Filho MB, et al.** Importance of anesthesia for the genesis of neurogenic pulmonary edema in spinal cord injury. *Neurosci Lett* 2005; 373: 165–170.
42. **Hoff JT, et al.** Experimental neurogenic pulmonary edema. Part 1: The role of systemic hypertension. *J Neurosurg* 1981; 54: 627–631.
43. **Marshall SA, Nyquist P.** A Change of Position for Neurogenic Pulmonary Edema. *Neurocrit Care* 2009; 10: 213–217.
44. **Seow VK, et al.** Neurogenic pulmonary oedema misdiagnosed as acute myocardial infarction in a comatose patient. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 684–686.
45. **Šedý J, et al.** Atropine prevents the neurogenic pulmonary edema development. *Med Hypotheses* 2009; 73: 42–44.
46. **Rosell S.** Neuronal control of microvessels. *Annu Rev Physiol* 1980; 42: 359.
47. **Navellhan P, et al.** Distinct roles of the Y1 and Y2 receptors on neuropeptide Y-induced sensitization to sedation. *J Neurochem* 2001; 78: 1201–1207.
48. **Peterson BT, et al.** Effect of naloxone on the pulmonary vascular responses to graded levels of intracranial hypertension in anesthetized sheep. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 1024–1029.
49. **Maron MB, Dawson CA.** Pulmonary venoconstriction caused by elevated cerebrospinal fluid pressure in the dog. *J Appl Physiol*. 1980; 49: 73–78.
50. **Maron MB.** Dose-response relationship between plasma epinephrine concentration and alveolar liquid clearance in dogs. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1702–1707.
51. **Hakim TS, et al.** Effects of sympathetic nerve stimulation on lung fluid and protein exchange. *J Appl Physiol* 1979; 47: 1025–1030.
52. **Colgan FJ, et al.** Protective effects of beta blockade on pulmonary function when intracranial pressure is elevated. *Crit Care Med* 1983; 11: 368–372.
53. **Ganter BG, et al.** Pulmonary capillary pressure. A review. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 21–36.
54. **Schubert A.** Cardiovascular therapy of neurosurgical patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 483–496.
55. **Kithreotis P.** Noncardiogenic pulmonary edema, ARDS, acute respiratory failure. *Hell Respir Soc Publ* 2000; 1: 452–458.
56. **Milne EN, et al.** The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *Am J Roentgenol* 1985; 144: 879–894.
57. **Aberle R, et al.** Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema. Diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients. *Radiology* 1988; 168: 73–75.
58. **Lagerkranser M, et al.** Neurogenic pulmonary oedema: a review of the pathophysiology and clinical and therapeutic implications. *Acta Med Scand* 1982; 212: 267–271.
59. **Fletcher SJ, Atkinson JD.** Use of prone ventilation in neurogenic pulmonary oedema. *Br J Anaesth* 2003; 90: 238–240.
60. **Guerin C.** Ventilation in the prone position in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 50–54.
61. **Mancebo J, et al.** A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1233–1239.
62. **Šedý J.** Neurogení plicní edém, 1. vydání. Bratislava: Spišské vydavateľstvo 2011.

Spolek lékařů českých v Praze

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v lednu, únoru a v březnu 2011 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 7. BŘEZNA 2011

Přednáškový večer 2. interní kliniky 3. LF UK a FNKV
Přednosta: prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

Syllabův večer

Večer věnovaný

prof. MUDr. Jiřímu Syllabovi

Koordinátor: prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.
1. M. Anděl: Úvod (5 min)
2. M. Anděl: Prof. Jiří Syllaba: diabetolog, internista, vědec a klinický učitel – život propojující klasické hodnoty s modernismem (10 min)
3. J. Trnka: Jak překonat rozdělení preklinických a klinických oborů ve výuce (10 min)
4. Z. Vernerová: Jak se vyučuje patologie v Nottinghamu (10 min)
5. D. Marx: Srovnání hodinových dotací výuky na českých a vybraných evropských lékařských fakultách (15 min)
6. M. Anděl: Mění se curriculum výuky medicíny na 3. lékařské fakultě UK (15 min)
Diskuze

DNE 14. BŘEZNA 2011

Přednáškový večer Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM
Přednosta: prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

Seklův večer Novinky v reprodukční a psychiatrické genetice

Koordinátor: prof. MUDr. Petr Goetz, DrSc.
1. P. Goetz: Úvod (5 min)
2. M. Macek, sr.: Farmakogenetické využití polymorfismu receptoru FSH (15 min)
3. J. Diblík: Nové referenční hodnoty WHO pro spermogram (15 min)
4. H. Kuželová: Farmakogenetika u ADHD (15 min)
5. M. Vičková: Submikroskopické aberace u pacientů s mentální retardací (15 min)
Diskuze

DNE 21. BŘEZNA 2011

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

Pelnářův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.
1. A. Linhart: Úvod (5 min)
2. M. Pšenička, E. Kejřová, S. Magage, J. Gandalovičová, A. Linhart: Upgrade na biventrikulární kardiostimulaci u pacientů se srdečním selháním navozeným stimulací pravé komory (15 min)

3. S. Magage, M. Pšenička, E. Kejřová, M. Válek, A. Linhart: Implantabilní defibrilátory – naše zkušenosti (15 min)
4. J. Šimek, D. Wichterle, Š. Havránek, M. Pšenička: Nefarmakologická léčba fibrilace síní (15 min)
5. D. Wichterle, J. Šimek, Š. Havránek, M. Pšenička: Katetizační léčba komorových tachykardií (15 min)
Diskuze

DNE 28. BŘEZNA 2011

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. Vyhnanek: Miniinvasivní operace vpáčeného hrudníku (10 min)
3. J. Šnajdauf: Současné indikace k resekcii plicní u dětí (10 min)
4. P. Kuklová: Vrozené brániční kýly – dlouhodobé výsledky (10 min)
5. J. Kříž: Primární megaureter (10 min)
6. L. Kavalcová: Invaginace v dětském věku (10 min)
Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda

Akce jsou zařazeny do systému celoživotního vzdělávání ve smyslu SP ČLK č. 16/2007 (2 kredity), KVVOPZ ve smyslu vyhlášky č. 4/2010 Sb. (1 kredit) a ČAS ve smyslu vyhlášky MZ 321/2008 Sb. (1 kredit).
Aktivní účast je hodnocena dále dle příslušných předpisů.

Zásadní význam chirurgické léčby u karcinomu ledvin, možnosti biologické léčby

¹Roman Sobotka, ¹Tomáš Hanuš, ²Milada Zemanová

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

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Onkologická klinika VFN

SOUHRN

Karcinom ledviny patří mezi nejmalignější nádory v urologii, Česká republika drží celosvětové prvenství v incidenci tohoto nádoru. Vzhledem k radiorezistenci a chemorezistenci patří chirurgická léčba karcinomu ledviny mezi základní modalit, a to jak u lokalizovaného, tak i u metastatického karcinomu ledviny. Cytoredukční nefrektomie před zahájením onkologické léčby dokáže u generalizovaného karcinomu prodloužit přežití pacientů. Šíření karcinomu lymfogenně je vzácné, postižení lymfatických uzlin patří mezi nejhorší prognostická kritéria. Pacienti s nádorovým trombem též profitují z chirurgického řešení, prognostický význam má kompletní odstranění trombu. U lokalizovaného karcinomu ledviny se v posledních letech navyšuje počet operací provedených miniinvasivními metodami, laparoskopie se stává u řady pacientů v indikovaných případech metodou volby. U menších dobře lokalizovaných nádorů je dnes již standardní léčbou resekce ledviny. Adjuvantní onkologická léčba není v současné době indikovaná u lokalizovaného karcinomu ledviny. V léčbě generalizovaného karcinomu ledviny byla v devadesátých letech 20. století metodou volby imunoterapie. Objasnění některých mechanismů onkogeneze zejména světlobuněčného karcinomu ledviny a signálních drah růstových faktorů angiogeneze vedlo k vývoji léků blokující růstové faktory či jejich receptory a vytlačilo dříve indikovanou imunoterapii do pozadí. I přes tyto pokroky ani moderní cílená léčba však nedokáže vyléčit pacienty s generalizovaným karcinomem ledviny, dochází pouze ke stabilizaci onemocnění a prodloužení celkového přežití.

Klíčová slova: renální karcinom, radikální nefrektomie, nephron sparing surgery, cytoredukční nefrektomie, nádorový trombus, metastazektomie, imunoterapie, biologická (cílená) léčba, tyrozinkinázové inhibitory, inhibitory m-TOR kinázy.

SUMMARY

Sobotka R, Hanuš T, Zemanová M. Principal value of surgical therapy in the renal cell cancer, chances of the biological treatment

Renal cell cancer belongs to the most malignant tumours in urology; the incidence in the Czech Republic is highest world. Surgical treatment is the first method of choice both in localized and metastatic renal cell cancer due to its chemo and radioresistance. Cytoreductive nephrectomy in case of metastatic renal cell cancer can prolong the overall survival. Lymphogenic propagation is rare, but involvement of lymphatic retroperitoneal nodes is the most unfavourable risk factor. Patients with vein tumour thrombus profit from the radical surgical treatment; the most important thing is the removal of whole tumour thrombus. Miniinvasive methods in treatment of renal cell cancer are getting more and more popular nowadays. Partial nephrectomy is a method of choice in the treatment of small suitable localised renal cell cancers. Adjuvant therapy is not indicated in localised renal cell cancer. Immunotherapy was the most convenient method of treatment generalised renal cell cancer in the last decade of 20th century. Understanding of signalling pathways for growth factors in angiogenesis was the cue for targeted therapy. This method pushes back immunotherapy. Unfortunately targeted therapy fails to cure patients with generalized renal cell cancer; it can only stabilize disease and prolong the overall survival.

Key words: renal cell cancer, radical nephrectomy, nephron sparing surgery, cytoreductive nephrectomy, tumour thrombus, metastazectomy, immunotherapy, targeted therapy, PERCY Duo, PERCY Quatro. So.

Čas Lék čes 2011; 150: 156–160

KARCINOM LEDVINY

Nádory ledvin tvoří cca 2–3 % ze všech zhoubných nádorů. Z hlediska incidence urologických nádorů zaujímají až třetí místo po karcinomu prostaty a uroteliálních karcinomech. Mortalita na karcinom ledviny však i přes vyšší zachyt malých incidentálních nádorů ledvin dříveji zachycených je stacionární či dokonce mírně narůstá a karcinom ledviny tak patří mezi nejmalignější urologický nádor s mortalitou dosahující až

30 %. V incidenci karcinomu ledviny Česká republika a zvláště pak Plzeňský kraj zaujímají celosvětové prvenství.

Incidence nádorů ledvin s nárůstem běžného užívání ultrasonografie v praxi narostla z 8/100 000 v roce 1981 na 27/100 000 v roce 2005 (1). Až 30 % pacientů má však i v současnosti v době stanovení diagnózy detekovatelné metastázy a až 50 % pacientů s původně lokalizovaným nádorem ledviny v průběhu 10 let po radikální léčbě zprogreduje.

Karcinom ledviny patří mezi nádorová onemocnění s vysokou mírou radiorezistence i chemorezistence. Z tohoto důvodu dominuje ve všech stádiích nádorů ledvin chirurgická léčba, ať již s úmyslem radikální či paliativní léčby.

Karcinom ledviny je dlouhou dobu svého růstu asymptomatický. Klasická trias – hmatný tumor, hematurie a lumbalgie – popisovaná dlouhá léta v učebnicích je projevem pokročilého, v některých případech už generalizovaného onemocnění. Jak již bylo řečeno výše, v dnešní době se většina karcinomů ledvin diagnostikuje náhodně při ultrasono-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Roman Sobotka, FEBU
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 120 00 Praha 2
e-mail: romansobotka@atlas.cz

grafii či CT vyšetření prováděného z jiného záměru nejčastěji z gastroenterologického. S tím ovšem souvisí i zvýšený nálezev incidentálních drobných ložisek ledviny, u kterých nelze rozhodnout, zda se jedná o benigní či maligní afekci. Nárůst počtu těchto malých incidentálních nádorů ledviny je až 3,7 % ročně (2). Je prokázáno, že až 20 % tumorů do velikosti 4 cm jsou histologicky benigní tumory (3). Mezi nejčastější patří onkocytom a angiomyolipom. Na angiomyolipom může upozornit při ultrasonografii hyperechogenní vzhled daný vysokým obsahem tuku, nicméně stále neexistuje suverénní zobrazovací metoda k rozlišení benigní a maligní afekce ledviny.

Přirozený růst karcinomu ledviny dosahuje průměrně 0,5 cm za rok, dle metaanalýzy prací zabývajících se nárůstem velikosti nádoru dle věku pacienta byla prokázána nepřímá úměrnost mezi nárůstem velikosti a věkem pacienta (2). U pacientů nad 70 let činí průměrný nárůst velikosti ložiska pouhé 2–3 mm za rok (2). Proto je v indikovaných případech odvoditelné vyčkávání v chirurgické léčbě a dispenzarizace pacientů starších věkových skupin s vážnými komorbiditami u malých ložisek ledvin náhodně objevených (4).

Úmrtnost na karcinom ledviny byla před zavedením chirurgické léčby nádorů ledvin Robsonem enormní. Svou roli též hrála absence moderních zobrazovacích metod a průkaz karcinomu ledviny až v pokročilém stadiu. Robsonova radikální nefrektomie znamenala revoluci v léčbě nádorů ledvin. Radikální nefrektomie v původním popisu Robsona znamenala odstranění ledviny spolu s tukovým pouzdem a Gerotovou fascií, odstranění ipsilaterální nadledviny a retroperitoneální lymfadenektomií. V průběhu času bylo prokázáno, že takto extenzivní výkon u lokalizovaného karcinomu ledviny není vždy nutný.

CHIRURGICKÁ LÉČBA NEMETASTATICKÉHO KARCINOMU LEDVINY

V dnešní době i nadále zůstává radikální nefrektomie zlatým standardem léčby karcinomu ledviny u nádorů kategorie T1b a výše, tedy nad 4 cm průměru ložiska. Ipsilaterální adrenalectomie se provádí pouze u pacientů s tumorem ledviny horního polu ledviny, s tumorem objemným (nad 7 cm) či při podezření na metastázu v oblasti nadledviny (5). Lymfadenektomie pak již není součástí výkonu, nezlepšuje přežití pacientů, pouze je doporučována peroperační biopsie těchto uzlin při zjevné lymfadenopatii patrné na CT vyšetření či při peroperačním nálezu palpovatelných uzlin s cílem pouze stagingovým, nikoliv léčebným (6). Karcinom ledviny totiž přirozeně jen zcela minimálně metastazuje lymfatickou cestou, naprostou převahu šíření tvoří hematogenní cesta.

S rozvojem laparoskopických dovedností a instrumentária tato méně invazivní modalita nabyla významu i v řešení nádorů ledviny. V současné době je většina nádorů ledvin do velikosti 7 cm indikována k laparoskopickému výkonu, v případě zkušeného laparoskopisty je možné indikovat nádory kategorie i T2 či T3a (tzn. nad 7 cm v průměru či s invazí do perirenálního tuku) (7). Tento přístup přináší pro pacienta řadu výhod. Mezi nejdůležitější patří jemnější preparace tkání s menší krevní ztrátou, menší spotřeba analgetik po výkonu, zkrácení doby hospitalizace a zkrácení doby do plného zapojení pacienta do běžných aktivit. Rovněž velikost rány po laparoskopické nefrektomii je menší. Trvání operace se však pouze v laparoskopických centrech blíží délce otevřené nefrektomie, ve většině případů je délka operace laparoskopicky větší. Střednědobé onkologické výsledky laparoskopických operací nádorů ledvin dosahují srovnatelných parametrů s otevřenou nefrektomií (8).

Stejně onkologické výsledky jako radikální nefrektomie má v léčbě malých karcinomů ledviny též tzv. nephron sparing surgery (NSS). Jedná se o metody zachovávající část zdravého parenchymu ledviny s cílem odstranění pouze ložiska nádoru ledviny s jistým lemlem zdravé tkáně, jako dostatečný se

považuje lem i 1–2 mm. V současné době je dle literatury průměrný průkaz histologicky pozitivních okrajů do 3 %. Analýzou těchto souborů pacientů je třeba říci, že i v případě pozitivních chirurgických okrajů je míra lokální recidivy a generalizace karcinomu minimální, míra lokální recidivy se pohybuje do 5 % (9). Toto může být dáno buď falešně pozitivními histologickými okraji, kdy nádorové buňky dosahují do okraje resekátu, tento však nepřesahují a histolog nedokáže toto určit. Jiným vysvětlením může být termální destrukce reziduálních nádorových buněk bipolárním proudem či jinou energií používanou k resekci. Třetím vysvětlením může být nastartování imunitní reakce, která zlikviduje malý počet reziduálních nádorových buněk přirozeným mechanismem. Z tohoto důvodu se většina zejména dobře diferencovaných nádorů s pozitivními chirurgickými okraji pouze sleduje a nefrektomie se primárně nedoplňuje (9).

Absolutní indikací k NSS je bilaterální tumor ledviny oboustranně indikovaný k chirurgické léčbě, funkčně či morfologicky solitární ledvina s tumorem, genetické onemocnění s predispozicí k tvorbě mnohočetných nádorů ledvin (např. von Hippelova-Lindau choroba). V ostatních případech je některá z metod NSS elektivní volbou.

Resekce ledviny otevřeným přístupem se v dnešní době stává standardem léčby u pacientů s nádorem ledviny do 4 cm, v případě výhodné lokalizace nádoru je v některých případech možno resekci provést i při větší velikosti nádoru (10). Laparoskopický přístup, který má srovnatelné onkologické výsledky, by měl být indikován jako metoda volby v laparoskopických centrech. Laparoskopická resekce ledviny má mírně vyšší výskyt komplikací – krvácivých v 1,5–10 % a vznik urino- mu v 2–10 % případů (11).

Jako alternativa miniinvazivních metod léčby malých nádorů ledvin je považována některá z následujících metod: perkutánní radiofrekvenční ablace (RF), kryoablace, ablace mikrovlnou tenchnologií, ablace s použitím laseru či ultrazvuku o vysoké intenzitě (HIFU – high-intensity focused ultrasound). Výhodou těchto metod, které ovšem stále patří do skupiny metod experimentálních, patří jejich minimální morbidita, možnost léčby ambulantní cestou a též možnost indikovat k této léčbě i pacienty interně neúnosné k jiné více zatěžující chirurgické léčbě. Indikovaní mohou být k této léčbě staří pacienti interně neúnosní jiné chirurgické léčby s incidentálně diagnostikovaným karcinomem ledviny lokalizovaným kortikálně či pacienti s multilokálním záchytem nádorů ledvin, event. při malém nádoru solitární ledviny. K této modalitě léčby by neměli být indikováni pacienti s tumorem větším než 4 cm, v jiné než kortikální lokalizaci a s life-expectancy méně než 1 rok (12).

Nevýhodou však je, že destrukce nádoru ledviny některou z těchto modalit nepřináší histologickou verifikaci ložiska ledviny. Před zahájením léčby je třeba provést biopsii nádoru transkutánně pod ultrasonografií (USG) či CT kontrolou s rizikem získání nevalidní biopsie.

Vzhledem k malému množství dat z prospektivních studií jsou tyto modalitě stále považovány za experimentální. Též neexistuje vhodná zobrazovací metoda, která by pregnantně detekovala možné viabilní nádorové buňky po léčbě a s tím souvisí i chybění doporučených postupů dispenzarizace těchto pacientů většinou s nutností provádění opakovaných biopsií ložiska či usuzování na neviabilitu ložiska z některých radiologických kritérií. Kryoablace naznačuje dle dostupných dat mírně lepší výsledky než ostatní miniinvazivní alternativní modalitě.

Karcinomy ledvin s nádorovým trombem mají většinou vyšší, nepříznivější histologický grading a vzhledem ke svému přirozenému chování jsou též klasifikovány vyšším stupněm stagingu (pT3a-c). Vzdálené metastázy a postižení uzlin bývá u těchto stadií dvakrát častější. Právě toto biologické chování určuje prognózu karcinomů ledviny s nádorovým trombem spíše než rozsah trombu ve vena cava inferior (13). Jedinou léčebnou modalitou u těchto pacientů je opět chirurgická léčba a prognózu pacienta určuje radikalita odstranění trombu.

Úplné odstranění nádorového trombu z renální žíly či dolní duté žíly zlepšil kvalitu života a dlouhodobé přežití u poloviny postižených pacientů (13). Pacienti s karcinomem ledviny stadia pT3b/c s některým z následujících parametrů mají ovšem horší prognózu. Jedná se zejména o přítomnost mikrovaskulární invaze, invazi přes pouzdro ledviny s infiltrací perirenálního tuku či tuku v oblasti renálního sinu (14). Karcinom ledviny s nádorovým trombem dosahující nad úroveň jaterních žil by měly být směřovány do center zabývajících se léčbou těchto pokročilých nádorů ledvin. V řadě případů se jedná o výkon dvoudutinový, v některých případech s nutností využití extrakorporálního oběhu.

CHIRURGICKÁ LÉČBA METASTATICKÉHO KARCINOMU LEDVINY

Vzhledem k radiorezistenci a chemorezistenci patří chirurgická léčba karcinomu ledviny mezi základní modalit, a to jak u lokalizovaného, tak i u metastatického karcinomu ledviny.

V éře imunoterapie patřila mezi základní kameny podporující cytoredukční nefrektomii randomizovaná studie Flaniganova srovnávající výsledky přežití po provedení nefrektomie + imunoterapie versus imunoterapie samotné. Zapojení cytoredukční nefrektomie do léčebného postupu významně prodloužilo přežití pacientů s generalizovaným karcinomem ledviny o 5,8 měsíců (ze 7,8 měsíců na 13,6 měsíců) (15). Nefrektomie by měla dosáhnout cytoredukce alespoň o 75 % a být indikovaná u pacientů s dobrým „Performance Status“ bez přítomnosti metastáz v játrech a centrální nervové soustavě, benefit mají pouze pacienti s histologickou diagnózou světlóbněčného renálního karcinomu.

Jsou již první práce prokazující jasný benefit cytoredukční nefrektomie u metastatického karcinomu i v éře biologické léčby. Je však stále třeba definovat, zda v některých případech není výhodnější načasovat cytoredukční výkon po neoadjuvantně podané biologické léčbě a nefrektomii pak provádět jen u pacientů, kteří kladně zareagují na tuto neoadjuvantní biologickou léčbu tak, jak je to doporučováno některými autory v případě pokročilého onemocnění či nepříznivého performance status. U těchto pacientů je totiž při opačném postupu často prodloužené hojení po cytoredukční nefrektomii a další komplikace neumožňující časné zahájení biologické léčby.

Cytoredukční nefrektomie nemá přínos při generalizaci karcinomu do lymfatických uzlin u stadia T4 nádoru ledviny. Zde nebyl prokázán signifikantní rozdíl v přežití pacientů, kteří podstoupí či nepodstoupí radikální nefrektomii. Naopak pacienti se stadiem onemocnění T4 bez průkazu postižení lymfatických uzlin profitují z chirurgické léčby oproti pacientům neoperovaným (48 vs. 6 měsíců přežití).

V případě průkazu solitární metastázy po provedení nefrektomie je možné indikovat i metastazektomii s cílem kuraibilním. Indikovat by se měl tento výkon pouze u pacientů v celkově dobrém stavu (ECOG performance status 0–1). Nejlepších výsledků lze dosáhnout při resekci solitárních metastáz, zvláště plicních. Prognostický význam má radikalita resekce. Pětileté přežití u pacientů po resekci solitární metastázy dosahuje průměrně 52 %, v případě kompletního odstranění více metastáz pouze 29 %. Horších výsledků je dosaženo v případě metachronní metastázy (16).

MULTIMODALITNÍ ONKOLOGICKÁ LÉČBA 21. STOLETÍ

Biologická (cílená) léčba – „targeted therapy“ – je moderním způsobem léčby generalizovaného karcinomu ledviny zejména světlóbněčné frakce. První poznatky ohledně tyrozin kinázových receptorů a signální dráhy vedoucí k aktivaci

růstových faktorů související s neovaskularizací nádorů ledvin byly objeveny počátkem nového tisíciletí a odsouvají doposud užívanou imunochemoterapii v řadě případů stranou. První doporučení ohledně klinického využívání sunitinibu a sorafenibu se v doporučených postupech EAU objevují až v roce 2006. Molekulární biologická léčba, cílená hlavně na klíčová místa defektní trasy VHL/HIF, prokázala slibnou účinnost u pacientů všech prognostických skupin.

V současné době jsou registrovány k terapii první nebo druhé linie inoperabilního a metastazujícího onemocnění tyrozin kinázové inhibitory VEGF a PDGF receptoru sorafenib, sunitinib a pazopanib, monoklonální protilátka neutralizující extracelulární VEGF bevacizumab v kombinaci s interferonem- α (INF- α) a inhibitory mTOR kinázy temsirolimus a everolimus (17).

Jak již bylo řečeno výše, chirurgická léčba karcinomu ledviny však zůstává i nadále důležitou součástí multimodalitní léčby lokálně pokročilého i metastatického karcinomu. Pokud jsou solitární metastázy odstraněny úplně, může dojít k prodloužení přežití u významného procenta pacientů. Karcinom ledviny totiž patří mezi nádory s poměrně vysokou radiorezistencí i chemorezistencí. Chemorezistence je do značné míry daná původem karcinomu z buněk tubulů. Tyto mají vysoký obsah glykoproteinu P, který má svou funkci v detoxikaci škodlivých látek. Jedinou kombinací, která měla prokázaný částečný efekt u malého procenta pacientů je interleukin-2 (IL-2) + INF- α . Snaha o zvýšení efektu této léčby vedla k podávání kombinace s retinoidy a 5-fluorouracilem (5-FU) nazývané též (dle autora) Atzpodienuovo schéma. Ani toto však nevedlo k výraznému navýšení objektivních odpovědí (19). Chemoterapie v monoterapii by neměla být používána v léčbě karcinomu ledviny.

Imunoterapie může dosáhnout jistého úspěchu jen u malého množství pacientů zejména z dobré prognostické skupiny, kompletních remisí bylo doposud dosaženo jen u nepatrné skupiny pacientů léčených vysokodávkovaným IL-2. IL-2 dosahuje částečné odpovědi na léčbu mezi 7–27 % (19). Účinek IL-2 je však pouze u světlóbněčného karcinomu ledviny, byla prokázána korelace mezi mírou exprese karboanhydrázy IX a procentem odpovědí. Míra nežádoucích a toxických účinků léčby je však mnohem vyšší při léčbě IL-2 než interferonem- α . INF- α vedl v prvních randomizovaných studiích k vyšší míře odpovědi ve srovnání s ramenem hormonální léčby či placebo, i tak procento odpovědí na léčbu dosahovalo pouze 6–15 % s prodloužením přežití průměrně 3–5 měsíců. Dle doporučení EAU by dále monoterapie INF- α neměla být indikována pro léčbu metastatického karcinomu ledviny. Toto tvrzení je podloženo randomizovanými prospektivními studiemi PERCY Duo a PERCY Quatro. V případě PERCY Duo byla srovnávána dvě ramena: IL-2 subkutánně + INF- α a IL-2 intravenózně + INF- α u pacientů v dobré prognostické skupině. Závěrem je, že není rozdíl v účinku obou ramen cytokinové léčby u pacientů s dobrou prognózou. PERCY Quatro mělo čtyři ramena: medroxyprogesteron, IL-2 subkutánně, INF- α a kombinace IL-2 subkutánně + INF- α . Porovnání účinku bylo prováděno u pacientů ve střední prognostické skupině bez prokazatelně vyššího účinku ani jednoho z ramen studie. Z tohoto vyplývá, že u pacientů ve střední a špatné prognostické skupině by léčba imunoterapií neměla být dále indikována, ve skupině pacientů s dobrou prognózou lze pro monoimunoterapii uvažovat pouze IL-2 či kombinaci INF- α + bevacizumab ze skupiny biologické léčby (20).

Výše uvedené prognostické skupiny jsou dány klasifikací dle Motzerových kritérií a signifikantně se liší mediánem přežití. Mezi špatná prognostická kritéria patří: stav bez předchozí nefrektomie, Karnofski index < 80, nižší hemoglobin, než je norma, vysoké korigované kalcium (> 10 mg/dl), vysoká hladina LDH (> 1,5 \times nad horní limit). Pokud pacienti nemají žádný rizikový faktor, patří do příznivé prognostické skupiny s mediánem přežití 20 měsíců bez léčby, v případě 1–2 faktorů patří do střední prognostické skupiny s mediánem přežití bez léč-

by 10 měsíců, při prezenci více než tří rizikových faktorů se nacházejí v nepříznivé prognostické skupině s mediánem přežití bez léčby 4 měsíce.

Ani éra nového způsobu cílené léčby využívající inhibitory tyrozinkinázy nevede ke kýženému efektu a kompletní odpovědi je i nadále u pacientů s metastatickým karcinomem ledviny dosaženo jen u minimálního procenta pacientů. U většiny pacientů je maximálním léčebným efektem stabilizace onemocnění s prodloužením doby do progresu a prodloužením celkového přežití. U některých pacientů bylo pozorováno až 40měsíční prodloužení celkového přežití oproti placebo, průměrně však doba do progresu při užívání biologické léčby bývá kolem 2 roků. Obecně biologická cílená léčba zdvojnásobuje dobu do progresu oproti imunoterapii, a tímto vede k prodloužení celkového přežití.

BIOLOGICKÁ LÉČBA

Angiogeneze hraje zásadní roli při růstu karcinomu ledviny i jeho generalizaci. Předmětem cílené biologické léčby je blokáda růstových faktorů či jejich receptorů podílejících se na angiogenezi a nádorové proliferaci. Hlavní strategií je buď přímá blokáda vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) či signální dráhy příbuzného receptoru rapamycinu (mTOR). Sporadické karcinomy ledvin vykazují vysokou alteraci VHL genu lokalizovaného na 3p25 chromozomu. Produktem tohoto genu je za normálních okolností protein VHL, který má vysokou afinitu k HIF- α (hypoxia inducible factor), který je v prostředí s normální saturací kyslíku hydroxylovaný. Při hypoxii k hydroxylaci HIF alfa nedochází a tento se pak není schopen vázat s proteinem VHL a HIF alfa se v buňkách akumuluje. HIF-1 jako transkripční faktor reguluje expresi VEGF a TGF- α a tímto zajišťuje přísun kyslíku neovaskularizací. Opačným mechanismem se stejným účinkem je poškození genu VHL v buňkách světlobuněčného karcinomu ledviny a jeho inaktivní protein VHL nemůže vázat ani hydroxylovaný HIF faktor. Jeho akumulací pak opět dochází k zvýšené expresi faktoru VEGF, PDGF a transformující růstový faktor alfa (TGF- α), které společně vedou ke zvýšené neovaskularizaci. Cílem moderních léků biologické léčby je pak omezit vliv růstových faktorů na receptory v periferních tkáních (21).

Bevacizumab je monoklonální protilátka proti VEGF neutralizující jeho aktivitu. Patří mezi léky první řady, jeho kombinace s IFN- α ukázala nejlepší efekt ve skupině pacientů dobré a střední prognostické skupiny. Sunitinib je vysoce účinný inhibitor tyrozinkináz VEGF a PDGF receptorů. Kromě inhibice angiogeneze má dále účinek antiproliferační. Sunitinib je indikovaný pro léčbu první řady pacientů s nízkou a středně rizikovým metastatickým karcinomem ledviny (20). Sorafenib je inhibitor tyrozinkinázy, který blokuje nejen receptory VEGF a PDGF, ale i enzym RAF kinázu kontrolující buněčné dělení a proliferaci. Sorafenib je určený pro léčbu druhé linie při progresu nádoru při léčbě inhibitorem tyrozinkinázy první linie, léčba sorafenibem vede též ke zdvojnásobení doby do progresu (17).

Mezi inhibitory mTOR patří temsirolimus interferující se syntézou proteinů regulujících proliferaci a buněčný růst. Temsirolimus zastavuje buněčný cyklus ve fázi G1 a dále inhibuje angiogenezi. Je indikovaný v první linii léčby u pacientů vysoce rizikového metastatického karcinomu ledviny. Temsirolimus je intravenózní lék. Perorální formou inhibitorů mTOR je everolimus, který prokázal efekt u pacientů progredujících při léčbě inhibitory tyrozinkinázy. Neexistuje zkřížená rezistence mezi jednotlivými druhy cílených léků. Jednotlivé preparáty lze podávat sekvencně. Dokonce byla publikována práce, kdy předchozí selhání léčby sunitinibem v rámci sekvencní léčby a použití jiných inhibitorů tyrozinkináz nemusí nutně při léčbě sunitinibem v opakované kúře vést k jeho absolutní rezistenci.

Účinnost jednotlivých inhibitorů tyrozinkinázy lze odhadovat pomocí časné odpovědi na léčbu a míry zmenšení masy tumoru. Některé studie ukazují, že pokud dojde k zmenšení velikosti tumorové masy o 30 % a více, je větší pravděpodobnost lepších výsledků léčby. Tohoto prognostického faktoru je možné využít při indikaci neoadjuvantní léčby metastatického karcinomu ledviny před provedením cytoredukční nefrektomie. Pokud není patrný po 90 dnech dostatečný efekt neoadjuvantní léčby, nefrektomie nepřináší další benefit léčby. Jiným prognostickým faktorem při léčbě sunitinibem je hypertenze. Pacienti, kteří po zahájení léčby mají zvýšený krevní tlak, mají lepší efekt léčby s větším prodloužením doby do progresu a celkového přežití. Inhibice VEGF blokuje NO syntézu, a tím dochází ke vzniku vazokonstrikce.

ZÁVĚR

Karcinom ledviny patří mezi nejmalignější nádory v urologii a Česká republika drží celosvětové prvenství v incidenci tohoto nádoru. Vzhledem k radiorezistenci a chemorezistenci patří chirurgická léčba karcinomu ledviny mezi základní modalit, a to jak u lokalizovaného, tak i u metastatického karcinomu ledviny. Byl prokázán signifikantní benefit cytoredukční nefrektomie u metastatického karcinomu i v éře biologické léčby. Cytoredukční nefrektomie nemá přínos při generalizaci karcinomu do lymfatických uzlin u T4 nádoru. U pacientů se solitární metastázou je možné po absolvování nefrektomie indikovat metastazektomii. Nejlepších výsledků lze dosáhnout při resekci solitárních metastáz, zvláště plicních. Prognosticky významná je radikalita resekce. U pacientů s nádorovým trombem je chirurgické řešení stále nejlepší terapeutickou volbou. U nádorových trombů v renální žíle nebo v dolní duté žíle je důležité kompletní odstranění trombu. Úplné odstranění nádorového trombu z renální žíly a dolní duté žíly zlepšuje kvalitu života a dlouhodobé přežití u poloviny postižených pacientů.

Metodou volby u lokalizovaného karcinomu ledviny je radikální nefrektomie, transperitoneálně či laparoskopicky. Nádory kategorie T1a, tedy do 4 cm velikosti (v selektivních případech i T1b, tj. velikosti 4–7 cm) jsou indikované k otevřené resekci ledviny, laparoskopická resekce ledviny je miniinvasivní alternativou se srovnatelnými onkologickými výsledky, ale limitovaná technickou obtížností a delším „learning curve“. Do spektra chirurgické léčby patří i ostatní miniinvasivní metody vhodné pro pacienty neúnosné pro laparoskopickou resekci ledviny z důvodu nepříznivého performance status. S širokým využitím zobrazovacích metod, zejména ultrasonografie v praxi, souvisí nárůst právě malých incidentálních nádorů ledvin. Řešením v indikovaných případech může být radiofrekvenční ablace či kryoablace.

V systémové léčbě metastatického karcinomu ledviny lze stále indikovat léčbu cytokiny zejména u pacientů v dobré prognostické skupině. V souvislosti s vývojem léků biologické cílené léčby (zvláště inhibitory tyrozinkinázy) došlo k určitému posunu v léčbě metastatického karcinomu ledviny. Molekulární biologická léčba, cílená hlavně na klíčová místa defektní trasy VHL/HIF, prokázala slibnou účinnost u pacientů všech prognostických skupin. Efekt těchto látek je omezen pouze na světlobuněčný karcinom ledviny. Tyto léky zdvojnásobují dobu do progresu ve srovnání s léčbou cytokiny a významně prodloužují přežití, maximálním efektem léčby je však dosaženo pouze „stable disease“, vyléčení pacienta s generalizovaným karcinomem však ani těmito léky doposud není možné. Předmětem probíhajících studií II. a III. fáze je určení prognostických faktorů, které by měly význam v indikaci biologické léčby neoadjuvantně či adjuvantně u vybraných skupin pacientů s lokalizovaným karcinomem ledviny.

Zkratky

5-FU	– 5-fluorouracil
EAU	– European Association of Urology (Evropská asociace urologie)
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group
HIF	– hypoxia inducible factor
HIFU	– ultrazvuk vysoké intenzity (high-intensity focused ultrasound)
IL-2	– interleukin-2
INF- α	– interferon- α
NSS	– ledvinu zachovávající výkon (nephron sparing surgery)
PDGF	– růstový faktor destiček
RF	– perkutánní radiofrekvenční ablace
TGF	– transformující růstový faktor
USG	– ultrasonografie
VEGF	– vaskulární endoteliální růstový faktor
VHL	– von Hippelova-Lindauova choroba
LDH	– laktát dehydrogenáza
m-TOR	– mammalian target of rapamycin

LITERATURA

- Lindblad P.** Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93(2): 88–96.
- Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y.** Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004; 172(3): 863–866.
- Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A.** Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2001; 163(2): 426–430.
- Abou Youssif T, Kassouf W, Steinberg J, Aprikian AG, Laplante MP, Tanguay S.** Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer* 2007; 110(5): 1010–1014.
- Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A.** Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000; 163(2): 437–441.
- Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, Sylvester R; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group.** Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55(1): 28–34.
- Berger A, Brandina R, Atalla MA, Herati AS, Kamoi K, Aron M, Haber GP, Stein RJ, Desai MM, Kavoussi LR, Gill IS.** Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol* 2009; 182(5): 2172–2176.
- Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC.** Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007; 178(1): 41–46.
- Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, Leibovici D, Sandbank J, Lindner A, Zisman A.** Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology* 2010; 75(2): 277–280.
- Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stöckle M.** Elective nephron-sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006; 49(2): 308–313.
- Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Marechal JM, Klotz L, Skinner E, Keane T, Claessens I, Sylvester R; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG); Southwest Oncology Group (SWOG); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).** A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007; 51(6): 1606–1615.
- Kunkle DA, Uzzo RG.** Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer* 2008; 113: 2671–2680.
- Wagner B, Patard JJ, Méjean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, Ficarra V, Tostain J, Mulders P, Chautard D, Descotes JL, de la Taille A, Salomon L, Prayer-Galetti T, Cindolo L, Valéri A, Meyer N, Jacqmin D, Lang H.** Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55(2): 452–459.
- Kuczyk MA, Bokemeyer C, Köhn G, Stief CG, Machtens S, Truss M, Höfner K, Jonas U.** Prognostic relevance of intracaval neoplastic extension for patients with renal cell cancer. *Br J Urol* 1997; 80(1): 18–24.
- Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED.** Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171(3): 1071–1076.
- van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM.** Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999; 35(3): 197–203.
- Larkin JM, Eisen T.** Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60(3): 216–226.
- Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, James N, Oliver RT, Mardiak J, Hussain T, Sylvester R, Parmar MK, Royston P, Mulders PF.** Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 375(9715): 641–648.
- McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, LE: level of evidence Weiss GR, GR: grade of recommendation Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Treter CP, Urba WJ, Smith, JW, Margolin KA, Mier JW, Gollub JA, Dutcher JP, Atkins MB.** Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 133–141.
- Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Négrier S, Huang X, Kim ST, Chen I, Motzer RJ, et al.** Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2008. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl): Abstract 5024.
- Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ.** Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12(24): 7215–7220.
- Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, Ecke M, Woltjen HH, Jentsch H, Wieland W, Wandert T, Reitz M; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN).** Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferonalpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-immunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005; 92(5): 843–846.

Lymfoproliferativní onemocnění u pacientů s autoimunitními a infekčními onemocněními: význam antigenní stimulace a zánětlivých procesů

Zuzana Tvarůžková, Šárka Pavlová, Michael Doubek, Jiří Mayer, Šárka Pospíšilová

Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta, Interní hematologická klinika FN Brno, Centrum molekulární biologie a genové terapie

SOUHRN

V posledních letech je stále více zřejmé, že se na patogenezi lymfoproliferativních onemocnění významně podílí deregulace imunitních procesů. Předpokládá se, že antigenní nebo imunologický element může být podnětem pro transformaci polyklonální populace normálních lymfocytů na monoklonální neoplastickou poruchu – lymfoproliferativní onemocnění. Rozsáhlé studie poukazují na vztah mezi autoimunitními nebo zánětlivými nemocemi a vývojem maligních lymfomů. Nejčastěji je popisován vztah k revmatoidní artritidě, Sjögrenovu syndromu, celiakii, systémovému lupus erythematosus a tyreoiditidě. Zvýšené riziko vzniku lymfoproliferativních chorob bylo prokázáno také u některých nemocí infekčního původu. Jedná se jak o virové infekce (např. virus Epstein-Barr, virus HIV nebo virus hepatitidy C), tak o bakteriální infekce (např. *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*). Kromě řady lymfomů byly souvislosti s autoimunitními/zánětlivými nemocemi popsány také u chronické lymfocytární leukémie. Z klinického hlediska je třeba zjistit, jak mezi pacienty s autoimunitními, zánětlivými a infekčními onemocněními rozpoznat ty, kteří mají zvýšené riziko vzniku nádoru, a jak toto riziko snížit. Je také nezbytné porozumět tomu, jakým způsobem ovlivňuje vznik lymfomů léčba autoimunitních a zánětlivých onemocnění. Ačkoliv lymfomy asociované s autoimunitními a zánětlivými onemocněními představují jen malou část všech lymfomů v celé populaci, jakákoliv nová zjištění týkající se těchto nemocí mohou ozřejmit i dosud málo objasněnou patogenezi ostatních lymfomů.

Klíčová slova: lymfom, chronická lymfocytární leukémie, antigeny, autoimunitní onemocnění, zánět, aktivace lymfocytů, neoplastická transformace buňky.

SUMMARY

Tvarůžková Z, Pavlová Š, Doubek M, Mayer J, Pospíšilová Š. Lymphoproliferative disease in patients with autoimmune and inflammatory diseases: significance of antigenic stimulation and inflammatory processes

Evidence has been growing that the pathogenesis of lymphoproliferative disease involves immune processes deregulation. It is believed that antigens or immunological elements can trigger transformation of normal lymphocyte polyclonal population into monoclonal neoplastic disorder – lymphoproliferative disease. Extensive studies point to the link between malignant lymphoma development and autoimmune or inflammatory diseases – namely rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, coeliac disease, systemic lupus erythematosus or thyroiditis. Increased risk of lymphoproliferative disease development was also proved for some infections. These infections involve both viral (e.g. Epstein-Barr virus, HIV or hepatitis C virus) and bacterial agents (e.g. *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*). Besides various lymphomas, the links to autoimmune/inflammatory diseases have also been described in chronic lymphocytic leukaemia. Regarding clinical medicine, it is necessary to distinguish patients with autoimmune, inflammatory and infectious diseases who are at the increased risk of tumour development. New approaches must be found to lower this risk. Also, the relationship between autoimmune/inflammatory disease therapy and lymphoma development should be clarified. Although lymphomas associated with autoimmune and inflammatory diseases represent only a small proportion of all lymphomas, any new findings regarding these diseases can cast light on lymphoma pathogenesis as a whole.

Key words: lymphoma, leukaemia lymphocytic chronic B-cell, antigens, autoimmune diseases, inflammation, lymphocyte activation, cell transformation neoplastic.

Čas Lék čes 2011; 150: 161–168

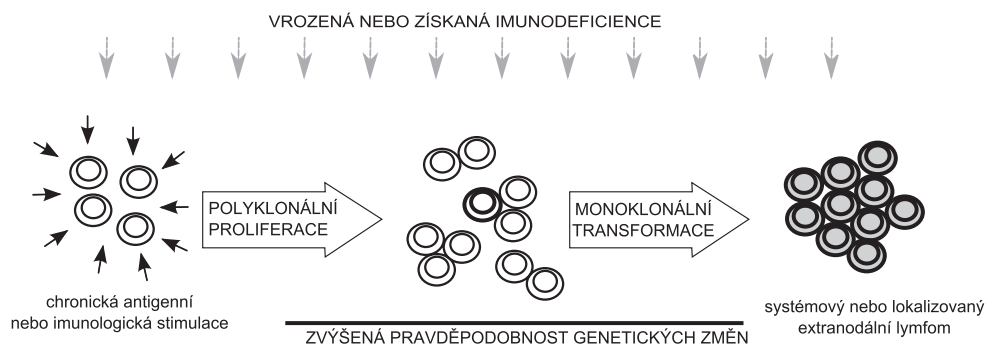
Při správně fungující imunitní reakci jsou tělu vlastní antigeny tolerovány, nežádoucí antigeny eliminovány a počty lym-

focytů (a dalších imunitních buněk) v periferní krvi a v sekundárních lymfoidních orgánech se po skončení této reakce opět normalizují. Jejich absolutní počty a chování jsou přísně regulovány. Pokud je regulace proliferace, buněčné smrti, migrace a dalších procesů narušena, může dojít – podobně jako u jiných tkání – ke vzniku malignity.

V posledních letech je čím dál více zřejmé, že k narušení této regulace u lymfocytů dochází snáze v případech chronických zánětlivých procesů, tedy při přetrvávání patogenu v organismu, při prolomení autotolerance (autoimunitní onemocnění nebo jiná chronická expozice autoantigenům, ke kterým nebyla navozena tolerance) a chronické rejeckci trans-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Šárka Pavlová, PhD.
Centrum molekulární biologie a genové terapie,
Interní hematologická klinika LF MU a FN
Černopolská 9, 613 00 Brno
fax: +420 532 234 623, e-mail: spavlova@fnbrno.cz



Obr. 1. Schéma možného vývoje maligních lymfoproliferací založeného na chronické antigenní stimulaci: Chronická antigenní nebo imunologická stimulace vede ke zvýšené proliferaci velkého počtu klonů lymfocytů. Pokud dojde v jedné buňce (několika buňkách) k nahromadění mutací vedoucích k její nádorové transformaci, vzniká klon (případně několik klonů) nádorových lymfocytů, který dá vznik malignímu lymfomu. Za podmínek vrozené nebo získané imunodeficiency se proces lymfomogeneze výrazně zrychluje.

plantované tkáni (obr. 1). V souvislosti s některými autoimunitními chorobami byl pozorován zvýšený výskyt lymfomů. Některé lymfomy jsou typicky asociovány s virovými infekcemi (např. virus Epstein-Barr – EBV, nebo virus lidského imunodeficitu – HIV). Nebylo zatím zcela objasněno, jaká je v těchto případech biologická podstata maligní transformace lymfocytů. V literatuře se spekuluje o dlouhodobé stimulaci antigeny vnitřního (autoantigeny) i vnějšího původu, transformaci virovými onkoproteiny, ale také o vlivu dlouhodobého zánětu a imunosuprese, která může být vyvolána léky nebo samotnou chronickou imunitní reakcí. Neří dosud známo, zda je mechanismus maligní transformace lymfocytů podobný u autoimunitních chorob a chronických infekcí ani zda by bylo možné tyto mechanismy absolutně zobecnit na všechny maligní lymfoproliferace. Přesto se očekává, že další výzkum v této oblasti přispěje k pochopení procesů vedoucích k tomu, že se normální lymfocyt vymkne kontrole.

Tato přehledová práce si klade za cíl předložit českému čtenáři souhrn publikovaných dat o vzniku a výskytu lymfoproliferací u pacientů s jednotlivými autoimunitními onemocněními a s vybranými infekcemi. V závěru článku je zařazena kapitola o současném pohledu na úlohu antigenu při vzniku lymfoproliferací. Téma článku se pohybuje na rozhraní několika rozsáhlých oborů, neklademe si proto za cíl předložit detailní přehled, ale spíše naznačit souvislosti a propojení mezi imunologií a hematologií.

AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ A CHRONICKÁ ZÁNĚTLIVÁ ONEMOCNĚNÍ S AUTOIMUNITNÍMI PROJEVY

Data týkající se výskytu lymfoproliferací u pacientů s určitými autoimunitními nebo chronickými zánětlivými onemocněními jsou velmi heterogenní. Jednu z příčin této heterogeneity je už fakt, že pohledy na to, které onemocnění má vlastně jednoznačný autoimunitní původ, se velmi liší. Hranice mezi autoimunitním onemocněním a „pouhým“ nálezem hraničních

Tab. 1. Přehled autoimunitních/zánětlivých onemocnění opakovaně asociovaných se vznikem maligních lymfomů (včetně relativního rizika – RR, vedlejších rizikových faktorů a asociovaných typů lymfomů)

Typ onemocnění	Nejčastější rozmezí RR	Rizikové faktory spojené se vznikem lymfomu	Asociované subtypy lymfomů	Otázky budoucích výzkumů
revmatoidní artritida	1,5–4 5–10 (při Feltyho syndromu)	zánětlivá aktivita extraartikulární choroba	DLBCL	prognóza rizika bezpečnost TNF léčiv genetická role preventivní léčba
Sjögrenův syndrom	4–40 250 (v uzlinách) 1000 (MALT lymfom)	nízká hladina komplementu a CD4+ T-buněk, purpura, zvětšení průdušních slinných žláz	MALT lymfom, DLBCL	predikce rizika preventivní léčba
systémový lupus erythematoses	3–7	dosud nepublikováno	DLBCL (?)	rizikové faktory spojené s nemocí
celiakie	3–6	nedodržování bezlepkové diety	střevní T-lymfom, B-lymfomy	efekt bezlepkové diety
dermatitis herpetiformis	2–20	nedodržování bezlepkové diety	střevní T-lymfom, B-lymfomy	efekt bezlepkové diety
Hashimotova tyreoiditida	3–4 67 (lymfom štítné žlázy)	dosud nepublikováno	MALT lymfom	asociace omezená na lymfomy štítné žlázy
zánětlivá myozitida	2–4	pouze paraneoplastický syndrom (?)	dosud nepublikováno	příčinná asociace s lymfomy

DLBCL – difúzní velkobuněčný B-lymfom, MALT – slizniční lymfoidní tkáň

laboratorních hodnot, které zatím ještě nenaplníjí diagnostická kritéria autoimunitní choroby, může být také velmi nepřesně vymezená. V případě některých autoimunitních/zánětlivých onemocnění byly analyzovány skupiny pacientů s různou závažností choroby a různým způsobem léčby; oba tyto faktory mohou mít na výskyt lymfoproliferací vliv. Je také nezbytné uvést, že i přes desítky tisíc osob zařazených do jednotlivých analýz jsou absolutní počty jedinců s jednotlivými diagnózami relativně malé.

Zvýšené riziko vzniku maligních lymfomů bylo opakovaně popsáno u Sjögrenova syndromu (SS), systémového lupus erythematoses (SLE) a revmatoidní artritidy (RA), zatímco názory na vliv dalších autoimunitních onemocnění (např. lupénky, zánětlivých střevních poruch a granulomatózních nemocí – sarkoidózy) jsou rozporuplnější (tab. 1).

V posledních letech byly publikovány výsledky několika rozsáhlých studií. Skupina kolem K. E. Smedby v letech 2006 a 2008 shrnula a analyzovala dosud publikovaná data (1, 2). Autoři se nesnažili pouze zhodnotit, mezi kterými autoimunitními onemocněními a lymfoproliferacemi existuje souvislost, ale pokusili se také definovat rizikové skupiny v rámci daných autoimunitních chorob. Věnují se tak závažnosti onemocnění/intenzitě zánětu, vlivu terapie a dalším faktorům. Tato pracovní skupina zároveň publikovala vlastní data získaná z populační studie pacientů s ne Hodgkinsonými lymfomy (NHL) ve Švédsku a Dánsku založené na telefonickém pohovoru (3) a stála v čele v rozsáhlé analýze, která sdružovala dvanáct dílčích studií v rámci konsorcia InterLymph (4). Autoři se domnívají, že závažnost onemocnění, chronická aktivace B-lymfocytů a záněť jsou rozhodujícími činiteli při zvýšení rizika vzniku lymfomů.

Goldin a Landgren (5) shrnuli výsledky analýz skandinávské populace a amerických veteránů publikovaných v letech 2006–2008. Výskyt autoimunitních onemocnění byl posuzován nejen u pacientů s lymfomy, ale také u jejich přímých příbuzných. Cílem bylo vyvrátit nebo potvrdit teorii, že za asociaci mezi lymfomy a autoimunitními onemocněními stojí genetické faktory vedoucí k náchylnosti k oběma skupinám onemocnění.

V roce 2009 byly publikovány výsledky analýzy dat získaných z amerického nádorového registru zahrnujícího americké občany nad 65 let, jejichž zdravotní pojištění je hrazeno v rámci vládního programu Medicare (6). Tato práce analyzuje data pacientů s lymfomy starších 67 let, která byla získána na základě údajů z jejich zdravotního pojištění.

V souvislosti s autoimunitními onemocněními jsou nejčastěji uváděny lymfomy marginální zóny (MZL) typu MALT (mucosa-associated lymphoid tissue = slizniční lymfoidní tkáň) a difuzní velkobuněčné B-lymfomy (DLBCL), někdy také Burkittův lymfom (BL), folikulární lymfom (FL) nebo lymfom z pláštěvých buněk (MCL). U některých typů autoimunitních onemocnění jsou popisovány asociace s T-lymfomy.

Sjögrenův syndrom

Sjögrenův syndrom je onemocnění charakteristické infiltrací lymfocytů do slinných a slzných žláz s následnou produkcí protilátek způsobujících progresivní destrukci těchto žláz. Lymfocyty však mohou pronikat také do jiných orgánů a dávat zde vznik malignímu klonu. Autoprotilátky jsou namířené proti extrahovatelným nukleárním antigenům (SS-A, SS-B).

Pacienti se Sjögrenovým syndromem mají vyšší riziko výskytu NHL (3). Relativní riziko, vyšší u primárního syndromu než u sekundárního, se v různých studiích pohybuje mezi 4 a 40. Ve většině případů se jedná o MZL pomalu rostoucího typu. Smedby et al. (3) zjistili asociaci SS s MALT lymfomem (28× vyšší riziko vzniku) a také 11× vyšší pravděpodobnost vzniku DLBCL.

U SS je výrazně zvýšené riziko vzniku přesně lokalizovaných nádorů. NHL se u těchto pacientů vyskytují nejčastěji ve slinných žlázách, ve slizniční lymfoidní tkáni (MALT) a v lymfatických uzlinách. Smedby et al. (4) uvádí, že v pří-

ušních uzlinách je riziko výskytu NHL zvýšené 250× a riziko MALT lymfomu dokonce 1000×. To poukazuje na antigenně řízenou klonální expanzi v průšních uzlinách (7).

Systémový lupus erythematoses

Systémový lupus erythematoses (SLE) je systémové autoimunitní onemocnění doprovázené výskytem autoprotilátek proti jaderným antigenům (ANA, anti ds-DNA, anti-Sm) a krevním elementům.

Relativní riziko vzniku lymfoproliferativního onemocnění se podle různých studií pohybuje mezi 3–7 (4, 8). Jedna z nejrozsáhlejších studií založená na propouštěcích diagnózách více než 5700 pacientů uvádí 3× vyšší riziko vzniku NHL v souvislosti s touto nemocí (8). Jedná se především o MALT lymfomy a DLBCL. Autoři však nepotvrdili všeobecnou souvislost mezi NHL a SLE, riziko se zvýšilo jen při diagnóze SLE po 33. roce věku. Je tedy možné, že včasná diagnóza a zahájení léčby může snížit riziko vzniku lymfomů.

Celiakie a dermatitis herpetiformis

Celiakie a dermatitis herpetiformis jsou autoimunitní onemocnění spouštěná po vystavení sliznice tenkého střeva vlivu glutenu (lepku). Mohou se kombinovat s dalšími autoimunitními poruchami (např. diabetes nebo RA). U dermatitis herpetiformis se relativní riziko vzniku lymfomu pohybuje mezi 2–20 (2). U pacientů s celiakií bylo zjištěno přibližně 3–6× vyšší riziko vývoje lymfomu jak ve větších populačně založených studiích, tak ve výběrových statistických skupinách. Dalšími malignitami, které mohou provázet celiakii, jsou adenokarcinomy tenkého střeva a skvamózní karcinomy jícnu a hltnu (9). V doposud největší studii sledující skupinu 11 000 pacientů bylo u dospělých jedinců zjištěno 6× vyšší riziko vzniku nádorů (10).

Pacienti s celiakií mají zvýšené množství intraepiteliálních T-lymfocytů, což může vést k vyššímu riziku vzniku střevních nádorů (11). T-buněčné lymfomy vztahující se k enteropatii (celiakii) se nejčastěji vyskytují v jejunu, a to buď samostatně, nebo současně s výskytem dalších lymfomů v různých částech gastrointestinálního traktu. Předpokládá se, že tyto lymfomy vznikají z intraepiteliálních T-lymfocytů. Podle některých autorů jsou však klonální lymfocyty schopné šířit se krevním řečištěm i do odlehklých míst (12).

Zdá se, že včasné a absolutní dodržování bezlepkové diety zabrání zvýšení rizika vzniku nádoru (13). Avšak citovaná studie uvádí jen nepřímé důkazy a malý statistický vzorek. U nemocných s komplikovanou formou celiakie často nepomáhá ani bezlepková dieta a je u nich také častěji nalezena oligoklonální nebo monoklonální populace lymfocytů (14).

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida (RA) je systémové zánětlivé onemocnění postihující zejména klouby. Většina pacientů má v krvi detekovatelný tzv. revmatoidní faktor (RF), autoprotilátku proti imunoglobulinu třídy IgG.

Již několik desetiletí se předpokládá, že pacienti s RA mají zvýšené riziko výskytu NHL. Výsledky metaanalýzy předložené Zintarasem (15) potvrdily vyšší riziko vzniku lymfomů v porovnání s běžnou populací. Podle přehledu (1) se relativní riziko vzniku NHL a Hodgkinova lymfomu (HL) u pacientů s RA pohybuje mezi 1,5 a 4. Toto rozmezí však může zahrnovat podskupiny pacientů, u nichž se riziko značně liší (2). Gridley et al. (16) například poukazuje na to, že pacienti s Feltyho syndromem (chorobné zvětšení sleziny a abnormální snížení počtu granulocytů), který je spjat s vážnou a dlouhodobou RA, mají riziko vzniku lymfomu zvýšené 5–10×.

Polemizuje se i o tom, zda nemůže být vznik lymfomu důsledkem imunosupresivní léčby (17). Podobně bylo publikováno, že použití cytotoxických a biologických léčiv zvyšuje riziko vzniku lymfomů oproti tradičním léčebným postupům. Ve srovnání s ostatními způsoby léčby nebyl sice vliv etanerceptu

(antagonista tumor nekrotizujícího faktoru – TNF) a infliximabu (monoklonální protilátka proti TNF- α) jednoznačný, avšak jejich vliv na vývoj NHL se jevil jako velmi pravděpodobný.

Je možné, že ke vzniku NHL, a to především indolentního extranodálního MZL, přispívá dlouhodobý a rozsáhlý zánět provázející RA (18).

Hashimotova tyreoiditida

Některé studie ukazují přibližně 3–4× zvýšenou pravděpodobnost vzniku lymfomu v souvislosti s Hashimotovou tyreoiditidou (1), což je autoimunitní onemocnění postihující štítnou žlázu. Již Holm et al. (19) ve své studii z roku 1985 uvádějí, že při tyreoiditidě se zvyšuje riziko vzniku myeloproliferativní nebo lymfoproliferativní malignity. Zjistili, že se relativní riziko vzniku maligního lymfomu štítné žlázy při tomto onemocnění zvedá až na 67.

Tyreoidní lymfomy jsou obvykle typu MALT, z nichž se někdy mohou vyvinout závažnější lymfomy, jako je DLBCL (20). Hashimotova tyreoiditida jednoznačně zvyšuje riziko vzniku lymfomů štítné žlázy, dlouho ale nebylo známo, zda může být také příčinou nádorů s jinou lokalizací. Nedávná studie z roku 2008 naznačuje možnou asociaci této nemoci i s MALT lymfomy lokalizovanými mimo štítnou žlázu (21).

Polymyozitida a dermatomyozitida

Dermatopolymyozitida je systémové autoimunitní onemocnění postihující svaly a klouby. Udává se, že zánětlivá myozitida je spojena s 2–4× vyšším rizikem vzniku NHL (22). Ve skandinávské studii sledující 1500 pacientů však nebylo zjištěno zvýšené riziko vzniku lymfomu již po roce od diagnózy (23). Je tedy možné, že zánětlivá myozitida se vyskytuje primárně jako paraneoplastický syndrom.

Zánětlivá onemocnění střev

Většina výzkumů ulcerózní kolitidy nezjistila vztah k vývoji lymfomů (1). V obšírné studii Crohnovy nemoci zahrnující 20 000 pacientů byla pravděpodobnost vzniku lymfomu zvýšena o 30 %, přičemž byl vyloučen první rok následující po diagnóze (24). Avšak po 5 letech pozorování již bylo riziko vzniku lymfomu stejné jako u zdravé populace. Podle Asklinga není zvýšení rizika vyloučené, avšak z dlouhodobého hlediska se vliv Crohnovy nemoci zdá být nepravděpodobný.

Lupénka a psoriatická artritida

Lupénka je kožní autoimunitní onemocnění. V části případů je doprovázena artritidou. Doposud asi největší studie zabývající se lupénkou zahrnuje 150 000 pacientů s mírnou a 4000 pacientů s vážnou formou této nemoci (25). Byl zjištěn čtyřnásobný nárůst rizika vzniku kožního T-buněčného lymfomu u mírné formy onemocnění a více než desetinásobné zvýšení u formy vážné. Studie konsorcia InterLymph poukazuje u tohoto onemocnění na zvýšené riziko vzniku anaplastického velkobuněčného T-lymfomu (4).

Další onemocnění

V dosud největší studii čítající 11 800 pacientů s roztroušenou sklerózou nebylo prokázáno zvýšení rizika vzniku NHL ani HL (26). Stejně tak toto riziko nebylo prokázáno u ankylozující spondylitidy (27), systémových vaskulitid (28) a diabetes mellitus 1. typu (29).

PARANEOPLASTICKÉ SYNDROMY

Doprovodným projevem některých vznikajících lymfoproliferativních malignit je paraneoplastický autoimunitní fe-

nomén (30). Jedná se o příznaky provázející nádorové onemocnění, které přímo nesouvisí s růstem primárního ložiska nádoru nebo se vznikem či růstem metastáz a které mají charakter podobný jako u autoimunitních nemocí. Tento efekt v některých případech komplikuje správnou diagnózu lymfoproliferace, která je zaměňována za autoimunitní poruchu. Do jisté míry tak zkresluje správný odhad rizika vzniku lymfoproliferace u autoimunitních/zánětlivých nemocí. Nejčastěji k chybné klasifikaci dochází u zánětlivé myozitidy a u autoimunitní hemolytické anémie. Řada studií popisuje zvýšený výskyt nádorů při myozitidě, avšak takřka ve všech případech je nádor diagnostikován ve stejné době jako právě myozitida (23).

Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA) představuje komplikaci NHL a zejména chronické lymfocytární leukémie (CLL). Vyskytuje se mimo jiné jako důsledek použití některých typů léčiv u CLL, zejména purinových analogů (31). Některé studie z posledních let však ukazují na možnou asociaci mezi historií této anémie a vznikem NHL a CLL. Smedby et al. (4) popisuje 2–3× vyšší riziko vzniku NHL u pacientů s AIHA, které přetrvává po více než 10 let od diagnózy AIHA.

Kromě autoimunitní hemolytické anémie byly u CLL popsány také asociace s imunitní trombocytopenií (32) a aplazií červených krvinek (pure red cell aplasia) (33).

ONEMOCNĚNÍ INFEKČNÍHO PŮVODU

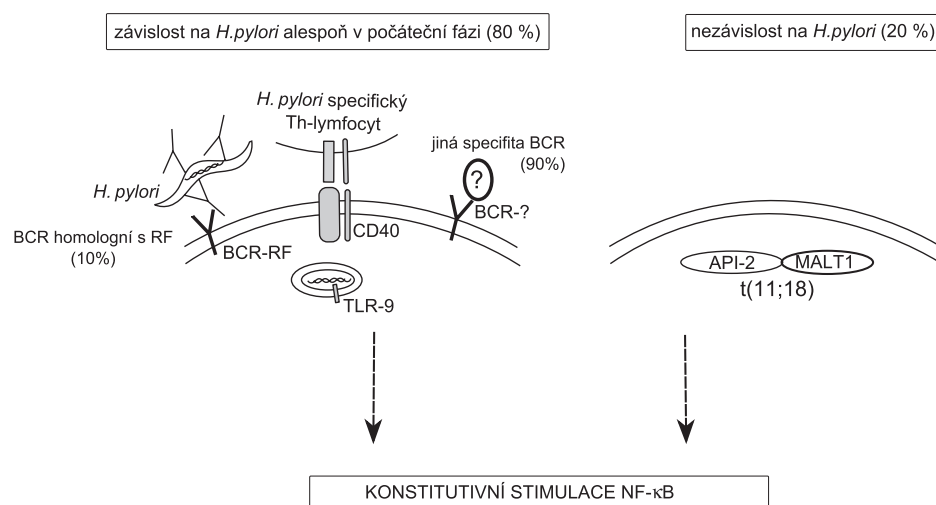
U některých lymfomů je možné najít souvislost mezi jejich vznikem a různými infekčními činiteli (34, 35). Mezi ně patří viry HIV, EBV, lidský T-lymfotropní virus 1 (HTLV-1), lidský herpes virus-8, virus hepatitidy typu C (36) a bakterie *Helicobacter pylori* (37) či *Borrelia burgdorferi* (38). Byl popsán také možný vztah mezi vývojem lymfomů a bakteriemi *Chlamydia psittaci* (39) a *Campylobacter jejuni* (40).

V souvislosti s podílem infekčních agens na vzniku lymfomu je navrhováno uplatnění následujících procesů: chronická stimulace lymfocytů, onkoproteiny kódované genomem virů a imunosuprese doprovázející chronický zánět. S výjimkou virových onkoproteinů představují tyto procesy pojitko s procesy uplatňujícími se při vzniku lymfomů u autoimunitních chorob. Zajímavé je, že při chronické infekci některými infekčními agens dochází v části případů k proliferaci klonu lymfocytů nesoucího revmatoidní faktor, tedy k narušení regulace autoreaktivních lymfocytů.

Virus Epstein-Barrové

Virus Epstein-Barrové (EBV) je běžně se vyskytující herpetický virus, který osídluje lymfatický systém. EBV infekcí B-lymfocytů kultivovaných *in vitro* lze vytvořit tzv. lymfoblastoidní linii; takto transformované B-lymfocyty získávají schopnost neomezeně proliferovat. Protilátky proti EBV má podle některých zdrojů až 95 % populace, infekce většinou proběhne v dětství bez výrazných klinických příznaků. V období adolescence nebo časně dospělosti může při primoinfekci dojít k rozvinutí infekční mononukleózy. Virus přetrvává v paměťových buňkách pod silnou kontrolou imunitního systému, zprostředkovanou zejména T-lymfocyty (41), která je narušena při oslabení imunitního systému.

S EBV je asociována endemická forma Burkittova lymfomu, HL a lymfomy spojené s primární a sekundární imunodeficiencí. Takřka u všech endemických Burkittových lymfomů je přítomna DNA viru Epstein-Barrové a transkripty některých virových genů (42). Tato EBV-pozitivní forma Burkittova lymfomu je pravděpodobně podmíněna oslabením imunitního systému malárií (*Plasmodium falciparum*). U EBV-pozitivních Hodgkinových lymfomů (asi 40 %) je intenzivně studováno zvýšené riziko v souvislosti s infekční mononukleózou. Z lymfomů vznikajících u pacientů s transplantovanými orgány jsou s EBV spojeny zejména ty, které vznikají v období krátce po transplantaci, kdy jsou podávány nejvyšší dávky imuno-



Obr. 2. Model vysvětlující možný molekulární mechanismus vzniku lymfomu žaludku (MZL typu MALT) v prostředí chronické infekce *H. pylori*: Proliferace nádorových buněk je závislá na konstitutivní aktivaci dráhy NF-κB. Tato dráha může být aktivována souběžnou stimulací BCR/CD40/TLR-7/9 bakteriemi a složkami imunitního systému (viz text článku) nebo jako následek translokace t(11;18). Dokud je dráha NF-κB aktivována v důsledku přítomnosti *H. pylori*, může vést vyléčení bakteriální infekce k regresi nádoru. Hromadění genetických změn v nádorových buňkách může mít za následek aktivaci dráhy NF-κB bez závislosti na stimulech z vnějšího prostředí a u části pacientů také k progresi do DLBCL. BCR – B-lymfocytárního receptor, CD40 – receptor interagující s ligandem CD40L Th-lymfocytů, TLR-7/9 – Toll-like receptor interagující s CpG úseky DNA, RF – revmatoidní faktor = BCR receptor nebo protilátka rozpoznávající konstatní oblast imunoglobulinu

supresiv (35). V některých případech bylo snížení dávek imunosupresiv spojeno se spontánní regresí nádoru.

Virus HIV

Výskyt lymfomů představuje typický znak onemocnění AIDS (43). Lymfomy u HIV pozitivních jedinců lze podle jejich patogeneze rozdělit do dvou typů. U první skupiny se jedná o velkobuněčné lymfomy s imunoblasty, které jsou často asociované s EBV a podobají se lymfomům u imunosuprimovaných pacientů po transplantaci. Druhá skupina zahrnuje nádory typu Burkittova lymfomu.

HIV není považován za onkogenní virus, neboť sekvence viru nebyly nikdy v buňkách lymfomů jednoznačně prokázány (35). Při lymfomogenezi u HIV-pozitivních jedinců se uplatňuje polyklonální expanze B-lymfocytů podněcovaná antigenní stimulací virem HIV a dalšími agens (44). S postupným snižováním hladiny CD4 T-lymfocytů klesá také imunita vůči virovým antigenům.

Zavedení HAART (vysoce aktivní antiretroviróvá terapie) znamenalo průlom v léčbě AIDS. Očekávalo se, že trvalé zvýšení počtu CD4 T-lymfocytů a suprese replikace HIV doprovázená částečnou obnovou imunitního systému povedou k poklesu lymfomů. Bylo popsáno výrazné snížení výskytu lymfomů (45), avšak dlouhodobé důsledky zavedení HAART zatím nemohou být plně zhodnoceny (46).

Virus hepatitidy C

Virus hepatitidy C (HCV) se replikuje zejména v jaterních buňkách. Mimo to je označován jako lymfotropní a převažuje názor, že infikuje mononukleární buňky periferní krve. Není chápán jako onkovirus, nicméně proteiny virového obalu mohou vést k chronické antigenní stimulaci a proliferaci B-lymfocytů. Asociaci s HCV je možné najít u všech typů NHL (47). Zvýšený výskyt HCV u pacientů s lymfomy oproti kontrolní populaci byl popsán v Itálii (32 % vs. 1,3 %) (48), podle studií z jiných zemí je však vliv HCV geograficky omezený (49).

Směšená kryoglobulinémie (MC – mixed cryoglobulinaemia) je nejčastějším a nejzávažnějším mimojaterním projevem infekce HCV s prevalencí 10–70 % (50, 51). Jedná se o lymfoproliferativní poruchu, která je charakterizována ukládáním imunokomplexů obsahujících revmatoidní faktor, IgG a HCV RNA v endotelu malých cév. Mechanismy vedoucí k aktivaci a expanzi

B-lymfocytů nebyly dosud objasněny. MC díky dlouhodobé antigenní stimulaci příležitostně progreduje do NHL charakterizovaného klonální expanzí RF + B-lymfocytů. Riziko vzniku NHL je u pacientů s HCV-MC přibližně 35× vyšší než v běžné populaci (52). Tyto NHL jsou obvykle nízké maligní (lymfoplazmocytární lymfom, splenický MZL, MALT lymfom). Zdá se, že v části případů mohou progredovat do DLBCL. DLBCL se vyskytuje spíše v případech infekce HCV bez smíšené kryoglobulinémie a mechanismus patogeneze je pravděpodobně odlišný.

Podle některých studií vede antivirová terapie interferonem u pacientů s lymfomem asociovaným s HCV jak ke snížení virémie, tak dokonce i k regresi nádoru.

Helicobacter pylori

Bakterie *Helicobacter pylori* způsobuje chronický zánět žaludeční sliznice a vyvolává i žaludeční vředy. V prostředí chronického zánětu se může vyvinout lymfom marginální zóny (MZL) typu MALT. Vztah mezi tímto lymfomem a infekcí *Helicobacter pylori* (53) je nejčastěji zmiňovaným, ale také jediným jednoznačným příkladem lymfomogeneze způsobené bakteriemi (pro přehled (54)). V buňkách lymfomu je konstitutivně aktivovaná dráha NF-κB, dráha s klíčovou úlohou při vyžívání B-lymfocytu a také při maligní transformaci buněk. U pacientů, u kterých je aktivace této dráhy závislá na přítomnosti bakterie, dojde po vyléčení infekce k vymizení lymfomu. Vývoj tohoto lymfomu na molekulární úrovni a jeho vztah k *Helicobacter pylori* je – jako modelový příklad – detailněji rozpracován na obrázku 2 a v následující části článku věnované roli antigenů.

Borrelia burgdorferi

Vztah mezi vznikem kožního MZL a infekcí bakterií *Borrelia burgdorferi*, původcem lymfské boreliózy, popsal Garbe et al. (55). U některých případů tohoto nádoru byla potvrzena somatická hypermutace a izotypový přesmyk, jež jsou společným znakem také pro lymfom marginální zóny typu MALT (56).

Chlamydia psittaci

V roce 2004 publikovali Ferreri et al. (39) výsledky PCR analýzy ukazující, že existuje vztah mezi infekcí *Chlamydia psittaci* (dříve *Chlamydia psittaci*) a výskytem očního adnexál-

ního lymfomu. Zjistili, že se tato intracelulární bakterie vyskytuje ve vysoké míře jak v nádorové tkáni, tak v mononukleárních buňkách periferní krve. Testovali také vliv léčby antibiotiky proti chlamydiím a zjistili, že u nadpoloviční většiny léčených pacientů došlo ke zmenšení nádoru.

Ve studii provedené Zhang et al. (57) se však nepodařilo souvislost mezi infekcí *C. psittaci* a očním adnexálním lymfomem prokázat. Autoři poukazují na geografickou variabilitu, která může být navíc zesílena rozdíly způsobenými použitím různých technik pro detekci DNA *C. psittaci*. V Rakousku byl však krátce na to vztah mezi výskytem očního adnexálního lymfomu a *C. psittaci* opět potvrzen (58). Jako kontrolní vzorek sloužily MALT lymfomy gastrointestinálního traktu.

Campylobacter jejuni

V roce 2004 byl publikován možný vliv infekce bakterií *Campylobacter jejuni* na rozvoj imunoproliferativního onemocnění tenkého střeva (40). Jedná se o typ lymfomu vznikajícího v MALT tenkého střeva, pro který je charakteristický výskyt zkrácených monotypických těžkých α -řetězců imunoglobulinů bez současné asociace s příslušnými lehkými řetězci. *C. jejuni* nepřetrvává, narozdíl od výše popisovaného *H. pylori*, ve svém hostiteli potenciálně po celý život. To však nezbytně nevyvrací, že může být iniciátorem lymfoproliferativního procesu. Z těla může být eliminován až poté (59).

ROLE ANTIGENŮ PŘI VÝVOJI LYMFOPROLIFERATIVNÍCH MALIGNIT

Teorie, že vývoj zhoubných nádorů zralých B-lymfocytů souvisí s antigenní stimulací, je v posledních letech všeobecně přijímána (60). Předpokládá se, že dlouhodobá antigenní stimulace B-lymfocytů doprovázená jejich proliferací zvyšuje riziko vzniku nepříznivých genetických událostí, které mohou vyústit až ve vznik neoplastického klonu (viz obr. 1). Jednou z otázek, která zůstává, je, jaká je povaha stimulujícího antigenu – zvažují se infekční agens i autoantigeny včetně tzv. kryptických antigenů, tj. antigenů, které nejsou za normálních okolností imunitním systémem rozpoznatelné, ale mohou se objevit např. až při buněčné smrti. Příkladem může být protein U1-70K, který je složkou malého jaderného ribonukleoproteinového komplexu (snRNP) U1. Tento protein se podílí na sestřihu pre-mRNA a během apoptózy je štěpen kaspázou 3. Stává se tak autoantigenem, který je popisován u SLE (61). Dědičné faktory, jako jsou rozdíly v HLA a jiných genech kódujících proteiny účastníci se imunitní odpovědi, se mohou chovat jako predispoziční faktory a mohou napomáhat jak vzniku lymfoidních malignit, tak autoimunitního onemocnění. Zatímco za normálních okolností může trvat vývoj lymfomu desítky let, za podmínek primární nebo sekundární imunodeficiency je výrazně zkrácen.

Ke studiu vztahů mezi antigenní stimulací a maligní transformací B-lymfocytů přispěla analýza BCR receptorů u pacientů s CLL (60). U těchto pacientů je v maligních B-lymfocytech pozorováno jiné zastoupení IGHV subgenů v porovnání se zdravými B-lymfocyty. Až u 30 % pacientů se také v lehkém i těžkém řetězci vyskytují vysoce homologní, tzv. komplementaritu určující oblasti (CDR3 – *complementarity-determining region 3*) (62, 63). CDR3 je nejvariabilnější oblastí molekuly Ig, spoluurčuje antigenní specifitu BCR a je v podstatě jedinečná pro každý B-lymfocyt. Pravděpodobnost, že v populaci dojde k proliferaci lymfocytů se stejným nebo velmi podobným BCR, je extrémně nízká, což vede k hypotéze, že neoplastické klonny lymfocytů jsou vybírány na základě omezeného počtu antigenů. Výskyt tzv. stereotypních BCR také svědčí pro to, že antigeny zapojené do patogenze CLL mají některé znaky společné, a potvrzuje fakt, že vznik a vývoj CLL je přinejmenším zčásti antigenně řízeným procesem.

Ukázalo se, že několik typů protilátek, které byly získány od pacientů s CLL a mají stereotypní receptory, je autoreaktivních. Existuje tedy možnost, že CLL může být ve svém vývoji spuštěna nebo podpořena autoantigeny. Na tomto procesu se podle některých studií mohou podílet také infekční agens (HCV, bakteriální infekce dýchacích cest) (64, 65).

Chronická antigenní stimulace se patrně uplatňuje také při vzniku mnohočetného myelomu (MM) a monoklonální gamopatie nejasného významu (MGUS). Mnohočetné myelomy jsou nádory z plazmatických buněk, u nichž došlo k somatické hypermutaci imunoglobulinových genů a přesmyku tříd (IgG nebo IgA) (60). Plazmablasty produkují monoklonální protilátky – paraproteiny. Je tedy pravděpodobné, že maligní klon je u MM selektován antigenem. Je zajímavé, že oproti tomu u MGUS probíhají antigenně podněcované somatické hypermutace průběžně. Podobně jako u CLL mají v některých případech paraproteiny mnohočetných myelomů autoprotilátkovou aktivitu, a reagují tak s vlastními antigeny nervového systému, molekulami imunoglobulinů, červenými krvinkami a srážecími faktory. V dalších případech jsou protilátky namířeny proti širokému spektru infekčních agens.

Struktura BCR je studována také u lymfomů vyskytujících se u autoimunitních chorob. Bende et al. (64) analyzovali 32 lymfomů slinných žláz asociovaných se Sjögrenovým syndromem. Zjistili, že ve více než 40 % případů byla oblast CDR3 membránových imunoglobulinů homologní s CDR3 revmatoidních faktorů (autoprotilátka vázající se na IgG, viz výše). To ukazuje, že za stimulaci B-lymfocytů mohou být zodpovědné IgG prostřednictvím imunokomplexů (2).

V synoviálních B-lymfocytech pacientů s RA bylo zjištěno nenáhodné využití genů těžkých řetězců imunoglobulinů a somatické hypermutace, což je považováno za znak antigenně řízené selekce (67). Kim a Berek (68) zjistili, že neoplastické buňky lymfomů u pacientů s RA jeví výraznou sekvenční homologii IGHV s řetězci přítomnými u B-buněčných lymfomů vznikajících u Sjögrenova syndromu a smíšené kryoglobulinémie asociované s hepatitidou C. Při patogenze lymfomů asociovaných s různými autoimunitními chorobami se tedy mohou uplatňovat společné mechanismy.

Je však třeba vzít v úvahu, že u autoimunitních poruch zahrnuje pojem „zánětlivá aktivita“ nejen dlouhodobou aktivaci autoimunitních B-lymfocytů, ale také dlouhodobý zánět (2). Znaky obou jsou často patrné u RA, oproti tomu u Sjögrenova syndromu klinické projevy systémového zánětu chybí (69). Je možné, že dva různé řídicí mechanismy vedou k různým typům lymfomů. U RA může dlouhodobá systémová zánětlivá aktivita vést ke vzniku nelokalizovaných lymfomů a vyššímu výskytu DLBCL. Tvalá stimulace autoreaktivních B-lymfocytů naopak nejspíš souvisí se vznikem lymfomů u orgánové specifické autoimunitní poruch, jako je právě SS, u něhož jsou autoimunitní B-lymfocyty marginální zóny aktivovány ve slinných žlázách a dalších místech sliznice, což vede ke zvýšení výskytu lymfomů typu MALT a dalších lymfomů marginální zóny.

Je tedy zřejmé, že na vývoji alespoň některých maligních lymfoproliferací se podílí dlouhodobé působení určitých antigenů v organismu. To vede k přetrvávání a proliferaci klonů lymfocytů, z nichž jeden se vymkne kontrole a dojde k neoplastické transformaci. Takovýmto dlouhodobě působícím antigenem může být autoantigen nebo infekční agens. Jak je ale patrné z výše uvedených příkladů, při stimulaci některými infekčními agens často dochází současně k narušení regulace proliferace klonu lymfocytů a zároveň k narušení přísně regulované autoreaktivity imunitního systému. Příkladem komplexních vztahů mezi vznikem lymfoproliferativního onemocnění a působením infekčního agens za doprovodu autoreaktivního projevu je vývoj lymfomu typu MALT ve tkáni žaludku infikované bakterií *Helicobacter pylori* (viz obr. 2): Výsledky *in vitro* experimentů překvapivě ukázaly, že nádorové B-lymfocyty neodpovídají na *H. pylori* přímo, ale jejich přežití závisí na signálech poskytovaných Th-lymfocyty přítomnými v tkáni nádoru, které jsou specifické

ké pro *H. pylori*. (70). Další experimenty potvrdily, že re-kombinantní protilátky odvozené z povrchových receptorů B-lymfocytů (BCR) MZL žaludku nevykazují žádnou reaktivitu s *H. pylori*. U části lymfomů vzniklých v prostředí chronické infekce *H. pylori* však BCR vykazuje homologii s RF, váže se tedy na konstatní oblast IgG (66). Tato homologie je jedinečná pro lymfomy marginální zóny. Podle navrhovaného modelu (viz obr. 2) mohou být tedy MZL, které nesou BCR se silnou afinitou k IgG, nepřetržitě stimulovány komplexy antigen-protilátka, jako např. *H. pylori* opsonizovaný molekulami IgG u žludečních MZL nebo komplexy IgG s SSA/SSB-RNA u Sjögrenova syndromu. Po BCR-zprostředkované internalizaci antigenu pak mohou být stimulovány Toll-like receptory TLR-7 a/nebo TLR-9 uvnitř B-lymfocytu, což přispívá ke konstitutivní aktivaci dráhy NF- κ B. Tato dráha, která hraje významnou úlohu při vyžívání B-lymfocytu a jeho nádorové transformaci, je také souběžně aktivována přímo přes BCR receptor a interakcí buňky s Th-lymfocytem.

ZÁVĚR

Ačkoliv lymfoproliferace vztahující se k autoimunitním a zánětlivým onemocněním představují jen část všech lymfoproliferací v celé populaci, nová zjištění mohou přispět ke objasnění patogeneze ostatních sporadických lymfoproliferací.

V posledních letech se ustupuje od studií zaměřených na průměrné riziko vzniku lymfoproliferace u rozsáhlého vzorku pacientů s autoimunitními nebo zánětlivými nemocemi. Jako přínosnější se nyní zdají studie zjišťující, jak se riziko vzniku lymfoproliferace při stejném onemocnění mění u pacientů s různými fenotypovými charakteristikami a způsoby léčby. Z klinického hlediska se jeví jako nejpodstatnější otázka jak rozpoznat pacienty se zvýšeným rizikem vzniku nádoru a jak toto riziko redukovat (1). Je také nezbytné porozumět tomu, zda ke vzniku lymfoproliferací v těchto případech přispívá lékařská péče, nebo naopak její nedostatek. Hlubší zkoumání faktorů podílejících se na vzniku lymfoproliferací u nemocných s autoimunitní nebo zánětlivou poruchou by mělo vést k identifikaci pacientů s nejvyšším rizikem už při diagnóze jejich nemoci, a přispět tak k včasné diagnostice hrozícího lymfoproliferativního onemocnění.

Zkratky

AIHA	– autoimunitní hemolytická anémie
BCR	– receptor B-lymfocytů
BL	– Burkittův lymfom
CLL	– chronická lymfocytární leukémie
DLBCL	– difúzní velkobuněčné B-lymfomy
EBV	– virus Epstein-Barrův
FL	– folikulární lymfom
HCV	– virus hepatitidy C
HIV	– virus lidského imunodeficitu
HL	– Hodgkinův lymfom
HTLV-1	– lidský T-lymfotropní virus 1
IGHV	– těžký řetězec imunoglobulinu
MALT	– slizniční lymfoidní tkáň (mucosa-associated lymphoid tissue)
MC	– smíšená kryoglobulinémie (mixed cryoglobulinaemia)
MCL	– lymfom z pláštových buněk
MGUS	– monoklonální gamapatie nejasného významu
MM	– mnohočetný myelom
MZL	– lymfomy marginální zóny
NHL	– neHodgkinův lymfom
RA	– revmatoidní artritida
RF	– revmatoidní faktor
RR	– relativní riziko
SLE	– systémový lupus erythematosus
SS	– Sjögrenův syndrom
SS-A, SS-B	– nukleární antigeny
TLR-7/9	– Toll-like receptor interagující s CpG úseky DNA
TNF	– tumor nekrotizující faktor

LITERATURA

1. Smedby K, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2069–2077.
2. Smedby K, Askling J, Mariette X, et al. Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas – an update. *J Intern Med* 2008; 264: 514–527.
3. Smedby K, Hjalgrim H, Askling J, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 51–60.
4. Ekström Smedby K, Vajdic C, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008; 111: 4029–4038.
5. Goldin L, Landgren O. Autoimmunity and lymphomagenesis. *Int J Cancer* 2009; 124: 1497–1502.
6. Anderson L, Gadalla S, Morton L, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 2009; 125: 398–405.
7. Yamamoto K. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 13–18.
8. Björnådal L, Löfström B, Yin L, et al. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 66–71.
9. Prokopová L. Celiakie – co má vědět ambulantní internista. *Interní Med* 2008; 10: 7.
10. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428–1435.
11. Isaacson P. Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol* 1994; 25: 1020–1029.
12. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000; 356: 203–208.
13. Holmes G, Prior P, Lane M, et al. Malignancy in coeliac disease – effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333–338.
14. Bagdi E, Diss T, Munson P, et al. Mucosal intra-epithelial lymphocytes in enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory coeliac disease constitute a neoplastic population. *Blood* 1999; 94: 260–264.
15. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos H. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2337–2344.
16. Gridley G, Klippel J, Hoover R, et al. Incidence of cancer among men with the Felty syndrome. *Ann Intern Med* 1994; 120: 35–39.
17. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002; 99: 3909–3915.
18. Baecklund E, Sundström C, Ekblom A, et al. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1543–1550.
19. Holm L, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312: 601–604.
20. Derringer G, Thompson L, Frommelt R, et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 623–639.
21. Troch M, Woehrer S, Streubel B, et al. Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) in patients with MALT lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1336–1339.
22. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326: 363–367.
23. Hill C, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357: 96–100.
24. Askling J, Brandt L, Lapidus A, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54: 617–622.
25. Gelfand J, Shin D, Neimann A, et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2194–2201.

26. **Nielsen N, Rostgaard K, Rasmussen S, et al.** Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. *Int J Cancer* 2006; 118: 979–984.
27. **Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, et al.** Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1184–1187.
28. **Faurschou M, Sorensen I, Mellekjaer L, et al.** Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35: 100–105.
29. **Zendehdel K, Nyrén O, Ostenson C, et al.** Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1797–1800.
30. **Hagler K, Lynch JJ.** Paraneoplastic manifestations of lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004; 5: 29–36.
31. **Sallah S, Sigounas G, Vos P, et al.** Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodgkin's lymphoma: characteristics and significance. *Ann Oncol* 2000; 11: 1571–1577.
32. **Hegde U, Wilson W, White T, et al.** Rituximab treatment of refractory fludarabine-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 2260–2262.
33. **Borthakur G, O'Brien S, Wierda W, et al.** Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab – incidence and predictors. *Br J Haematol* 2007; 136: 800–805.
34. **Fisher S, Fisher R.** The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23: 6524–6534.
35. **Fisher S, Fisher R.** The emerging concept of antigen-driven lymphomas: epidemiology and treatment implications. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 417–424.
36. **Libra M, Gasparotto D, Gloghini A, et al.** Hepatitis C virus (HCV) I hepatitis C virus (HCV) infection and lymphoproliferative disorders. *Front Biosci* 2005; 10: 2460–2471.
37. **Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al.** Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784–789.
38. **Goodlad J, Davidson M, Hollowood K, et al.** Primary cutaneous B-cell lymphoma and Borrelia burgdorferi infection in patients from the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1279–1285.
39. **Ferreri A, Guidoboni M, Ponzoni M, et al.** Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 586–594.
40. **Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al.** Immunoproliferative small intestinal disease associated with Campylobacter jejuni. *N Engl J Med* 2004; 350: 239–248.
41. **Shah K, Young L.** Epstein-Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 982–988.
42. **Tao Q, Robertson K, Manns A, et al.** Epstein-Barr virus (EBV) in endemic Burkitt's lymphoma: molecular analysis of primary tumor tissue. *Blood* 1998; 91: 1373–1381.
43. **Hamilton-Dutoit S, Pallesen G, Franzmann M, et al.** AIDS-related lymphoma. Histopathology, immunophenotype, and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridization. *Am J Pathol* 1991; 138: 149–163.
44. **Dal Maso L, Franceschi S.** Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol* 2003; 4: 110–119.
45. **Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al.** Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98: 3406–3412.
46. **Clifford G, Polesel J, Rickenbach M, et al.** Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 425–432.
47. **Aljurf M, Owaidah T, Ezzat A, et al.** Antigen – and/or immune-driven lymphoproliferative disorders. *Ann Oncol* 2003; 14: 1595–1606.
48. **Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al.** Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood* 2003; 102: 996–999.
49. **Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al.** Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005; 23: 468–473.
50. **Ferri C, Monti M, La Civita L, et al.** Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993; 82: 3701–3704.
51. **Charles E, Dustin L.** Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int* 2009; 76: 818–824.
52. **Saadoun D, Landau D, Calabrese L, et al.** Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1234–1242.
53. **Wotherspoon A, Ortiz-Hidalgo C, Falzon M, et al.** Helicobacter pylori – associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175–1176.
54. **Bende R, van Maldegem F, van Noesel C.** Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B-cell lymphomas. *Haematologica* 2009; 94: 1109–1123.
55. **Garbe C, Stein H, Dienemann D, et al.** Borrelia burgdorferi – associated cutaneous B-cell lymphoma: clinical and immunohistologic characterization of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 584–590.
56. **Aarts W, Willemze R, Bende R, et al.** VH gene analysis of primary cutaneous B-cell lymphomas: evidence for ongoing somatic hypermutation and isotype switching. *Blood* 1998; 92: 3857–3864.
57. **Zhang G, Winter J, Variakojis D, et al.** Lack of an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 577–583.
58. **Aigelsreiter A, Leitner E, Deutsch A, et al.** Chlamydia psittaci in MALT lymphomas of ocular adnexals: the Austrian experience. *Leuk Res* 2008; 32: 1292–1294.
59. **Peek RJ.** Intestinal malignancy and Campylobacter jejuni. *Gastroenterology* 2004; 127: 1266–1267; discussion 1267–1268.
60. **Caligaris-Cappio F.** Autoimmune disorders and lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 4): iv31–34.
61. **Rodenburg R, Raats J, Pruijn G, et al.** Cell death: a trigger of autoimmunity? *Bioessays* 2000; 22: 627–636.
62. **Johnson T, Rassenti L, Kipps T.** Ig VH1 genes expressed in B cell chronic lymphocytic leukemia exhibit distinctive molecular features. *J Immunol* 1997; 158: 235–246.
63. **Stamatopoulos K, Belessi C, Moreno C, et al.** Over 20% of patients with chronic lymphocytic leukemia carry stereotyped receptors: Pathogenetic implications and clinical correlations. *Blood* 2007; 109: 259–270.
64. **Kostareli E, Janus A, Gounari M, et al.** Chronic Lymphocytic Leukemia with Stereotyped IGHV4-59/IGKV3-20 B Cell Receptors: Another Manifestation of Hepatitis C Virus-Associated B Cell Lymphoproliferation? *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: Abstract 2331.
65. **Landgren O, Rapkin J, Caporaso N, et al.** Respiratory tract infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109: 2198–2201.
66. **Bende R, Aarts W, Riedl R, et al.** Among B cell non-Hodgkin's lymphomas, MALT lymphomas express a unique antibody repertoire with frequent rheumatoid factor reactivity. *J Exp Med* 2005; 201: 1229–1241.
67. **Quartuccio L, De Re V, Fabris M, et al.** Atypical lymphoproliferation progressing into B-cell lymphoma in rheumatoid arthritis treated with different biological agents: clinical course and molecular characterization. *Haematologica* 2006; 91: 691–694.
68. **Kim H, Berek C.** B-cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000; 2: 126–131.
69. **Gottenberg J, Busson M, Cohen-Solal J, et al.** Correlation of serum B lymphocyte stimulator and beta2 microglobulin with autoantibody secretion and systemic involvement in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1050–1055.
70. **Hussell T, Isaacson P, Crabtree J, et al.** Helicobacter pylori – specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol* 1996; 178: 122–127.

Práce vznikla za podpory projektů IGA MZ ČR NS10439-3/2009, MŠMT ČR MSM0021622430 a MPO ČR FR-TI2/254.

Ambulance paliativní onkologické péče

^{1,2}Stanislav Filip, ^{1,2}Ladislav Slováček, ¹Dagmar Švecová, ³Dalibor Milka,
¹Jindřich Kopecký, ¹Petr Priester, ¹Jiří Petera, ¹Václav Svoboda

¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie FN

²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta Hradec Králové, Ambulance paliativní onkologické péče KOC FN

³Fakultní nemocnice Hradec Králové, Oddělení statistických analýz FN

SOUHRN

Paliativní léčba a s ní související ošetrovatelská péče představují v současné době významný problém v organizaci poskytování zdravotní péče. Ambulance paliativní onkologické péče (APOP) přispívá k ověření klinického stavu onkologických pacientů a spolurozhodování o dalších léčebných možnostech a formě jejich zabezpečení. APOP musí obsahovat plně funkční složky zajišťující léčbu bolesti a symptomů, které souvisejí s onkologickým onemocněním a jeho onkologickou léčbou. V APOP bylo v sledovaném období léčeno celkem 446 nemocných, z toho 288 žen s průměrným věkem 61 let (věkové rozpětí 20–81 let) a 158 mužů s průměrným věkem 56 let (věkové rozpětí 18–96 let). Podle hodnocení funkční zdatnosti (PS) bylo v kategorii PS-0 8 %, PS-1 54 %, PS-2 33 % a PS-3 5 %. APOP využívá jednotný systém vedení zdravotnické dokumentace, jednotný systém hodnocení kvality a kvantity poskytované zdravotní péče – stanovení „minimální zdravotní péče“. V naší práci prezentujeme výsledky, které vyjadřují vzájemné propojení všech složek poskytování zdravotní péče formou spolupráce s praktickým lékařem (PL), spádovými onkologickými odděleními včetně hospicové péče a spolupráce s agenturami domácí zdravotní péče.

Klíčová slova: paliativní péče, podpůrná péče, onkologie, analýza nákladů a přínosů.

SUMMARY

Filip S, Slováček L, Švecová D, Milka D, Kopecký J, Priester P, Petera J, Svoboda V. Outpatient clinic of palliative care in oncology

Palliative treatment and related nursing care are currently a major problem in the organization of health care. Outpatient palliative cancer care (OPCC) helps to verify the clinical status of cancer patients and helps to choose the best treatment options and their completion. The OPCC has to be able to provide all treatment possibilities of cancer related symptoms such as cancer pain or symptoms related with cancer therapy. During tracking period in the OPCC, 446 patients were treated – 288 women, mean age 61 years (age range 20–81 years) and 158 men, mean age 56 years (age range 18–96 years). According to the assessment of performance status (PS) there was following stratification: PS-0 (8%), PS-1 (54%), PS-2 (33%) and PS-3 (5%). The OPCC uses a uniform system of medical records, uniform system for assessing the quality and quantity of health care – and determination of “minimal health care”. Here we present our results, which reflect the need of cooperation of all, who are involved in health care of cancer patient – collaboration between the general practitioner (GP), oncology departments, including hospice and home care agencies.

Key words: palliative care, supportive care, oncology, benefit-cost analysis.

Fi.

Čas lék čes 2011; 150: 162–172

ÚVOD

Paliativní léčba a s ní související ošetrovatelská péče představují v současné době významný problém v organizaci poskytování zdravotní péče u onkologických nemocných. Definovat paliativní medicínu, léčbu a péči je velice obtížné. Světová zdravotnická organizace (WHO – World Health Organisation) definuje „Paliativní medicínu“ jako aktivní léčbu nemocných, jejichž nemoc nereaguje na kurativní léčbu. Hlavním problémem je léčba bolesti a dalších symptomů souvisejících s neléčitelným onemocněním a jeho předchozí léčbou, stejně jako řešení psychologických, sociálních a spirituálních problémů nemocných. Cílem paliativní medicíny je dosažení co nejlepší možné úrovně kvality života nemocných a jejich rodinných příslušníků (1). Paliativní léčba je aktivní léč-

ba a její úspěch závisí přímo na její včasnosti, dostupnosti a organizaci poskytované zdravotní péče.

Včasnost paliativní péče – včasné zahájení paliativní péče je největší problém. Je to dané upřímnou snahou zdravotníků zajistit pacientovi co nejlepší zdravotní péči s využitím nejmodernějších metod léčby daného onemocnění. Rozhodnutí, kdy zahájit aktivní paliativní péči, je proto velice obtížné. Toto rozhodnutí nemůže provést jeden odborník v daném oboru (např. onkolog), i když v samotném důsledku to bude právě on, který toto rozhodnutí provede a zahájí aktivní paliativní péči.

Dostupnost paliativní péče – poskytování paliativní péče by nemělo být výsadou jenom vybraných center rozdělených např. podle oborů či dokonce diagnóz, ale také by mělo být součástí organizace plošné zdravotní péče poskytované na regionální úrovni. Dostupnost paliativní péče by měla mít jednotnou strukturu, neboť by se tak usnadnilo a zpřehlednilo její medicínsko-ekonomické řízení.

Organizace paliativní péče – začlenění paliativní onkologické péče do struktury organizace zdravotní péče jako plnohodnotný samostatný obor. Finanční prostředky vynaložené na zdravotní péči – jejich úspora by měla zpětně podpořit ten segment zdravotní péče, který tuto úsporu finančních pro-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Stanislav Filip, Ph.D., DrSc.
Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové 5
fax: +420 495 832 081, e-mail: filip@fnhk.cz

středků aktivoval. Spolupodílnictví se v této organizaci nevyplácí, poněvadž dochází k oslabení systému organizace jako celku. Tyto finanční prostředky na nové léky a léčebné metody by měly být zařazeny mezi zvláštní prostředky se zvláštním režimem kontroly a organizace. Systém zdravotní péče by tyto novinky přijal plynule podle nastavených pravidel. Paliativní onkologická léčba a péče v sobě zahrnuje multidisciplinární pohled na péči o onkologicky nemocné. Včasné zahájení paliativní onkologické léčby a péče je nezbytnou součástí rozvoje ambulantní složky poskytování zdravotní péče (2, 3).

Tab. 1. Ambulance paliativní onkologické péče ve FN v Hradci Králové

Pondělí	Úterý	Středa	Čtvrtek	Pátek
8.00–14.00 ambulance léčby bolesti	8.00–14.00 ambulance paliativní	8.00–14.00 ambulance paliativní 12.00–14.00 ambulance léčby bolesti	12.00–14.00 ambulance léčby bolesti	8.00–14.00 ambulance paliativní
edukační sestra sociální pracovnice	edukační sestra sociální pracovnice	edukační sestra sociální pracovnice	edukační sestra sociální pracovnice	edukační sestra sociální pracovnice
	Konsiliář: psychiater psycholog nutriční terapeut rehabilitační terapeut	Konsiliář: psychiater psycholog nutriční terapeut rehabilitační terapeut		Konsiliář: psychiater psycholog nutriční terapeut rehabilitační terapeut

PALIATIVNÍ ONKOLOGICKÁ LÉČBA A PÉČE

Práce ambulance paliativní onkologické péče (dále jen APOP) přispívá k ověření klinického stavu onkologických pacientů a spolurozhodování o dalších léčebných možnostech a formě jejich zabezpečení. Ambulance musí obsahovat plně funkční složky pro léčbu bolesti a symptomů souvisejících s onkologickým onemocněním a jeho předchozí onkologickou léčbou. Po skončení období, kdy jsou nemocní úspěšně onkologicky léčeni, dochází k celé řadě významných zlomů, a to jak v komunikaci mezi pacientem a lékařem, tak k vzniku nových problémů, které mohou vést k narušení důvěry mezi nemocným a posléze také zdravotnickým zařízením, které nemocného léčilo. Ambulantní paliativní onkologická léčba a péče by měla být hlavní formou poskytování zdravotní péče u onkologických nemocných s ukončenou aktivní onkologickou léčbou. Paliativní onkologická péče by měla být zahájována v období, kdy je nemocnými a jejich rodinami požadována dlouhodobá hospitalizace při rozvoji komplikací nádorového onemocnění. Léčba a péče v tomto období navozuje nové problémy provozní, psychosociální a ekonomické (4). Tato situace vyžaduje cílenou edukační práci – poradenství a zabezpečení odborného dohledu nad nemocným – formou rozvinutí plánu paliativní onkologické péče. Při poskytování ambulantní paliativní onkologické léčby a péče je důležitý profesionální přístup zdravotnického personálu, který dokáže včas odhalit situaci pro včasné zahájení spolupráce se zařízeními a agenturami domácí zdravotní péče, jejich vhodné vytipování k udržení co nejlepší možné úrovně kvality života nemocného a jeho rodiny (2, 3).

AMBULANCE PALIATIVNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE

APOP ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové zahájila svou činnost k 1. lednu 2008 v rámci vnitřního grantu. Hlavním cílem bylo vytvoření jednotného postupu klinik a oddělení při využití lůžkového fondu v rámci Fakultní nemocnice (dále jen FN) při návaznosti na zajištění domácí zdravotní péče i ústavní následné péče (LDN, hospic). Ambulance obsahuje plně funkční složky pro léčbu bolesti a symptomů souvisejících s onkologickým onemocněním a jeho předchozí onkologickou léčbou (jedná se zejména o projevy toxicity onkologické léčby). Patří sem:

- příprava a organizace plánu nutriční péče;
- rozvoj a zabezpečení dostupné psychologické diagnostiky a psychoterapie, řešení psychiatrických problémů nemocných.

V APOP je důležitý profesionální přístup zdravotnického personálu, který dokáže včas odhalit situaci, kdy nemocný

nutně bude vyžadovat paliativní péči. Důležité je tyto nemocné evidovat a sledovat jejich zdravotní stav formou pravidelných ambulantních kontrol, vedení ambulantní dokumentace, práce s nemocným a rodinou. Jako hlavní limitující faktor poskytování kvalitní zdravotní péče je spolupráce se zařízeními a agenturami domácí zdravotní péče, jejich vhodné vytipování – tak aby podle možností co nejvíce udržovali úroveň a následně kvalitu života nemocného. Je velice obtížné určit optimální strukturu ambulance paliativní onkologické péče. Organizační strukturu APOP ukazuje tabulka 1. Zde je nutné připomenout důležitou podmínku pro optimální fungování ambulance, a to v případě akutního zhoršení stavu nemocného. APOP musí nutně spolupracovat s ambulancemi příslušných oborů podle obtíží nemocného, které souvisejí s rozvojem nemoci, komplikací léčby atd. Činnost ambulance musí být podpořena lůžkovým zázemím, a to v rámci koncepce spolupráce s lůžkovým fondem specializovaných oddělení (2, 3).

INDIKAČNÍ KRITÉRIA PRO ZAHÁJENÍ PALIATIVNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE

Následující výčet indikačních kritérií vychází především z odborných – medicínských ukazatelů a z podmínek poskytování ošetrovatelské péče na různých úrovních. Sem zařadíme nemocné, u kterých nemusí být hlavním kritériem např. celkový stav nemocného, prognóza atd.

1. nemocní, u kterých byla ukončena aktivní onkologická léčba s kurativním záměrem;
2. nemocní, u kterých byla zahájena symptomatická a podpůrná léčba s cílem dosáhnout co nejlepší možné úrovně kvality života;
2. nemocní vyžadující intenzivní ošetrovatelskou péči s cílem dosažení stabilizace onemocnění a vedlejších projevů léčby;
4. nemocní vyžadující trvalou ošetrovatelskou péči s cílem dosažení co nejlepší možné úrovně kvality života;
5. nemocní v preterminální a terminální fázi onemocnění.

Obecně podle našich zkušeností platí, že celkový stav nemocného a jeho zařazení do programu paliativní onkologické péče vychází z klasifikace hodnocení funkční zdatnosti (stav tělesné aktivity) – performance status (PS). Pro ambulantní zahájení paliativní onkologické léčby a posléze péče je rozhodující včasné zahájení tohoto programu, čímž se dosáhne plného rozvinutí celého programu. Toto však s sebou nese celou řadu problémů, které vycházejí ze snahy lékařů a pacientů vzniklou nepříznivou situací ještě nějakým způsobem zvládnout. Zde musíme připomenout naši zkušenost, že nemocní musí být hlavním nositelem rozhodnutí, jak bude dále postupováno v paliativní onkologické léčbě a péči (5, 6).

SYSTÉM VEDENÍ JEDNOTNÉ ZDRAVOTNICKÉ DOKUMENTACE

Základní podmínkou pro práci APOP bylo vytvoření jednotného systému vedení zdravotnické dokumentace z pohledu jednotné terminologie, která by jasně určila soubor výkonů pro poskytování zdravotní péče v rámci ambulance a v terénu domácí péče. Tento systém zahrnuje následující rozdělení výkonů zdravotní péče:

1. Sesterský ošetrovatelský screening obsahuje aktualizaci a záznam změn v rámci anamnézy, měření, a hodnocení a zaznamenání základních fyziologických funkcí nemocného.
2. Základní rehabilitační péče obsahuje soubor základních rehabilitačních výkonů v rámci sesterské ošetrovatelské péče.
3. Nutriční poradna obsahuje přípravu základního nutričního plánu v rámci sesterské ošetrovatelské péče.
4. Ošetrovatelská péče dle ordinace lékaře obsahuje ošetrovatelské výkony jako např. převaz rány, převaz kolostomie, tracheostomie, nefrostomie a další specializované výkony.
5. Aplikace léků dle ordinace lékaře obsahuje aplikaci léků dle doporučení praktického lékaře nebo specialisty v rámci léčby symptomů a podpůrné léčby.
6. Edukační činnost v rámci ošetrovatelské péče obsahuje soubor zdravotně sociálních opatření v rámci spolupráce s rodinou a nemocným.

Pomocí výše uvedeného systému lze definovat kvalitu poskytované zdravotní péče, benefit-cost a následně stanovit indikátory kvality poskytované zdravotní péče na různých stupních organizace (5, 6).

HODNOCENÍ ČINNOSTI AMBULANCE PALIATIVNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE

V APOP bylo v období od 1. ledna 2008 do 31. října 2010 léčeno celkem 446 nemocných, z toho 288 žen s průměrným věkem 61 let (věkové rozpětí 20–81 let) a 158 mužů s průměrným věkem 56 let (věkové rozpětí 18–96 let). Podle hodnocení funkční zdatnosti (PS) bylo v kategorii PS-0 8 %, PS-1 54 %, PS-2 33 % a PS-3 5 %.

Průměrný počet ambulantních návštěv (vztaženo na pacienta v intervalu 1 měsíce), při kterých bylo provedeno vyšetření onkologem nebo radioterapeutem – 2,4×. Průměrný počet ambulantních konziliárních vyšetření a konzultací (vztaženo na pacienta v intervalu 1 měsíce) v rámci FN – 23,7×. Průměrný počet konzultací vyžádaných domácí ošetrovatelskou službou nebo rodinou nemocného (vztaženo na pacienta v intervalu 1 měsíce) – 7,4×. Průměrný počet konzultací vyžádaných praktickým lékařem (vztaženo na pacienta v intervalu 1 měsíce) – 1,2×.

Celkový počet nemocných, kteří zemřeli ve sledovaném období, byl 169 – z toho 95 žen s průměrným věkem 69 let (věkové rozpětí 20–81) a 74 mužů s průměrným věkem 59 let (věkové rozpětí 18–96 let). Počet nemocných, kteří zemřeli doma, byl 77 (45,6 %), počet nemocných, kteří zemřeli v zdravotnickém zařízení (FN a jiné spádové nemocnice), byl 51 (30,2 %), počet nemocných, kteří zemřeli v LDN, byl 4 (2,3 %) a v hospici 37 (21,9 %).

Tab. 2. Soubor výkonů provedených v rámci ambulantní péče (sledované období)

Výkon	Počet	Body	Název výkonu
09115	10	57	odběr biologického materiálu jiného než krevní obraz
09119	800	100	odběr krve ze žíly u dospělého nebo dítěte
09121	37	274	punkce parenchymatického orgánu nebo dutin
09123	20	38	analýza moči chemicky
09125	1 300	98 626	pulzní oxymetrie
09127	43	62	EKG vyšetření
09227	40	727	i. v. aplikace krve nebo krevních derivátů
09511	924	30 903	minimální kontakt lékaře s pacientem
09513	140	950	telefonická konzultace ošetřujícího lékaře
09525	410	8 323	rozhovor lékaře s rodinou
09532	289	2 890	prohlídka osoby dispenzarizované
09541	100	69	aplikace léčiva do portu a průplach portu
09543	1 693	0	regulační poplatek za návštěvu – poplatek
09547	100	0	regulační poplatek – pojistětec od úhrady
09551	100	5	signální výkon – informace o vydání rozhodnutí
42021	1300	19 138	komplexní vyšetření onkologem
42022	419	136 519	cílené vyšetření onkologem
42520	100	100	aplikace protinádorové aplikace
43021	800	5 024	komplexní vyšetření radioterapeutem
43022	1 192	384 998	cílené vyšetření radioterapeutem
43023	900	1 434	kontrolní vyšetření radioterapeutem
51395	10	1 982	punkce peritoneální diagnostická či terapie
celkem	5 946	692 219	

Celkové výnosy 6 596 114 Kč – z toho body 692 219, body (v Kč) 698 426 Kč, ZULP (v Kč) 5 897 688 Kč. Celkové náklady na léky 2 410 927 Kč. Vyžádaná péče celkem 1 818 248 Kč – z toho body (provedeno na ambulanci paliativní onkologické péče) 12 957, body (v Kč) 9 908 Kč. Body (provedeno na jiném oddělení v rámci FN i mimo FN), body 1 448 353, body (v Kč) 1 356 810 Kč, ZULP (v Kč) 451 530 Kč.

Přehled výkonů provedených na ambulanci paliativní onkologické péče v sledovaném období uvádí tabulka 2.

HODNOCENÍ DOMÁCÍ ZDRAVOTNÍ PÉČE

Počet nemocných, kterým byla poskytována domácí zdravotní péče, byl 119 (26,7 %). Průměrný počet návštěv praktického lékaře u nemocných v domácí zdravotní péči (vztaženo na pacienta v intervalu 1 měsíce) 0,7×. Průměrný počet návštěv domácí zdravotní péče (vztaženo na pacienta v intervalu 1 měsíce) 9,6×. Celkový počet nemocných, kterým byla poskytována plná domácí péče (sesterský ošetrovatelský screening, základní rehabilitační péče, nutriční poradna, ošetrovatelská péče dle ordinace lékaře a aplikace léků dle ordinace lékaře), byl 47 (39,5%). Průměrná délka poskytování plné domácí péče byla 27,8 dní.

DISKUZE

Paliativní onkologická léčba a péče představuje závažný problém v systému poskytování zdravotní péče u onkologických nemocných (7, 8). Vzhledem k těmto okolnostem byl v rámci odborné společnosti vytvořen základní program, který mimo jiné upozorňuje na některé důležité otázky spojené s poskytováním této péče (9). V našich podmínkách vycházíme z těchto základních dokumentů a následně rozvíjíme pro-

gram paliativní onkologické léčby a péče se zaměřením na poskytování této péče na různých úrovních.

APOP je důležitou součástí systému poskytování zdravotní péče v rámci onkologického centra a regionálních onkologických pracovišť. Svoji činností vytváří systém zdravotní péče, který propojuje různé úrovně lůžkové, ambulantní, domácí a hospicové péče u onkologických nemocných. Podle našich dosavadních zkušeností lze konstatovat, že ambulance svoji činností vyplňuje důležité období od ukončení aktivní onkologické léčby až do terminální fáze onkologického onemocnění. Toto období je náročné jak po stránce odborné, tak zejména ošetrovatelské, sociální a ekonomické. V konečném důsledku jsou nemocní a jejich rodiny vystaveni problému „dlouhodobé“ hospitalizace při rozvoji komplikací nádorového onemocnění. Tato situace vyžaduje cílenou edukační práci – poradenství a zabezpečení dalšího osudu nemocného, odborný dohled a kvalitní ošetrovatelskou a sociální péči – období rozvinutí paliativní onkologické péče (5, 6). V ambulantní péči tohoto typu je důležitý profesionální přístup zdravotnického personálu, který dokáže včas odhalit situaci, kdy nemocný nutně bude vyžadovat paliativní onkologickou péči. Důležité je tyto nemocné evidovat a sledovat jejich zdravotní stav formou pravidelných kontrol na ambulanci, vedení ambulantní zdravotnické dokumentace a práce s nemocným a jeho rodinou. Hlavní je spolupráce se zařízeními a agenturami, které nabízejí paliativní péči, jejich vhodné vytipování tak, aby podle možností zajistily co nejlepší možnou úroveň kvality života nemocného a jeho rodiny (10, 11).

APOP ve FN v Hradci Králové využívá program komplexní zdravotní péče s cílem propojit různé úrovně poskytování zdravotní péče. Z předložených výsledků vyplývá několik důležitých informací. Jako základní se jeví zkušenost, že limitujícím indikátorem kvality poskytování zdravotní péče u onkologických nemocných je míra kompetencí jednotlivých složek, které paliativní onkologickou péči poskytují včetně jejich dostupnosti. Ostatní ukazatele jsou víceméně relativní a mají jenom dílčí vypovídající úroveň (5, 6).

Velice je diskutována otázka ekonomická, tj. benefit-cost a sociálně-ekonomická. Onkologický pacient v období paliativní onkologické léčby a péče může být relativně velice „drahý, ale i levný“ pacient. V našich podmínkách byl vytvořen protokol, který obsahuje indikační kritéria pro zařazení nemocného do programu paliativní onkologické péče a další „minimální“ kroky pro poskytování zdravotní péče. Tento systém vedení jednotné zdravotnické dokumentace prezentuje sled logicky na sebe navazujících výkonů v ambulantní a domácí ošetrovatelské péči. Jeho realizací bylo dosaženo stupně, kdy můžeme objektivně hodnotit úroveň poskytování zdravotní péče a následně kvalitu života onkologických nemocných (5, 6, 10, 11).

ZÁVĚR

APOP využívá jednotný systém vedení zdravotnické dokumentace, jednotný systém hodnocení kvality a kvantity po-

skytované zdravotní péče – stanovení „minimální zdravotní péče“. K jejímu zajištění je nezbytně nutné vzájemné propojení všech složek v rámci poskytování zdravotní péče formou spolupráce s praktickými lékaři, zdravotnickým lůžkovým fondem v rámci regionu včetně hospicové péče a spolupráce s agenturami poskytujícími terénní sesterskou ošetrovatelskou péči.

Zkratky

APOP – ambulance paliativní onkologické péče
PS – funkční zdatnost
WHO – Světová zdravotnická organizace
(World Health Organisation)

LITERATURA

1. World Health Organisation. National cancer control programmes: policies and guidelines. 2nd ed. Geneva: WHO 2002.
2. Filip S, Slováček L, Švecová D. Ambulance paliativní onkologické péče ve FN Hradec Králové. I. česko-slovenská konference paliativní medicíny, Olomouc 12. listopadu 2009.
3. Filip S, Slováček L, Švecová D. Paliativní onkologická péče v regionu Královéhradeckého kraje – organizace a koncepce. I. česko-slovenská konference paliativní medicíny, Olomouc 12. listopadu 2009.
4. Filip S, Svoboda V, Zouhar M, Moudrá A, Jandová M, Milka D, Petera J. Hodnocení medicínsko-ekonomických ukazatelů paliativní péče u onkologických nemocných. Klinická onkologie 2007; 2: 209–213.
5. Filip S, Slováček L, Švecová D, Šimková M, Priester P, Slánská I, Kopecký J, Lukešová Š, Štuková R, Svobodová J. Indikátory kvality poskytování paliativní onkologické péče na různých úrovních poskytování zdravotní péče – Centrum paliativní onkologické péče v regionu. Slovenská konference paliativnej medicíny. Paliativna medicína a liečba bolesti, Bratislava 27. október 2010.
6. Slováček L, Filip S, Šimková M, Priester P, Slánská I, Švecová D, Kopecký J. Ambulance paliativní onkologické péče a její funkce a zařazení v systému poskytování zdravotní péče na regionální úrovni. 2. česko-slovenská konference paliativnej medicíny. Paliativna medicína a liečba bolesti, Bratislava 27. október 2010.
7. Sláma O, Kabelka L, Vorlíček J. (eds). Paliativní medicína v praxi. Praha: Galén 2007.
8. Vorlíček J, Adam Z, Pospíšilová Y. (eds). Paliativní medicína. Praha: Grada Publishing 2004.
9. Sláma O, Špinko Š. Koncepce paliativní péče v ČR. Pracovní materiál k diskusi. Prezentováno v Senátu parlamentu ČR 15. května 2005. Praha: Cesta domů 2005 (dostupné na www.cestadomu.cz).
10. Slováček L, Slánská I, Slováčková B, Petera J, Filip S, Priester P, Kopecký J, Jebavý L. Screening for depression in survivors of metastatic ovarian cancer in a programme of palliative cancer care. Bratislavské Lék Listy 2009; 110(10): 655–659.
11. Slováček L, Slánská I, Slováčková B, Petera J, Priester P, Filip S, Kopecký J. Depression symptoms and health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer in programme of palliative cancer care. Neoplasma 2009; 56(6): 467–472.

Česko-slovenská nemocnice v Ugandě v letech 2009–2010

Josef Donát

Pardubická krajská nemocnice, a.s., Porodnicko-gynekologická klinika

SOUHRN

Hodnotíme výsledky léčebné péče Česko-slovensko-ugandské nemocnice v Buikwe v Ugandě v letech 2009–2010. V této době došlo k trvalému nárůstu počtu ambulantních vyšetření, porodů, velkých operací i laboratorních vyšetření. Nedostatečná je porodní péče, v nemocnici dlouhodobě chybí gynekolog, porodnictví vede ugandský lékař 3 roky po promoci. Porodnické oddělení by měl vést zkušený gynekolog s nejméně 10letou praxí. Je třeba, aby nemocnici celkově vedl zkušený lékař jako lékařský ředitel a její administrativní agendu separátně zajišťoval administrativní ředitel. Je třeba obnovit dezolátní lůžkový fond a dostavět dětské oddělení, oddělení dospělých a perinatální kliniku. Nemocnice potřebuje větší profesionalitu v řízení a návrat k původnímu projektu snížení mateřské a perinatální úmrtnosti ze strany Arcidiecézní charity Praha.

Klíčová slova: Uganda, Česko-slovenská nemocnice, léčebná péče, mateřská a perinatální úmrtnost, Arcidiecézní charita Praha.

SUMMARY

Donát J. Czech-Slovak Hospital in Uganda in years 2009–2010

We evaluate results of health care of the Czech-Slovak-Ugandan Hospital in Buikwe in Uganda in years 2009–2010. During this period numbers of out-patient examinations, deliveries, major operations and laboratory examinations continually increased. However; the obstetrical care at the Hospital was insufficient, some gynaecologists were absent for long time. Leading physician of Maternity ward was a Ugandan doctor 3 years after graduation without any specialization. Obstetrical care at the Hospital should be provided by an experienced gynaecologist with at least of 10 years of obstetrical practice. Hospital should be managed by an experienced physician in the position of the Medical Director and by another person at the authority of Administrative Director. From the side of the main provider of the Hospital – Archdiocese Charity Prague it would be necessary to renew desolate beds in the Hospital, to complete construction of Paediatric and Adult wards, to accept more professional management and to return to the original project for decrease of maternal and perinatal mortality.

Key words: Uganda, Czech-Slovak Hospital, health care, maternal and perinatal mortality, Archdiocese Charity Prague.

Do.

Čas Lék čes 2011; 150: 173–177

ÚVOD

Z titulu iniciátora založení nemocnice v Ugandě a autora grantového projektu Arcidiecézní charity Praha považují za svoji morální povinnost hodnotit činnost nemocnice a úroveň jí poskytované péče se zvláštním zaměřením na péči o matku a dítě, tak jak stanovil původní grantový projekt MZ České republiky z roku 2002.

Vedení Arcidiecézní charity Praha (ACH) rozhoduje nejen o technickém zajištění, ale i o odborných věcech nemocnice bez odborné konzultace a bez znalosti specifčnosti situace na místě, což pochopitelně vede k chybám, které se negativně odrážejí na výsledcích léčebně preventivní péče, zejména v oblasti porodnictví.

Při hodnocení stavu k 1. březnu 2009, jehož výsledky byly publikovány v Časopisu lékařů českých v roce 2009 (1), byly zjištěny některé nedostatky jak v organizaci perinatální péče, tak ve stavu nemocničního zařízení a vybavení.

Doporučená zlepšení a nabídka odborné gynekologické spolupráce byly a nadále jsou vedením ACH Praha odmí-

tány. Rozhodování o podstatných organizačních věcech nemocnice není podloženo hlubší osobní kontrolou vedoucích pracovníků ACH Praha, a to jmenovitě ředitele, prezidenta a vedoucí rozvojového střediska, přímo v nemocnici je ovlivněno a často vyvoláno zprostředkovaně jejich podřízenými pracovníky, kteří specifické zdravotnické problémy nerozumí. Přesto jsou činěna zásadní rozhodnutí, poškozující činnost nemocnice. Vedení ACH Praha nepovažuje za nutné organizační a léčebnou činnost kontrolovat nebo konzultovat s nezávislým odborným poradcem či konzultantem. Navíc uvažuje o vypuštění programu snižování mateřské a perinatální úmrtnosti ze své působnosti úplně. Přitom program snižování neúnosně vysoké mateřské úmrtnosti (MÚ) v rovníkové Africe je pro zdravotní pomoc prioritní. Při srovnání MÚ ve 181 zemích světa vykazuje celá Afrika vysoká čísla. Uganda s 352 mateřskými úmrtími na 100 000 živě narozených dětí patří v Africe k těm lepším. Přesto srovnání s Českou republikou (7 mateřských úmrtí na 100 000 živě narozených dětí) (2) ukazuje, že v perinatální a porodnické péči máme co předávat. Nejde však jen o MÚ, ale i o těžkou mateřskou morbiditu, kde v Ugandě na jedno mateřské úmrtí připadá více než 100 matek s těžkou akutní morbiditou, což je poškození zdraví, které je přímým důsledkem špatné porodní péče (3).

Česká republika měla možnost prostřednictvím projektu ACH Praha ukázat v praxi originální model pro snížení MÚ a mateřské morbidity v Ugandě, model aplikovatelný v celé Africe. ACH Praha bohužel tuto možnost zahazuje.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Josef Donát, DrSc.
Porodnicko-gynekologická klinika
Pardubická krajská nemocnice, a.s.
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
e-mail: donat.praha@centrum.cz

Předkládaná zpráva dokládá množství neřešených problémů, se kterými se nemocnice dennodenně potýká a nastiňuje návrh na jejich řešení.

VEDENÍ NEMOCNICE

Nemocnice nemá lékařského ředitele, vedení ACH Praha jmenovalo do funkce superintendanta místního lékaře 3 roky po promoci, bez specializace. Lékař je schopen základní urgentní operativy včetně císařského řezu, ale není schopen diagnostikovat a indikovat stavy pro tuto operaci. Vyžaduje odborné vedení a doškolování v základních věcech. Ve většině ugandských nemocnic má lékař superintendant nejméně 10 let praxe, nejčastěji s chirurgickou specializací. Tuto funkci je třeba v Česko-slovensko-ugandské nemocnici co nejdříve obsadit. Povinností superintendanta je kontrolovat postupy lege artis u všech lékařů nemocnice, lékařskou dokumentaci, účelnou farmakologii a provádět pravidelné vizity na všech lůžkách nemocnice bez ohledu na jeho základní obor nebo specializaci. Zkušenost a dostatečná praxe je zde zcela zásadní podmínkou.

V době od 1. dubna 2009 do 30. října 2010 vedla nemocnici administrátorka z Bratislavy, která během krátké doby udělala pro nemocnici řadu pozitivních věcí. Z nejasných důvodů byla vedením ACH Praha z funkce odvolána. Její přínos pro nemocnici byl přitom zcela jednoznačný.

Za jejího vedení nemocnice získala akreditaci všeobecné nemocnice, zajišťující nemocnici přístup ke státním finančním zdrojům, získala i akreditaci HIV pracoviště přinášející do budoucna možnost diagnostických a léčebných prostředků zdarma, možnost účasti na mezinárodních grantech a mimořádnou motivaci pro sponzorské dary. Do nemocnice byl pořízen generátor, při místních častých výpadcích elektrického proudu nezbytné zařízení pro chod nemocnice.

Na nemocniční budovy byly instalovány hromosvody. Byl pořízen automatický biochemický analyzátor a analyzátor na vyšetření CRP, který činí z nemocniční laboratoře nadstandard. Mimořádně záslužná je skutečnost, že v nemocnici byla trvalá zásoba 30 krevních konzerv, pro nemocnice v Africe něco nevídaného. Vedení detailní dokumentace o všech lécích a jejich distribuci zajistilo maximální úspěšnost a uplatňování zásad účelné farmakoterapie. V době let 2009–2010 získala nemocnice na nejrůznějších sponzorských darech a mimořádných platbách (Baylor's, Medical supplies, PHC Donation for Hospital, Deposit from District, dar MUDr. Josefa Šuvady ze Slovenska, dar Otce Toma z Ugandy, Hospital attachment fees atd.) celkem 229 991,917 UGS (asi 114 996 USD)!

Odvolání slovenské administrátorky a účelově vypsání výběrové řízení na místo administrátora uveřejněné ve Zdravotnických novinách v červenci 2010 přivedlo na začátku října 2010 do nemocnice nového administrátora – českého lékaře, gynekologa s celkem bohatými zkušenostmi z rozvojových zemí. Neschopnost řídit nemocnici a úplně osobní selhání mělo negativní dopad na chod nemocnice i pověst ACH Praha v Ugandě i na Slovensku. V prosinci 2010 musela ACH Praha vypsát výběrové řízení na nového administrátora.

LÉKAŘI A ROZBOR KÁDROVÉ POLITIKY

Kádrová situace na porodnickém oddělení má od začátku činnosti nemocnice v únoru 2007 povážlivé nedostatky. Nejméně jeden a půl roku nebyl v nemocnici gynekolog – porodník, pak se vystřídal dva gynekologové z Haiti, jeden z Maďarska a jedna gynekoložka z Prahy. V současné době gynekolog v nemocnici není. Třítýdenní absence anesteziologa vedla ke smrti 24leté ženy s akutní peritonitidou, která nemohla být operována, zemřela 23. září 2010.

K datu 1. října 2010 byl stav lékařů v nemocnici následující: dva domorodí lékaři bez specializace, jeden 3 roky po pro-

moci, druhý 1 rok po promoci, dvě české lékařky bez atestace (pediatr, anesteziolog), jeden český chirurg – se dvěma atestacemi (jako jediný splňuje požadavek odbornosti) a jeden slovenský internista bez atestace.

Výběr kandidátů (i přes proběhlé výběrové řízení v Praze v létě 2010) je nekonceptní, postrádá plán do budoucna. Zatím všichni lékaři – Češi, Slováci i ostatní, s výjimkou ugandských lékařů – jsou placeni Vysokou školou zdravotnictví a sociální práce sv. Alžběty v Bratislavě. ACH Praha, přestože vypsal výběrové řízení na lékaře s podmínkou atestace, dosud nezaměstnala ani jednoho.

V nemocnici většinou pracují jen mladí lékaři bez atestace a bez větších zkušeností. Je nutné říci, že zatím všichni obstáli v náročných pracovních podmínkách se ctí.

Nejslabším článkem nemocnice je porodnice, postrádá atestovaného porodníka s nejméně 10letou praxí a českou porodní asistentku, která by porodní sál odborně vedla. Na sále pracuje sedm místních sester a jen dvě mají diplom porodní asistentky. Daná situace je mimořádně riziková, ohrožuje zdraví a životy matek i dětí. Je naprosto v rozporu s požadavkem snižování mateřské a perinatální úmrtnosti. Navíc VŠZS v Bratislavě hodlá smluvní vztah spolupráce a odborné garance s ACH Praha v březnu 2011 ukončit. Zdá se, že ACH Praha počítá s redukcí lékařských míst v nemocnici a vypuštěním porodnictví ze svého programu. Tím by pochopitelně definitivně znemožnila realizaci původního poslání nemocnice, pro nějž byl určen projekt podpořený grantem MZ ČR.

RIZIKA SOUČASNÉHO STAVU

Současné riziko lze doložit kazuistikami tří případů, ke kterým došlo ve dnech 31. srpna, 20. září a 30. září 2010, to je za dobu jednoho měsíce.

1. Výše uvedený ugandský lékař s tříletou praxí, kterému je svěřena i porodní operativa, nepoznal rizikový stav. Při porodu došlo k ruptuře dělohy u 17leté dívky, prvoroďičky. Laparotomií bylo vybaveno mrtvé dítě i placenta z břišní dutiny, které byly mimo roztrženou dělohu. Lékaři se nepodařilo zastavit krvácení z ruptury dělohy, pacientka dostávala opakovaně transfuze krve. Život rodiče zachránil chirurg, kterého slovenská administrátorka riskantní jízdou dovezla z jině, asi 20 km vzdálené nemocnice. Ten provedl hysterektomii, kterou lékař české nemocnice nezvládl. Bez krve, bez obětavosti administrátorky a bez cizího chirurga by byla rodička přišla o život.

2. Pacientka, 24 let, se zánětem pobřišnice, pravděpodobně po kriminálním potratu. Hospitalizována byla 2 týdny bez pomoci, přestože byla indikace k laparotomii pro příznaky akutní peritonitidy. V nemocnici však nebyl anesteziolog, stejný domorodý lékař neuměl udělat vaginální ultrazvuk ani diagnostickou punkci Douglasova prostoru. Pacientka zemřela za další 2 dny bez operace. S tímto lékařem ACH Praha i nadále počítá na místo lékařského ředitele a svěřuje mu vedení porodnice.

3. Dne 30. září 2010 se v nemocnici narodila trojčata, událost prezentovaná ACH Praha na internetu jako velký úspěch lékařské péče v nemocnici, děti byly nedonošené, ale zdravé. Domorodý lékař ultrazvukem trojčata nepoznal, porod byl spontánní, třetí dítě bylo zjištěno až při porodu placenty. Trojčata měla být zjištěna před porodem a porod měl být veden císařským řezem.

VÝSLEDKY LÉČEBNĚ PREVENTIVNÍ PÉČE

– *výsledky akutní porodnické péče*

V době od ledna 2008 do května 2010 v souvislosti s porodem nebo císařským řezem zemřelo 23 novorozenců. Ve srov-

nání s Českou republikou je perinatální úmrtnost v nemocnici několikanásobně větší. Od roku 2007 dochází k trvalému nárůstu císařských řezů ve srovnání se spontánními porody, od let 2007 a 2008, kdy v nemocnici nebyl gynekolog a kdy procento císařských řezů bylo 0 a 6 %, v roce 2009 to již bylo 18 % a v roce 2010 již 29 % (pro adekvátní srovnání počty od ledna do června, tj. za 1. pololetí). Nárůst počtů císařských řezů svědčí o tom, že operací jsou často řešeny i případy, které by se porodily spontánně a k operaci vede strach a nezkušenost lékařů z dané situace. Zatímco v prvním pololetí roku 2007 nebyl proveden žádný císařský řez (v nemocnici nepracoval gynekolog), již v prvním pololetí roku 2008 bylo provedeno 13 císařských řezů, v prvním pololetí roku 2009 pak 46 a ve stejném období roku 2010 už 76 císařských řezů.

Celkem se počet porodů v nemocnici stabilizoval na čísle kolem 400–500 za rok, což samo o sobě je málo, ale v důsledku neodborného vedení porodnice pochopitelné. Celkový počet porodů k 30. září 2010 byl 1551.

– výsledky prenatalní péče

Pozitivní trend má návštěvnost antenatální kliniky (bohužel probíhající v naprosto nevhodných podmínkách úzké chodby u porodního sálu). Od roku 2007 do roku 2010 došlo k nárůstu návštěvnosti více než 3,6násobně z čísla 493 v první polovině roku 2007 k číslu 1793 v první polovině roku 2010. Přístavba antenatální kliniky by byla prioritní pro prevenci rizikových stavů v těhotenství, vedoucích často k mateřskému úmrtí.

– všeobecná medicína

Největší podíl na výdajích představuje ambulantní činnost – zhruba 40 %, chirurgická operativa 30 % a náklady na oddělení rovněž 30 %.

Ambulantní zátěž nemocnice má trvale narůstající trend, zatímco za první pololetí roku 2007 bylo vyšetřeno 7628 pacientů, za první pololetí roku 2010 to bylo již 10 587 vyšetření. Podobný nárůst ve sledovaných obdobích mají i počty hospitalizovaných pacientů od počtu 444 k počtu 2734. Od února 2007 do 30. září 2010 v nemocnici zemřelo 337 pacientů.

Srovnáváme-li nárůst počtu velkých chirurgických operací, za první pololetí roku 2007 to byly čtyři operace, zatímco v prvním pololetí roku 2010 to bylo již 114 operací.

Enormní nárůst počtu vyšetření vykazuje i nemocniční laboratoř od čísla 8509 v prvním pololetí roku 2007 k číslu 29 535 v prvním pololetí roku 2010.

STŘEDNÍ ZDRAVOTNÍ PERSONÁL A POMOCNÝ PERSONÁL

Všichni střední zdravotničtí pracovníci, techničtí a pomocní zaměstnanci nemocnice jsou Ugandané placení nemocnicí.

Současná vrchní sestra je schopná instrumentářka se zahraniční praxí, která s přehledem vede zdravotnický personál i operační sál. Vrchní sestra má autoritu, stav sester je v podstatě stabilizován.

Neúnosná je situace na porodním sále, kde ze sedmi sester mají jen dvě porodnickou akreditaci. Chybí tady schopné odborné vedení, nejlépe českou porodní asistentkou.

Laboratorní služby jsou dobře zajištěny včetně noční pohotovosti, velmi kladně je třeba hodnotit trvalou a doplňovanou zásobu krevních konzerv.

Pomocný personál představují čtyři strážci, jeden řidič, čtyři zahradníci, dva zřizenci márnice a deset uklízeček. Značný problém představuje běžná údržba budov, instalatérské, elektrická a jiné práce.

VYBAVENÍ NEMOCNICE

Z původních 65 má nemocnice 61 lůžek v dezolátním stavu, čtyři lůžka jsou již nepoužitelná. Lůžka pocházejí většinou



Obr. 1. Stav lůžek nemocnice je neúnosný



Obr. 2. Aseptický operační sál je chloubou nemocnice



Obr. 3. Porodní sál byl vybaven z FN v Hradci Králové

ze starého zdravotního centra Buikwe a pocházejí z první poloviny 20. století. Jsou ostudou nemocnice. Pacienti často leží na holé drátěnce bez matrací (obr. 1). Podobná situace je na dětském oddělení, které má 23 lůžek, v malarickém období na jednom pokoji dětského oddělení leží přes 50 dětí (většinou s matkami)! Ve zcela dezolátním a naprosto hygienicky nevyhovujícím stavu jsou všechny noční stolky. Z původních 50 polohovacích a mobilních postelí a nočních stol-



Obr. 4. Dětské oddělení nedělá čest Charitě Praha



Obr. 5. Stejně tak lůžkové ženské oddělení

ků zakoupených ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové a v městské nemocnici v Hořicích v Podkrkonoší bylo do Ugandy dopraveno jen pět postelí, zbytek ACH Praha uložila neznámo kde a odmítá je do Ugandy dopravit. Je nezbytné zakoupit minimálně 45 nových postelí v Ugandě nebo vypravit kontejner z České republiky s již zakoupenými postelemi a nočními stolkami. Obdobně je třeba tak učinit s dětskými postelemi. Lůžková oddělení svým vybavením nesnesou srovnání ani s jinými ugandskými nemocnicemi.

Ostatní materiálové a přístrojové vybavení nemocnice je dostačující, nezbytné je dovybavení ultrazvuku novou abdominální sondou, ta původní v ceně asi 200 000 Kč je prakticky zničena neodborným zacházením.

Porodní sál a operační sál je třeba dovybavit vakuumextraktorem a frézou na trepanaci lebky při nitrolebním krvácení.

TRANSPORT NEMOCNÝCH A ZDRAVOTNICKÉHO MATERIÁLU

V roce 2005 bylo Diecézí Lugazi z prostředků ACH Praha zakoupeno čtyřmístné auto s otevřeným zadním úložným prostorem Toyota Hilux vhodné jak pro potřeby stavby nemocnice, tak pro její pozdější provoz. Auto bylo dostatečně silné a prostorné jak pro přepravu zdravotnického materiálu z Kampaly, tak pro transport nemocných vsedě i vleže. Bylo sporadicky využíváno i pro transport těl pacientů zemřelých v ne-

mocnici. Těžko zdůvodnitelným administrativním zásahem vedoucí ugandské kanceláře ACH Praha bylo toto auto převedeno do Technického učiliště v Malongwe, které je rovněž pod sponzorinkem ACH Praha, kde bylo prakticky zničeno a není k použití. Pro nemocnici bylo zakoupeno silně opotřebované terénní auto Toyota Prado, pro nemocniční potřeby naprosto nevhodné.

Nemocnici je třeba vybavit dvěma silnými auty jak pro transport nemocných a materiálu, tak pro potřeby zaměstnanců nemocnice. Bez splnění tohoto požadavku není nemocnice schopna plnit svoje základní povinnosti.

V současné době jsou rodičky a vážnější pacienti do nemocnice dopravováni na motocyklech boda-boda, případně hromadnými taxíky. Pro českou nemocnici je tento způsob transportu rodících žen a ohrožených pacientů nepřijatelný!

DOSTAVBA NEMOCNICE

Dle původního plánu je třeba dostavět dětské oddělení v podélné ose na dvojnásobek, aby děti v době nárůstu malarických atak nemusely ležet na zemi v naprosto nedůstojných podmínkách. Je třeba připomenout, že nemocné děti jsou většinou zapojeny do programu Adopcí na dálku, který představuje pro ACH Praha nemalý zdroj příjmů.

Naprosto neúnosná situace je i na oddělení dospělých, kde je jedna velká místnost přepažena v podélné ose plentou, vlevo leží muži, vpravo ženy. Budovu je třeba opět prodloužit v podélném směru a oddělit oddělení mužů od oddělení žen.

Konečně v naprosto nedůstojných podmínkách úzké chodby u porodního sálu probíhá antenatální poradna. Je třeba dle původního plánu přistavět poporodní část, která by mohla sloužit i jako antenatální poradna, ve které je třeba vidět hlavní smysl naší pomoci těhotným ženám s rizikem ohrožení života.

HIV PROGRAM A HIV KLINIKA

V areálu nemocnice staví VŠZS Bratislava HIV kliniku, budovu o pěti místnostech, která bude určena pro laboratoř, ambulance a ambulantní výkony u HIV pozitivních pacientů. Výstavbu lůžkové části kliniky ACH Praha z nepochopitelných důvodů zakázala. Stejně nepochopitelně zasahuje do jmenování slovenských odborníků na místo vedoucího lékaře či ředitele HIV kliniky. Je nutné zdůraznit, že výstavbu plně financuje, stejně jako její budoucí provoz, VŠZS v Bratislavě. K 1. říjnu 2010 byla postavena hrubá stavba kliniky, začaly práce na zastrěšování. Budova by měla být v krátké době dokončena a výrazně by mohla posílit pověst a prestiž nemocnice.

GRANTOVÝ PROJEKT ŠKOLY PRO PORODNÍ ASISTENTKY

Projekt pravidelné školy pro porodní asistentky nelze v současných podmínkách realizovat. ACH Praha tento projekt od začátku blokuje tím, že v nemocnici nezaměstnala a ani neplánuje zaměstnat erudovaného a výuky v angličtině schopného gynekologa z České republiky. Nelze tak realizovat ani kvalitní doškolování akreditovaných zdravotníků na vesnicích pomocí pravidelných doškolovacích kurzů v nemocnici.

NÁVRH OPATŘENÍ

Nemocnice bezpodmínečně potřebuje schopné odborné vedení zkušeného lékaře, zodpovědného za všechny lékaře ne-

mocnice, z nichž převážná většina nemá specializaci – včetně domorodých lékařů. Tento evropský lékařský ředitel (Medical Director) nebo Superintendent by měl mít základní znalost o všeobecných lékařských postupech, základních výkonech, indikacích k operacím, indikacích k hospitalizaci, délce hospitalizace a účelné farmakoterapii. Měl by minimálně 2× týdně dělat vizitu na všech odděleních a na všech lůžkách nemocnice. Vzhledem ke stěžejnímu zaměření nemocnice by to mohl být zkušený gynekolog, ale není to podmínkou, pokud porodnické oddělení povede lékař gynekolog s minimálně 10letou praxí. Porodnictví v česko-slovenské nemocnici, která se považuje za nadstandardní, nemůže vést domorodý lékař bez specializace, navíc pouhé 3 roky po promoci. Měl by pracovat pod dohledem s trvalým doškolováním evropského odborníka. Současná úroveň znalostí domorodých lékařů v Česko-slovensko-ugandské nemocnici je zcela nedostatečná, nemají zkušenost ani s ultrazvukovým vyšetřením ani se základními gynekologickými výkony.

Stejně jako v jiných afrických nemocnicích by nemocnice měla být po technické a logistické stránce vedena administrativním ředitelem, nezávisle spolupracujícím s lékařským ředitelem. Oba by měli být podřízeni přímo řediteli ACH Praha, případně jeho zmocněnci pro rozvojovou zdravotnickou problematiku. Současný stav podřízenosti vedení nemocnice vedoucí české kanceláře UCDD (Uganda Czech Development Trust) v Ugandě a postupně zástupci vedoucí rozvojového střediska až k vedoucí rozvojového střediska je bezprecedentní specifická ACH Praha. Ztěžuje chod nemocnice, zatěžuje zbytečnou administrativou a hlášení, vede k nedorozuměním a je půdou pro neoprávněná a nelogická rozhodnutí ze strany nadřízených pracovníků, kteří jsou ve zdravotnictví naprostými laiky. Jejich rozhodování v konečném důsledku škodí nemocnici i její pověsti. Mimořádný vý-

znam a mimořádné postavení nemocnice si zasluhuje i nový, mimořádný přístup k vedení ze strany ACH Praha.

Změna přístupu k původnímu projektu by vyžadovala i změnu způsobu medializace činnosti nemocnice. Na webových stránkách ACH Praha chybí jakékoliv konkrétní údaje, směry a cíle rozvoje. Počty ambulantních pacientů jsou zavádějící, je třeba prezentovat výsledky operativy, porodnictví, HIV program. Je třeba uvádět výsledky výběrových řízení a představit odborné pracovníky nemocnice veřejnosti. Jen tak je možné žádat o granty a získávat sponzory. Finance na dostavbu a dovybavení by se daly získat (potřebná částka se pohybuje kolem 3 milionů Kč), vyžadovalo by to ovšem aktivní osobní zainteresovanost a přesvědčení o mimořádnosti a potřebnosti nemocnice.

Zkratky

ACH – Arcidiecézní charita Praha
MÚ – mateřská úmrtnost
UCDD – Uganda Czech Development Trust

LITERATURA

1. **Donát J.** Český model pro snížení mateřské úmrtnosti v Ugandě. Čas Lék čes 2009; 148(7): 338–341.
2. **Hogan Margaret C, Foreman KJ, Naghavi M, et al.** Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. Lancet 2010; 365: 1609–1623.
3. **Okong P, Byamugisha J, Mirembe F, et al.** Audit of severe maternal morbidity in Uganda – implications for quality of obstetric care. Acta Obstetrica et Gynecologica 2006; 85: 797–804.

Plánované akce odborných složek ČLS JEP

BŘEZEN

8. března 2011

Balintovská skupina intenzivní medicíny
Místo: Praha
Pořadatel: Balintovská sekce ČPS ČLS JEP

8. března 2011 (Cyklus I)

a 29. března 2011 (Cyklus II)

Twin City 2011 –

„Mozaika kardiovaskulárních onemocnění: co nám ve farmakologii chybělo“. Cyklus I + II
Místo: Praha
Pořadatel: Česká internistická společnost ČLS JEP

9. března 2011 (Cyklus I)

a 7. dubna 2011 (Cyklus II)

Twin City 2011 –

„Mozaika kardiovaskulárních onemocnění: co nám ve farmakologii chybělo“. Cyklus I + II
Místo: Ostrava
Pořadatel: Česká internistická společnost ČLS JEP

10. března 2011

278. přednáškový večer Spolku lékařů Nové Město na Moravě ČLS JEP věnovaný vybraným tématům z oboru vnitřního lékařství
Místo: Nové Město na Moravě, Kulturní dům
Pořadatel: Spolek lékařů Nové Město na Moravě ČLS JEP

11. až 12. března 2011

Balintovská skupina

Místo: Praha
Pořadatel: Balintovská sekce ČPS ČLS JEP

12. března 2011

Prevence civilizačních chorob pro PLDD
Místo: Aula Rektorátu Slezské univerzity Opava
Pořadatel: OSPDL

14. března 2011

Nové rizikové faktory v prevenci kardiovaskulárních onemocnění
Místo: Karlovy Vary
Pořadatel: Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP

16. března 2011

370. přednáškový večer na téma: Katetrizační léčba zkratových a chlopněných vad dospělých

Místo: Litomyšl, hotel Zlatá Hvězda

Pořadatel: Spolek lékařů Litomyšl

16. března 2011 (Cyklus I)

a 13. dubna 2011 (Cyklus II)

Twin City 2011 – „Mozaika kardiovaskulárních onemocnění: co nám ve farmakologii chybělo“. Cyklus I + II

Místo: Plzeň

Pořadatel: Česká internistická společnost ČLS JEP

18. března 2011

V. interaktivní kurz EEG a epileptologie

Místo: Průhonice

Pořadatel: Česká liga proti epilepsii

19. března 2011

Správný vývoj dítěte

Místo: Brno

Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

23. března 2011

Přednáškový večer Spolku lékařů v Olomouci

Místo: Olomouc

Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP v Olomouci ve spolupráci s I. interní klinikou FNOL a LF UP v Olomouci

23. března 2011 (Cyklus I)

a 19. dubna 2011 (Cyklus II)

Twin City 2011 – „Mozaika kardiovaskulárních onemocnění: co nám ve farmakologii chybělo“. Cyklus I + II

Místo: Brno

Pořadatel: Česká internistická společnost ČLS JEP

24. března 2011

Novinky v chirurgii

Místo: Liberec, přednáškový sál KNL

Pořadatel: Spolek lékařů českých v Liberci

31. března až 1. dubna 2011
Sexualita a drogy 2011

Místo: Praha

Pořadatel: Sananim o.s., Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP

DUBEN

1. až 2. dubna 2011

XX. šumerské dny alergologie a klinické imunologie

Místo: Kouty nad Desnou

Pořadatel: ČSAKI

4. až 5. dubna 2011

Repetitorium komplexní léčby chronických ran

Místo: Třinec

Pořadatel: Spolek lékařů v Třinci

7. dubna 2011

Konference

Místo: Lékařský dům Praha

Pořadatel: OS PDL ČLSJEP

7. až 8. dubna 2011

Medicina pro praxi – IX. kongres praktických lékařů a sester

Místo: NH Olomouc Congress

Pořadatel: II. interní klinika FN u sv. Anny Brno, Spolek lékařů v Olomouci ČLS JEP

8. až 9. dubna 2011

Futurum Ophthalmologicum 2011

Místo: Lázně Bělohrad – Spa Resort Tree of Life
Pořadatel: Česká oftalmologická společnost ČLS JEP, Oční klinika FN UK v Hradci Králové

12. dubna 2011

Balintovská skupina intenzivní medicíny

Místo: Praha

Pořadatel: Balintovská sekce ČPS ČLS JEP

13. dubna 2011

ORL problematika v ordinaci dětského lékaře

Místo: Ústí nad Labem

Pořadatel: Česká pediatriká společnost ČLS JEP

Kolegové profesora Josefa Thomayera v jeho zápiscích z let 1905–1918

Ludmila Hlaváčková

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav dějin lékařství a cizích jazyků

SOUHRN

V Literárním archivu Památníku národního písemnictví je uloženo v pozůstalosti profesora vnitřního lékařství Josefa Thomayera deset deníkových zápisníků. Z hlediska dějin lékařství nebyly dosud využity. Vedle vzpomínek na jeho kolegy zachycují deníkově i některé události, které Thomayera zvláště rozčílily – spor s patologem Hlavou o příčinu smrti J. Hlávky a spor s chirurgem Kukulou o způsobu léčby slepého střeva.

Klíčová slova: Thomayerovy kolegové, spory s Hlavou a Kukulou.

SUMMARY

Hlaváčková L. Colleagues of Prof. J. Thomayer as in his notices from 1905–1918

There are 10 dairy pocket books in the inheritance of the professor of the internal medicine Josef Thomayer in the Literary archives of the Memorial of National Literature. From the point of view of the history of medicine they have not been used yet. Except of memories concerning his colleagues there are also some events mentioned that had upset Thomayer – the conflict with the pathologist Hlava concerning the cause of the death of J. Hlávka, the conflict with the surgeon Kukula concerning the way of treatment of the appendix.

Key words: colleagues of Thomayer, conflict with Hlava and Kukula.

HL.

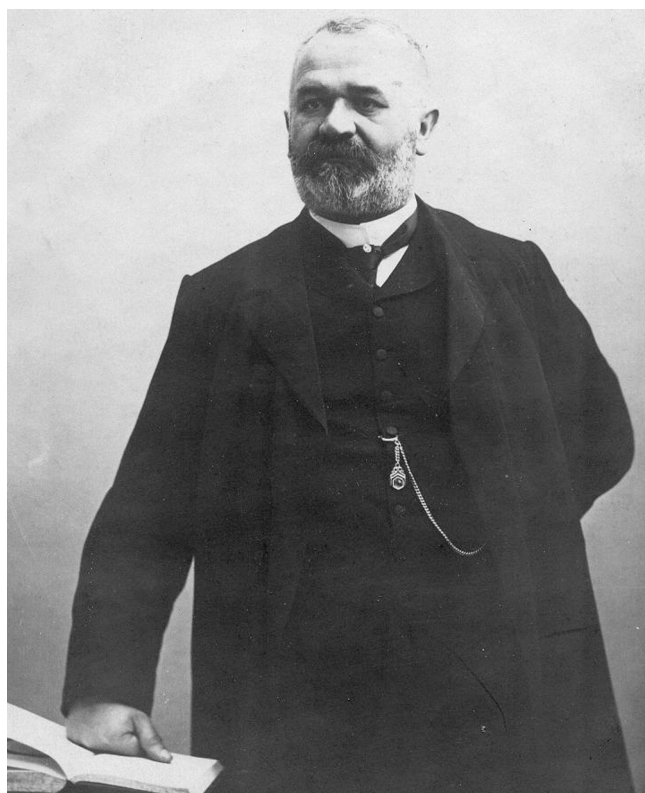
Čas Lék čes 2010; 150: 178–184

ÚVOD

Josef Thomayer (23. března 1853 Trhanov – 18. října 1927 Praha) (obr. 1), profesor vnitřního lékařství na pražské lékařské fakultě, v letech 1902–1921 přednosta 2. lékařské (tj. interní kliniky), patří nesporně k historicky nejvýznamnějším představitelům naší medicíny. Vynikající diagnostik, autor okolo dvou set vědeckých prací (jeho Odborná patologie a terapie nemocní vnitřních byla vydána pětkrát, třikrát vyšel jeho Úvod do drobné praxe lékařské), v nichž uložil řadu svých původních objevů, byl ovšem zároveň oblíbeným beletristou (v letech 1919–1922 vyšlo deset svazků jeho sebraných spisů) a významným činitelem v českém národním hnutí (1). V jeho pozůstalosti, uložené v Literárním archivu Památníku národního písemnictví, je mj. deset zápisníků z let 1905–1927, které byly dosud historiky téměř nevyužity (2). Některé příhody ze zápisníků najdeme i v Thomayerových sebraných spisech, nikoliv však ty, na které upozorníme v této stati.

Josef Thomayer je ve vzpomínkách současníků dochován většinou jako mimořádná osobnost české vědy a kultury, rázovitý Chod břítkého jazyka a vtipu, náročný, ale milovaný učitel, cele oddaný svému povolání, obklopený mnoha přáteli z různých oblastí vědeckého, kulturního i politického života. V zápiscích se nám jeví jako stárnoucí osamělý muž (nebyl ženatý), trpící depresemi i fyzickými chorobami, stěžující si na únavu z přednášek i z práce v nemocnici, na klesající výnos ze soukromé praxe, často roztrpčený poměry na fakultě, po-

litickými událostmi aj. Své kolegy z lékařské fakulty většinou posuzoval velmi kriticky – možná, že někdy ne příliš spravedlivě. Nicméně se domníváme, že zveřejnění jeho názorů přispěje nejen k dokreslení jeho vlastní osobnosti (dosud mu



Obr. 1. Josef Thomayer

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
U Nemocnice 4, 128 00 Praha 2
e-mail: ludmila.hlavackova@lf1.cuni.cz

dlužíme zevrubné zpracování a zhodnocení jeho života a díla (3) i osobností kolegů, kterým věnoval v zápiscích pozornost, ale i k bližšímu pochopení poměrů na české lékařské fakultě od doby jejích nelehkých počátků po rozdělení pražské univerzity na českou a německou v letech 1882–1883.

ROZDĚLENÍ PRAŽSKÉ UNIVERZITY

Několikrát se ve svých zápiscích vracel k obsazování přednostenských míst po rozdělení fakulty, které rozhodně nebylo jednoduché. Zákon o rozdělení pražské univerzity z 28. února 1882 stanovil, že přednostové jednotlivých pracovišť se sami rozhodnou, na které univerzitě chtějí působit, a na tu přivedou svá pracoviště s veškerým vybavením. Na lékařské fakultě byla před rozdělením drtivá převaha německých profesorů, pro českou fakultu se rozhodli pouze tři klinici – internista Bohumil Eiselt (1831–1908), chirurg Vilém Weiss (1835–1891) a porodník Jan Streng (1817–1887). Pro teoretické ústavy se musela během půl roku – od dubna do října 1883 – narychlo postavit první část areálu v Kateřinské ulici, aby vůbec mohla být zahájena výuka na české lékařské fakultě v říjnu 1883 – rok po aktivování české fakulty právnické a filozofické. Nebylo mnoho vhodných uchazečů, kteří byli schopni a ochotni přednášet českým jazykem v ústavech, které bylo nutně narychlo vybavovat základními studijními pomůckami (4). Sám Thomayer se habilitoval na české lékařské fakultě (16. prosince 1883) jako jeden z prvních a jeho zásluhy o její zdárný rozvoj jsou nesporně mimořádné.

Velice kriticky, ale více méně oprávněně, posuzoval Thomayer prvního přednostu české chirurgické kliniky Viléma Weiss (1835–1891) – rozporuplnou osobu po stránce odborné i lidské. Byl to zručný chirurg, ceněný učitel praktických lékařů, ale velmi konzervativní ve vztahu k progresivním trendům v chirurgii (k asepsi, bakteriologii, novým operačním metodám aj.). Měl zásluhy o rozvoj české odborné terminologie a zasloužil se o vybudování pavilonu pro českou chirurgickou kliniku, jehož otevření se však nedožil. Avšak osobní averzi k internistovi Bohumilu Eiseltovi, který se po smrti J. E. Purkyně (1787–1869) nejvíce zasloužil o aktivování české lékařské fakulty, rozdělil profesorský sbor české fakulty na své přívržence a odpůrce a fakultě vládl velmi autoritativně po její tři prvá léta jako děkan (1883–1886). Ve školním roce 1887/1888 zastával funkci rektora (5).

K Weissově působení na fakultě se vrátil Thomayer ve svých zápiscích v roce 1913 dosti obsírnými zápisy několikrát. Jeho výrazně negativní vztah k Weissovi se nepochybně promítl i do někdy příliš kritického pohledu na některé osoby, jejichž profesní dráhu Weiss kladně ovlivnil. V následující pasáži z Thomayerových zápisků to byli profesori Karel Schwing a zejména Arnold Spina, zčásti i Josef Rohon, zatímco Vincenc Jiruš a Václav Steffal byli odborně opravdu slabí (viz poznámky k jejich jménům) (6).

„Vůbec se na naší fakultě pěkně hospodařilo. V minulých letech byl pánem fakulty chirurg Weiss, jako lékař člověk bezvýznamný. Jej poslouchala většina ve sboru. Když se mu nepodařilo udělat svého sousedovníka Schwinga (7) profesorem gynekologie a porodnictví – tentokrát přes hlavu profesorského sboru prosazen Pavlík (8) – udělal Schwinga profesorem nemocí kojenčů a dohodil mu primariát v nalezinci. Vím z bezpečného pramene, že dík maršálku Lobkowicovi (9), že ubohý Zít (10), habilitovaný z dětského lékařství jest nemocen a že se k tomu nehodí. Schwing se stal primářem a profesorem v nalezinci a ubohý Zít skončil za pár let na to (nečitelná diagnóza). Musil se dívat v praxi až do úpadu. Schwing však – alkoholik – snad patnáct let nepřednášel. Taková je první ukáзка Weissova režimu.

Druhou ukázkou jest obsazení stolice farmakologie. Byl zde asi nejbližším Chodounský (11). Ale za jeho redaktorování Časopisu českých lékařů vytiskli jsme jednou také Alberta (12)

jako možného kandidáta pro českou chirurgickou kliniku. Já sám jsem tyto řádky napsal a chudák Chodounský to odnesl. Povolali ze Záhřebu Jiruše (13), který býval v Praze asistentem soudní chemie a v Záhřebu se stal dopuštěním božím profesorem botaniky (!). Toho nechal Weiss povolat k nám jako farmakologa. Jak živ už vědecky nepracoval a ve farmakologii byl takový chlapík, že se na rigorosa musil připravovat.

Jinou stvůrou Weissovou při počátcích naší fakulty byl profesor anatomie Steffal (14). Když jej Weiss navrhoval na řádného profesora, pravil v referátu, že Steffal sice ještě nic napsal, ale že má již přichystané větší dílo. To se ví, že Steffal neměl „přichystáno“ nic. Týž Steffal před zahájením přednášek se mne ptal, zdali je zapotřebí znáti závitky mozkové. Já na to, že celá moderní fyziologie mozková opírá se o znalosti závitků mozkových. Načež on, abych mu teda půjčil nějakou knihu, kde jsou závitky popsány.

Týž Steffal přednášel jednou, že mezi epifysou a diafysou kosti je v útlém věku chrupavka, které říkají Němci Knorpelfuga, on že ale neví, jak to přeložit. „Jestli by to snad doved přeložit některý z pánů, který je hudebně vzdělán?“ Patrně myslel, že fuga a fuga je jedno.

Týž Steffal přednášel jednou ve Spolku českých lékařů o své cestě do Švýcarska. V Curychu prý viděl dvůr s nápisem „Pension“. Tak prý nevěděl, co to je, a dozvěděl se, že je to něco podobného jako hotel.

Také Albert několik lidí na naši fakultu dosadil. Především Spinu (15). Tento se blamoval v popisování specifity Kochova bacilla – prý to dělal k radě Albertově, aby jeho objev byl hodně senzační. Albert o něm psal dithyramby do českých listů. Celý feuilleton do Hlasu národa, ačli se nejmenoval list tenkrát ještě „Pokrokem“! Spina měl po všechna ta léta nimbus znamenitého muže, který toho udělal žalostně málo.

Perlou Albertových chráněnců je však Rohon (16). Kde se vzal, tu se vzal a stal se profesorem histologie proti protestu Tomsové (17). Rohon je neobyčejně slabá hlava, ve svém oboru se málo vyzná, dělal druhy něco v zoologii a paleontologii. Vypravuje studentům, že je v peněžní tísní, že musí bydlet v Záběhlicích u Zbraslavi, že si tam chová prase, poněvadž je sádlo drahé apod. Zlí jazykové tvrdí, že kdysi honil prase oblečen jsa v uniformě (*vysokoškolská profesori měli povinně uniformy, které museli nosit při různých oficiálních akcích – pozn. autorky*), v níž prý se snad na letním bytě ukazoval. Studenti mu vyvádějí nejrůznější uličnictví. Posílají k němu na kolloquium právníky, kteří, jak samo sebou se rozumí, nic neumějí, ale přece jen kalkul „výtečně“ dostávají.“

K Rohonovi se Thomayer vrátil ve svých zápiscích ještě několikrát. Jeho příchod na fakultu popisuje následovně (18): „Tento Rohon stal se záhadným způsobem profesorem histologie na naší fakultě. Nikdo před tím o něm nevěděl. Žil v Petrohradě a tam se živil určováním paleontologických preparátů při nějakém muzeu. Albert jej nechal navrhnouti tuším Maydlem (19) za profesora na naší fakultě a přes energický protest Tomsy, Rohon se profesorem stal. Hlava (o něm viz níže) vyslovuje podezření, že Rohon v Petrohradě dělal vyzvědačské služby a za to že byl odměněn. Rohon byl šaškem pro studenty. Nikdy si studenti z profesora na naší fakultě tak netropili šašky tou měrou jako z Rohona. Poslali k němu juristu na kolloquium z histologie a ten dostal kalkul výtečně. V pozdních letech se ženil a tu řekl jednou svým posluchačům, že bydlí s paní v Záběhlicích u Zbraslavi, že má „mladú, hezkú“ ženu a že by mu medikové za ní chodili. Podobných historek se o něm vypráví celá kupa.“

Na jiném místě jednu z nich uvádí (20): „Včera vypravoval dr. Šíkl (21): „Jednou přednášel Rohon o pohlavních žlázách a pravil, že u mužů přes šedesát roků života ještě jsou v plné funkci, jichž dokladem je on, jemůž se tyto dny narodilo děcko. Načež z posluchačů někdo prohodil „Ipsse fecit?“ Rohon poznámku tu slyšel a velice se rozhorlil a zakazoval si takové urážky své paní.“

Thomayer také dvakrát komentoval Rohonův odchod na odpočinek (22): „Včera v sezení profesorského sboru navrhl

prof. Kukula (viz níže), aby profesoru Rohonovi, jenž následkem sedmdesátky odchází do pense, povolen byl tzv. čestný rok. K všeobecnému překvapení návrh ten propadl 11 hlasy proti 5. Většina sboru dobře cítila, jak by se obor přiřčením čestného roku blamoval. Jeť Rohon předmětem všeobecného posměchu na fakultě. Poslali k němu např. studenta právníka dělat colloquium a Rohon mu napsal výtečně. Nad to nevyúčtoval za několik roků dotaci tak, že mu hrozí disciplinárka.“

Na jiném místě kritizuje jeho jmenování dvorním radou v souvislosti s pensionováním (23): „V letošním semestru do pense vstupující Rohon dostal při odchodu tom titul dvorního rady. Před tím mu hrozilo disciplinární vyšetřování, poněvadž dotaci svého ústavu po několik let utrácel a žádné účty neskládal. Také žádného dodavatele neplatil. Nyní se mu dostalo za to vyznamenání.“

Ostré kritice – v tomto případě zřejmě ne zcela zasloužené – neušel v Thomayerových zápiscích ani profesor gynekologie a porodnictví Karel Pavlík (1849–1914), považovaný za průkopníka urologické gynekologie ve světovém měřítku. Vypracoval a zdokonalil mnoho operačních i diagnostických postupů. Thomayerovo tvrzení, že v Praze vědecky nepracoval, není objektivní. V Pavlíkově bibliografii je uvedeno 33 titulů, většinou v německých a francouzských časopisech, z toho 19 uveřejnil v době svého působení na pražské lékařské fakultě (24):

„Také Pavlík vlivem Albertovým (aspoň z části) přes hlavu profesorského sboru dosazen za profesora gynekologie a porodnictví. Toho předcházela pověst přímo brilliantní. Sám jsem slyšel Alberta vykládati, že za Pavlíkem potáhnou do Prahy cizinci. Pavlík ale, ač ne proto skromný muž, nedělal vědecky absolutně nic a nejvýš nedbale přednášel. Za všechna ta leta nepřednášel žádnou gynekologii a školu vynechal každou chvíli. Když jsem před lety chodil ve 12 ³/₄ na polikliniku, předjel mne zpravidla Pavlík ve fiakru, aby zahájil v porodnici přednášku, která měla začít ve 12. Nyní konečně žádal do penze. Nyní se Pavlík namáhá, aby o obsazení stolice porodnictví usnešeno bylo již teď tak, aby se dostal do komise a prosadil Piřthu (25), svého favorita, primo, ne-li unico loco.“

Pavlíkovu legitimní snahu prosadit svého žáka za svého nástupce (sám Thomayer učinil totéž, když předal svoji kliniku J. Pelnárovi) kritizoval Thomayer ještě jednou (26): „Na fakultě máme rozkaz, že do 1. 7. musí být učiněn návrh na obsazení stolice porodnicko gynekologické. A přece ještě není Pavlík, dosavadní profesor pensionován. Ale Pavlík intriguje, chce mít za nástupce Piřthu, a to v ministerstvu naléhal, aby před pensionováním návrh na obsazení byl učiněn tak, aby on byl v návrhové komisi, a tedy Piřthu prosadil. Mareš (27) se ale na Pavlíka chystá, chce mu vytknouti, jak nedbale profesuru zanedbává, zameškává. Žádnou gynekologii nepřednášel, porodnictví jen někdy, do sboru nechodil atd. Do komise jsem byl navržen já, ale já rezignoval a chytře to narařičil, aby místo mne byl v komisi Mareš.“

Také první profesor oftalmologie na české lékařské fakultě Josef Schöbl (1837–1902), který na světovém odborném fóru proslul nejen jako oftalmolog, ale i přírodovědec, nebyl ušetřen kritiky, ačkoliv jeho mimořádnosti si byl Thomayer vědom (28):

„Dnes se mně vyptávali v nemocnici na nebožtíka prof. Schöbla. Byl to geniálně založený člověk, který své nadání neuplatnil. Ale jako víc uměl. Víc jak 20 roků udržoval lidi v domnění, že chystá něco velkolepého v oboru vědeckém. De facto léta nedělal nic. Alkohol, myslím, byl hlavní překážkou. Sám mně jednou řekl, že před přednáškou pije litr vína, a to že se mu pak dobře přednáší. Týž Schöbl zůstavil obrovskou kolekci fotografií, prostých i stereoskopických neobscenějšího obsahu, jaký si možno pomyslet. Po jeho smrti dal jeho syn celou kolekci do komise mechanikovi Hájkovi v Hlávkově paláci a tam mně ji ukazoval. Také nemalou kolekci phallusů Schöbl zůstavil.“

Úmrtí pediatra F. Scherera (1866–1916), přednosta kliniky nemocí novorozenců, považovaného za zakladatele naší vě-

decké pediatrie novorozenců, zaznamenal Thomayer nikoliv zcela podle zásady „o mrtvých jen dobré“ (29):

„Dnes zpráva, že umřel včera náš profesor Scherer. Jím mizí z fakulty po Rohonovi druhá figurka, ze které si studenti tropili dobrý den. Dirigoval jednou v nějaké zábavě studentský orchestr a studenti najednou přestali hrát. Přednášky jeho si studenti mnoho zapisovali, poněvadž dával kolloquia zdarma.“

Stručně – a nelichotivě – charakterizoval Thomayer Jana Horbaczewského (1854–1942), prvního profesora lékařské chemie na české fakultě, kde nesporně patřil k jejím vědecky nejvýznamnějším představitelům, a také prvního ministra zdravotnictví v monarchii (30): „Mimo jiné jmenován ministrem náš profesor Horbaczewski, patrně jakožto zástupce Rusínů. H. je člověk falešný, mne jako děkan ošidil o taxy.“

Zřejmě dobře vycházel Thomayer s dermatovenerologem Vítězslavem Janovským (1847–1925) (31). Ten byl jedním z nejagilnějších členů profesorského sboru české fakulty od jejích samých počátků až do odchodu na odpočinek v roce 1918 a stejně činný byl i v životě veřejném. Odborně byl progresivně orientovaný a publikačně velmi plodný. Thomayer ho blíže necharakterizoval, ale několikrát ho nazval „*dědem Vševědem*“, zřejmě proto, že Janovský byl vždy dobře informován a rád se s ním o novinky podělil.

Je zajímavé, že ze svých učitelů vzpomínal Thomayer pouze na jednoho – a to chirurga Josefa Blažinu (32). Je třeba říci, že v tomto případě byl jeho criticismus zřejmě oprávněný. Blažina vedl chirurgickou kliniku v letech 1858–1879 a bylo o něm známo, že se bránil novým chirurgickým metodám, aniž je vyzkoušel. Z uvedeného je také zřejmé, že odbornost vyžadoval Thomayer především. Ač sám upřímný český vlastenec, nebylo pro něj Blažinovo češství polehčující okolností při posuzování jeho odborných kvalit.

„Prvním učitelem chirurgie byl mne Čech prof. Blažina. Přednášel sice německy, ale za Čecha se vždy hlásil. Učitel byl bídny a chirurg staromódní. Proti novotám se vzpíral a sotva hodinu vždy kliniku měl. Na sklonku svého života se odstěhoval do Strašnic, kdež měl statek. Odtud dojížděl do Prahy přednášet. V dobách, kdy bydlel ve Strašnicích, mluvil jen o ekonomii a holubech. Zvláště si liboval výnosnost ekonomie. Když už jsem byl docentem, jel jsem jednou k nemocnému do Strašnic, provázen jsa manželem nemocné. Ptal jsem se strašnického občana (tenkrát byly Strašnice ještě selskou vesnicí) po statku Blažinově. Dostalo se mně odpovědi, že statek by byl hezký, jen kdyby Blažina aspoň trochu hospodářství rozuměl. A my jsme myslívali, že Blažina je sice opatrný chirurg, ale dobrý ekonom.“

Blažina se v dobách, kdy Spencer Wells (33) hojně operoval v dutině břišní, za žádný svět nechtěl otevřít dutinu břišní. Právil jednou v přednášce, že jistý „Wenzl Spels“ rozparuje ženám břich, ale to my bychom nikdy nedělali.

Blažina rád vypravoval v přednáškách o svém učiteli profesoru Fritzovi (34), který byl původně lazebníkem. Týž prý posílával matky se skrufulózními dětmi, aby se šly modlit s dětmi k soše svatého Floriana, která stávala na Karlově náměstí. Prý proto, aby děti byly na slunci, kam by je matky jen tak nebyly posílaly.

TŘI VÝZNAMNÍ KOLEGOVÉ

Emerich Maixner

Poněkud jiného charakteru jsou Thomayerovy zápisky týkající se jeho tří významných kolegů – internisty Emericha Maixnera, patologa Jaroslava Hlavy a chirurga Otakara Kukuly. Nejsou to většinou vzpomínky, podněty k zápisům mu daly obvykle aktuální události.

Emerich Maixner (1847–1920), (35), byl o sedm let starší než Thomayer. Oba zahájili svoji akademickou dráhu jako asistenti slavného bojovníka za českou lékařskou fakultu, Bohumila Eiselta (1831–1908) (36), kterému se podařilo již v roce

1871 probojovat českou interní kliniku, kterou řídil až do svého odchodu na odpočinek v roce 1902. Oba působili před tím, než získali vlastní kliniku na fakultní poliklinice. Maixner byl v roce 1886 jmenován do čela propedeutické kliniky, která se za několik měsíců stala II. interní klinikou (37). Po pensionování Eiselta stanul v čele první kliniky E. Maixner (Eiseltův zeť) a uprázdněné místo po něm na druhé klinice dostal J. Thomayer. Skoro dvacet let působili vedle sebe – Maixner předal kliniku v roce 1918, Thomayer v roce 1921. Nelze zde srovnávat jejich vědecký a pedagogický význam, oba patří k významným osobnostem české lékařské fakulty. Povahově se zřejmě lišili dost výrazně. Charismatický, bodrý, výborný řečník Thomayer a vedle něho upjatý intelektuál Maixner, přednášející tichým, monotonním hlasem. Jejich vztah byl patrně oboustranně rezervovaný.

Oba byli upřímní čeští vlastenci, ale Maixner zřejmě mnohem konzervativnější a loajálnější občan monarchie. V roce 1909 dostal titul dvorního rady a těsně před koncem války – v roce 1918 – byl povýšen do šlechtického stavu s přídomkem z Roblínova. O konzervatismu Maixnera svědčí mj. i Thomayerův zápis z listopadu roku 1905, z doby masových demonstrací za všeobecné hlasovací právo (38): „Před špitálem demonstrace proti prof. Maixnerovi, poněvadž se vyslovil na sněmu proti všeobecnému hlasovacímu právu.“ Ve válečném roce 1918 pak Thomayer špičatě zaznamenal jeho hrdost na vysokou vojenskou funkci (39): „Poslední dobou prodělával Maixner nějakou těžší nemoc. Prý zánět plic. Byl jmenován vrchním štábním lékařem hned na počátku vojny a od té doby chodí stále v uniformě. Ani doma ji neodkládá. Zlí jazykové tvrdí, že si dal v uniformě při své nemoci udělit dokonce poslední pomazání.“

Thomayer byl účastníkem slavnostní promoce Maixnerova syna v prosinci 1911 a poté hostem na večeři pořádané u Maixnera na oslavu této události, ale poznamenal si, že společnost „nebyla nejpříjemnější“ (40).

Je nesporné, že mezi nimi panovala určitá rivalita. Thomayer si opakovaně rozhořčeně zaznamenal, že Maixnerovi přidělují děkani více studentů k rigorózním zkouškám, což znamenalo nižší příjmy ze zkušebních tax. Tuto nespravedlnost ovšem přičítal především děkanovi Chodounskému v roce 1908 a 1909 (zkrácen o 155 K) (41) a děkanovi Horbaczewskému v roce 1912. To dokonce psal stížnost na děkanát, protože dostal o 230 K méně než Maixner, a zapsal si k tomu „ničemnost“ (42).

Thomayer byl v mnoha případech velkorysý sponzor, ale své příjmy sledoval velmi pečlivě, často si v zápiscích stěžoval na nedostatek soukromých pacientů, drahotu apod.

Jaroslav Hlava

Zvláštní, proměnlivé vztahy zřejmě panovaly mezi Thomayerem a patologem Jaroslavem Hlavou (1855–1924) (obr. 2) (43). V době aktivování české lékařské fakulty v roce 1883 patřili oba k jejím nejmladším a nejschopnějším učitelům. Hlavovi bylo pouhých dvacet osm let, Thomayerovi o dva roky více. Oba dva se habilitovali ze svých oborů na české fakultě mezi prvními, v prvním zimním semestru její existence. Hlava pak postupoval o něco rychleji než Thomayer. Již v roce 1884 byl jmenován mimořádným a v roce 1887 řádným profesorem patologické anatomie. Thomayer byl mimořádným profesorem speciální patologie a terapie vnitřních nemocí až v roce 1886, roku 1897 obdržel titul a charakter řádného profesora, ale řádnou profesuru získal až s jmenováním přednostou II. interní kliniky v roce 1902. Nebylo to ovšem tím, že by byl méně schopným než Hlava, ale českých internistů – služebně starších bylo více, zatímco Hlava v té době byl jediný český patolog. Oba dva spojovala touha co nejdříve přesvědčit odbornou veřejnost, že česká fakulta je schopná ve vědecké úrovni držet krok s německou. Důkazem tohoto úsilí je, že již v květnu roku 1885 jménem učitelského sboru fakulty vydali v Časopisu lékařů českých svolání „Českým lékařům“, že se rozhodli vydávat „Sborník“, který bude publikovat větší původní



Obr. 2. Jaroslav Hlava

vědecké práce ze všech oborů medicíny, protože Časopis lékařů českých nemůže takové větší práce přijímat. Přípravný výbor tvořili J. Thomayer, J. Hlava a Vítězslav Janovský, první dva pak byli zvoleni redaktory. První číslo Sborníku lékařského vyšlo v červenci 1885, čtyři čísla pak v roce 1887 utvořila první svazek. Oba redaktori obětavě sháněli finance, příspěvky i odběratele. V roce 1893 přestal sborník vycházet, jeho úlohu měly převzít publikace vydávané krátce před tím založenou Českou akademií pro vědy, slovesnost a umění. Toto řešení se neosvědčilo, a proto se Hlava s Thomayerem snažili o obnovení vědeckého orgánu české fakulty. Jejich názory na název a redaktorský kolektiv se začaly rozcházet a jejich úzké vztahy (Thomayer např. půjčoval Hlavovi větší peněžní částky) se uvolňovaly (44).

V zápiscích se Hlavovo jméno objevuje několikrát v nevýznamných souvislostech (např. Hlavovo zdraví), několikrát ve vztahu ke konkrétní politické situaci, ale v březnu roku 1908 v klasickém ostrém střetu klinik versus patolog. Příčinou bylo úmrtí slavného architekta a mecenáše české vědy, Josefa Hlávky 11. března 1908. Thomayer si zaznamenal počátek a průběh Hlávkovy nemoci ve dnech takto:

7.3.: „Hlávka se těžce roznemohl. Zase po dlouhé době chodím k nemocnému pravidelně, k Hlávkovu dokonce dvakrát denně.“

9.3.: Hlávkovu se vede špatně, má průjem, vrhne a má horečku.

10.3.: Není pochyb, že u Hlávky běží o tyfus.

11.3.: Hlávka dnes o osmé ráno zemřel.

12.3.: Při pitvání Hlávky nalezen ulcerus v tlustém střevě.“

Hlávkově nemoci a skonu věnoval velkou pozornost tehdy nejrozšířenější deník – Národní listy (45). Odpolední vydání Národních listů ze středy 11. března 1908 přineslo vedle oficiální informace o Hlávkově skonu i zevrubný popis jeho smrtelné choroby. Uvedl, že k jeho lůžku byl povolán Thomayer („zkušený lékař a znamenitý odborník“), který usoudil, že horečka může být i z teplých obkladů, kterými byl léčen na počátku obtíží. V sobotu horečka poklesla, ale v neděli nastalo zhoršení, zmatenost, teplota. V úterý pronesl dle Národních

listů Thomayer: „Není pro mne více žádné pochybnosti, že pan doktor Hlávka onemocněl tyfem střevním.“ Autor zprávy ovšem uvádí, že tato diagnóza vyvolala překvapení, vzhledem k vzorné čistotě panující v Hlávkově domácnosti i k tomu, že Hlávka pil jen minerálku „Richardku“. Thomayer prý namítl, že nákaze se nelze ubránit při mytí, čištění zubů apod. Do půlnoci dlel u Hlávkovy lůžka Thomayerův asistent dr. Fr. Vysušil (1881–1949) (46). Po ranní agonii nastal ve středu 11. března v 8.15 hodin pacientův skón. Hlávkoovo tělo bylo odvezeno do českého patologicko-anatomického ústavu, kde profesor Hlava provedl pitvu a balzámování. Dne 13. března o tom přineslo dopolední vydání Národních listů zprávu pod názvem „Pitevní nález – Josef Hlávka nezemřel na tyfus střevní“. Je v ní uvedeno: „Sekce nepotvrdila, že president akademie dr. Hlávka onemocněl a zemřel na tyf střevní, jak dle příznaků choroby bylo původně usuzováno. Zjištěny byly pouze známky po prudkém střevním katarhu, vředy na sliznici střevní nebyly nalezeny! Kromě toho zjištěno, že president Hlávka trpěl všeobecným kornatěním cév“. Odpolední vydání pak přineslo další dvě závažné informace o nemoci J. Hlávky. První uvedla: „Ze znění úmrtního lístku vydaného okresním lékařem drem Reichertem (47) zemřel president Hlávka podle nálezu pitevního na zúžení konečnicku po ulcerosní proctitidě.“ Pod touto správou nalezneme vyjádření prof. Thomayera: „K nemoci presidenta J. Hlávky. Dnešní noviny uveřejňují – nevím, zda autentický – pitevní nález, u presidenta Hlávky učiněný. K tomu poznamenávám následující: President Hlávka onemocněl na počátku března t.r. za obtíží žaludečních a průjmem. Já byl povolán 6. března a již tu jsem našel teplotu 38,8 °C. V následujících dnech horečka znenáhla stoupala a dostoupila v neděli dne 9. března večer 40 °C. Přitom průjmy trvaly dále a nabývaly klasických pro tyf vlastností. Nemocný počal delirovati, jevil dne 9. za stálého deliria veliký svalový nepokoj a umřel v kollapsu dne 10. března. Neznám žádnou plicní nemoc, která by takový obraz, jako zde nastíněn, jevila, než tyf střevní, který ostatně, jak literaturu znám, po stránce anatomické u starců dostatečně objasněn není. Prof. J. Thomayer“. V tomto prohlášení se Thomayer dvakrát zmýlil v datech – v neděli bylo 8. nikoliv 9. a Hlávka zemřel 11. nikoliv 10. března.

Podívejme se, jak na tuto enervující událost reagoval ve svých zápiscích ke dni 11. března 1908. Ze zápisu je zřejmé, že jej Thomayer psal později, patrně 13. března (48), Hlavův pitevní nález, který popřel jeho diagnózu tyfu, jej krajně rozčílil, jeho rozhořčení na Hlavu neznalo mezí: „K tomu provedl Hlava ještě to sprostáctví, že vyzval reportéra Národních listů Vejvaru, by dal do listu, že Hlávka neumřel tyfem.“ Dále Thomayer uvedl, že to si nenechal líbit a dal do odpoledního vydání téhož listu prohlášení, které jsme citovali výše. „Ale zlostí jsem se po celý čas necítil.“ Tak uzavřel svůj zápis k 11. březnu. Jak silně jej tato kauza rozrušila, dokumentuje i zápis, který učinil déle než týden poté: „Pořád ještě nejsem se svým hněvem u konce a nemám chuť do ničeho.“ Naposledy se k této nepříjemné záležitosti vrátil ve svých zápiscích ještě 20. března: „Nepsal jsem dlouho, asi pro vztek, ačkoliv není pochyb, že Hlávka umřel tyfem; měl osm dní stále rostoucí horečky, které dostoupily 40 °C v neděli dne 10. března. Ačkoliv dále trpěl průjmem, deliroval, prohlásil Hlava, že Hlávka zemřel ulcerosní proctitidou, tedy nemocí, již nikdo ještě neslyšel jmenovat.“ (49). Těžko rozsoudit tento spor po více než 100 letech, bakteriologická zkouška, která jej mohla vyřešit s konečnou platností, se tehdy neprováděla.

Otakar Kukula

Mnohem trvale vyostřenější vztahy ovšem panovaly mezi Thomayerem a profesorem chirurgie Otakarem Kukulou (1867–1925) (obr. 3) (50). Také Kukula byl velmi výrazná, dominantní osobnost, a proto názorové neshody internisty s chirurgem byly v tomto případě obzvláště těžko řešitelné. Kukula řídil 1. chirurgickou kliniku od roku 1904 až do svého předčasného skonu v roce 1925. Thomayer mu ve svých zá-

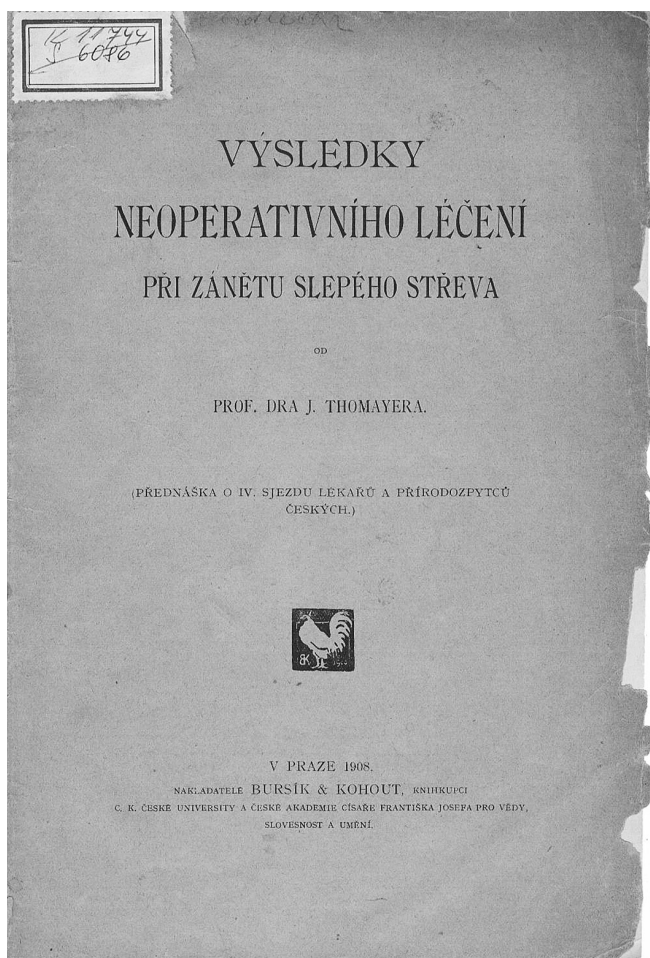


Obr. 3. Otakar Kukula

pisicích věnuje značnou pozornost – zápisy o něm najdeme v letech 1909–1917.

Trvalý spor mezi nimi je obecně známý – zda léčit zánět slepého střeva konzervativně či chirurgicky. Otevřeně se tento spor vyhroutil na IV. sjezdu českých lékařů a přírodovědců v roce 1908. Thomayer na něm pronesl přednášku, v níž vyložil své názory na léčení zánětu slepého střeva. Otiskl ji v témže roce pod názvem „Výsledky neoperativního léčení při zánětu slepého střeva“ (obr. 4) (51). Ke své přednášce si v zápiscích poznamenal: „Konec sjezdu. Svou přednáškou o vnitřním léčení zánětu slepého střeva píchl jsem do vosího hnízda. 9. odpoledne asi měli chirurgové dlouhou schůzi, ve které do mne prali. Uvidím, kdo vyhraje.“ Spor se řešil dlouho – o vítězství byly přesvědčeny obě strany ...

Thomayer uveřejnil hned v následujícím roce studii „Léčebné výsledky při zánětu slepého střeva dle zpráv lékařů z království Českého“, v níž se snažil podepřít své vývodky dotazníkovou akcí u terénních lékařů (53). Tato publikace vyvolala ostrou reakci O. Kukuly, kterou Thomayer s napětím očekával. Dne 22. ledna 1910 si poznamenal: „Pořád se zlobím pro hloupost, že zítra bude v časopisu polemika Kukulova proti mému spisu o léčení zánětu slepého střeva v Čechách. Ne a ne se z deprese vymanit. Snad se naposledy zblázním.“ Následujícího dne si poznamenal, že v časopise to nebylo a že napsal redaktorovi prof. R. Kimlovi (1866–1950), aby rozprava byla věcná a slušná. Poté si od 25. do 29. ledna denně zaznamenává, jak se tato kauza vyvíjela: 25.1.: „Kimla mně včera poslal rukopis Kukulových poznámek. jsou tak bornirované (omezené, zabeďněné), že napíšu odpověď, kterou Kukulou zesměšním. 26.1.: Zdá se, že Kukula svou kritiku uveřejní dříve, než svou odpověď napíšu. 27.1.: Odpověď píšu. Ale necítím se zdrav, mám praekardiální úzkosti a arhythmii tepovou. Kéž bych už odpověď měl. 28.1.: Polemika s Kukulou skorem hotova. Mrzí mne moc. 29.1.: Syllaba a Pelnář převzali jednání v příčině hádky s Kukulou.“ Můžeme se pouze domnívat, proč se Thomayer nakonec rozhodl nepublikovat svoji odpověď, jejíž přípravě věnoval enervující úsilí. Na Kukulův ostrý tón odpověděli Thomayerovy žáci, tehdy již mř. profesor Ladislav Syllaba (1868–1930) a zatím docent Josef



Obr. 4. Thomayerova přednáška

Pelnář (1872–1964) (54). Ti vedli diskuzi opravdu velice slušně a věcně, svého učitele hájili, ale snažili se dodržovat zásadu „padni komu padni“. Nevím, zda můžeme věřit Thomayerovu zápisu ze 13. února: „Dnes vyšla v ČčI odpověď Syllabova a Pelnářova. Nečetl jsem ji.“ (55). Nakonec byla diskuze ukončena společným závěrem sblížujícím stanoviska chirurgů a internistů, který podepsali všichni tři – Kukula, Pelnář a Syllaba (56).

Thomayer ovšem byl ovšem zřejmě nadále přesvědčen, že Kukula své stanovisko nehájí pravdivě. Po roce si například poznamenal: Kukula „... vytáhl jako trumf proti mně 8 případů zánětu pobřišnice, který vyšel od apendicitis a končil smrtelně. Před rokem jsem nechal drem. Siebrem a Nečasem (57) protokoly patologického ústavu revidovati a ti našli, že mezi případy Kukulou citovanými jest několik podvržených. Jména mrtvých u nás nikdy nebyla a v protokolu bylo jen jméno a diagnosa. Dal tedy Kukula **podvodně zfalšovat protokoly**. Což mne u toho chlapíka nijak nepřekvapuje“ (58).

Se zadostiučiněním si také poznamenal, že mu vypravoval dr. Sieber o Kukulově docentu Znojenském, který při vlastním zánětu slepého střeva požádal o radu Pelnáře a léčil se „jak u nás obvyklé“ (59). Rozsáhlou Kukulovu monografii Patologie a terapie zánětu červu, kterou vydal v roce 1913, Thomayer v zápiscích nezmínil.

Tříkrát Thomayer ve svých zápiscích ostře kritizoval Kukulovy operace v soukromých sanatoriích zejména pro výši honorářů. Dvakrát to byl zákrok proveden v sanatoriu dr. Jaroslava Hausmana. Za částečné odnětí nohy si Kukula účtoval 1600 K, za gastrostomii 1400 K. Obě operace měly pro rodiny pacientů fatální finanční důsledky (60). V roce 1917 si zaznamenal že „z více stran“ slyšel vypravovat o nezdařené operaci, kterou provedl Kukula v sanatoriu v Podolí na synovi jakési hraběny. „... když případ začal špatně probíhat – bě-

želo o zánět slepého střeva – Kukula řekl, že se nemůže u nemocného pozdržeti, že musí na hon. Mladý hrabě umřel a jeho matka rozesílá poděkování s podobiznou a v tiskopisu stojí, že syn umřel z působnosti pražských lékařů. Kukula, jak mně Hlava sdělil, podal účet na dvacet tisíc korun.“ (61).

ZÁVĚR

Z citovaných zápisků J. Thomayera – jak z oněch vzpomínkových, tak z těch, které byly vyvolány současnými událostmi – je zřejmé, že nebyly určeny čtenářské veřejnosti. Zvláště ony druhé byly zřejmě jakýmsi ventilem, který pomáhal – bez ohledu na početné přátele – v podstatě osaměle žijícímu Thomayerovi, nalézat psychickou rovnováhu po událostech, kterými byla narušena.

PRAMENY A LITERATURA

1. Základní biografické údaje – není-li uvedeno jinak – jsou čerpány z: **Hlaváčková L, Svobodný P. (red.)** Biografický slovník pražské lékařské fakulty 1348–1939 I A-K, II L-Ž, Praha: Univerzita Karlova 1988, 1993. Dále uváděny zkratkou BSPLF I II. U každého hesla jsou uvedeny prameny a literatura. O J. Thomayerovi BSPLF II, s. 124–126. **Sedlák J.V.** Josef Thomayer. Praha: Legiografie 1923.
2. **Havlík J.** Obraz Josefa Thomayera (1853–1927) v očích jeho přátel a následovníků i v jeho vlastních. *Historia Universitatis Carolinae Pragensis* (dále HUCPr.) XLIII F.1–2, 2003, s. 107–172. Využití byly pouze z hlediska styků J. Thomayera s literáty a umělci. Pro zjednodušení citací ze zápisníků je očíslováme a budeme je citovat tímto číslem a datem zápisu: Z 1 – 19. 3. 1905 – 30. 9. 1907; Z 2 – 1. 10. 1907 – 26. 7. 1909; Z 3 – 22. 6. 1909 – 24. 4. 1911; Z 4 – 25. 4. 1911 – 30. 10. 1912; Z 5 – 1. 11. 1912 – 30. 9. 1913; Z 6 – 1. 10. 1913 – 4. 3. 1915; Z 7 – 3. 4. 1915 – 20. 4. 1915; Z 8 – 9. 12. 1915 – 18. 12. 1916; Z 9: 1. 1. 1917 – 26. 8. 1918; Z 10 – Říčany – 9. 3. 1923 – 3. 9. 1927.
3. V osmdesátých letech 20. století v nakladatelství Melantrich ohlášená monografie autorů S. Bartůškové a J. Švejnohy o J. Thomayerovi nevyšla.
4. **Hlaváčková L.** Vybudování teoretických ústavů České lékařské fakulty v letech 1883–1884. HUCPr. XXII-F.1, 1982, s. 123–152. **Táž** – Budování klinických pracovišť České lékařské fakulty v době rozdělení pražské univerzity. I. Sborník lékařský 1983; 85(2): 59–64; II. tamtéž 1983; 85(4): 105–115; III. tamtéž 1983; 85(5): 147–159.
5. BSPLF II, s. 133–134.
6. Z 5: 27. 2. a 28. 2. 1913 a 2.–4. 3. 1913. Znovu, téměř týmiž slovy, popsal jmenování Jiruše a Schwinga v Z 5: 24. 6. 1913 a 27. 6. 1913.
7. Karel Schwing (1845–1907) se habilitoval z gynekologie a porodnictví v roce 1883, v roce 1886 byl pověřen přednáškami o nemocích nedělek, novorozenců a kojenců a vedením kliniky tohoto oboru. Mimořádným profesorem porodnictví a gynekologie byl jmenován v roce 1889. Thomayerovy údaje o jeho kariéře nejsou tedy přesné. Je považován za výborného porodníka a spoluzakladatele specializované péče o novorozence a kojence. BSPLF II, s. 115–116.
8. O K. Pawlíkovi – jeho jméno se píše s w – bude samostatný odstavec.
9. Jiří Kristián z Lobkovic (1835–1907), představitel české státoprávní šlechty zastával funkci nejvyššího maršálka 27 let – do roku 1907. Masarykův slovník naučný, IV. Praha: Čs. kompas 1929; 522.
10. Josef Zít (1850–1887) 1885 habilitován z dětského lékařství – prvý český docent tohoto oboru. Marně se ucházel o místo primáře na českém oddělení nalezince. Odborně velmi ceněn. BSPLF II, s. 139–140.
11. Karel Chodounský (1843–1931), mř. profesorem farmakologie byl jmenován v roce 1895, řádým profesorem farmakologie a farmakognosie v roce 1902. Zakladatel české vědecké a experimentální farmakologie. BSČLF I, s. 237–238.
12. Eduard Albert (1841–1900) profesor chirurgie v Innsbrucku a Vídni, udržoval s českou vlastí čilé styky nejen odborně

- vědecké, ale i kulturně politické. Díky svému vědeckému věhlasu měl mnoho pacientů i ve vlivných politických vídeňských kruzích a těchto svých styků využíval také ve prospěch českého národního hnutí. Toužil dostat se na českou chirurgickou kliniku, ale nakonec byla v roce 1881 překvapivě dána přednost nesrovnatelně odborně slabšímu Weissovi. Albert se velmi angažoval při aktivování české lékařské fakulty. Thomayer tuto jeho činnost posuzoval spíše zdrženlivě. **Jirásek A.** Eduard Albert. Praha 1941. **Hlaváčková L.** Obsazení místa přednosta I. chirurgické kliniky pražské univerzity v roce 1880–1881. *Čas Lék čes* 1984; 123(49): 1514–1517.
13. Bohuslav Jirůš (1841–1901), profesorem farmakologie a farmakognosie jmenován v roce 1886. Jeho jmenování bylo opravdu velmi problematické, zpozdil vývoj tohoto oboru na české fakultě o celou generaci. BSPLF I, s. 119–120.
 14. Václav Steffal (1841–1894) rozhodně nebyl typem anatoma – vědce. Nutno ocenit jeho zásluhy o budování českého anatomického ústavu a vytváření české anatomické terminologie. BSPLF II, s. 119. **Tichá J.** Václav Steffal, první profesor anatomie na české lékařské fakultě a jeho vztah ke Spolku českých lékařů. *Čas Lék čes* 1986; 125(28): 881–883.
 15. Z 5: 5. 3. 1913. Arnold Spina (1850–1918), profesor všeobecné a experimentální patologie je považován za významného badatele s několika uznávanými prioritami. BSPLF II, s. 291–292.
 16. Z 5: 6. 3. 1913. Josef Viktor Rohon, profesor histologie a embryologie (1845–1923). V roce 1884 popsal velké gangliové buňky v míše ryb – Rohonovy nebo Rohon-Beardovy buňky. BSPLF II, s. 261.
 17. Vladimír Tomsa (1831–1895), profesor fyziologie povolán na českou lékařskou fakultu v roce 1833 z Kyjeva, mezinárodně uznávaný. BSPLF II, s. 127–128.
 18. Z 8: 23. 12. 1915.
 19. Karel Maydl (1853–1903), žák. E. Alberta, zakladatel moderní české chirurgie, od roku 1891 po Weissovi přednosta české chirurgické kliniky. BSPLF II, s. 168–169.
 20. Z 5: 19. 4. 1913.
 21. Heřman Šikl (1888–1955), tehdy asistent na patologické anatomii, později významný představitel tohoto oboru. BSPLF II, s. 309–310.
 22. Z 7: 19. 3. 1915.
 23. Z 8: 22. 12. 1915.
 24. Z 5: 7. a 8. 3. 1913. BSPLF II, s. 213–214. Pawlíkova bibliografie. *Čas Lék čes* 1914; 53: 1129.
 25. Václav Piřha (1865 01501922), profesor gynekologie a porodnictví se v roce 1913 po odchodu Pawlíka na odpočinek skutečně stal jeho nástupcem. BSPLF II, s. 227–228.
 26. Z 5: 20. 4. 1913.
 27. František Mareš (1857–1942), profesor fyziologie. BSPLF II, s. 160–161.
 28. Z 5: 24. 1. a 25. 1. 1913. Josef Schöbl 6. 1. 1833 jmenován profesorem očního lékařství České lékařské fakulty. BSPLF II, s. 112–113. **Hlaváčková L.** „Kádrový posudek“ na Josefa Schöbla z 19. 12. 1882. *Česká a slovenská oftalmologie* 2008; 64(2): 81–82.
 29. Z 8: 6. 8. 1916. BSPLF II, s. 274.
 30. Z 9: 31. 8. 1917. BSPLF I, s. 228.
 31. Z 6: 3. 3. 1915, Z 8: 24. 8. 1916. BSPLF I, s. 118–119.
 32. Z 5: 11.–13. 3. 1913. Josef Blažina (1813–1885), v letech 1858–1879 přednosta chirurgické kliniky. BSPLF I, s. 81
 33. Thomas Spencer Wells (1818–1897), slavný anglický chirurg, mnohé jeho operační metody se užívaly po celém světě. **Pagel J.** Biographisches lexikon hervorragender Ärzte des 19. Jahrhunderts. Berlin, Wien: Berlin Urban-Schwarzenberg 1901; 1831–1833.
 34. Ignác František Fritz (1778–1841), v letech 1808–1839 profesor chirurgie na pražské fakultě, zručný a odvážný operatér. BSPLF I, s. 98.
 35. BSPLF II, s. 70–71.
 36. BSPLF I, s. 90–91.
 37. **Hlaváčková L.** Sto let od založení české propedeutické kliniky. *Čas Lék čes* 1986; 125(26): 817–819.
 38. Z 1: 6. 11. 1905.
 39. Z 9: 26. 2. 1918.
 40. Z 4: 21. a 22. 12. 1911.
 41. Z 2: 6. 12. 1908 a 1. 4. 1909.
 42. Z 4: 12. 3. 1912, a 28. 3. 1912.
 43. BSPLF I, s. 110–111.
 44. **Hlaváčková L.** K výročí Sborníku lékařského. Sborník lékařský 1987; 89(10): 314–320.
 45. Z 2: 7. 3., 9. 3., 10. 3., 11. 3., 12. 3. 1908. *Národní listy*: 11. 3. 1908 odpolední vydání a 13. 3. 1908 dopolední a odpolední vydání.
 46. BSPLF II, s. 362.
 47. Jaroslav Reichert, městský okresní lékař pro zdravotní obvod VI se sídlem v Lazarské ul. č. 5, Praha II. *Kalendář Spolku českých lékařů na obyčejný rok 1906, díl II.* (bez data a místa vydání); 134 a 140.
 48. Z 2: 11. 3. 1908.
 49. Z 2: 20. 3. a 23. 3. 1908. *Slovník lékařské terminologie, nákladem SČL, Praha: E. Grégr 1863; 83 ovšem proctitis uvádí.*
 50. BSPLF I, s. 293–294. **Jirásek A.** *Česká a slovenská chirurgie v letech 1898–1945.* Praha: SZN 1956; 75–93.
 51. Z 2: 10. 6. 1908.
 52. Praha: Bursík a Kohout 1908.
 53. Z 3: 22. 1. 1910. Thomayerova sbírka přednášek a rozprav z oboru lékařského č. 112. Praha: Bursík a Kohout 1909.
 54. Z 3: viz data v textu. BSPLF II, s. 301–302 a 218–219.
 55. Z 3: 13. 2. 1910. *Čas Lék čes* 1910; 49(6): 189–192; tamtéž 1910; 49(7): 220–226.
 56. *Čas Lék čes* 1910; 49(8): 250–253.
 57. Emil Sieber (1879–1964), tehdy Thomayerův asistent. BSPLF II, s. 278. Jaromír Nečas ml. (1879–1962), sekundář na Thomayerově oddělení. **Navrátil M.** *Almanach českých lékařů.* Praha: nákladem spisovatelovým 1913; s. 211.
 58. Z 3: 24. 3. 1911.
 59. Z 4: 21. 2. 1912.
 60. Z 5: 10. 11. 1912 a 30. 11. 1912.
 61. Z 9: 17. 11. 1917.

Ateroskleróza 2010

Ve dnech 8. až 10. září letošního roku proběhlo v Lékařském domě v Praze již 16. sympozium s edukačním programem Ateroskleróza 2010. Sympozium pořádá pravidelně Sekce pro aterosklerózu Společnosti patologické a klinické fyziologie, která byla založena před 31 lety, v roce 1979. Na uspořádání se podílely ještě další odborné složky ČLS JEP – Komise pro prevenci aterosklerózy v dětském a adolescentním věku České pediatrické společnosti, Společnosti klinické biochemie, všeobecného lékařství, praktických lékařů pro děti a dorost, klinické výživy a intenzivní metabolické péče, obezitologická a diabetologická. Zahraničním spoluorganizátorem byla Sekce pro aterosklerózu Společnosti klinické biochemie SLS. Odborným garantem byl prof. MUDr. A. Žák, DrSc., přednosta IV. interní kliniky 1. LF UK, IPVZ Praha a NCONZO Brno. Program sympozia tradičně zahrnuje edukační přednášky na téma diagnostika, léčba a prevence aterosklerózy v dětském i dospělém věku i výsledky základního výzkumu a seznámení s novými diagnostickými metodami.

V dopoledním bloku zazněly nejprve přednášky doc. J. Kolára (UPJŠ Košice) „Perspektivy postnátalnej neovaskularizácie v reparácii ischemického tkaniva“, prof. A. Žáka (1. LF UK Praha) „Změny metabolismu mastných kyselin u vybraných klinických stavů“ a doc. V. Hainera (Endokrinologický ústav Praha) „Jídelní chování a kardiometabolická rizika“. Další dopolední přednášky přednesli prof. J. Racek (LF UK Plzeň) „Oxid dusnatý jako důležitý gasotransmitter“, doc. R. Jiráček (1. LF UK Praha) „Vaskulární a neurodegenerativní faktory u demencí“ a doc. M. Zeman (1. LF UK Praha) „Lipidy u depresivních poruch“. Blok zakončilo krátké sdělení dr. M. Votrubý nazvané „Fruktózový omyl“.

První odpolední blok byl zaměřen na experimentální práci, uveden byl přednáškou doc. P. Nachtigala (FaF UK Hradec Králové) „Experimentální modely aterosklerózy, diabetes mellitus a metabolického syndromu a jejich využití ve výzkumu“, následovaly experimentální studie pracovníků AV ČR. Stěžejní byla i přednáška Ing. J. Pokorného (AV ČR Praha) „Fyzikální mechanismy aktivity buněk: funkce mitochondrií a mikrotubulů“, která byla vlastně úvodní přednáškou pro ranní blok příštího dne.

V dalším bloku zazněly přednášky prof. J. Dostálové (VŠCHT Praha) „Význam některých druhů potravin v lidské výživě vzhledem k vývoji kardiovaskulárních onemocnění“, doc. J. Pánka (VŠCHT Praha) „Oxidované lipidy jako procesní kontaminanty“ a Ing. D. Chrpové (VŠCHT Praha) na téma „Méně známé zdroje antioxidantů“. Dvě posterová sdělení uvedla přehled složení mastných kyselin v dietních doplňcích.

Druhý den dopoledne uvedla přednáška dr. A. Jandové (AV ČR Praha) „Analýza perfektního parazitismu“, který porušuje oxydativní produkci energie a mění informační systém buňky doplněná dvěma metodickými sděleními spolupracovníků.

V dalším dopoledním bloku přednesli přednášky doc. J. Kollár „Epidemiológia hyper-HDL-cholesterolémie v populácii východného Slovenska“ a dr. M. Lejsková (FTN Praha) „Novinky ve farmakoterapii diabetu 2. typu“. Kolektiv spolupracovníků prof. V. Bláhy (LF UK Hradec Králové) se podílel na sděleních „Profil mastných kyselin v plazmě u obézních pacientů s diabetes mellitus 1. typu – vliv redukce hmotnosti“ a „Plazmatické koncentrace asymetrického dimetylgargininu predikují průtok krve kůží na počátku hemodialýzy“.

Odpolední blok uvedly dvě přednášky, které se zabývaly hypolipidemickou léčbou (dr. T. Vařeka z VFN a dr. J. Dvořáková z Nemocnice Na Homolce Praha), kolektiv doc. E. Kohlíkové (FTVS UK Praha) přednesl sdělení „Aterogenní genetické varianty u žen české populace“.

Druhá část odpoledního bloku byla věnována experimentální práci kolektivu Ing. L. Kazdové (IKEM Praha) na téma metabolický syndrom, inzulinová rezistence a oxidační stres, následovalo sdělení dr. A. Zachařové (LF UP Olomouc) „Vliv silymarinu na cytochrom P450 4A“.

Poslední den započal plenární přednáškou Ing. L. Kazdové „Obezita, zánět a metabolický syndrom“, doplněnou sdělením jejích spolupracovníků na téma „Úloha tkáňových makrofágů v rozvoji poruch asociovaných s metabolickým syndromem“ a přednáškou dr. J. Macáška (1. LF UK Praha) „Inzulinová rezistence u karcinomu pankreatu“.

Poslední blok byl již tradičně zaměřen na pediatrickou problematiku. Byl uveden přednáškou prof. F. Stožického (LF UK Plzeň) „Mléčná výživa, oxidační stres a riziko aterosklerózy u dětí“, následovala sdělení slovenských pracovníků – doc. R. Albertyho (PřF UMB Banská Bystrica) na téma „Lipidy, apolipoproteiny a jiné kardiovaskulární rizikové faktory u slovenských dětí rómskeho a kavkazského původu“ a dr. J. Koprovicové (UPJŠ Košice) „Riziko predčasnej aterosklerózy u detí rodičov s predčasným infarktom myokardu“. Sympozium uzavřel, rovněž již tradičně, prof. J. Hyánek (Nemocnice Na Homolce Praha) přednáškou „Změny hypercholesterolémie u adolescentek trpících familiární hypercholesterolémií po menarché“.

Sympozia se vedle lékařů zúčastnili i odborníci dalších oborů (VŠ i SŠ), kterým prohloubení znalostí přispěje k celoživotnímu vzdělávání. Za možnost uspořádat nízkorozpočtovou akci, která je pro účastníky bez poplatku, vděčíme především velmi vstřícnému přístupu vedení ČLS JEP. Příští sympozium se bude konat ve dnech 7. až 9. září 2011 a doufáme, že bude důstojným pokračováním tradice započaté před 31 lety.

Za organizační výbor
RNDr. Eva Tvrzická

Lipidy, apolipoproteiny a jiné kardiovaskulární rizikové faktory u slovenských dětí rómskeho a kavkazského původu

¹R. Alberty, ²D. Albertyová

¹Univerzita M. Bela Banská Bystrica, Fakulta prírodních věd, Katedra biologie a ekologie

²Fakultní nemocnice F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Klinická biochemie

Východisko. Na Slovensku je prevalence kardiovaskulárních onemocnění (KVO) u rómskeho etnika přibližně 2,5× vyšší než ve většinové populaci. Navíc, mortalita na KVO se

u tohoto etnika vyskytuje předčasně a průběh onemocnění je často závažnější než u většinové populace. Je shoda v tom, že screening dyslipidémie a prevence aterosklerózy přes kontrolu známých rizikových faktorů by měla začít již v dětství. Cílem práce bylo zjistit u dětí rómskeho a kavkazského původu distribuci základních skupin sérových lipidů a apolipoproteinů včetně jejich korelace s jinými rizikovými faktory KVO.

Metody. Průřezová populační studie zahrnující 788 dětí (42 % Romů, 51 % chlapců) ve věku 7–17 roků z jižní části středního Slovenska (okres Rimavská Sobota). Celkový a HDL cholesterol, triglyceridy, lipoprotein(a), Apo AI a B byly analy-

zované automatickými procedurami (Olympus AU 2700). LDL cholesterol byl vypočítán podle Friedewalda a non-HDL cholesterol jako celkový cholesterol mínus HDL cholesterol. Informace týkající se krevního tlaku, body mass indexu (kg/m^2), životního stylu a úrovně, jako též výskytu rizikových faktorů (diabetes mellitus, dyslipidémie, obezita, hypertenze) a KVO v rodině dětí byly získané při vstupní lékařské prohlídce.

Výsledky. Romské děti ve srovnání s kavkazskými dětmi měly významně vyšší hladiny celkového cholesterolu (průměr: 3,91 vs. 3,79 mmol/l, $p = 0,015$), LDL cholesterolu (2,30 vs. 2,21 mmol/l, $p = 0,049$), HDL cholesterolu (1,18 vs. 1,13 mmol/l, $p = 0,032$) a Apo AI (1,27 vs. 1,20 g/l, $p = 0,009$); hladiny byly vyšší u chlapců než u dívek a zvláště v mladší věkové skupině (7–11 roků). Distribuce lipoproteinů (a) byla u obou etnických skupin sešikmená doprava, více u kavkazských dětí. Medián lipoproteinů (a) byl přibližně 2× vyšší u Romů než u dětí většinové populace (144 vs. 62 mg/l, $p < 0,001$), nejvíc u chlapců v pubertě a adolescenci (12–17 roků). U hladin non-HDL cholesterolu, triglyceridů a Apo B nebyly shledány statisticky významné etnické diference. Obecně, věk, body mass index, střední arteriální tlak a kouření byly inverzně korelované s celkovým cholesterolem, LDL, resp. HDL cholesterolem a Apo AI ($r = -0,12$ až $-0,25$, $p < 0,05$). Naopak, triglyceridy byly pozitivně sdružené s věkem dětí a jejich body mass indexem ($r = 0,07$ a $0,27$, $p < 0,05$). Míra fyzické aktivity byla pozitivně sdružená s HDL cholesterolem a Apo AI ($r = 0,17$ a $0,14$, $p < 0,01$) a negativně s hladinami triglyceridů ($r = -0,15$, $p < 0,01$). Nízký socio-ekonomický status byl u romských dětí pozitivně asociovaný s celkovým cholesterolem ($r = 0,18$), LDL cholesterolem ($r = 0,17$), Apo AI a B ($r = 0,24$ a $0,18$, $p < 0,01$), HDL cholesterolem ($r = 0,15$, $p < 0,05$) a negativně s lipoproteinom(a) ($r = -0,17$), kouřením ($r = -0,22$, $p < 0,01$) a středním arteriálním tlakem ($r = -0,15$, $p < 0,05$). U obou etnik byl LDL cholesterol pozitivně korelovaný s počtem dvou a více rizikových faktorů v rodině ($r = 0,10$, $p < 0,05$).

Závěry. Zjištěné etnické rozdíly v distribuci základních skupin lipidů a apolipoproteinů nesignalizují – s výjimkou lipoproteinů (a) – pozdější dramatický nárůst KVO u romského etnika. Všechny testované rizikové faktory významně ovlivňují sérové hladiny lipidů a apolipoproteinů.

Výzkumný záměr byl podpořen MŠ SR – VEGA 1/2345-05.

Studium imunologických metod ve vztahu k energetickému metabolismu nádorového onemocnění buněk

¹A. Čoček, ²M. Nedbalová, ³M. Ambruš, ⁴A. Jandová

¹Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Oddělení otorhinolaryngologie FNKV

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Fyziologický ústav

³Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Oddělení radioterapie a onkologie FNKV

⁴Ústav fotoniky a radiotechniky AV ČR, v. v. i., Praha

Od devadesátých let 20. století se zabýváme problematikou inhibice adherence T-lymfocytů, získaných z krve pacientů s karcinomem hrtanu a hltnu, v přítomnosti nespecifického virového (LDH) antigenu a v přítomnosti specifického (nádorového) antigenu k povrchu *in vitro*.

Nejprve jsme zjišťovali, zda se liší schopnost adherence testovaných T-lymfocytů od schopnosti adherence T-lymfocytů kontrolních skupin. Jako kontrolní skupina byly použity T-lymfocyty dobrovolných dárců krve a pacientů s prekancerózou (hrtanové dysplazie). Zjistili jsme, že schopnost adherence testovaných T-lymfocytů je nižší. Také schopnost adherence T-lymfocytů pacientů s prekancerózou je statisticky významně nižší než T-lymfocytů dobrovolných dárců krve ($p = 0,01$).

Následně jsme sledovali změnu schopnosti adherence T-lymfocytů pacientů s karcinomem hrtanu a hltnu i pacientů

s prekancerózami v poléčebném průběhu v rámci dispenzarizace. Zjistili jsme, že v případě úspěšné léčby se schopnost adherence T-lymfocytů pacientů s karcinomem hrtanu a hltnu i pacientů s prekancerózou během jednoho roku zvyšuje. Tato doba koresponduje s regenerací monocytomakrofágového systému. Průběhy hodnot adherence T-lymfocytů ve značné míře kopírují průběh onemocnění.

V prvním desetiletí tohoto století jsme začali testovat vliv magnetického pole síťové frekvence (50 Hz) nízkých indukci (0,01 mT – 10 mT) na schopnost adherence T-lymfocytů pacientů s karcinomem hrtanu a hltnu. Zjistili jsme, že magnetické pole síťové frekvence sledovaných indukci zvyšuje schopnost adherence T-lymfocytů nádorových pacientů *in vitro* k povrchu. Také schopnost adherence T-lymfocytů kontrolní skupiny (dobrovolní dárci krve) se pod vlivem magnetického pole zvyšuje.

Následně jsme porovnávali účinek magnetického pole nízkých frekvencí na schopnost testovaných T-lymfocytů. Jako kontrolní skupina byly použity T-lymfocyty získané z krve pacientů s chronickou nedoslýchavostí. Zjistili jsme, že větší biologickou účinností mají nižší indukce magnetického pole.

Magnetické pole síťové indukce nízkých frekvencí zvyšuje schopnost adherence T-lymfocytů pacientů s karcinomem hrtanu a hltnu také v průběhu dispenzarizace po úspěšné onkologické léčbě.

Závěr. Schopnost adherence T-lymfocytů k povrchu *in vitro* v přítomnosti nespecifického virového (LDH) antigenu i specifického nádorového antigenu koresponduje do značné míry s průběhem nádorového onemocnění. Magnetické pole síťového kmitočtu nízkých frekvencí schopnost adherence T-lymfocytů zvyšuje.

Vliv hypolipidemické léčby na hladiny sdLDL

J. Dvořáková, L. Dubská, L. Tábořský, J. Hyánek
Nemocnice Na Homolce Praha, OKBHI

Kvantitativní stanovení malých denzních LDL částic (sdLDL-C) na automatickém analyzátoru je novým parametrem, který rozšiřuje spektrum analýz vhodných pro diagnostiku a monitorování poruch metabolismu lipidů.

Byla vyvinuta nová diagnostická souprava „sLDL-EX Seiken“, která nahradila starší metodu vyšetření hladiny sdLDL. Stanovení probíhá ve dvou krocích a je založeno na použití přesně definovaných surfaktantů a enzymů, které selektivně reagují s konkrétními skupinami lipoproteinů. Nejprve se surfaktantem a sfingomyelinázou rozruší non-sdLDL lipoproteiny. Cholesterol, který se z nich uvolní, je rozložen enzymaticky na vodu a kyslík. Ve druhém kroku jiný surfaktant uvolní cholesterol pouze z sd LDL částic a ten se pak stanoví enzymaticky. Kataláza z první reakce je inhibována azidem sodným a v reakci vzniklý peroxid vodíku reaguje s 4-aminoantipyrinem a TOOS na barevný produkt. Analýza trvá asi 10 minut. Referenční rozmezí činí 0,13 až 1,67 mmol/l (firemní údaje).

U 39 dosud hypolipidemiky neléčených pacientů (19 žen, 20 mužů) s hypercholesterolémií či kombinovanou hyperlipoproteinémií jsme nasadili statinovou léčbu (atorvastatin $n = 26$, simvastatin: $n = 7$, jiné: $n = 6$). Před nasazením medikace a po třech měsících užívání jsme provedli odběr krve. Kromě hladiny sdLDL jsme hodnotili koncentrace celkového cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu (přímé měření), non-HDL cholesterolu výpočtem, triacylglycerolů, apolipoproteinů A a B.

Po léčbě došlo ke statisticky významnému poklesu sdLDL (před: $1,78 \pm 0,74$ mmol/l, po: $0,89 \pm 0,48$ mmol/l, $p < 0,0001$). Statisticky významný pokles byl i u celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, non HDL cholesterolu, apolipoproteinu B ($p < 0,0001$) a triacylglycerolů ($p = 0,0496$). Po rozdělení souboru dle hodnoty mediánu sdLDL (1,78 mmol/l) na dvě části jsme zaznamenali výraznější pokles ve skupině s vyššími počátečními hodnotami sdLDL (o 48,2 %) než ve skupině s pů-

vodně nižšími hodnotami (37,5 % původní průměrné hodnoty). Výraznější pokles sdLDL byl i u pacientů s původně vyššími hladinami celkového cholesterolu.

Statinová léčba vedla k významnému poklesu vysoce aterogenních malých denzních LDL částic. Pro hodnocení účinku jednotlivých typů, případně dávek statinů na pokles sdLDL bude nutné soubor dále rozšířit.

Změny hypercholesterolemie u adolescentek trpících familiární hypercholesterolemií po menarché: mýtus a realita

¹J. Hyánek, ¹L. Dubská, ¹H. Pejznochová,
¹S. Vájinátová, ¹F. Peňal, ¹V. Martíníková,
¹J. Privarová, ²L. Tichý

¹Metabolic Surgery and Dept.Clin.Biochemistry,
Haematology and Immunology, Hospital Homolka Prague, CR
²Centre Mol. Biology Genom Therapy, Faculty Hospital Brno, CR

Menarché (první menstruační krvácení) pod vlivem dostatečných hladin pohlavních hormonů snižuje hladinu hypercholesterolemie u děvčat s prokázanou těžkou formou familiární hypercholesterolemie až o 3–5 mmol/l. Toto snížení je však jenom tranzitorní a po několika menstruačních cyklech se hodnoty cholesterolu opět zvyšují na původní hodnoty. Tyto pacientky vyžadují neodkladnou medikamentózní léčbu. U pacientek s mírnou hypercholesterolemií dochází u poloviny dívek k trvalému snížení hladiny celkového cholesterolu k normě, které zůstává trvalé. U druhé poloviny dívek se hladina cholesterolu po několika menstruačních cyklech také zvyšuje na původní hodnoty a tyto pacientky vyžadují medikamentózní léčbu. Přísná nízkocholesterolová dieta vyvolává u těchto pacientek zvýšenou cholesterologenezi a zvyšuje hladinu celkového cholesterolu v krvi.

Méně známé zdroje antioxidantů

D. Chrpová
VŠCHT Praha

Pokrmu připravované šetřící technologií používané při onemocnění gastrointestinálního traktu obvykle mají nevýraznou chuť a jsou u pacientů neoblíbené. Proto moderní dietologie doporučuje používat při přípravě pokrmů čerstvé i sušené byliny, resp. koření ke zvýšení chuťové atraktivity těchto pokrmů. Tyto byliny často obsahují látky s antioxidačním efektem. Jedná se hlavně o fenoly a askorbovou kyselinu.

Antioxidační aktivita některých bylin používaných v dietologické praxi byla zjišťována sledováním jejich schopnosti zhasit syntetický radikál 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH). Tato metoda je kalibrována na askorbovou kyselinu, která je významným hydrofilním antioxidantem. V bylinách obsažené polární a částečně polární fenolové sloučeniny jsou velmi aktivními látkami. Proto pro měření antioxidační aktivity byly použity vodné extrakty vybraných bylin.

Máta (*Mentha x piperita*), oregano (*Origanum vulgare*), řecké oregano („rigani“; *Origanum heracleoticum*), šalvěj (*Salvia officinalis*) a saturejka (*Satureja montana*) vykazovaly velmi významnou antioxidační aktivitu. Překvapivě nižší aktivita byla pozorována u majoránky (*Majorana hortensis*), tymiánu (*Thymus vulgaris*), yzopu (*Hyssopus officinalis*), bazalky (*Ocimum basilicum*, var. *compactum*) a libečku (*Levisticum officinale*). Zkoumané vzorky kmínu, sušené petržele a celerové nati nevykazovaly prakticky žádnou antioxidační aktivitu.

Obezita, zánět a metabolický syndrom

¹L. Kazdová, ¹M. Maxová, ¹H. Malínská,
¹M. Cahová, ²V. Zídek

¹Intitut klinické a experimentální medicíny Praha
²Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha

V posledním desetiletí se ukázalo, že obezita je doprovázena zvýšenou sekrecí prozánětlivých cytokinů, chemokinů nebo proteinů akutní fáze a zvýšeným aťahováním imunitních buněk do tukové tkáně. V současné době je proto obezita spojována s chronickým zánětlivým stavem organismu, na kterém se podílejí nejen adipocyty, ale i další typy buněk, přítomné v tukové tkáni. V současné době není zcela jasné, zda zánětlivé procesy jsou příčinou inzulinové rezistence nebo zda jsou jen doprovodným jevem jiných procesů, například oxidačního stresu.

Dosud bylo charakterizováno více než 100 substancí produkovaných v tukové tkáni. Patří k nim adipokiny: leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, RBP4 (retinol-binding factor 4), interleukiny (IL-1, IL-6, IL-10), interferony (IFN- β , IFN- α), chemokiny (MCP-1, IL-8, CXCL5), růstové faktory (IGF-1), proteiny akutní fáze (C-reaktivní protein, haptoglobin, SAA).

Výsledky našich studií u experimentálních modelů metabolického syndromu ukázaly, že sérové koncentrace adiponektinu jsou negativně ovlivněny přibývajícím věkem, přítomností obezity a po transgenní expresi CRP. Rovněž transgenní exprese rezistinu v tukové tkáni u spontánně hypertenzních potkanů (SHR), i při nezměněné koncentraci v cirkulaci, negativně ovlivnila glukózovou toleranci, zvýšila sérové koncentrace triglyceridů a neesterifikovaných mastných kyselin a v kosterních svalech zvýšila akumulaci triglyceridů a inzulinovou rezistenci. Výsledky našich studií ukázaly, že SHR transgenní potkani, exprimující lidský CRP gen pod kontrolou aP2 promotoru specificky v tukové tkáni, vykazují ve srovnání s kmenem SHR významně vyšší sérové koncentrace lidského CRP ($7 \pm 0,6$ vs. 270 ± 38 mg/l, $p < 0,0001$) a signifikantně snížené hladiny adiponektinu, zhoršenou glukózovou toleranci, zvýšené hladiny triglyceridů a jaterní steatózu. Naproti tomu sérové koncentrace nedávno objeveného adipokinu visfatinu nebyly transgenní expresí CRP ovlivněny. Jedním z nejdůležitějších stimulů zánětlivého stavu při obezitě mohou být rezidentní tkáňové makrofágy, které vlivem lokálně působících faktorů mohou exprimovat různé kombinace povrchových receptorů, chemokinů a cytokinů. V závislosti na druhu podnětu může být spuštěna buď „klasická“ (M1), nebo „alternativní“ (M2) aktivační dráha.

Uvedené výsledky svědčí pro uplatnění mírného chronického zánětu v patogenezi metabolických poruch asociovaných s metabolickým syndromem. Pochopení mechanismů podmiňujících asociaci obezity se zánětlivými procesy, oxidačním stresem a s inzulinovou rezistencí by umožnilo racionálnější prevenci a terapii onemocnění, jako je metabolický syndrom nebo diabetes mellitus 2. typu.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ NS 9757-4 a grantem IAA500110805.

Aterogenní genetické varianty u žen české populace

¹M. Koudová, ¹M. Bittová, ¹R. Vičková,
¹I. Slepíčková, ¹E. Lavická, ¹M. Hlaváčová,
^{1,2}E. Kohlíková

¹GHC Genetics s.r.o. NZZ Praha
²Univerzita Karlova v Praze, FTVS

Úvod. Ateroskleróza je degenerativní proces v cévní stěně na podkladě chronického zánětu, který je důsledkem multifaktoriálního působení faktorů endogenních a faktorů zevního prostředí. Tyto rizikové faktory u každého jednotlivce působí v různé intenzitě, po různé dlouhou dobu a ne všechny sou-

časně. Rizikové faktory zevního prostředí zahrnují kouření, nedostatečnou fyzickou aktivitu, stravu s vysokým příjmem tuků a infekce (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*). Endogenní rizikové faktory, často se silnou genetickou komponentou, zahrnují mužské pohlaví, dyslipidémii (přesněji zvýšení frakce malých denzních LDL), hyperhomocysteinémií, hypertenzi, trombofilií, obezitu, inzulínovou rezistenci/diabetes mellitus a chronický zánět. Z tohoto důvodu genetické dispozice spojené s rizikem a/nebo protektivitou vzhledem k rozvoji aterosklerózy tvoří právě genetické varianty v genech, jejichž produkty zasahují a regulují rozvoj výše uvedených endogenních faktorů.

Metoda. Celkem bylo vyšetřeno 800 žen české populace, průměrný věk testovaných žen byl 39,9 let. DNA byla izolována ze stěru bučální sliznice nebo ze žilní krve a analyzována metodami molekulárně genetické analýzy: PCR-ARMS, RT-PCR, fragmentační analýza, HRM, sekvenování a microarray DNA genotyping. Celkem bylo vyšetřeno 43 genetických variant (samostatně nebo v haplotypu) v genech: *APOE*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LPL*, *CETP*, *ABCA1*, *MMP3*, *GJA4*, *SELP*, *PDE4D*, *F5*, *F2*, *F7*, *MTHFR*, *PAI-1*, *GPIIIA*, *FGG*, *AGT*, *AGTR1*, *ACE*, *ADRA2A*, *ADRB1*, *CYP11B2*, *NOS3*, *TNF-α*, *PPAR-γ*, *IL-6* a *IL-10*. Statisticky byly vyhodnoceny frekvence jednotlivých alel/genotypů/haplotypů, které byly srovnány s údaji evropské populace. Současně byly výsledky korelovány s anamnestickými údaji z osobní a rodinné anamnézy.

Výsledky. Frekvence alel *APOE* přibližně korelovala s údaji evropské populace – alela ApoE4 byla prokázána v 12,8 %, alela ApoE2 v 8,8 %, signifikantní rozdíl oproti evropské populaci byl ve frekvenci haplotypů ApoE2/E2 (3,5 %) a ApoE4/E4 (1,5 %). Závažné trombofilní mutace (mutace Leiden genu *F5* a mutace G20210A *F2*) byly celkem prokázány v 10,12 %. V genu *MTHFR* ovlivňujícím hladinu homocysteinu byla trojkombinace rizikových alel 677T a 1298C (genotypy TT/AC a CT/CC) prokázána každá v 0,13 %, rizikový genotyp TT/CC nalezen nebyl, což odpovídá dřívějším údajům, že zvyšující se množství mutovaných alel 677T a 1298C *MTHFR* snižuje životaschopnost plodu. Frekvence alel/genotypů dalších genů přibližně korelovala s údaji evropské populace, signifikantní rozdíl byl u alely Tag1B *CETP* asociované s hladinou HDL cholesterolu. Anamnesticky byly u testovaných žen zjištěny tyto další rizikové faktory pro rozvoj aterosklerózy (v %): hypertenze (8), trombóza (1,3), diabetes mellitus 2. typu (1), kouření (22), užívání hormonální antikoncepce/náhradní hormonální terapie (35), nadváha/obezita (39) a nedostatečná fyzická aktivita (37).

Závěr. Přínosem projektu je zjištění frekvence výskytu jednotlivých testovaných alel/genotypů u žen české populace, tedy získání kontrolní skupiny pro další studie (např. korelace populace žen vs. pacientky, korelace česká populace vs. evropská populace), což umožní zpřesnění aplikace výsledků studií pro genetickou analýzu aterosklerózy. Dalším přínosem jsou samotné výsledky projektu pro konkrétní testovanou ženu, neboť u predisponovaných žen včasným zavedením vhodné dispenzarizace a preventivních opatření předpokládáme snížení rizika a zpomalení nástupu aterosklerotických/trombotických změn nebo jejich včasný záchyt a léčbu, což umožní prevenci rozvoje komplikací.

Novinky ve farmakoterapii diabetu 2. typu

M. Lejsková

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, I. interní klinika FTNsP

Diabetes mellitus 2. typu je chronické progredující onemocnění charakterizované hyperglykemií, na jehož rozvoji se podílí inzulínová rezistence i porucha sekrece inzulínu. Cílem sdělení je podat stručný výčet antidiabetik, léků pomáhajících kompenzovat diabetes pro prevenci pozdních komplikací i perspektivy vývoje léků nových.

Sekretagoga sulfonylureová jsou známa přes půl století.

Poslední generace těchto léků se podává 1× denně ráno, má nižší riziko hypoglykémie, vyšší selektivitu k B-buňkám pankreatu i experimentální důkazy pro nižší kardiovaskulární riziko (gliklazid, glimepirid). **Meglitinidy (-glinidy)** jsou sekretagoga působící na stejném receptoru, s rychlým krátkým nástupem účinku – jsou určeny k preprandiálnímu podání.

Inkretinová léčba má snížené riziko hypoglykémie – na rozdíl od předchozích sekretagoga a působí příznivě na hmotnost i omezuje apoptózu B-buněk. Perorálně podávané **-glip-tiny** zesilují účinek endogenního GLP-1 inhibicí štěpícího enzymu DPP4. Silnější účinek mají subkutánně podávané peptidy odolné k DPP4, které se váží na receptor GLP-1 (**analogo** nebo **mimetika GLP-1**).

Inzulinsenzitizéry: Metformin – lék první volby u diabetu 2. typu – je nejvýhodnějším inzulinsenzitizérem již 20 let. Velké zklamání přinesla zatím skupina agonistů PPAR nukleárních receptorů: **Glitazony** – agonisté PPAR-γ – mají skupinový efekt vzestupu hmotnosti, přibývání na váze a nejobávaněji zdvojnásobené riziko srdečního selhání. **Glitazary** – duální agonisté PPAR-γ/α – měly v preklinických studiích prokázáno karcinogenitu.

Aktivátory glukokinázy jsou početnou skupinou léků v různých fázích klinického výzkumu: aktivují glukokinázu – buněčný senzor glykémie, a to především v hepatocytech. Omezují tak glukoneogenezi i glykogenolýzu a snižují lačnou glykémii. Podobný účinek by měly mít **inhibitory fruktózo-1,6-bisfosfatázy**, enzymu klíčového pro regulaci (jaterní) glykogenolýzy a glukoneogeneze, jejich vývoj je pomalejší.

Metabolický vliv endogenních glukokortikoidů snižují **inhibitory 11-β-hydroxysteroid dehydrogenázy** a (selektivní) **antagonisté receptoru glukokortikoidů**. Oba mechanismy zlepšením inzulínové senzitivity umožňují pokles HBA1C zhruba o 0,5 %, s příznivým vlivem na hmotnost. Klinický výzkum nepokročil. Zesílení inzulínového signálu **inhibicí protein tyrosinfosfatázy 1B** zatím neuspělo ve vývoji účinné molekuly, ale zájem vzbuzuje možný protinádorový účinek této skupiny.

Glykosurika: Na-dependentní co-transportéry glukózy za fyziologických okolností v ledvinách reabsorbují téměř veškerou přefiltrovanou glukózu: SGLT1 2%, SGLT2 98%. Dapagliflozin je SGLT2 inhibitorem, vyvolává glykosurii 50 až 100 g/den (~ 200–300 kcal), 2–3 kg redukcí hmotnosti, 0,5–1% pokles HBA1C. Končí III. fázi klinických zkoušek.

Gastrointestinální trakt: Léky inhibující štěpení polysacharidů (**akarbóza**, inhibitor α-glukosidázy) a triglyceridů (**orlistat**, inhibitor střevní lipázy) se v léčbě diabetu příliš nevžily, protože při poměrně nízkém efektu na HBA1C mají nepříjemné dyspeptické nežádoucí účinky. Průkazný příznivý vliv na HBA1C má i hypolipidemikum **colesevelam**, sekvestrant žlučových kyselin (schválen FDA 2008 pro diabetes mellitus).

Bromocriptin mesylát schválila FDA v roce 2009 k léčbě diabetes mellitus, přestože mechanismy účinku nebyly dosud plně objasněny.

Perspektivou léčby diabetes mellitus 2. typu je výběr ze spektra léků s různými mechanismy účinku a s odlišnými typy nežádoucích účinků. Taková paleta léků bude výhodná pro individualizaci léčby – výběr nejvhodnějších antidiabetik bude stále více záviset na průběhu diabetu a komorbiditách.

Profil mastných kyselin v plazmě u obézních pacientů s diabetes mellitus 1. typu – vliv redukce hmotnosti

J. Lesná, V. Bláha, A. Tichá, R. Hyšpler, F. Musil, L. Sobotka, A. Šmahelová

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Klinika gerontologická a metabolická

Úvod. Nadbytečná tuková tkáň a mastné kyseliny, které ob-
sahuje, významně modulují lipidový metabolismus, glukózo-

vou homeostázu, zánětlivé reakce, imunitu a řadu dalších regulačních mechanismů v lidském těle. Cílem studie bylo: 1. zjistit změny v zastoupení mastných kyselin v plazmě před a po redukci tukové hmoty u obézních diabetiků 1. typu; 2. porovnat plazmatické hladiny spektra mastných kyselin u obézních a neobézních diabetiků 1. typu.

Metoda. Plazmatické hladiny celkových mastných kyselin byly stanoveny u obézních diabetiků 1. typu ($n = 14$, BMI > 30 kg/m², C-peptid 0, věk 29–62) před, po týdnů hladovění, po dalších 3 týdnech redukčního programu (dieta s 150 g sacharidů/den). Kontrolní skupina neobézních diabetiků 1. typu byla vyšetřena jednorázově ($n = 14$, BMI < 24 kg/m², C-peptid 0, věk 21–57). Byla provedena analýza procentuálního zastoupení jednotlivých mastných kyselin ve všech jejich derivátech přítomných v plazmě (volné, triacylglyceridy, fosfolipidy, cholesterolové estery) po transesterifikaci v metyl estery. K detekci byla využita plynová chromatografie. Data byla statisticky zpracována Sigma Stat softwarem (Systat, USA) – One-way ANOVA repeated measurement. Výsledky jsou prezentovány jako průměrné hodnoty \pm směrodatná odchylka procentuálního zastoupení mastných kyselin v plazmě.

Výsledek. Během redukčního programu (RP) (týdenní hladovka, 3 týdny dieta) snížili pacienti tělesnou váhu v průměru o 7 kg (6,5 %), z toho o 3 kg (8 %) tukové hmoty. V plazmatických hladinách mastných kyselin byly nalezeny statisticky významné rozdíly ($p < 0,05$) v souvislosti s RP. Po týdnu RP došlo k poklesu α -linolenové ($0,6 \pm 0,27$; $0,2 \pm 0,18$) a γ -linolenové ($0,62 \pm 0,19$; $0,46 \pm 0,09$) kyselin. Byl také zaznamenán vzestup kyseliny arachidonové ($6,51 \pm 1,05$; $9,21 \pm 1,49$) a dokosahexaenové ($0,93 \pm 0,21$; $1,34 \pm 0,24$). Procentuální zastoupení arachidonové kyseliny v plazmě obézních diabetiků ($6,51 \pm 1,05$) bylo již před zahájením RP významně vyšší v porovnání s kontrolní skupinou štíhlých diabetiků ($4,95 \pm 1,34$).

Závěr. Byl nalezen významný vzestup plazmatických hladin arachidonové a dokosahexaenové kyseliny po týdenním hladovění, zřejmě v souvislosti s mobilizací tukové tkáně. Obézní pacienti měli celkově vyšší plazmatickou hladinu arachidonové kyseliny v porovnání s kontrolní skupinou štíhlých diabetiků. Pokles plazmatických hladin esenciálních mastných kyselin v průběhu redukčního programu lze přičíst sníženému příjmu těchto kyselin s dietou.

Práce byla podpořena projekty IGA MZ ČR NT 11351, MZO 00179906, MSM 0021620820.

Inzulínová rezistence u karcinomu pankreatu

J. Macášek, M. Zeman, T. Krechler, M. Vecka, M. Jáchymová, A. Žák

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

Inzulínovou rezistencí, což je stav snížené citlivosti tkání vůči působení inzulínu, nacházíme u fyzické inaktivity, obezity, metabolického syndromu či diabetes mellitus a bylo zjištěno, že se vyskytuje i u nádorových onemocnění, jako jsou kolorektální, endometriální karcinom, karcinom prsu, prostaty a pankreatu. Je známo několik mechanismů účinku inzulínu, které mohou hrát roli v procesu karcinogeneze. Inzulín po navázání na receptor spustí kaskádu fosforylačních reakcí, což vede k aktivaci či inhibici mnoha proteinů, které zodpovídají za růst, dělení a diferenciaci buněk.

Karcinom pankreatu (KP) je velmi závažné onkologické onemocnění. Diabetes u KP je charakterizován vysokou hladinou inzulínu, sníženou inzulínovou senzitivitou a zvýšenou periferní inzulínorezistencí. Zdá se, že inzulínová rezistence je navozena defektem v post-receptorovém působení inzulínu.

V naší studii bylo vyšetřeno celkem 204 pacientů, z toho 69 kontrolních osob, 70 pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) a 65 pacientů s nově diagnostikovaným KP. Karcinom

pankreatu byl u pacientů verifikován histologicky (z aspirační biopsie nebo chirurgického resektátu). Nemocní byli kompletně vyšetřeni klinicky a byla provedena základní biochemická vyšetření včetně ukazatelů homeostasy glukózy (glykémie, C-peptid, inzulín) a byl vypočten ukazatel inzulínové rezistence HOMA-IR. Studie byla schválena Etickou komisí VFN a LF UK. Ke stanovení stupně pokročilosti (staging) jsme použili kombinaci doporučených postupů vypracovaných Union Internationale Contre le Cancer (UICC) a americkou American Joint Committee on Cancer.

V našem souboru s nově diagnostikovaným KP dominují pacienti v pokročilém stadiu T3 a T4 (85 %). Lokalizace i stupeň pokročilosti nádoru se ve skupinách s poruchou glukózy homeostázy (PGH) i bez PGH nelišily. Ve skupině KP mělo 28 pacientů DM a 16 pacientů porušenou glykémii nalačno. Délka trvání PGH u pacientů s KP se pohybovala v rozmezí 0–23 let. U většiny pacientů v našem souboru s KP a PGH (68 %) byla přítomna PGH trvající kratší dobu než 3 roky. U 18 pacientů (41 %) byla PGH zjištěna v době stanovení diagnózy KP. U nemocných KP (ať už se současnou PGH, nebo bez) jsme ve srovnání s kontrolní skupinou našli vyšší hladiny inzulínu, rozdíl však při daném rozptylu a velikosti souboru nedosáhl statistické významnosti. Statisticky významný byl pouze rozdíl mezi skupinou DM2 a ostatními skupinami ($p < 0,0001$). Lačná glykémie byla významně vyšší u skupiny DM a KP-PGH ve srovnání se skupinou kontrolní i KP bez PGH ($p < 0,0001$), skupiny KS a KP bez PGH a KP s PGH se mezi sebou nelišily. Při sledování ukazatele inzulínové rezistence (HOMA-IR) jsme zjistili, že skupina DM se významně liší vyššími hodnotami od všech ostatních skupin, nemocní skupiny KP s PGH měli index HOMA-IR významně vyšší ve srovnání s kontrolní skupinou (KS) ($p < 0,006$) i KP bez PGH ($p < 0,023$).

Důležitým závěrem naší pilotní studie bylo zjištění, že 68 % sledovaných pacientů mělo poruchu glukózového metabolismu. Pacienti s KP měli vyšší stupeň inzulínové rezistence než osoby v KS. Zdá se tedy, že diabetogenní porucha není způsobena úbytkem Langerhansových ostrůvků destrukcí karcinomem, ale spíše karcinomem produkovaným faktorem navozujícím stav inzulínové rezistence. Z uspořádání naší studie bohužel nelze zjistit, zdali DM předcházela vzniku KP, nebo KP svým diabetogenním působením DM navodil. Chronicky zvýšená hladina inzulínu svými mitogenními účinky může hrát důležitou roli v karcinogenezi.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. 9528-3 a SVV-2010-260512.

Ovlivnění inzulínové rezistence krátkodobým a chronickým příjmem diety s vysokým podílem sacharózy

H. Malínská, O. Oliyarnyk, M. Brátová, L. Kazdová
Institut klinické a experimentální medicíny Praha

Alarmující celosvětový nárůst obezity, metabolického syndromu a diabetu dobře koreluje s nárůstem spotřeby sacharózy, zejména v důsledku zvýšené konzumace sladkých nápojů. Četné klinické a experimentální studie ukázaly, že komponentou zodpovědnou za negativní účinky sacharózy je fruktóza. Negativní účinky zvýšeného příjmu sacharózy/fruktózy zejména hypertriglyceridémie, zhoršení glukózové tolerance a možné prozánětlivé účinky jsou důsledkem odlišného metabolismu fruktózy a glukózy. Přesný mechanismus však není známý.

V naší studii jsme porovnávali účinky krátkodobého (3 dny) a dlouhodobého podávání (16 týdnů) vysokosacharózy diety u experimentálního modelu metabolického syndromu s geneticky fixovanou hypertriglyceridémií (HHTg potkani) na parametry lipidového a sacharidového metabolismu a inzulínovou senzitivitu periferních tkání.

Krátkodobé podávání sacharózy u hypertriglyceridemických potkanů zvýšilo glykémii ($p < 0,001$), sérové triglyceridy ($p < 0,05$) a hladinu prozánětlivého CRP ($p < 0,05$) v séru a vedlo k výrazné akumulaci triglyceridů v játrech ($p < 0,001$), neovlivnilo hladinu NEMK ani nezhoršilo inzulinovou rezistenci periferních tkání.

Dlouhodobé podávání sacharózy u HHTg potkanů dále zhoršovalo glykémii ($p < 0,01$) a zvyšovalo triglyceridy v séru i játrech ($p < 0,001$), zhoršovalo inzulinovou senzitivitu ve svalu i v tukové tkáni. Závažným nálezem bylo, že příjem diety s vysokým podílem sacharózy měl závažnější negativní důsledky u potkanů s metabolickým syndromem v porovnání s normotriglyceridemickými kontrolními potkany.

Uvedené výsledky ukazují, že již krátkodobé podávání diety s vysokým podílem sacharózy vede k dyslipidémii, zvyšuje sérové koncentrace CRP a ektopické ukládání lipidů, které je podle současných poznatků považováno za jednu z hlavních příčin inzulinové rezistence. Dlouhodobé podávání této diety dále potencuje poruchy spojené s metabolickým syndromem, zhoršuje inzulinovou senzitivitu a vede k rozvoji obezity.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR NS- 9757-4 a MZO 00023001.

Deficience folátů zvyšuje jaterní steatózu a inzulinovou rezistenci svalové a tukové tkáně

¹M. Maxová, ¹L. Kazdová, ²M. Pravenec

¹Institut klinické a experimentální medicíny Praha

²Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha

Zvýšené hladiny homocysteinémie (Hcy) u pacientů s metabolickým syndromem a diabetes mellitus 2. typu poukazují na jeho možnou úlohu v patogenezi poruch asociovaných s inzulinovou rezistencí. Hcy je produkován při demethylaci metioninu a poruchy jeho metabolismu, vyvolané nedostatkem folátu, vitamínu B₁₂ a B₆, negativně ovlivňují syntézu fosfatidylcholinu, který je nutný pro seskupování VLDL částic a jejich sekreci z jater. Cílem experimentu bylo analyzovat vliv hyperhomocysteinémie, indukované deficiencí folátu, na parametry lipidového a glukózového metabolismu a porovnat je s účinkem vysokofruktóзовé diety.

Dospělým samcům spontánně hypertenzního kmene potkanů (SHR, $n = 9$) byla 4 týdny podávána *ad libitum* dieta s nízkým obsahem folátu (max. 0,1 mg folátu/1 kg diety, Harlan Teklad, Holandsko), dieta se zvýšeným podílem fruktózy (70 kal. %, Hope Farm, Holandsko), která u SHR potkanů vede ke zhoršené glukózové toleranci, hyperinzulinémii a hypertriglyceridémii, nebo dieta standardní. Sérové koncentrace glukózy, triacylglycerolů (TAG), neesterifikovaných mastných kyselin (NEMK) a inzulinu byly měřeny pomocí standardních analytických kitů. V homogenátu jater a kosterních svalů byl stanoven obsah TAG. Senzitivita svalové a tukové tkáně byla sledována podle bazální a inzulinem stimulované inkorporace ¹⁴C-U-glukózy do glykogenu a lipidů.

Hmotnost viscerálního tuku, jater, ledvin a srdce přepočítaná na celkovou tělesnou hmotnost nebyla u potkanů po nízkofolátové a vysokofruktóзовé dietě rozdílná. Snížený příjem folátu stejně jako zvýšený příjem fruktózy zhoršil glukózovou toleranci a zvýšil sérové TAG v porovnání se standardní dietou. Po podávání nízkofolátové i vysokofruktóзовé diety došlo k nadměrné akumulaci TAG ve svalové a jaterní tkáni. Koncentrace inzulinu a NEMK nebyly rozdílné. Inzulinová senzitivita tukové tkáně byla po deficitu folátu v dietě nižší než po krmení dietou vysokofruktóзовou. Bazální a inzulinem stimulovaná glykogenéze byla zhoršena u obou diet srovnatelně.

Výsledky ukazují, že nízkofolátová dieta zhoršovala u SHR potkanů senzitivitu periferních tkání, stimulovala steatózu jater a akumulaci TAG v kosterních svaích podobně jako dieta se zvýšeným obsahem fruktózy. Výsledky

potvrzují, že deficit folátu v potravě může přispívat k patogenezi metabolického syndromu stejně nepříznivě jako zvýšený příjem fruktózy.

Studie byla podpořena grantem MZO 00023001 a NS 9757-4.

Studium imunologických metod ve vztahu k energetickému metabolismu nádorového onemocnění buněk I

¹M. Nedbalová, ²A. Čoček, ³A. Jandová

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Fyziologický ústav

²Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, ORL klinika FNKV

³Ústav fotoniky a elektroniky AV ČR, v. v. i., Praha

Senologie je relativně nový interdisciplinární obor, zabývající se otázkou komplexní péče o onemocnění prsu. Nadstandardní péče je organizovaná v úzké spolupráci s gynekologem, chirurgem, radiodiagnostikem, onkologem, patologem, psychologem a jinými specialisty zabývajícími se těmito problémy. Cílem práce bylo ověření imunitní odpovědi lidského organismu na antigen zhotovený z krve inbredních myší kmene C3H/H2K infikovaných LDH virem a na antigen připravený z lidského nádoru prsu. Imunologicky aktivní frakcí byla extrahovaná RNA. Všechna vyšetření byla provedena jako clinical-blind pokus bez znalosti diagnózy. Vyšetřili jsme celkem 660 pacientek dvěma metodami. Testem inhibice adherence leukocytů, kterým stanovujeme buňkami mediovanou imunitu, jsme vyšetřili 64 osob. Modifikovanou metodou ELISA jsme stanovovali titr celkových protilátek a jednotlivé třídy protilátek IgM a IgG u 596 osob.

Oba použité antigeny jsou vhodné jak pro metodu ELISA, tak pro metodu stanovení buňkami mediované imunity. Zjistili jsme, že odpověď na antigen získaný z lidského nádoru prsu je přísně orgánově specifická, tj., imunologicky nereaguje na sérum získané od pacientů s jinými druhy nádorů. Naopak antigen zhotovený z krve inbredních myší kmene C3H/H2K infikovaných LDH virem je pozitivní u nádorových onemocnění různých orgánů, ale také u některých jiných nenádorových onemocnění u lidí (potraty z neznámé příčiny, schizofrenie, infarkt myokardu). Metoda ELISA je výhodnější pro testování větších skupin pacientek (zvláště s různým typem prekanceróz).

Zdá se, že popsané poznatky korespondují se stavem buněčného energetického metabolismu na molekulární úrovni. Lzoenzymy LDH jsou zodpovědné za přenos H⁺ v energetických reakcích probíhajících převážně v mitochondriích. Energetický obrat je přímo úměrný vyšším nárokům na buněčný metabolismus, které jsou způsobeny bakteriálními nebo virovými infekcemi. Jedním z použitých antigenů byl antigen zhotovený z krve inbredních myší kmene C3H/H2K infikovaných LDH virem. Je to virus parazitující na buněčném energetickém systému myší. Tato práce ukazuje, že i lidská imunita vyvinula odpověď na přítomnost myší LDH virové RNA. Určité množství makrofágů obsahuje tuto RNA, což oslabuje ochrannou funkci infikovaných makrofágů v intimě. Již dříve jsme zjistili zmnožení makrofágů v krvi pacientů s hypertenzí. Tato okolnost je předmětem našeho dalšího studia.

Úloha glutathionu v patogenezi metabolického syndromu

O. Oliarynyk, H. Malínská, M. Brátová, H. Seidlová, J. Urbanová, L. Kazdová

Institut klinické a experimentální medicíny Praha

V posledních letech přibývají důkazy o uplatnění oxidačního stresu v patogenezi metabolického syndromu, diabetes mellitus a kardiovaskulárních onemocnění. U experimentálních modelů inzulinové rezistence jsme již dříve zjistili zvý-

šený oxidační stres, pro který svědčí zvýšené koncentrace lipoperoxidačních produktů a snížené koncentrace glutathionu (GSH) v aortě a v myokardu. Cílem této studie bylo zjistit, jestli změny koncentrace GSH ovlivní aktivitu antioxidačního systému a inzulínovou senzitivitu. V naší studii jsme sledovali vliv podávání prekursoru GSH-glutathion etyl esteru (GSHEE) a inhibitoru syntézy GSH-butioninu sulfoximinu (BSO) na glukózovou toleranci, senzitivitu tkání k účinku inzulínu a parametry oxidačního stresu u experimentálních modelů inzulínové resistance, u neobézního kmene hereditálně hypertriglyceridemických potkanů (HHTg).

Pokusy byly provedeny na potkaních samcích kmene HHTg, kteří byli krmeni vysokosacharózovou dietou (70 kal. % sacharózy) a kterým byly podávány GSHEE (i.p. 30 mg/kg váhy 2× denně po dobu 4 dnů) a BSO (i.p. 50 mg/kg váhy 2× denně po dobu 4 dnů). Senzitivita tkání k účinku inzulínu byla sledována *ex vivo* podle bazální a inzulínem stimulované (250 μ U/ml inkubačního media) inkorporace 14 C-glukózy do glykogenu kosterního svalů a lipidů v tukové tkáni. Glykémie, hladiny triacylglycerolů (TAG), glutathionu, aktivita antioxidačních enzymů byly stanoveny pomocí komerčně dostupných analytických souprav.

Podávání prekursoru GSH neovlivnilo tělesnou hmotnost, váhu epididymálního tukového tělesa, glykémii a inzulínovou senzitivitu, ale snížilo sérovou hladinu TAG u HHTg potkanů: $2,251 \pm 0,164$ vs. $4,217 \pm 0,721$ mmol/l, $p < 0,01$. Podávání GSHEE zvyšovalo hladiny glutathionu v plazmě ($4,65 \pm 0,15$ mmol/l vs. $1,07 \pm 0,44$ mmol/l $p < 0,001$) a v myokardu ($21,28 \pm 1,18$ mM/g bílk. vs. $14,39 \pm 1,18$ mM/g bílk, $p < 0,01$) a aktivitu glutathionperoxidázy v plazmě (469 ± 24 vs. 20 ± 25 μ M GSH min/ml) a v myokardu (572 ± 9 vs. 342 ± 43 GSH-Px. μ M GSH/mg bílk) a zároveň signifikantně snížilo tvorbu lipoperoxidačních produktů (TBARS, konjugovaných dienu). Podávání inhibitoru syntézy GSH HHTg potkanům výrazně snížilo plazmatické koncentrace glutathionu ($0,37 \pm 0,02$ vs. $1,07 \pm 0,04$ mmol/l, $p < 0,001$) a sérové koncentrace TAG ($1,90 \pm 0,42$ vs. $4,22 \pm 0,72$, $p < 0,05$). Aktivita glutathionreduktázy (437 ± 31 vs. 209 ± 21 μ M NADPH/min/ml, $p < 0,001$) a lipoperoxidace byly zvýšené. Deplece GSH zhoršila glukózovou toleranci sledovanou pomocí OGTT (AUC_{0-120} : 918 ± 24 vs. 778 ± 119 mmol/l, $p < 0,05$), senzitivitu tukové tkáně k účinku inzulínu (inkubace bez inzulínu: $22,8 \pm 1,5$ vs. $36,1 \pm 2,0$ nmol/mg bílk/2 hod., $p < 0,05$, s inzulínem: $32,2 \pm 1,8$ vs. $56,8 \pm 7,8$ nmol/mg bílk/2 hod., $p < 0,05$). Senzitivita svalové tkáně nebyla ovlivněna.

Podávání prekursoru glutathionu zvýšilo nejen hladinu GSH, ale příznivě ovlivnilo aktivitu antioxidačních enzymů a snížilo lipoperoxidaci v plazmě a myokardu, ale nezlepšilo inzulínovou senzitivitu. Deplece glutathionu nejen zvyšovala oxidační stres, ale také významně zhoršovala glukózovou toleranci a senzitivitu tukové tkáně k účinku inzulínu. Výsledky podporují hypotézu, podle které oxidační stres může potencovat metabolické změny spojené s inzulínovou rezistencí a metabolickým syndromem.

Podpořeno grantem MZO 00023001.

Vliv složení tukové diety a některých antidiabetik na tvorbu reaktivních sloučenin kyslíku

E. Páleníčková, O. Oliyarnyk, Z. Papáčková, H. Daňková, M. Cahová, L. Kazdová
Institut klinické a experimentální medicíny Praha

Reaktivní formy kyslíku (ROS) jsou jako vedlejší produkt neodmyslitelnou součástí elektronového přenosu v respiračním řetězci. Pokud množství ROS přesáhne kapacitu antioxidačního systému, buňka začne trpět oxidačním stresem. V západní společnosti nabývá obezita pandemických rozměrů, řadí se mezi nejzávažnější rizikové faktory rozvoje metabolického

syndromu. Obezita je často provázená zhoršenou funkcí mitochondrií a následnou zvýšenou tvorbou ROS. Naše studie byla zaměřena na zhodnocení účinku vysokotukové diety (HFD) s různým složením mastných kyselin (vepřové sádlo, ztužený rostlinný tuk s vysokým obsahem trans-mastných kyselin) a HFD v kombinaci s metforminem na aktivitu antioxidačního systému a lipoperoxidačních produktů. Z výsledků je patrný negativní vliv HFD (vepřové sádlo) na oxidační stres. Neprokázali jsme pozitivní ani negativní vliv metforminu na lipoperoxidaci nebo na antioxidační enzymové aktivity. HFD s vysokým obsahem trans-mastných kyselin (trans-FA) paradoxně zlepšila jak antioxidační systém, tak produkci lipoperoxidů. Na druhé straně HFD s vysokým obsahem trans-FA negativně ovlivňuje přibývání na váze a další metabolické parametry (ALT, AST).

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR NS 10504-3.

Oxidované lipidy jako procesní kontaminanty

J. Pánek

VŠCHT Praha, Ústav chemie a analýzy potravin

Oxidace lipidů v potravinách vede obvykle ke snížení jejich nutriční, hygienické i senzorycké jakosti. Některé vstřebatelné nízkomolekulární produkty oxidace mohou vstupovat do následných reakcí podobně jako oxidační produkty vznikající přímo v organismu. Nejčastějšími katalyzátory neenzymové oxidace lipidů jsou nízkomolekulární nestabilní sloučeniny kyslíku označované jako ROS (reactive oxygen species). Neřízená nadměrná oxidace vede k poškození buněčných membrán, lipoproteinů, fosfolipidů a dalších složek organismu. Sekundární produkty oxidace mohou reagovat s proteiny a zvyšovat rozsah velmi nežádoucí glykace. Pro zlepšení antioxidační ochrany organismu je nutný zvýšený příjem antioxidantů ve stravě, zatímco jejich příjem ve formě doplňků stravy je nutné omezovat.

Úloha tkáňových makrofágů v rozvoji poruch asociovaných s metabolickým syndromem: vliv vysokotukové diety a složení mastných kyselin v dietě

Z. Papáčková, E. Páleníčková, H. Daňková, M. Cahová, L. Kazdová

Institut klinické a experimentální medicíny Praha

V naší práci jsme se zabývali vlivem vysokotukové diety (VTD) na úlohu tkáňových makrofágů v rozvoji inzulínové resistance (IR). Játra jsou osídlena subpopulací tkáňových makrofágů, které v závislosti na druhu podnětu a genetickém pozadí spouští „klasickou“ (M1) nebo „alternativní“ (M2) aktivační dráhu. Podávání vysokotukové diety nevedlo ke spuštění klasické aktivační dráhy Kupfferových buněk a k zánětlivým procesům v játrech. Částečná eliminace Kupfferových buněk vedla ke zhoršení lipidového metabolismu a inzulínové senzitivity. Naše výsledky ukazují, že určitá část subpopulace Kupfferových buněk může zmírnit negativní dopad vysokotukové diety. Ovlivnění M1/M2 aktivační dráhy tkáňových makrofágů může představovat nové strategie v léčbě poruch asociovaných s metabolickým syndromem.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR NS 9696-3.

Fyzikální mechanismy aktivity buněk: funkce mitochondrií a mikrotubulů

J. Pokorný

Ústav fotoniky a elektroniky AV ČR, v. v. i., Praha

Mitochondrie a mikrotubuly mají důležitou roli v živých buňkách. Mitochondrie vytvářejí silné statické elektrické pole a prostorový náboj protonů ve svém okolí a uvolňují energii nevyužitou při produkci ATP a GTP (adenosin trifosfátu). Mitochondrie tvoří 22 % buněčného objemu a statické elektrické pole a prostorový náboj protonů působí ve zbývajících částech buňky. Funkce mitochondrií se významně podílí na buněčné aktivitě. Silné statické elektrické pole vytváří nelineární podmínky v cytoskeletu a společně s prostorovým nábojem protonů zajišťuje vysoký stupeň organizace vody v cytosolu. Základní organizace vody – interfaciální organizace – závisí na povrchových nábojích molekul a buněčných struktur. Mitochondrie jsou rozloženy podél mikrotubulů, které tvoří elektricky aktivní struktury v buňkách. Nevyužitá energie uvolněná z mitochondrií v náhodné formě excituje mikrotubuly. Oscilace jsou vlivem nelineárních vlastností transformovány z náhodných na koherentní. Elektricky polární mikrotubuly generují elektrické (elektromagnetické) pole. Předpokládáme, že generované elektrické (elektromagnetické) pole je důležité pro směrovaný transport molekul a částic, organizaci buněčných struktur, interakce uvnitř buněk i mezi buňkami a přenos informace.

Funkce mitochondrií není omezena na konverzi energie a uvolnění nevyužitě energie, transport protonů přes vnitřní membránu a vytváření zóny silného statického elektrického pole. Mitochondrie působí aktivně i v mechanismu apoptózy. Poruchy aktivity mitochondrií mohou být příčinou některých nemocí, jako je např. infarkt myokardu nebo maligní proces.

O. Warburg objevil potlačení oxidačního metabolismu mitochondrií v maligních buňkách. Cesta přenosu pyruvátu pro konverzi energie v mitochondriích je přerušena. Porucha funkce mitochondrií se zřejmě vytváří při přeměně prekancerózní buňky na nádorovou. Chybějící část ATP v maligních buňkách může být nahrazena glykolytickou produkcí. Avšak zóna silného statického elektrického pole, oblast prostorového náboje protonů a nevyužitá energie uvolňovaná z mitochondrií není nahrazena. Organizace vody zůstává na interfaciální úrovni, nelineární vlastnosti se mohou blížit k lineárním a excitace mikrotubulů je zeslabena. Snížení stupně organizace vody způsobuje velké viskózní tlumení oscilací v mikrotubulech. Morfologické a povrchové vlastnosti maligních buněk pozorované histologicky a cytologicky mohou být projevem poruchy fyzikálních procesů elektromagnetické povahy v buňkách. Elektromagnetická metoda diagnózy maligních nádorů, kterou vyvinul ing. C. Vedrucci, je založena na měření uvažovaných fyzikálních poruch. Elektrické signály vysílače na kmitočtu cca 465 MHz jsou silně tlumeny v maligních buňkách.

Oxid dusnatý jako důležitý gasotransmitter

J. Racek

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni,
Ústav klinické biochemie a hematologie FN

Oxid dusnatý, oxid uhelnatý a sirovodík (sulfan) byly dlouho známy jen jako nebezpečné polutanty. Proto bylo překvapující zjištění, že jsou nezbytné pro život. Vznikají v organismu a hrají důležitou roli v řízení metabolických procesů. Vznikl pro ně nový souborný název – gasotransmitery. Jejich účinek závisí na koncentraci: zatímco v nízkých koncentracích vykazují řadu příznivých účinků, ve vysokých koncentracích jsou významně jedy.

Přednáška se věnuje podrobně problematice nejdůležitějšího a nejdéle známého gasotransmiteru, oxidu dusnatého (NO). Vzniká z argininu katalytickým účinkem syntézy oxidu dusnatého (NOS, EC 1.14.13.39). Jsou známy tři izofomy

NOS: dvě konstitutivní (endotelová a neuronální) a jedna inducibilní NOS, jejíž tvorba je stimulována prozánětlivými cytokiny. NO vykazuje cytoprotektivní a antiproliferační účinky, podporuje vazodilataci a brání agregaci trombocytů; na druhé straně ve vysokých koncentracích je cytotoxický. V přednášce jsou diskutovány faktory ovlivňující lokální koncentraci NO, a tím i druh jeho účinku; tyto faktory jsou velmi přísně regulovány a vymykají se kontrole v mnohých závažných chorobných stavech. Znalost účinků NO a dalších gasotransmiterů a farmakologického ovlivnění jejich tvorby a odbourávání může v budoucnu umožnit léčbu mnohých závažných nemocí a chorobných stavů.

Polynenasycené mastné kyseliny v preparátech s rybím olejem

B. Staňková, E. Tvrzická, A. Žák

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

Příznivý efekt vícenenasycených mastných kyselin (PUFA) řady n-3 byl mnohokrát popsán, méně je však známo o obsahu účinných složek. V doplňcích s rybím olejem byly shledány vysoké rozdíly v obsahu účinných složek – kyseliny eikosapentaenové (EPA, 20:5 n-3) a kyseliny dokosahexaenové (DHA, 22:6 n-3). Mezní hodnoty obsahu EPA byly 2–64 mol%, pro DHA 2–25 mol%. Tyto rozdíly jsou určeny druhem ryby. Je známo, že některé sladkovodní ryby mají obsah PUFA n-3 velmi malý a neměly by být pro tento účel využívány. Cílem naší práce bylo proto srovnat složení mastných kyselin jednotlivých preparátů.

Z každého preparátu bylo odebráno cca 5 µl oleje. Vzorky byly převedeny na metylestery mastných kyselin přímou transmetylací methanolátem sodným a analysovány kapilární plynovou chromatografií.

V distribuční síti lékáren a prodejen zdravé výživy jsme získali 55 preparátů s deklarovaným obsahem rybího oleje. Jednotlivé preparáty reflektují svým složením biologický původ. Zdrojem je olej vylisovaný z masa ryb, přečištěný a konzervovaný, ale bez úpravy složení FA; to je závislé na druhu ryby a je významně ovlivněno jejich potravou. Vysoký obsah PUFA n-3 mají ryby, které se živí fytoplanktonem; ten obsahuje mateřskou kyselinu α-linolenovou, kterou ryby elongují a desaturují výrazně efektivněji než člověk.

Nejvyšší obsah PUFA n-3 obsahují preparáty MaxiCor (95%), Cordi Max (88%) OcuVite Reti-Nat (80%) a Bioaktivní Marin Plus (76%). Tyto preparáty mají jako účinnou složku etylestery mastných kyselin, které umožňují účinnou purifikaci. U dalších preparátů, jejichž účinnou složkou je triglycerid získaný vylisováním rybí svaloviny, se obsah PUFA n-3 pohybuje mezi 10 a 58 % v závislosti na druhu ryby. Nejnižší obsah jsme našli v preparátu nazvaném Rybí tuk baby (10–11 %).

Při volbě i dávkování preparátu je třeba se řídit aktuálním obsahem PUFA v dávce, nikoliv obsahem oleje jako takového. Přídomky max, maxi, forte v názvu preparátu nesouvisí podle našich nálezů s obsahem účinných složek, a jsou proto často zavádějící. Dalším důležitým faktorem, který je třeba vzít v úvahu, je obsah lipogenních nasycených mastných kyselin, zvláště kyseliny myristové.

Práce byla podporována grantem IGA MZ ČR č. 10528-3.

Polynenasycené mastné kyseliny v rostlinných preparátech

E. Tvrzická, B. Staňková, A. Žák

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

Dietní doplňky s rostlinnými oleji, bohatými na vícenenasycené mastné kyseliny (PUFA) řady n-6, s dominantní kyselinou linolovou (LA), jsou často využívaným doplňkem při

léčbě řady onemocnění. PUFA n-3 jsou zastoupeny kyselinou α -linolenovou (ALA). Exogenní PUFA mají antiaterogenní a antitrombotický účinek, který je výsledkem jejich komplexního působení na plazmatické lipoproteiny, fluiditu membrán, funkci membránových enzymů a receptorů, modulaci produkce eikosanoidů, regulaci krevního tlaku a metabolismu minerálů. Cílem práce bylo analyzovat složení FA u dietních doplňků s oleji pupalky dvouleté (*Oenothera biennis*), sojového lecithinu (*Glycine soja*), amarantu (*Amaranthus sp.*), rakytníku řešetlákového (*Hippophae rhamnoides*), palmičky pilovité (*Serenoa repens*) a dýně (*Cucurbita pepo*), dostupných v lékárnách a obchodech se zdravou výživou.

Bylo zpracováno celkem 70 olejů získaných z lékáren a prodejen zdravé výživy. Vzorky olejů byly převedeny na metylestery mastných kyselin přímou transmetylací methanolátem sodným a analyzovány kapilární plynovou chromatografií.

Složení FA výrazně závisí na povaze výchozí suroviny (triglycerid, fosfolipid). Nejhojněji se vyskytují doplňky s olejem pupalky dvouleté (obsahují výhradně triglycerid), který obsahuje 60–75 mol% LA a 7–12 mol% kyseliny γ -linolenové, a dále se sojovým lecithinem (fosfolipid) s obsahem 54–60 mol% LA a 6–8 mol% ALA.

Mezi méně běžné patří rakytník řešetlákový (LA 34 až 38 mol%, ALA 26–38 mol%), známý vysokým obsahem fytosterolů, karotenoidů a vitamínů, které potencují jeho příznivé účinky při kardiovaskulárních, gastrointestinálních, onkologických a kožních onemocněních.

Olej amarantu (LA 45–50 mol%) je znám vysokým obsahem squalenu, který má výrazný hypolipidemický a imunoprotektivní účinek. Vysoký obsah LA je charakteristický pro triglycerid, s rostoucím obsahem fosfolipidu, popř. s přidávkou dalších rostlinných olejů (preparát Ive), se profil FA výrazně mění.

Olej z dýňových semen (LA 45–56 mol%) působí příznivě na poruchy lipidového metabolismu, hyperplazii prostaty, infekce močového systému, onemocnění kůže. Základní formou je triglycerid, který má vysoký obsah fytosterolů, flavonoidů a v tuku rozpustných vitamínů.

Olej ze semen palmičky pilovité (LA 44–48 mol%, ALA 4 až 7 mol%) je využíván především při onemocnění urogenitálního systému; FA jsou přítomny převážně v neesterifikované formě, známý je rovněž vysoký obsah fytosterolů a flavonoidů. Příznivé účinky na hyperplazii prostaty jsou pravděpodobně důsledkem inhibice konverze testosteronu na

dihydrotestosteron. Na hypolipidemickém účinku se podílejí kyseliny se středně dlouhým řetězcem (CN 8–12).

Benefiční účinky dietních doplňků s PUFA n-6 jsou dány nejen vysokým obsahem esenciálních FA, ale podílí se na nich i vysoký obsah fytosterolů, karotenoidů, flavonoidů a vitamínů.

Podporováno grantem IGA MZ ČR 10528-3.

Ovlivnění cytochromu P450 4A silymarinem a silybinem

A. Zacharová, J. Orolin, P. Anzenbacher, R. Večeřa
Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta,
Ustav farmakologie

Cytochrom P450 4A je jaterní enzym zprostředkující převážně tzv. ω -oxidaci mastných kyselin (kyseliny laurové, arachidonové a dalších). Silymarin je standardizovaný extrakt ze semen ostropestřce mariánského (*Silybum marianum*), který se využívá při léčbě jaterních onemocnění a u kterého byla též zjištěna hypolipidemická účinnost. Silybin je hlavním anti-oxidačním flavonolignanem silymarinu s definovanou chemickou strukturou. Cílem této studie bylo zjistit, zda hepatoprotektivum silymarin a jeho hlavní složka silybin ovlivňují expresi cytochromu P450 4A u potkanů na definované hyperlipidemické dietě. Výsledky byly získány jednak na úrovni proteinu (metodou Western blotu) a také na úrovni mRNA (metodou Real-Time PCR). Po podání samotné vysokocholesterové diety se snížila exprese cytochromu P450 4A v játrech. Když byla vysokocholesterová dieta obohacena o 1 % silymarinu, došlo ke zvýšení exprese CYP4A. Pravděpodobně tím byla opět otevřena alternativní metabolická cesta ω -oxidace mastných kyselin. Zvýšení oxidace mastných kyselin v jaterních buňkách patrně způsobilo pokles sekrece triacylglycerolů z jater, následkem čehož došlo k mírnému snížení jejich koncentrace v krvi potkana. Po podání diety s obsahem 0,5 % silybinu toto zvýšení nenastalo. Uvedené závěry by mohly přispět k objasnění hypolipidemického působení silymarinu.

Práce byla podpořena granty GA ČR 305/09/1177, GA ČR 303/09/H048 a MSM 6198959216.

VÝZVA REDAKCE

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

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

Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

Symposium z dějin farmacie a veterinární medicíny

Brno, 7. října 2010

V loňském roce se již po 51. konalo symposium z historie farmacie a dějin veterinární medicíny. Účastníci se sešli 7. října 2010 v hojném počtu 40 posluchačů na půdě Kabinetu dějin Ústavu cizích jazyků a dějin veterinárního lékařství na VFU Brno.

Po zdravici děkana Farmaceutické fakulty VFU doc. RNDr. M. Žemličky, CSc. a prezidenta komory veterinárních lékařů MVDr. O. Rychlíka zahájil přednáškový blok MVDr. P. Brauner svým příspěvkem „Není blistr jako blistr“ o blistrování (vtírání pomocí kartáče) antiflogistických směsí u koní na edematická ložiska versus blistrování léků do stripových obalů.

Další přednášející Mgr. J. Babica představil český patentový přístroj na přípravu škrobových oplatek vyvinutý pro Lékařenskou službu ČSSR.

Kolega RNDr. L. Nováček nás seznámil s peripetemií výzkumu léčiv, která zvýšila produkci živočišné výroby. Přednášku doplnil ukázkou vyznamenání, která jeho kolektiv obdržel za splnění výzkumného úkolu.

PharmDr. MVDr. V. Vranová prezentovala jako spoluautorka dvě přednášky, které zazněly na 70. mezinárodním kongresu Mezinárodní farmaceutické federace (FIP) pořádaného 28. srpna až 3. října 2010 v Lisabonu.

První, kde byl hlavním autorem doc. PhDr. K. Král, CSc., měla název „Historie vojenské farmacie v Rakousko-Uhersku a ČR v letech 1794–1939“, druhá, vytvořená ve spolupráci s doc. RNDr. PhMr. V. Ruskem, CSc., byla představena v příspěvku „Vývoj reklamy léků v Českých zemích v 19. a 20. století“.

Doc. V. Rusek přednesl svůj příspěvek na téma „Speciality z okolí Radhoště“.

Vzácným hostem byla kolegyně PhDr. Eleonóra Vallová, CSc., která zastoupila doc. PhDr. Ludmilu Ozábalovou, Ph.D., a přednesla její sdělení na téma „Oddělení medicíny od farmacie“.



Blok farmaceutických příspěvků pak ještě doplnili kolega R. Jirásek s prezentací „Cholerové kapky“ a Mgr. H. Richtarová s příspěvkem „Staré receptury“.

Se zcela novými poznatky z archivů Milosrdných bratří na Slovensku a v Maďarsku posluchače seznámila PharmDr. T. Ambrus, Ph.D. ve své přednášce „Léčiva a léčivé speciality v inventářích Milosrdných bratří“.

Velmi zajímavé postřehy pro nás zprostředkovali kolegové veterináři. Např. příspěvek MVDr. R. Harnacha „Prof. Ševčík na cestě k penicilínu“ a sdělení MVDr. Š. Hejlové, CSc. „Zapomenutá léčiva – zapomenuté diety“, byly pohledem na problematiku z jiného zorného úhlu.

Po skončení přednáškového bloku pokračovala diskuze na odborné téma do pozdních odpoledních hodin i v kuloárech.

*Za Sekci dějin farmacie ČFS
PharmDr. Martina Lisá, Ph.D., předsedkyně sekce
e-mail: lisa.martina@vfn.cz*

Profesní problematika v alergologii

Praha, 11. listopadu 2010

V Lékařském domě v Praze 11. listopadu 2010 se konala pracovní schůze společnosti České alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) na téma Profesní problematika v alergologii, kterou moderovala MUDr. Bronislava Novotná Ph.D. a doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D. Na účasti k přednáškám byl pozván tým prof. MUDr. Daniely Pelcové, CSc. z Kliniky nemocí z povolání 1. LF UK. V České republice jsou profesní astma a rýma uvedeny v seznamu nemocí z povolání v příloze nařízení vlády ČR č. 290/1995 Sb. a podle toho jsou posuzovány a příslušně odškodněny. První přednáška prof. Pelcové „Úvod do problematiky chorob z povolání se zaměřením na alergózy“ nás seznámila s tím, že v České republice existuje Národní registr nemocí z povolání, kde respirační cho-

roby jsou zastoupeny 6,2 %. V roce 2008 byla incidence chorob z povolání 1,4/100 000 obyvatel, ale v roce 2002 to bylo 3,1/100 000. Tento pokles je vysvětlován ekonomickými a zvláště existenčními zájmy pacientů, kteří si tuto problematiku nepřejí řešit i za cenu poškození zdraví. A dále útlumovými programy v české společnosti v některých odvětvích (zemědělství, průmyslu). Druhou přednášku „Statistika profesních onemocnění – alergózy a jejich vývojové rysy“ „Zdravotníci a nemoci z povolání“ přednesla as. MUDr. Zdenka Fenclová. Diagnóza astma bronchiale jako choroba z povolání je hlášena pro 15–88 případů/rok a alergické rýmy 8–57 případů/rok, podle regionů. Převažují ženy (63 % pro astma a 69 % pro profesní rýmu). Co se týče profesí, 1. místo ob-

sadili zaměstnanci potravinářství a zdravotnictví se umístilo na 4. místě. Nejčastější příčinou profesního astmatu a rýmy je mouka a obilí. Desinfekční prostředky jsou příčinou ve 3 % případů. Věk, kdy jsou obě choroby hlášeny, je mezi 45 až 49 lety. Čtyři roky jsou nejčastější dobou expozice před vznikem klinických potíží. Mezi zdravotníky s profesním astmatem je nejvíce (12 %) kolegů z chirurgických oborů, 5 % z interních oborů a v 44 % není specializace uvedena. Nejčastějším alergenem je latex a dezinfekce. Více jsou postiženy zdravotní sestry než lékaři (v 62 %). Profesní alergická rýma na chemické látky, jako je chloramin nebo jodové látky, se objevuje po 5 letech expozice. Obecně bylo v diskuzi konstatováno, že klesá počet hlášených případů z výše uvedených ekonomických existenčních důvodů pacientů. Třetím sdělením nás MUDr. Pavlína Klusáčková uvedla do problematiky „Možností časné diagnózy profesionálního astmatu a rýmy“. Představila publikovaný návrh společností pracovního lékařství, Doporučený postup při diagnostice profesionálního astmatu v ČR vydaný v roce 2010 v časopisu Pracovní lékařství (2010; 62(2): 82–87) a s Dodatkem k doporučenému postupu od MUDr. Zdeny Hajdukové. K tomuto návrhu proběhla bohatá diskuze a bude připraveno oficiální vyjádření společnosti ČSAKI. Další sdělení přednášeli alergologové. MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D. z alergologie IGEK LF MU v Brně se zamýšlela nad tématem „Alergologická praxe – riziko vzniku chorob z povolání?“ Alergolog i jeho

zdravotní sestra jsou ve své práci vystaveni expozici nejen běžným alergenům, jako je latex a desinficencia, ale i alergenům, se kterými pracuje. Jde o diagnostické alergeny k provádění kožních testů a alergeny používané k léčbě alergií (specifická alergenová imunoterapie) tj. léčba alergenovými vakcínami. Prezentovala kazuistiku profesního astmatu i rýmy vzniklé na alergologické ambulanci. Dále doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D. z Plicní kliniky LF UK v Plzni v přednášce „Role alergologa v diagnostice profesního astmatu“ nás upozornil na důležitost správné anamnézy pracovního prostředí, zvláště u nově vzniklého onemocnění v dospělosti. A dále upozornil na dostupné internetové adresy, kde je možné zjistit přítomnost alergenů, které se vztahují k určitým profesím (www.occupationalasthma.com/referencies.aspx). Program uzavřela prof. MUDr. Daniela Pelcová, CSc. „Nemoci z povolání – trendy, novinky z kongresu ERS v Barceloně“. Možnosti diagnostiky pomocí provokačních testů jsou stále omezené, proto jsou hledány nové cesty. Jednou z nich je analýza buněk v indukovaném sputu před a po provokaci v pracovním prostředí. Pro vyšetřování FeNO ve vydechovaném vzduchu jsou zatím limitované informace.

MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D.,
vedoucí alergologické ambulance
Interní hepatogastroenterologická klinika LF MU a FN Brno
e-mail: bnovotna@fnbrno.cz

12. beskydské alergologické a imunologické dny

Malenovice, 19. a 20. listopadu 2010

Ve dnech 19. a 20. listopadu 2010 se uskutečnilo již 12. setkání alergologů a klinických imunologů v rámci Beskydských alergologických a imunologických dnů konaných v Malenovicích pod Lysou horou.

Dvoudenní seminář tvořily prezentace z oblastí lékařské teorie i praxe z oboru. Páteční odpoledne bylo zaměřeno především na odborné teoretické přednášky, sobotní dopoledne bylo určeno pro sdělení kazuistik a aktuality v alergologii a klinické imunologii.

Na semináři byly prezentovány tyto přednášky:

- Kopřivky z pohledu dermatologa (MUDr. R. Litvák, FNŠP Ostrava – Poruba)
- Zkušenosti se Singulairem za 10 let (MUDr. J. Turzíková, FN Bulovka Praha)
- Nové trendy imunoterapie (MUDr. I. Krčmová, FN Hradec Králové)
- Problematika prasečí chřipky (MUDr. L. Petroušová, FNŠP Ostrava – Poruba)

- Problematika pneumokových infekcí (MUDr. L. Petroušová, FNŠP Ostrava – Poruba)
- Lékové interakce v klinické praxi (MUDr. M. Švarc, Nemocnice Broumov)
- Kazuistiky v alergologii (MUDr. A. Matulová, plicní ambulance Ostrava, MUDr. R. Gasior, ambulance AKI Havířov, MUDr. P. Macháček, ambulance AKI Nový Jičín)
- Imunoanalytické metody (RNDr. I. Lochman, ZÚ Ostrava)
- Orbitální myositida (MUDr. V. Novák, ZÚ Ostrava)
- Aktuality v alergologii a klinické imunologii (doc. MUDr. J. Bystroň, FN Olomouc)

Všechny tyto prezentace jako abstrakta budou uveřejněny v časopisu Alergie během roku 2011.

MUDr. Mořic Jurečka
ambulance AKI Příbor
742 58 Příbor pod Radhoštěm
e-mail: moric.jurecka@seznam.cz

Medzinárodná konferencia o lyzozómových poruchách

Praha, 2.–4. december 2010

Lyzozómové poruchy sú pomerne častou témou medzinárodných konferencií. Atraktivnosť tejto skupiny dedičných metabolických porúch spočíva v jedinečných možnostiach ich liečby – náhrade chýbajúceho enzýmu. Hoci praktická aplikácia enzýmovej liečby začala pred 20 rokmi a stále sa rozširuje, mnohé otázky o jej efektívnosti ostávajú aj dnes nedoriešené.

Na 10. medzinárodnej konferencii, ktorú viedol profesor Aleš Linhart, prednosta Kliniky kardiológie a angiológie 1. LF UK a VFN v Prahe, sa hovorilo o Gaucherovej chorobe, mukopolysacharidóze II. typu (Hunterovom syndróme) a Fabryho chorobe. Zúčastnilo jej vyše 500 odborníkov zo 46 krajín. Prišli aj známi špecialisti na lyzozómové poruchy, John Hopwood (Adelaide), T. M. Cox (Cambridge), Ari Zimran (Jeruzalem), Michael Beck (Mainz), Olaf Bodamer (Florida), Joseph Muenzer (North Carolina), Greg Pastores (New York), Edwin Kolodny (New York) a v neposlednom rade aj profesor Milan Elleder z Centra dedičných metabolických porúch v Prahe. Okrem najnovších poznatkov o uvedených ochoreniach sa na konferencii riešil aj výpadok klasickej liečby Gaucherovej choroby imiglucérazou a Fabryho choroby agalzdázou beta.

Gaucherova choroba I. typu bola prototypom prvej a veľmi úspešnej enzýmovej liečby, hoci počiatočné klinické skúšky z glukocerebrozidázou, izolovanou z placenty, neboli veľmi optimistické. Enzým nebol dostatočne vychytávaný cieľovými bunkami, makrofágmi. Efekt sa dostavil až po identifikácii manózoového receptora na retikuloendotelových bunkách a modifikácii glukocerebrozidázy terminálnym pripojením manózy. Takto modifikovaný enzým (aglucéraza, Ceredáza) bol predilekčne vychytávaný makrofágmi a jeho podávanie výrazne zlepšilo klinický stav pacientov. Ďalším pokrokom bolo vytvorenie tohto enzýmu rekombinantnou technikou (imiglucéraza). V poslednom období došlo k výpadku tejto liečby, preto bola na konferencii predstavená nová alternatívna liečba velaglucérazou alfa, vyrobenou aktiváciou génu v ľudskej bunkovej línii pomocou rekombinantnej DNA technológie. Velaglucéraza alfa má rovnakú aminokyselinovú sekvenciu ako humánna glukocerebrozidáza. Obsahuje glykany s vysokým obsahom manózy, čo umožňuje jej

predilekčné vychytávanie fagocytovými cieľovými bunkami prostredníctvom manózoových receptorov. Prvé výsledky z Nemecka a USA, prezentované na konferencii, ukázali porovnateľnú účinnosť novej velaglucérazou alfa s imiglucérazou.

Rovnako došlo k výpadku agalzdázy beta, čo spôsobilo prechod mnohých pacientov s Fabryho chorobou na agalzdázu alfa. Doteraz boli len ojedinelé správy o klinickom stave pacientov pri tejto zmene. Prvé skúsenosti ukázali, že renálne funkcie pacientov s Fabryho chorobou ostali aj po prechode na novú liečbu nezmenené.

Pri Hunterovom syndróme sa konštatovalo, že enzýmová substitučná liečba idursulfázou zlepšuje somatické klinické príznaky, neovplyvňuje však neurologickú manifestáciu. Hľadajú sa metódy dodania enzýmu do CNS, aby sa zabránilo progresii neurologických príznakov. Jedným z novších prístupov je intratékálna enzýmová liečba, ktorá je v klinickom skúšaní a jej efektívnosť a bezpečnosť nie sú doteraz overené. Prichádzajú do úvahy aj ďalšie možnosti, napr. inhibičná substrátová liečba, alebo liečba šaperónmi, no tieto metódy sú pri Hunterovom syndróme limitované a ostávajú v predklinickom skúšaní.

Do programu konferencie bolo zaradených aj 8 workshopov o rôznych aspektoch uvedených ochorení, o imunologických efektoch liečby a o možnostiach podávania enzýmov v domácom prostredí.

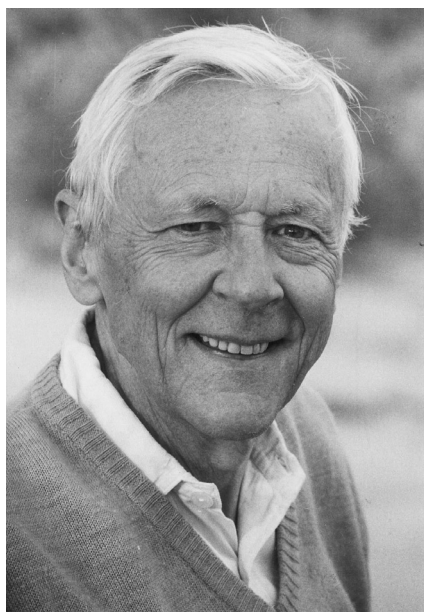
Organizátori sa museli vysporiadať aj s nepredvídateľnými prekážkami. Pôvodne mala byť konferencia v apríli 2010, no pre sopečný prach a výpadok leteckej dopravy ju presunuli na začiatok decembra. V tomto termíne zasa nepriaznivé snehové pomery v Európe sťažili včasný prilet niektorých prednášateľov. Napriek týmto organizačným problémom konferencia splnila svoj cieľ a posunula poznanie o lyzozómových poruchách o ďalší kúsok dopredu.

doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

I. detská klinika DFNSP a LF UK

Limbová 1, 833 40 Bratislava, Slovenská republika

e-mail: bzduch@gmail.com



V pondělí 24. ledna 2011 se před čtvrtou hodinou odpolední otevřely pro pozvané oba vchody do klubu ve Faustově domě. Bylo to přesně zvolené datum: Eugen Strouhal zde právě v tento den oslavil své neuvěřitelné životní jubileum – osmdesátiny prožité v práci konané vždy s plným nasazením. Přítomni byli pozvaní hosté z 1. lékařské fakulty UK, z Akademie věd, z Národního muzea, přátelé archeologové, antropologové a egyptologové. Nechyběli ani členové nejužší i širší rodiny: vnuk moderoval, dcera fotografovala, syn natáčel a manželka se starala o aranžování přiváženého bohatého občerstvení. Příjemné odpoledne zahájil prof. MUDr. Tomáš Zíma, děkan 1. lékařské fakulty. Pak promluvil ještě několik přátel: za Ústav dějin lékařství a cizích jazyků Milada Řihová, za Národní muzeum prof. Milan Stloukal, za egyptology prof. Ladislav Bareš. Všechny projevy byly krátké, srdečné a neformální. Vesměs tlumočily obdiv nad neúnavnou vědeckou, výzkumnou, sběratelskou, spisovatelskou i pedagogickou prací, v níž Eugen Strouhal stále pokračuje.

Zmíníme se nejprve o jeho vzdělání a profesní dráze. Po dokončení obecné školy studoval na tehdy proslulém 1. státním Masarykově reálném gymnáziu v Křemencově ulici, kde pokračoval až do septimy. Po zrušení tohoto ústavu dokončil poslední ročník na Vančurově gymnáziu na Smíchově a v roce 1950 s výborným prospěchem maturoval. Ve studiích pokračoval na Fakultě všeobecného lékařství UK v Praze a zároveň si plnil i své druhé přání – věnovat se historii. Na Filozoficko-historické fakultě vystudoval obor prehistorické archeologie, který ukončil tři roky po absolvování studia medicíny v roce 1959. Studovat nepřestal nikdy, jak u každého vědce platí. Z teoretických diplomových studií chci ještě zmí-

nit postgraduální studium fyzické antropologie na Přírodovědecké fakultě Univerzity Komenského v Bratislavě (1968). Všechny tyto vystudované disciplíny – medicína, archeologie, antropologie, historie – byly podmíněny jeho celoživotním neutuchajícím zájmem a splynuly v obor, který založil a jehož je předním představitelem – v paleopatologii neboli v nauku o dávných chorobách, jež je možné diagnostikovat na kosterních pozůstatcích a mumiích.

Pracovní kariéra byla pestrá. Po promoci nastoupil na umístěnkou jako lázeňský lékař ve Františkových Lázních. Po roce získal místo odborného asistenta prof. B. Krajníka v Ústavu lékařské biologie lékařské fakulty v Plzni, kde setrval tři roky. Pak se vrátil jako sekundář radioizotopového oddělení Výzkumného ústavu endokrinního v nemocnici v Praze – Motole. Zde si rozšířil i klinické znalosti v některých lékařských oborech, které mu byly v další práci archeologa a expedičního lékaře při archeologických výkopech velmi užitečné.

Významné datum v profesní kariéře představoval rok 1961, kdy byl přijat za člena Československého egyptologického ústavu UK v Praze a v Káhiře. Zde vykonával funkci expedičního lékaře a současně i archeologa a antropologa. Mimo práci na výzkumu Ptahšepesovy mastby v Abusíru v Káhiře se zúčastnil příprav a průběhu tří archeologicko-epigrafických expedic do Núbie v rámci mezinárodní akce na záchranu núbijských památek UNESCO v letech 1961, 1964 a 1965. Inicivoval a organizoval dvě egyptsko-československé antropologické expedice do Nové Núbie v oblasti u Kom Omba (1965, 1967). V souvislosti s přípravou členů egyptského týmu uspořádal v roce 1965 spolu s prof. J. Valšíkem semestrální kurz základů antropologie v Anatomickém ústavu lékařské fakulty Kasr el-Aini Káhirské univerzity v Gíze.

Po roce 1968, v době velkých a nešťastných společenských změn v našem státě, kdy E. Strouhal odmítl vstoupit do obrozené KSČ, nebylo pro nestraníka E. Strouhala místo na některé z univerzitních fakult; naštěstí přišla nabídka E. Herolda nastoupit do Náprstkova muzea, složky Národního muzea v Praze. Zde setrval E. Strouhal až do roku 1992, založil nové Oddělení pravěku a starověku, Přední Asie a Afriky a stal se jeho vedoucím. Díky jeho činnosti se značně rozmnožily sbírky muzea, z nichž velká část pocházela z československých archeologických výzkumů v Egyptě. Na jejich základě vytvářel scénáře pro velké i menší výstavy muzea. V té době mu bylo umožněno zúčastňovat se na pozvání dlouhodobých archeologic-

kých a antropologických výzkumů v zahraničí, zpracovat Alešem Hrdličkou přivezené série z egyptského Lištu a Chárgy jakož i další egyptské kostrové materiály v různých institucích USA a Rakouska.

Strouhalův vědecký ztájem se během jeho činnosti postupně přesouval od archeologie přes antropologii k paleopatologii. Byl jedním z deseti zakládajících členů Paleopatologického klubu (1973), vbrzku přeměněného na asociaci. Strouhal se tím stal jediným evropským členem-zakladatelem. Tímto aktem vznikl nový nezávislý obor na průsečíku archeologie, antropologie a lékařských věd. V roce 1983 se Strouhal aktivně zúčastnil prvního československého paleopatologického sympózia v Národním muzeu. Paleopatologie zůstává až dosud oblíbenou poudou jeho bádání.

Je nutné zmínit i činnost pedagogickou. V letech 1969–1973 působil Strouhal i jako externí pedagog Univerzity 17. listopadu v Praze, kde přednášel v angličtině nebo francouzštině prehistorii Afriky pro zahraniční studenty. Jako neperspektivní kádr nesměl dalších patnáct let přijímat pozvání k přednáškám pro studenty s jedinou výjimkou jednosemestrálního kurzu antropologie na univerzitě v egyptské Alexandrii v roce 1979. Zákaz prolomil až v roce 1988 prosazením semestrálního kurzu základů paleopatologie ve spolupráci s L. Vyhnaněkem na 1. lékařské fakultě UK v Praze. Na této fakultě, jeho rodné *alma mater*, začal působit po roce 1989 v rámci Ústavu dějin lékařství, kterého se posléze stal i přednostou.

Ústav převzal Eugen Strouhal v personálně i materiálně okleštěném stavu, který se mu podařilo rozšířit. Obnovil jeho pedagogickou činnost, která se rozvinula nejen přednáškami pro začátečníky („Úvod do studia lékařství“), ale i formou výběrových semestrálních kurzů „Přehledu dějin lékařství“ a „Základů paleopatologie“ pro vyspělé posluchače 4. ročníku. Pro egyptology pořádal občasně cyklus přednášek „Antropologie starého Egypta“ na Filozofické fakultě. Souběžně s činností v Ústavu dějin lékařství přijal Strouhal nabídku rektora Západočeské univerzity v Plzni, kde jednou až dvakrát týdně působil v rámci přednášek a praktik z fyzické antropologie a vyhlásil i přednášku z kulturní antropologie starého Egypta. Od roku 1993 podnes přednáší Strouhal v cyklech Univerzity 3. věku 1. LF UK.

První vědecko-pedagogický titul obhájil na Fakultě archeologie Varšavské univerzity, která mu po obhajobě udělila v roce 1991 titul „doktor habilitowany“. V témže roce práci, doplněnou o kulturně sociální antropologické aspekty, obhájil i na FF UK v Praze, a získal tím

hodnost DrSc. Po dalších třech letech byl jmenován na základě předloženého souboru publikovaných prací z paleopatologie profesorem dějin lékařství a lékařské deontologie. I nadále mohl díky pochopení vedení 1. LF UK pokračovat ve výzkumu v egyptském terénu ve spolupráci s českými, anglickými, nizozemskými, francouzskými, australskými a americkými expedicemi. Zpracovával lidský kostrový materiál z antropologického a paleopatologického hlediska. Shromážďoval si tak půdu pro zamyšlenou knihu o staroegyptském lékařství, jejíž první díl vyšel na podzim v roce 2010 v nakladatelství Academia.

Tím se dostáváme i k jeho bohaté činnosti publikační. Napsal dlouhou řadu archeologických, antropologických i paleopatologických vědeckých a populárně vědeckých článků a knih, z nichž největšího úspěchu dosáhla jeho publikace *Život starých Egyptanů* (1989), která dosud vyšla v 19 vydáních a 9 jazycích ve 12 státech včetně USA a Japonska. Získala cenu J. Rothbauma jako nejlepší kniha roku 1992 nakladatelství Oklahomské univerzity. Ve spolupráci s dalšími významnými autory napsal i první českou učebnici paleopatologie „Základy paleopatolo-

gie“ (2004), „Antropologie egyptských nubijských mužů“ (2007), „Trpěli i dávní lidé nádory? Historie a paleopatologie nádorů, zvláště zhoubných“ (2008; anglická verze je připravena do tisku) a již zmíněnou knihu „Lékařství starých Egyptanů I. Staroegyptská chirurgie a péče o ženu a dítě“ (2010; rovněž v tomto případě je vydání anglického překladu v jednání).

Rozsáhlá bibliografie profesora Strouhala čítá 343 vědeckých článků, 200 populárně vědeckých článků, 295 zpráv z vědeckého života a 250 recenzí knih a článků, 13 vědeckých monografií, 3 cestopisy aj. Její zveřejnění se připravuje pro časopis *Anthropologie* (48/2, 2010). Celkem jsem napočítala osm udělených medailí, které zde nechci z důvodu nedostatku místa vyjmenovávat. Byl nebo je stále členem 22 domácích, zahraničních a mezinárodních vědeckých společností.

Nelze se rozepsat o všech aktivitách vědeckého života E. Strouhala. Snad ještě zmíním jeho práci organizační. V roce 1970 spoluorganizoval Sympozium etnické antropologie v Náprstkově muzeu, dále 2. československé sympozium z dějin medicíny, veterinární medicíny a farmakologie, 12. evropskou konferenci Pa-

leopatologické asociace, byl nebo je členem v několika vědeckých radách, v redakčních radách čtyř českých a zahraničních časopisů a zastává funkce ve vědeckých společnostech – např. funkci místopředsedy v České společnosti antropologické a opakovaně člena výboru Evropské antropologické asociace.

Co ještě dodat? Mnohé jsem vynechala, neboť článek by mohl snadno vysoce přesáhnout místo vymezené časopisem. Pan profesor je obdivuhodný člověk. Velmi a široce vzdělaný, znalý mnoha cizích jazyků, zcestovaly a sečtělý, neuvěřitelně plný a stále neúnavně pracující. V zorném poli jeho vědeckého oboru je mezinárodně uznávanou nemalou autoritou. Snad ještě to nejdůležitější – vystupuje vždy jako velmi skromný, slušný a „rovný“ člověk za všech okolností. Kéž je mu dopřáno ještě mnoho let vědecky plodného života v pevném zdraví!

*prof. PhDr. Milada Říhová, CSc.
Univerzita Karlova v Praze,
1. lékařská fakulta, Ústav dějin
lékařství a cizích jazyků
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2
e-mail: milada.rihova@lf1.cuni.cz*

Dvacet let po odchodu prof. MUDr. Jana Dobiáše, CSc. a deset let po odchodu prof. MUDr. Vladimíra Študenta, DrSc.

Poněkud netypicky uvedla Psychiatrická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze 1. listopadu 2010 na Vondráčkově večeru v Lékařském domě vzpomínky na své dvě vynikající osobnosti – prof. Jana Dobiáše a prof. Vladimíra Študenta. Netypické je, že se nejedná o kulatá výročí – padesátiletá nebo stoletá od narození nebo smrti, ale o výročí s daleko menším časovým odstupem.

Prof. MUDr. Jan Dobiáš zesnul v noci na 4. prosince 1990 sám ve svém bytě, pravděpodobně v důsledku komplikací jeho diabetu, kterým trpěl delší dobu. Jeho skon byl přesto nečekaný, nikdy si příliš nestěžoval, na kliniku docházel pravidelně i v důchodu a vše si obstarával sám. Prof. Dobiáš se narodil v roce 1914 v Opatovicích, v rodině správce jednoho ze schwarzenberských statků na Hluboké. Vychodil obecnou školu v Hluboké nad Vltavou, gymnázium ukončil s vyznamenáním v Českých Budějovicích v roce 1934 a ihned absolvoval Lékařskou fakultu UK v Praze, kterou nemohl těsně dokončit, protože byl při známých událostech 17. listopadu 1939 s ostatními studenty z Hlávkových kolejí zatčen a do roku 1942 vezněn v Sachsenhausenu. Po propuštění z koncentračního tábora pak do konce války pracoval jako ze-



mědělský dělník. Po válce rychle dokončil svá studia a promoval již 10. srpna 1945.

Cesta prof. Dobiáše k vedení Psychiatrické kliniky nebyla tak tradičně směřovaná na jednu fakultu UK jako u prof. Vladimíra Vondráčka, i když musíme připomenout, že ani ta nebyla jednosměrná, ale zahrnovala tři směry – psychiatrii, farmakologii a internu. V roce 1946 přichází Jan Dobiáš z infekčního oddělení Bulovky na 7 let na neurologicko-psychiatrické oddělení prof. Janoty (tamtéž), takže vyžívá v psychiatrii vlastně jako žák prof. Janoty. Pak zcela dobrodružně odjíždí na jeden rok jako lodní lékař na naší lodi

Republika na její první dálně-východní cestu. Plavba skončila v Čínském moři v tajfunu, kdy byla loď po 48hodinovém vysílání SOS zachráněna anglickou lodí a dovléčena k opravě do Šanghaje. Dobiáš zůstal oporou posádky a zřejmě zabránil panice a dezorganizaci. Zůstal pak několik měsíců v Číně (Šanghaj, Peking) a pak se vrátil do Prahy. Po dvouletém intermezzu jako vědecký pracovník na oddělení pro choroby krevního oběhu prof. Klementa Webera v Thomayerově nemocnici se Dobiáš vrací k psychiatrii a nastupuje ve věku 41 let jako klinický asistent na Psychiatrickou kliniku. V roce 1959 obhajuje kandidátskou práci na téma „Problémy evoluční psychopatologie“. V roce 1961 habilitoval z oboru obecné a speciální psychiatrie habilitačním spisem „Úvod do lékařské psychologie“.

Podle Vencovského byla jeho publikační činnost rozsáhlá, zasahovala do všech odvětví psychiatrie v počtu asi 120 publikací; jeho jistě největším zájmem byla psychopatologie jako nástroj dostupné přesného klinického popisu a základ psychiatrické diagnózy. V roce 1970 odchází prof. Vondráček do důchodu. Dobiáš je jmenován prozatímním a v roce 1972 spolu s udělením řádné profesury i definitivním přednostou Psychiatrické kliniky v Praze, kterým zůstal do roku 1984, kdy dovršil 70 let.

Odešel do důchodu, ale na klinice zůstal jako profesor – konzultant a docházel tam pravidelně až do své smrti v roce 1990.

Jak pro nás Dobiáš vyniká v galerii přednostů Psychiatrické kliniky v Praze? Myslíme si, že z ní vystupuje jako člověk vzbuzující respekt a autoritu spolu s důvěrou, s neobyčejnou (možná až geniální) schopností budovat sociální vztahy a utvářet organizované týmy. Měl odpor ke sporům a snahu po harmonickém fungování celku. Měl smysl pro instituci, pro pokračování instituce a jejího zachování spolu se základními hodnotami. Za tím účelem se vracel k událostem, týkajícím se pracovního týmu kliniky a vytvářel paměť instituce, ke vzpomínkám, často humorným, ke kterým se vracíme a které pak časem vlastně vytvářely celý mýtus. Pro pokračování instituce měl význam i zájmový kroužek, který založil pro mediky, majících zájem o psychiatrii, kde nás okouzloval svým vhledem do klasické fenomenologie a svou mistrnou výstavbou analýz diferenciální diagnostiky. Je škoda, že tato pedagogická virtuozita většinou nebyla zachycena knižně a přežívá snad jen v několika skriptech lékařské psychologie.

Po sametové revoluci brzy umírá a rozprostírá se kolem něho určité ticho. Od mládí byl členem KSČ. Zvrat, vysoce soukromý, přišel až po sovětské invazi v roce 1968, kdy se jednou svěříl, že není větší blamáže než věřit něčemu celý život, co pak tak enormně zklame. Přesto sám nezklamal. Myslíme jeho sociální obratnost. Styky s mocnými tehdejšího světa se rozprostřely, jistě nad klinikou, ale i nad celou československou psychiatrií.

Ačkoliv původem a naturelem tak rozdílný od prof. Vondráčka, neusiloval, jak bylo tehdy v podobných případech zvykem, o jeho „včasný“ odchod do důchodu a podpořil jeho důstojné setrvání na klinice až do jeho smrti. Myslíme si, že i díky jemu byla tehdejší sovětská doktrína Pavlova přijata a provozována v české psychiatrii jen velmi formálně. Díky souhře s prof. Vondráčkem a jinými vytvořil na klinice velmi liberální atmosféru. Nezapomínejme, že za éry přednostů Myslivečka, Vondráčka i Dobiáše se proslavil alkohololog světového jména doc. Jaroslav Skála (i když vyhozený člen strany) a vybudoval známé oddělení pro protialkoholní léčbu právě pod ochrannou rukou těchto přednostů pražské Psychiatrické kliniky. Bez jejich ochrany a egidy by nikdy nemohl splnit své plány ani mít na oddělení schovaného jako psychologa tajného kněze prof. dr. Tomáše Halíka. Dobiáš svými kontakty aktivně podpořil

Freundovo úsilí o změnu chápání homosexuality a boj za zavedení její beztrestnosti, její pojetí jako vrozené varianty normy, a tím způsobil, že v tmářském režimu jsme v této věci náhodou předstihli asi o 50 let vývoj v západních demokraciích. V mezidobí uvolnění režimu v letech 1964–1968 rychle navázal styky s psychiatry Velké Británie a vyjednal tehdy nepředstavitelné roční stáže pro mladé psychiatry a psychology kliniky. Není možné přehlédnout jeho pevnou podporu lékařské a klinické psychologie, jež byla v tehdejší SSSR téměř zakázána. Známkou jeho zásad, taktu a ohledu bylo i to, že ač pokřtěný katolík z Jižních Čech neuposlechl příkaz strany a z římské církve vystoupil až po smrti své matky. I pak na vrcholu Husákovy normalizace pomáhal a aktivně podporoval nejen styky, ale i dlouhodobé pobyty a spolupráci s českými psychiatrickými emigranty na Západě. V posledním oslovení svého nekrologu na pohřbu prof. Vondráčka Dobiáš řekl: „Nezapomeneme na Vás, pane profesore, protože jste nezapomenutelný.“

Domníváme se, že v tradici Instituce a Oboru je profesor Dobiáš také nezapomenutelný, i když jiným způsobem – jako velkorysá osobnost s velkým filozofickým vzděláním a nadhledem s neobyčejným sociálním taktikem a s vřelou empatií a zvláštní smělou i vzdělanou moudrostí.

Druhý klasik naší psychiatrie **prof. MUDr. Vladimír Študent, DrSc.** odešel před 10 lety. Zemřel v 72 letech 23. srpna 2000. Narodil se 18. září 1928 v Roudnici nad Labem. Již rokem svého narození byl zařazen do oné generace, která byla zvláště těžce postížena ve svých životních osudech historickým vývojem ve střední Evropě na důležitých křižovatkách svého mládí, studií a celého běhu života. Jeho rodina ukotvená v Bratislavě byla vystěhovávána v roce 1940 Slovenským štátem jako nežádoucí česká menšina. Návrat do Prahy nebyl snadný. Přesto Vladimír Študent absolvoval v roce 1942 gymnázium v Praze, byl ihned totálně nasazen jako optický výpočtář v továrně ETA v Praze.

Po válce, po krátkém rozhodování mezi právy a medicínou vystudoval Fakultu všeobecného lékařství, promoval v roce 1951 a v září 1951 nastoupil jako sekundární lékař na Psychiatrickou kliniku v Praze, kde pracoval celý život až do odchodu do důchodu ve svých 67 letech. Postupoval všemi stupni zdravotnických i školských zařazení, v roce 1960 přešel na školskou dráhu a zaměřil se na pedagogickou a vědeckou



činnost, jejímž hlavním tématem se stal problém agresivity v jejích nejrůznějších aspektech. Tento zájem ho logicky dovedl k jeho velkému tématu, tématu soudní psychiatrie a znalecké činnosti.

Tento vývoj se obrátil i v jeho vědecké práci. V roce 1971 obhájil habilitační práci „Obtížné otázky soudně psychiatrické expertízy“, v roce 1973 byl jmenován docentem a v roce 1987 profesorem, když obhájil doktorskou práci „Agresivita u psychopatických osobností“. Prof. Študent byl výraznou osobností pevných zásad, přes svou někdy až zbytečnou neústupnost byl velmi laskavý, velkorysý, citlivý s osobitým smyslem pro humor. Byl obratným diskutérem a často vystupoval proti názorům, se kterými nesouhlasil nebo je nepokládal za správné. Jeho slova pak byla stejně pádná a argumenty stejně logické jako jeho písemný projev. Dopadaly dosti tvrdě a se sarkastickým humorem na jeho oponenty. Měl proto některé odpůrce, kteří ho pokládali za tak zvaně přísného, tvrdého soudního znalce, to však byl důsledek povahy činů, které posuzoval a odbornou koncizností a důsledností, ale nikoliv tvrdostí.

Poslední desetiletí jeho života se krylo s porevoluční dobou, ve které přímochaře obhajoval své zásady a varoval před některými důsledky přílišného ústupu z rámců pravidel chování. Několik měsíců před svou smrtí publikoval rozsáhlý článek o problematice drog a upozorňoval na nebezpečí přílišného zlehčování této otázky.

Je nutné vzpomenout na obě osobnosti české psychiatrie, které jsou někdy, zvláště profesor Dobiáš, připomínány jen suše jako „pragmatici“ bez dalšího ocenění jejich vkladu české psychiatrii.

*prof. MUDr. Petr Zvolský, DrSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 29 Praha 2*

Volební sjezd delegátů ČLS JEP

V prostorách Ústřední vojenské nemocnice proběhl 31. ledna 2011 Sjezd delegátů České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Sezvání na něj byli zástupci všech jejích odborných společností a spolků lékařů, aby zhodnotili práci minulých 4 let, diskutovali o aktuálním dění ve Společnosti i v českém zdravotnictví a zvolili si novou reprezentaci.

Na pódiu zasedli vedle členů pracovního předsednictva i čestní hosté: ministr zdravotnictví Leoš Heger, ředitel ÚVN Miroslav Zavoral, primátor hl. m. Prahy Bohuslav Svoboda, ředitelka kanceláře WHO v České republice Alena Šteflová a zástupce Slovenské lékařské společnosti Irina Sebová.

Stěžejní bod programu, Zprávu o činnosti ČLS JEP od posledního sjezdu delegátů, přednesl prof. Jaroslav Blažoš. Zprávu o hospodaření ČLS JEP přednesl prof. Jan Švihovec a doc. Vilma Marešová informovala o činnosti revizní komise a o problémech, které komise řešila nejčastěji s jednotlivými organizačními složkami ČLS JEP.

Zkrácený projev prof. MUDr. Jaroslava Blažoše, DrSc. na Volebním sjezdu delegátů ČLS JEP

Vážené kolegyně, vážení kolegové, dovoluji mi především, abych vás pozdravil jménem dosavadního předsednictva a Revizní komise ČLS JEP.

Končí čtyřleté období, které bylo poznamenáno mnoha výjimečnými událostmi, z nichž nemalá část byla odezvou událostí celostátních. Podrobnou zprávu o činnosti najdete v Revue ČLS JEP z ledna 2011. V tomto úvodním referátu se soustředím na poněkud osobnější pohled na toto období.

Dovolte mi, abych poděkoval především vám, představitelům odborných společností (OS) a spolků lékařů (SL), členům výborů a revizních komisí a všem členům organizačních složek za vše, co jste udělali pro dobré jméno naší společnosti.

Výsledky vaší práce a obecné povědomí o poslání společnosti s prioritami odbornosti, pospolitosti, slušnosti, kultivovanosti a nadstraničnosti získaly obecnou úctu. Tim si lze vysvětlit vysoký počet OS. Za poslední 4 roky jich přibýlo 13 až k číslu 117.

Zvyšující se pracovní nároky pociťuje i náš sekretariát. I při neměnném počtu pracovníků je zvládá kvalitně. Mohu to potvrdit, protože jsem se sekretariátem a jeho ředitelkou a s vedoucími jednotlivých oddělení v každodenním styku. Při počtu přes 34 000 členů není administrativní práce jednoduchá. Některé agendy, např. finanční, daňové, účetnické předpisy vyžadují stálého proškolení a znalost jejich častých změn. Sekretariát zvládá cizojazyčnou agendu i bez tlumočnicka. Nejvíce si však cením vlídného zacházení, vstřícnosti a úsměvu, které jsou v našich úřadech raritou. Dovolte mi, abych všem pracovníkům sekretariátu srdečně poděkoval za jejich práci a loajalitu.

Děkuji členům předsednictva a revizní komise. Schůze se konaly jedenkrát měsíčně po 10 měsících. V letních měsících a při urgentních záležitostech se setkalo užší předsednictvo podle potřeby. Účast členů na jednáních kolísala a závisela na časovém zaprázdňování. Členové budoucího předsednictva by měli počítat s časovou a pracovní náročností. Schůze předsednictva, na nichž byla přítomna i předsedkyně revizní komise, měly přátelský, ale přísně pracovní ráz. Projednávaná agenda byla vždy přijímána s rozvahou ve snaze najít co nejobektivnější řešení.

Dbali jsme na to, abychom odolali politickým tlakům a jiným zevním vlivům, které by byly neslučitelné s naším svobodným rozhodováním. Agenda revizní komise spočívala v řešení v nejrůznějších procesních problémech, sporech o výklad volebního řádu a drobných nedorozumění. Složitější problémy si vyžádaly i právníckou konzultaci s naším erudovaným právníkem. Vděčíme mu za neocenitelné rady i za pomoc při úpravě nových Stanov.

Aktivita našich organizačních složek i předsednictva jsou v publikačních a přednáškových aktivitách v odborných kruzích dobře známé. V souladu se závěry minulého sjezdu delegátů jsme se vyjadřovali k různým odborným medicínským i paramedicínským otázkám domácím i zahraničním. Přeložili jsme například tzv. Helsinskou deklaraci, která je světově uznávaná jako etický návod při studiích zahrnujících lidské bytosti, vyjádřili jsme se ke vztahu lékařů a lékárníků, konfliktu zájmů, k aktuálním epidemiologickým situacím atd.

Zastupovali jsme Společnost na různých fórech doma (IGA MZ, VR MZ a MPSV, v parlamentu a mnoha dalších) i v zahraničí jako členové výborů i v jiných funkcích. Trvale pracovní styky máme s největšími mezinárodními organizacemi (WHO s kanceláří v ČR), WMA (s regionální kanceláří v ČR v Lékařském domě – v rámci sekretariátu ČLS JEP). Jsme zastoupeni ve výkonném výboru CIOMS-WHO a v EFMA-WHO (s návrhem na vytvoření kanceláře pro střední a východní Evropu v Praze). Předsednictvo WMA zvolilo Prahu pro organizaci sjezdu výboru v roce 2012. Sjezdy se konají jedenkrát ročně za účasti delegátů celého světa. V roce 2010 pořádalo s velkým úspěchem vedení UEMS pod záštitou ČLS JEP konferenci v Praze. ČLS JEP má řadu bilaterálních kontaktů. Navíc je nutné připočítat i zahraniční kontakty organizačních složek. Nejužší styky máme ovšem se Slovenskou lékařskou společností. Velmi si této přátelské spolupráce vážíme.

Zlepšila se i naše aktivita v popularizaci lékařské vědy. Podařilo se uzavřít Deklaraci o partnerství mezi ČLS JEP a Českým rozhlásem 2 – Praha a pod naší garancí proběhlo 184 dlů v pořadu Rodinný lékař.

Budoucí předsednictvo bude muset hledat způsoby jak zaktivovat některé Spolky lékařů. Známe SL,

kteří jsou aktivní, jiné potřebují podporu předsednictva. S několika členy předsednictva jsme navštívili některé SL jen s částečným úspěchem. Spolky mají přitom jedinečnou možnost zasahovat do zdravotních i zdravotnických problémů ve svých lokalitách a ne být pouze jakousi medicínskou marginalií.

Tvalými body jednání předsednictva jsou otázky spojené s vydáváním časopisů jak tzv. prezidiálních (Časopisu lékařů českých, Praktický lékař), tak dalších 18 časopisů OS. Všechny naše časopisy publikují recenzované články. Zatím jsme neuspěli v přesvědčování MZ a IGA, ředitelů velkých nemocnic a fakult, aby zprávy z dotovaných výzkumných prací a prací oceněných byly publikovány alespoň v našich prezidiálních časopisech nebo v časopisech odborných. Kruční otázkou zůstává financování časopisů. U některých časopisů došlo k výraznému zlepšení tím, že si OS zvýšily členský příspěvek a svůj časopis distribuovaly všem členům.

Předsednictvo i organizační složky si jsou vědomy, že ve vážných konfliktních situacích není možné zaujímat neutrální či pasivní stanovisko a příslušně reagovaly.

Dovolte mi, abych se stručně zmínil alespoň o situacích z posledního období.

V chronologickém pořadí to byl donkichotský boj o 83 specializací, což byl celosvětový unikát. Nakonec se podařilo po opakovaných jednáních přilákat k evropské normě 40 specializací. Dále to byla znovu otevřená otázka doporučených postupů a tzv. standardů. Naše OS vydaly přes 400 doporučených postupů na vysoké odborné kvalitě. Naše koncepce byla a je považována za rozumnou. Aktuálně je považováno pracemi na postupech asi šesti subjektů, některé z nich dobře dotované z evropských fondů. Považujeme naše doporučené postupy vhodné i jako odbornou medicínskou součást standardů, které mají zahrnovat i finanční, logistickou a jinou metodickou část.

Předsednictvo jednomyslně podpořilo konsenzus OS i SL, pokud jde o návrh na systém postgraduálního a celoživotního vzdělávání, což je jedna z příčin existenční nejistoty zejména mladých lékařů po promoci. Rozumný návrh jsme podali na jaře minulého roku a má konečně nabytí jasné platné formy.

Předsednictvo ČLS JEP vydalo nedávno prohlášení ve formě požadavku o urychlenou reformu, jež by měla přispět k řešení finančního hodnocení pracovníků ve zdravotnictví. Nedostatečné hodnocení lékařské práce má totiž prodlužovat jakýsi názor, například že bohatý lékař je podezřelý, zatímco bohatý advokát je zřejmě dobrý advokát.

Některé OS jako autonomní jednotky se již vyjádřily kladně nebo rezervovaně k akci Děkujeme – odcházíme. V prohlášení jsme se nezmiňovali ani o odchodu lékařů do ciziny ani k výpovědím, protože ne všech 117 OS je v těchto aktivitách zajedno a předsednictvo si nemohlo přisvojit kolektivní rozum a přiklonit se k názoru jedné či druhé strany.

Kolegyně a kolegové, dnes budete hlasovat nejen o tom, jaké předsednictvo vás bude zastupovat v příštím období, nýbrž i o věci jedinečné a nenávratné, zda budou zachovány nebo rozrušeny historická kontinuita a lidský i odborný testament J. E. Purkyně, i těch, kteří šli v jeho šlépějích.

Výsledek voleb Sjezdu delegátů ČLS JEP dne 31. ledna 2011

V tajných volbách bylo zvoleno nové předsednictvo a revizní komise pro čtyřleté období:

Předsednictvo ČLS JEP

prof. MUDr. Jaroslav Blažoš, DrSc. – předseda
prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c. –
1. místopředseda
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc. –
2. místopředseda
prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA –
vědecký sekretář
prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc. –
pokladník

Členové předsednictva

prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.
prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA
prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
MUDr. Hana Cabrnocová
prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
prof. MUDr. Petr Goetz, CSc.
MUDr. Otto Herber
prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Revizní komise ČLS JEP

doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc. –
předsedkyně RK
prof. MUDr. Jan Hořejší, DrSc. –
místopředseda RK

Členové RK

MUDr. František Nerádlík
plk. prof. MUDr. Jan Österreicher, Ph.D.
PhDr. Anna Arnoldová

Usnesení Sjezdu delegátů České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Sjezd delegátů České lékařské společnosti J. E. Purkyně, konaný dne 31. ledna 2011 v Praze
Vyjadřuje poděkování odstoupajícímu předsednictvu a revizní komisi za jeho dosavadní práci.

Schvaluje

– zprávu o činnosti předsednictva ČLS JEP za období od minulého sjezdu (2007–2010) přednesenou prof. MUDr. J. Blažošem, DrSc.
– zprávu o činnosti revizní komise přednesenou předsedkyní revizní komise doc. MUDr. V. Marešovou, CSc.
– zprávu o hospodaření ČLS JEP přednesenou pokladníkem prof. MUDr. J. Švihovcem, DrSc.

Bere na vědomí

– informaci prof. MUDr. V. Paličky, CSc., Dr.h.c. o proběhlých jednáních se zástupci MZ ČR, LOK a ČLK v posledních dnech na téma akce „Děkujeme, odcházíme“

Podporuje

– stanovisko předsednictva ČLS JEP k akci „Děkujeme, odcházíme“ ze dne 14. prosince 2010 (viz příloha usnesení č. 1)

Zvolil

– Předsednictvo a Revizní komisi ČLS JEP

Ukládá

– novému předsednictvu navrhnout pracovní skupinu k přípravě novely stanov ČLS JEP ve variantách umožňujících zachování individuálního členství, případně zavedení členství kolektivní jednotlivých odborných společností, a vyřešení problému přidruženého členství. Tento návrh novely stanov do jednoho roku předložit mimořádnému sjezdu ČLS JEP.

– předsednictvu dále pokračovat v jednání s MZ ČR o specializačním vzdělávání;
– posílit roli ČLS JEP v jednání s MZ ČR a dalšími subjekty na téma související s tvorbou a definicí úhradových a léčebných standardů zdravotní péče;

– v rámci kontinuálního vzdělávání se podílet na tvorbě jednotného systému ohodnocení vzdělávacích akcí a centrální evidenci celoživotního vzdělávání;

– novému předsednictvu, aby přijímalo podněty z organizačních složek ČLS JEP týkajících se problémů ve zdravotnictví a aby tyto podněty předávalo ministru zdravotnictví, případně jiným relevantním organizacím, s žádostí o řešení;

– průběžně informovat organizační složky ČLS JEP o jednáních v těchto uvedených bodech.

Členové návrhové komise:
prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.,
MUDr. Hana Cabrnocová,
MUDr. Otto Herber

**Strouhal E, Vachala B,
Vymazalová H.**
**LÉKAŘSTVÍ STARÝCH
EGYPTANŮ I
STAROEGYPTSKÁ
CHIRURGIE.
PÉČE O ŽENU A DÍTĚ**

*Praha: Academia 2010, 240 s. (váz.).
ISBN 978-80-200-1865-6.*

Kniha Lékařství starých Egyptanů I právě vyšla a představuje první díl připravovaného třídílného kompendia Lékařství starých Egyptanů I.–III.

V 1. díle knihy je pozornost autorů zaměřena především ke staroegyptské chirurgii a péči o matku a dítě. Autoři na základě doložených historických poznatků seznamují čtenáře s lékařstvím starého Egypta, jehož počátky sahají až do 3. tisíciletí př. Kr.

První a druhá kapitola knihy poukazuje na rozvoj vědy a lékařství v Egyptě již během Staré říše, o němž se s velkým uznáním vyjadřoval Homér nebo Hérodot, který obdivoval vysoký stupeň specializace egyptských lékařů.

Mezi nejdůležitější prameny poznání patří zejména lékařské texty, které díky přímému překladu ze staroegyptských originálů do češtiny a odbornému výkladu autorů poskytují nesmírně překvapující a podrobné informace o úrovni a metodách staroegyptských lékařů. Lékaři, kteří byli tvůrci i čtenáři papyru, patřili ke vzdělané vrstvě egyptské společnosti. Lékařské svitky psané hieratickým písmem zachycují nejrozmanitější lékařské případy, přičemž texty sloužily jako návod pro rozhodování lékařů v praxi, byly však také ochranou lékaře v případě neúspěšné léčby a plnily úkol i při výuce mladých adeptů medicíny.

K lékařským textům, pojednávajícím o staroegyptské chirurgii (kapitola 3), náleží Papyrus Smithův, který prezentuje 48 případů, dokumentujících zejména úrazy, postihující měkké tkáně i skelet při otevřených či uzavřených poraněních. Je až s podivem, že většina textů nepostrádá diagnostickou rozvahu s odhadnutím prognózy poranění, podle níž bylo rozhodováno o přístupu k léčbě. Některé způsoby léčení již odpovídají zásadám současné medicíny (např. ošetření při vymknutí dolní čelisti, adaptace okrajů rány stehem), jen v ojedinělých případech se lékařská činnost ještě orientuje na „zařikávání“. Význam zřejmě měly i přísady používané pro chirurgickou léčbu, ať již původu nerostného (např. kamenec), nebo rostlinného (např. vrba, semena máku),

či živočišného (např. čerstvé syrové maso k podpoře srážlivosti krve nebo med pro své protizánětlivé a osmotické účinky).

Papyrus Ebersův pojednává o 16 případech chirurgického řešení při onemocnění nádory, cystami, záněty, kýlou, ascitem a hematomy, kdy byla obvykle doporučována léčba nožem nebo žhavou tyčinkou (kauterizací).

Za velmi cenný lze považovat výklad autorů knihy týkající se diagnostického postupu a léčby dle Smithových i Ebersových textů z pohledu současné moderní chirurgie i s upozorněním na některé nepřesnosti z hlediska anatomie a současných medicínských poznatků. Zajímavé jsou údaje o přípravě a studiu budoucích lékařů na výkon povolání v té době, stejně jako popis některých chirurgických nástrojů, užívaných egyptskými lékaři.

Autoři také dokládají chirurgické operační zákroky na archeologických nálezích, např. stavy po amputacích části končetin, stavy po trepanaci lebky.

Čtvrtá kapitola je věnována péči o ženu a dítě ve starověkém Egyptě, se zaměřením na oblast gynekologie, porodnictví a dětského lékařství. Uváděné lékařské texty svědčí o užívaných prostředcích a postupech při léčení různých onemocnění, ošetřování během těhotenství, při porodu i po něm, nejednou s prosbou nadpozemských sil o pomoc.

Celkový počet 164 citovaných případů vychází z lékařských textů na papyrech z Káhúnu, Ramesseum III, IV, Smith, Ebers, Berlín 3038, Carlsberg VIII, Londýn BM 10059 a Berlín 3027.

Texty jsou věnovány gynekologickým onemocněním ženy, posouzení plodnosti ženy, léčbě menstruačních potíží, antikoncepci, těhotenství, těhotenskému testu, určování pohlaví dítěte v lůně matky, porodu, péči o matku po porodu. Texty obsahují také návody k léčbě při onemocnění močového ústrojí dětí nebo při jejich usedavém pláči. Kromě receptů na léčení obtíží je řada doporučení založena na magii.

Ve srovnání s chirurgickou praxí byly při léčení žen a dětí v širší míře doporučovány přísady léčivých prostředků z kuchyně (např. pivo, víno, kvasnice, med), ale též nerostného, rostlinného nebo i živočišného původu. K magickým úkonům pak sloužily i amulety, sošky z hlíny, vosku aj.

V Knize pro matku a dítě (Papyrus Berlin 3027) jsou poskytnuty návody k zařikávání pro ochranu a odvrácení četných neduhů, postihujících matku a dítě.

V kapitole 4.4 Lékařství a ženy podávají autoři přehledný a zasvěcený

výklad k úrovni lékařské péče o ženy ve starověkém Egyptě, kde zřejmě chirurgie nebyla jednou z oblastí činnosti praktických lékařů, kteří byli povoláváni jen v případě komplikovaných porodů.

Chirurgická léčba – na rozdíl od úrazů – se v případech onemocnění ženy neuplatňuje a mnohé z projevů bolesti v různých oblastech těla ženy byly mylně považovány za potíže související s dělohou.

Dále texty zmiňují postupy související s podporou nebo zabráněním početí, řada návodů je věnována testům plodnosti, těhotenství a určení pohlaví dítěte. Četná doporučení směřují k zabránění krvácení během těhotenství i zařikáváním.

Na základě lékařských textů a historických údajů seznamují autoři se zvyklostmi při porodu ve starověkém Egyptě i s ošetřením rodičky a dítěte po porodu. Jsou zmíněny četné zdravotní komplikace, ohrožující život rodičky, mj. v souvislosti s riziky infekce při nedostatečné hygieně.

Také péče o narozené děti (uvedená v kapitole 4.5) měla nesmírný význam, zejména vzhledem k vysoké kojenecké úmrtnosti. K předpovědi přežití dítěte sloužily testy životaschopnosti novorozence. Velká pozornost byla věnována kojení dítěte, které mohlo trvat i 3 roky a díky získávaným mateřským protilátkám zvyšovalo odolnost dítěte. Děti byly zejména v kojeneckém a batolecím věku ohroženy zejména nemocemi trávicího traktu, parazitárními chorobami a infekcemi dětského věku. Vedle poznatků získaných empirií měla při prevenci a léčbě onemocnění dětí zřejmě značný psychologický význam také magická zařikávání.

Čtenářům se dostává do ruky kniha, která – díky historicky podloženým informacím z lékařských textů na zachovaných svitcích papyru a zásluhou průvodního slova autorů i bohaté obrazové dokumentace – poskytne věrohodný pohled do starověkého Egypta, úrovně jeho tehdejšího lékařství v oblasti úrazové chirurgie a péče o ženu a dítě.

Kniha osloví nejen lékaře a zájemce o historii medicíny, ale i nezásvěcené čtenáře, které přitahuje alespoň na chvíli se vžít do tisíce let vzdálené minulosti jedné z nejvyspělejších zemí světa té doby.

*doc. MUDr. Přemysl Klír, CSc.
Subkatedra soudního lékařství IPVZ,
FN Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8*

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 ČLS 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/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 objednávku neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtuta.

Na stejné [www stránce](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc) (adresa [adresa http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_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 *Cas 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 redaktora (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, nepožadují 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 původním dopisu při zaslání 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 právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.**

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace 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 kardiolo-

chirurgy) 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?no-de=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 ©). Vyzádejte 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. **Zásadně neuvádějte na ilustrujícím materiálu jména nebo iniciály nemocných nebo nemocniční či protokolová čísla.** U pokusů na zvířatech uveďte, zda byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální používání zvířat, nebo přiložte čestné prohlášení o souhlasu místní etické komise.

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil. Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují. Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

PRÁVO K UVEŘEJNĚNÝM PŘÍSPĚVKŮM

Česká lékařská společnost má k uveřejněným příspěvkům výlučné nakladatelské právo. Za informování autorů v tomto smyslu zodpovídá vedoucí redaktor.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

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

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

Souhrn: česky a 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: česky a anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

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

Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti. Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

Vlastní text – metody – výsledky – diskuze – seznam použitých 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 redakci přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlém recenzním řízení a 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 posílání 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.

1. 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 1967 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři badatelé na poli fyziologie zraku – finsko-švédský neurofyziolog Ragnar Arthur Granit, americký biofyzik Haldan Keffer Hartline a americký biolog George Wald.

HALDAN KEFFER HARTLINE

(1903–1983)

Chlapec pokřtěný jako Haldan Keffer Hartline (pro přátele zkrátka Keffer) se narodil 22. prosince 1903 v Bloomsburgu, univerzitním městečku na řece Susquehanna v americké Pensylvánii. V rodišti vychodil státní normální školu, působiště obou rodičů, kteří v synovi svorně pěstovali lásku k přírodě, přestože přírodopis učil jen otec, pensylvánský Němec Daniel Schollenberger Hartline. Hluboký vztah k přírodě měla však i matka Harriet Franklin rozená Kefferová, dcera houslisty, sama houslistka ve školním orchestru a učitelka angličtiny.

Hned po skončení studií v Bloomsburgu v létě 1920 věnoval mladík 6 týdnů kurzu srovnávací anatomie v mořské laboratoři v Cold Spring Harboru na Long Islandu. Na podzim pak začal studovat biologii na Lafayetteově koleji v pensylvánském Eastonu, kde ho profesor biologie Beverly Waugh Kunkel, autor klasické monografie o bermudských různonožcích, vedl k výzkumné práci. V badatelské prvotině o fototropických odpovědích suchozemských stejnonožců byl Hartlineovi vzorem newyorský biolog Jacques Loeb se svým kvantitativním studiem tropismu. V létě 1923 mu Keffer v Laboratoři mořské biologie ve Woods Hole ukázal své výsledky a Loeb ho povzbudil k jejich publikaci (Influences of Light of Very Low Intensity on Phototropic Reactions of Animals. *J Gen Physiol* 1923; 6: 137–152).

Po dosažení bakalareátu přírodních věd téhož roku odešel Hartline do Baltimoru studovat medicínu na Univerzitě Johnse Hopkinse, kde se přitom pod vlivem fyziologů Eli Kennerlyho Marshalla a především Charlese Davida Snydera věnoval výzkumu elektrofyzologie sítnice. Snyder ho naučil vyměňovat prasklou strunu galvanometru, než mu jej svěřil k užívání, a Keffer pak v průkopnické práci **snímal sítnicový akční potenciál** u rozličných živočichů včetně člověka a taktó **přispěl ke zrodu moderní elektroretinografie** (The Electrical Response to Illumination of the Eye in Intact Animals, Including the Human Subject; and in Decerebrate Preparations. *Am J Physiol* 1925; 73: 600–612).

Když v roce 1927 získal doktorát lékařství, zvolil si dráhu badatele. Dvouletého stipendia Národní rady pro výzkum užil na Hopkinsově univerzitě k pokračování v pokusech (A Quantitative and Descriptive Study of the Elec-

tric Response to Illumination of the Arthropod Eye. *Am J Physiol* 1928; 83: 466–483). Podnícen úspěchem Edgara D. Adriana a Rachel Matthewsové, kteří v roce 1927 zaznamenali elektrickou aktivitu ve zrakovém nervu úhoře, experimentoval nyní také s novým pokusným živočichem – ostrorepem americkým (*Limulus polyphemus*), mořským členovcem s dlouhým zrakovým nervem a velkými fotoreceptory v postranním složeném oku (The Dark Adaptation of the Eye of *Limulus*, as Manifested by Its Electric Response to Illumination. *J Gen Physiol* 1930; 13: 379–389). Chtěl se však především zdokonalit v matematice a fyzice, takže stipendium nadace Pensylvánské univerzity ve Filadelfii pro studium fyziky, kterou právě založil konstruktér gramofonu Eldridge Reeves Johnson, věnoval na roční pobyt u Wenera Heisenberga v Lipsku a u Arnolda Sommerfelda v Mnichově. Ukázalo se ale, že na tamní náročnou výuku jeho teoretická výbava nestačí, a Hartline se v roce 1931 vrátil do Ameriky v porážkové náladě.

Ve Filadelfii však na něho čekal ředitel Johnsonovy nadace Detlev Wulf Bronk, sám také biofyzik a průkopník studia vedení vzruchů v nervovém vlákne, který rozpoznal Kefferovy mimořádné vlohy k uplatňování fyzikálních technik v biologickém výzkumu a nabídl mu místo v Ústavu lékařské fyziky Pensylvánské univerzity. Keffer nabídku přijal a vrátil se ke studiu ostrorepa. S psychofyziologem Clarendem Henrym Grahamem využil Adrianovy a Bronkovy rozvláknovací techniky a pomocí zevních elektrod **zaznamenal elektrickou aktivitu v jednotlivém vlákně zrakového nervu** (Nerve Impulses from Single Receptors in the Eye. *J Cell Comp Physiol* 1932; 1: 277–295; s Grahamem). Později **prokázal, že informace vedená vláknem zrakového nervu je kódována v sérii oddělených vzruchů, které se změnami intenzity světla mění frekvenci** spíše než amplitudu (Intensity and Duration in the Excitation of Single Photoreceptor Units. *J Cell Comp Physiol* 1934; 5: 229–247). Potom určoval spektrální citlivost fotoreceptorů ostrorepa: dráždil smyslové buňky viditelným světlem různých vlnových délek, vyvolané vzruchy oscilograficky snímal na vlákně zrakového nervu a **zjistil, že jednotlivá smyslová buňka ostrorepa vnímá rozdíly v jasu, nikoli ve vlnové délce, je však na určité oblasti barevného spektra diferenciatně citlivá**. Objevil tak periferní mechanismus barevného vidění (The Response of Single Visual Sense Cells to Lights of Different Wave Lengths. *J Gen Physiol* 1935; 18: 917–931; s Grahamem).

Dne 11. dubna 1936 se oženil s inženýrkou srovnávací psychologie v Bryn Mawr College Mary Elizabeth Krausovou, o 6 let mladší dcerou pro-

fesora chemie na Brown University Charlese Augusta Krause. Beth pak ve tříletých odstupech přivedla na svět tři budoucí vědce: neurobiolog Daniel Keffer se narodil v roce 1939, biofyzik Peter Haldan 1942, fyzik Frederick Flanders 1945.

Další výzkum rozšířil Hartline na obratlovce (The Response of Single Optic Nerve Fibers of the Vertebrate Eye to Illumination of the Retina. *Am J Physiol* 1938; 121: 400–415) a u žab zjistil šíření vzruchu jedním a týmž vláknem zrakového nervu po osvětlení kteréhokoliv místa v určitém okruhu sítnice, z jehož fotoreceptorů se nervové dráhy sbíhají do tohoto vlákna. Takto **objevil receptivní pole vlákna zrakového nervu**. Nadto objevil, že některá pole reagují plynulou tvorbou vzruchů po dobu osvětlení, jiná jen v okamžiku zapnutí nebo vypnutí světla, některá dokonce jen v okamžiku vypnutí. Vlákna zrakového nervu tak současně vedou informace o různých poměrech světla a stínu na jednotlivých fotoreceptorech (The Receptive Fields of Optic Nerve Fibers. *Am J Physiol* 1940; 130: 690–699).

U ostrorepa tehdy Hartline zjistil, že dráždění jedné stavebně-funkční jednotky oka – omatidia – působí zároveň úbytek dráždivé aktivity v sousedních omatidiích, zveřejnění objevu však dlouho odkládal. Mezitím – po 9 letech práce v Ústavu lékařské fyziky – následoval v roce 1940 Bronka do Lékařské koleje Cornellovy univerzity v New Yorku, kde přijal mimořádnou profesuru fyziologie. Pro oba přátele tam však nebylo dost akademické ani vědecké svobody, takže už za rok se spolu vrátili do Filadelfie. V následujících letech Hartline pokračoval v dosavadním výzkumu, aniž o sobě dával vědět. Konečně zveřejnil měření adaptace jednotlivých fotoreceptorů ostrorepa na světlo a tmu (Light and Dark Adaptation of Single Photoreceptor Elements in the Eye of *Limulus*. *J Cell Comp Physiol* 1947; 30: 225–254; s McDonalodem) a pak teprve, po 10 letech odkladů, publikoval studii založenou na zjištění úbytku dráždivé aktivity v okolí drážděného okruhu sítnice ostrorepa. Pochopil, že silně osvětlené omatidium tlumí vzruchy ze svých slaběji osvětlených bezprostředních sousedů, takže nesou k mozku klamnou informaci o větším než skutečném rozdílu v osvětlení. Pochopil, že tento nálezný objasňuje poznatky Jana Evangelisty Purkyně i rodáka z Tuřan u Brna Ernsta Macha o simultánním kontrastu. Hartline tak **objevil postranní útlum v sítnici jako prostředek ke zvýšení kontrastu a zostření vidění** (Inhibition of Activity of Visual Receptors by Illuminating nearby Retinal Areas in the *Limulus* Eye. *Fed Proc* 1949; 8: 69).

V roce 1949 přijal Detlev Bronk úřad prezidenta Univerzity Johnse Hopkinse s podmínkou zřízení ústavu biofyziky, načež prvním profesorem oboru a před-

nostou nové laboratoře jmenoval Keffer. Ten koupil u Hydes nedaleko Baltimoru dům a dal mu jméno Turtlewood. V roce 1950 přišel psycholog z Brownu Floyd Ratliff, následovník Ernsta Macha ve výzkumu psychofyziologické podstaty subjektivních zrakových vjemů, do laboratoře na roční stipendium a Keffer už neopustil. S postgraduálním studentem biofyziky Edwardem Fordem MacNicholem a neurofyziologem z Bethesdy Henrym G. Wagnerem navázal Hartline na své předválečné pokusy, kdy zevními elektrodami snímal místní akční proudy v omatidiích ostrorepa, teprve nyní však díky mikropipetovým elektrodám poprvé **zaznamenal nitrobuňčné generátorové potenciály** sítnicových neuronů – elektrické potenciály účinkující jako generátory vzruchů šířených nervovými vlákny. Zjistil, že frekvence vzruchů ve zrakovém nervu je přímo úměrná amplitudě generátorového potenciálu a ta kolísá s intenzitou světla, že tedy amplitudově modulovaný signál v sítnici je přeměňován v signál kmitočově modulovaný, vhodnější pro přenos na dlouhou vzdálenost z oka do mozku (The Peripheral Origin of Nervous Activity in the Visual System. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1952; 17: 125–141; s Wagnerem a MacNicholem).

V roce 1953 se Bronk stal prezidentem Rockefellerova ústavu pro lékařský výzkum v New Yorku a Keffer jmenoval profesorem neurofyziologie a přednostou tamní biofyzikální laboratoře. Hartline vzal s sebou Ratliffa, rodinu však nestěhoval a vracel se k ní o delších víkendech a svátcích do Turtlewoodu, na léto pak do letního sídla Krausových na břehu Frenchman Bay ve státě Maine. Zaměřil se na kvantitativní studium útlumových interakcí v oku ostrorepa. S Ratliffem **vypracoval matematický model integračního působení nervové sítě při součinnosti fotoreceptorových jednotek**, založený na přímých elektrofyziologických měřeních a jimi testovatelný – tzv. **Hartline-Ratliffovy rovnice** (Spatial Summation of Inhibitory Influences in the Eye of *Limulus*. Science 1954; 120: 781; s Ratliffem), vyobrazil uspořádání sítě (Inhibition in the Eye of *Limulus*. J Gen Physiol 1956; 39: 651–673; s Wagnerem a Ratliffem) a představil ji jako zprostředkovatele vzájemného působení (Inhibitory Interaction of Receptor Units in the Eye of

Limulus. J Gen Physiol 1957; 40: 357–376; s Ratliffem). V roce 1962 **zavedl do neurofyziologického výzkumu počítač**, když k analýze dat použil první komputer v Rockefellerově ústavu – Control Data Corporation 160-A. Se spolupracovníky potom Keffer, po přeměně Rockefellerova ústavu v Rockefellerovu univerzitu jmenovaný v roce 1965 jejím profesorem, prokázal přilehavost pojetí oka ostrorepa jako soustavy lineárních měničů (Enhancement of Flicker by Lateral Inhibition. Science 1967; 158: 392–393; s Ratliffem, Knightem a Toyodou).

V roce 1967 byl „za své **objevy týkající se primárních fyziologických a chemických pochodů vidění v oku**“ odměněn Nobelovou cenou za fyziologii nebo lékařství spolu s finským Švédem Ragnarem Arthurem Granitem, který prokázal význam útlumu v integračním působení sítnice a objevil trojí druh čípků s rozdílnou spektrální citlivostí, a s Američanem Georgem Waldem, který z oka ostrorepa extrahoval fotopigment, biochemicky jej určil a přímými metodami potvrdil platnost výsledků Kefferových spektrálních měření. Na slavnosti ve Stockholmu 10. prosince 1967 představil laureáty člen Nobelova výboru profesor Carl Gustaf Bernhard. Zdůraznil osobní přínos každého z trojice vzájemně nezávislých badatelů a připomněl „*lehce rozvratný, ale krajně plodný zmatek*“ Hartlineovy laboratoře i jeho práci vynikající „*elegancí rozvrhu, odborností zpracování a jasností pojednání*“ v „*příkladně omezeném počtu publikací, z nichž každá je úhelným kamenem fyziologie smyslu*“. Nobelovskou přednášku (Visual Receptors and Retinal Interaction. In: Les Prix Nobel en 1967. Stockholm: The Nobel Foundation 1969; 242–259; též Science 1969; 164: 270–278) měl Keffer ve Stockholmu 12. prosince 1967.

Vysoká pocta za příspěvek k výzkumu vidění přišla právě v době poklesu jeho přímé účasti na něm – ironií osudu pro zhoršování vlastního zraku při senilní makulární degeneraci. Stýskal si, že ztráta centrálního vidění je dost zlá sama o sobě, natož s předčasnou nálepkou senility v názvu choroby. Svě newyorské pracoviště však v následujících 7 letech opustil jen v roce 1972, kdy jako „George C. Eccles Professor“ pobyl na Utažské univerzitě v Salt Lake City, načež jako „Detlev W. Bronk Profes-

or“ setrval na Rockefellerově univerzitě do svého odchodu na odpočinek o dva roky později.

Drobný a zdánlivě křehký Keffer byl náruživý jachtař, horolezec i letec. Po sedmdesátce, kdy už trpěl ischemií myokardu, rozhodl se sjet konečně na raftu peřeje Velkého Kañonu a se svou Beth je přes domluvy kardiologa zdolal. S přicházející osmdesátkou se záchvaty stenokardie množily a po jednom z nich Hartline ze 17. na 18. března 1983 ve Fallstonské všeobecné nemocnici nedaleko Turtlewoodu zemřel. Pohřben byl v rodném Bloomsburgu. Na Kefferovo přání věnovala Rockefellerova univerzita jeho památce místo tryzny koncert Stuttgartského komorního orchestru.

LITERATURA

1. **Barlow RJ.** From String Galvanometer to Computer: Haldan Keffer Hartline (1903–1983). Trends Neurosci 1986; 9: 552–555.
2. **Crescitelli F.** The 1967 Nobel Prizes for Physiology or Medicine. Vision Res 1968; 8(4): 333–337.
3. **Dowling JE, Ratliff F.** Nobel Prize: 3 Named for Medicine, Physiology Award (George Wald, Ragnar Granit and Haldan Keffer Hartline). Science 1967; 158(3800): 468–473.
4. **Granit R, Ratliff F.** Haldan Keffer Hartline. 22 December 1903–18 March 1983. Biogr Mems Fell R Soc 1985; 31: 262–292.
5. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 989–996.
6. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 2: 870–871.
7. **Ratliff F.** Haldan Keffer Hartline (December 22, 1903 – March 18, 1983): A Biographical Memoir. Biogr Mems Natl Acad Sci USA 1990; 59: 196–213.
8. **Ratliff F.** Haldan Keffer Hartline (1903–1983). In: Year Book 1984. Philadelphia: American Philosophical Society 1984; 111–120.
9. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 328–329.
10. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 415–417.

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