

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 151
2012, č. 11, s. 505-556
CLC EAL 151 (11)
505-536 (2012)

INDEXED IN:
Scopus
MEDLINE/Index Medicus
INIS Atomindex
EBSCO – Medline Complete
CHEMICAL ABSTRACTS
Excerptováno v Bibliographia
Medica Českoslovac,

ROČNÍK 151/2012, č. 11

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 patologickej fyziológie 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.
RECETOX, Přírodovědecká fakulta MU
Kamenice 126/3, 625 00 Brno

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

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

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

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

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

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

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

prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Aktuální téma

Drábek J, Brdička R. Principy pro zacházení s lidským genetickým materiálem a genotypizační informací 507

Přehledové články

Ambrožová H, Marejková M. Enterohemoragické kmeny *Escherichia coli* – nebezpečné novější patogeny 514
Rovenská E, Rovenský J. K struktuře a funkci lymfatických kapilár v synoviálním klbe 520
Vaňousová D, Zákoucká H, Marvan J, Jilich D, Vojáčková N, Hercogová J, Machala L. Lymphogranuloma venereum 523

Kazuistiky

Jirásková N, Studnička J, Rozsival P. Papiledém a ischemický edém terče optiku 527
Tesfaye H, Lukášková J, Hořínková J. Sudden renal function deterioration in an elderly patient on vancomycin therapy for endocarditis 531

Speciální sdělení

Kinkorová J. Biomedicínský výzkum se třetími zeměmi v 7. rámcovém programu EU na léta 2007–2013 535

Dějiny lékařství

Hlaváčková L. Výročí Josefa Thomayera – 85 let od smrti, 160 let od narození 543

Sjezdy

Nevoralová Z. Krajský dermatovenerologický seminář (Rytířsko u Jihlavy, 11. září 2012) 548
Šimová E. Etické, duchovní, právní a sociální aspekty paliativní medicíny (Rajhrad, 13. a 14. září 2011) 549
Hladík M. Pediatrický den (Ostrava, 22. září 2012) 549
Ehler E. 35. den průmyslové neurologie (Praha, 10. října 2012) 550

Zprávy 542, 551

Osobní zprávy 552

Knihy 513

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých 553

Laureáti Nobelovy ceny

Čech P. George Emil Palade 555

CONTENTS

(No. 11 13th November 2012) Journal of Czech Physicians

Topic

Drábek J, Brdička R. Principles of dealing with human DNA and genotyping information 507

Review Article

Ambrožová H., Marejková M. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* – dangerous new pathogens 514
Rovenská E, Rovenský J. Structure and function of lymphatic capillaries in synovial joint 520
Vaňousová D, Zákoucká H, Marvan J, Jilich D, Vojáčková N, Hercogová J, Machala L. Lymphogranuloma venereum 523

Case Report

Jirásková N, Studnička J, Rozsival P. Papilledema and ischemic edema of the optic nerve head 527
Tesfaye H, Lukášková J, Hořínková J. Sudden renal function deterioration in an elderly patient on vancomycin therapy for endocarditis 531

Special Articles

Kinkorová J. Research in biomedicine in collaboration with Third Country Nationals within the 7th framework programme for years 2007–2013 535

History of Medicine

Hlaváčková L. Anniversaries of Josef Thomayer – 85 years since the death, 160 years since the birth 543

Congresses

Nevoralová Z. Regional seminary on dermatovenerology (Rytířsko u Jihlavy, September 11, 2012) 548
Šimová E. Ethical, religious, legal and social aspects of the palliative medicine (Rajhrad, September 13 to 14, 2011) 549
Hladík M, Kuhn T. Paediatric day (Ostrava, September 22, 2012) 549
Ehler E. 35th Day of Industrial Neurology (Prague, October 10, 2012) 550

News 542, 551

Personal News 552

Books 513

Instruction to the Authors 554

Nobel Prize Laureates

Čech P. George Emil Palade 555

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2012

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/clc

Registrací a vložením svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu.
 Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819.

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 Pressgrosso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O.Box 183, Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel.: 004212444 588 16, 00421 244 458 821, fax: 00421 244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vychází: 12x ročně. **Předplatné:** na rok pro ČR je 1272,00 Kč, SR 59,40 €, jednotlivé číslo 106,00 Kč, SR 4,95 €.

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:

ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – J. Špalová, e-mail: spalova@cls.cz
Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP,
 tel./fax: 224 266 253, 224 266 252, 224 266 265, e-mail: ntsinerce@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 9. 11. 2012. Zasláné příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

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

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.
 Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Principy pro zacházení s lidským genetickým materiálem a genotypizační informací

¹Jiří Drábek, ²Radim Brdička

¹Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc
Československá společnost pro forenzní genetiku, Olomouc

²Oddělení molekulární genetiky ÚHK, Praha
Společnost lékařské genetiky ČLS JEP, Praha

SOUHRN

Potřeba souhrnně legislativně řešit problematiku získávání informací z lidské DNA zatím není plně vyslyšena. Nastavení průhledných a jednoznačných pravidel však není jednoduchým úkolem. V tomto článku jsme se pokusili sumarizovat základní principy, na které by mělo být pamatováno při legislativních krocích ohledně zacházení s lidským genetickým materiálem a informací v něm obsaženou. Volili jsme procesní přístup začínající získáním vzorku, pokračující DNA izolací, genotypizací a končící archivováním a databázováním s vyhledávací funkcí. Zvolili jsme kategorizaci genetických testů na zdravotní, individualizační, genealogické, výzkumné a fenotypově charakterizující.

Klíčová slova: genotypizace, spolehlivost genetického testování, lidská práva, zákon o DNA testování.

SUMMARY

Drábek J, Brdička R. Principles of dealing with human DNA and genotyping information

Subject of human DNA analysis is so far unsatisfactorily dealt within the Czech legislature. Unfortunately, it is not that easy to set up transparent and unambiguous rules comprehensively covering the whole subject. In this paper, basic principles of dealing with DNA are covered using the process view (sampling, DNA extraction, genotyping, archiving, and data mining), thus unifying medicinal, individualizing, genealogical, explorative, and phenotyping points of view. DNA law should consist of requirements for procedural steps of handling DNA and its analysis, for persons (both natural and legal), and for laboratories testing DNA. At the same time, processes to control the law-abiding and risk minimizing should be set up. The well prepared DNA law would allow to fulfil a potential of DNA analysis: to help substantially the healthcare, the judiciary, and other users of genotyping results. In the best scenario, quality of genotyping results and public confidence in genetic testing will be raised, risk of misuse minimized, human rights well balanced, market purged, and genotyping service rationalized. We believe that it is a worthwhile task.

Key words: genotyping information, confidence in genetic testing, human rights, DNA law.

Dr.

Čas. Lék. čes. 2012; 151: 507–513

Dlouhodobě je odbornými společnostmi (SLG ČLS JEP, ČSSFG) a jednotlivými genetiky (1), ale také občanskými iniciativami (Iuridicum Remedium) a Radou vlády pocítována a vyjadřována potřeba souhrnně řešit problematiku získávání informací z lidské DNA.

Přestože jsou v poslední době podniknuty některé důležité legislativní kroky v tomto směru (Zákon o speciálních zdravotních službách, revize Zákona o znalcích a tlumočnících), není možné je považovat za konečné řešení této komplexní problematiky (obr. 1).

Vzhledem k roztržitosti pohledů jednotlivých zájmových skupin a bouřlivému technologickému vývoji není nastavení průhledných a jednoznačných pravidel jednoduchým úkolem.

Dokonce ani z celosvětového hlediska není jednoznačný legislativní vzor, který by bylo možné převzít jako celek a jen

upravit pro české podmínky. Dílčí vzory by byly: USA mají zákon proti genetické diskriminaci v zaměstnání a pojišťovnictví (The Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008, Pub.L. 110–233, 122 Stat. 881, enacted May 21, 2008, GINA); pro rozdíly ve vymezení reprodukční genetiky mezinárodně může sloužit následující odkaz: [http://www.dnapolicy.org/policy.international.php?categories\)=4&action=search&go=Go](http://www.dnapolicy.org/policy.international.php?categories)=4&action=search&go=Go).

V tomto článku jsme se pokusili sumarizovat základní principy, na které by mělo být pamatováno při legislativních krocích ohledně zacházení s lidským genetickým materiálem a informací v něm obsaženou.

Pro strukturu článku jsme zvolili procesní pohled od získání vzorku po vytěžování informací v databázích (obr. 2) s tím, že ke každému kroku rozepisujeme, kdo jej provádí a za jakým účelem.

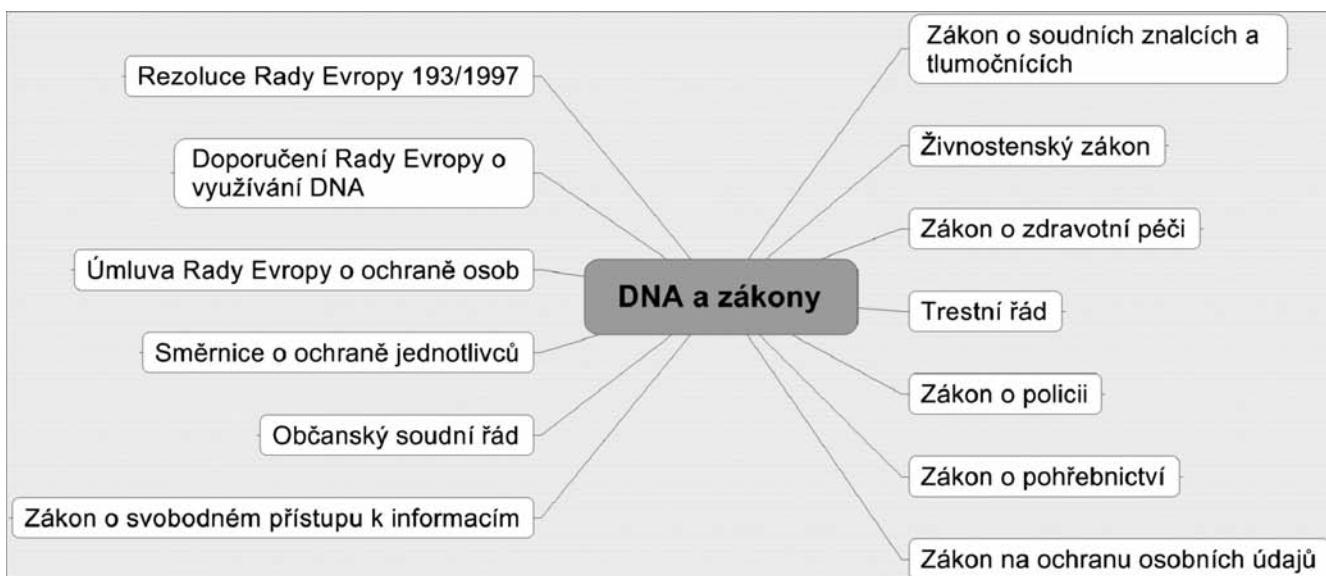
ADRESA PRO KORESPONDENCI

doc. Mgr. Jiří Drábek, PhD.
Ústav molekulární a translační medicíny LF UP
Hněvotínská 5, 775 15 Olomouc
e-mail: jiri_drabek@seznam.cz

PROČ SE DNA ANALÝZA PROVÁDÍ

Začneme však primárním důvodem, proč se DNA analýza provádí (obr. 3). Tento důvod může být:

1. **zdravotní** – (prenatálně) diagnostický, prediktivní směrem ke stanovení pravděpodobnosti vzniku onemocnění, prav-



Obr. 1. Zákony týkající se DNA oblasti v České republice

- děpodobnosti odpovědi na léčivo nebo prognózy vývoje nemoci;
2. **individualizační** – pro ztotožnění stopy z místa zločinu nebo neštěstí a srovnávacího vzorku nebo vzorku zavedeného v kriminalistické databázi nebo pro ztotožnění osoby za jiným účelem, pro zjištění příbuznosti osob;
 3. **genealogický** – pro sledování příbuznosti po meči nebo po přeslici přes více generací až k biogeografickému původu;
 4. **výzkumný** – pro zkoumání člověka v rámci evoluce a historie civilizace, pro rozvoj dalších zdravotních a individualizačních testů;
 5. **fenotypově charakterizující** – predikující například barvu očí, barvu kůže, barvu vlasů nebo jiné vnější znaky vzezření člověka.

DNA analýza plní tyto rozdílné účely s rozdílnou mírou úspěšnosti. Tato míra úspěšnosti je dána omezeními vyplývajícími z biologické podstaty člověka a z nedokonalosti genotypizační technologie.

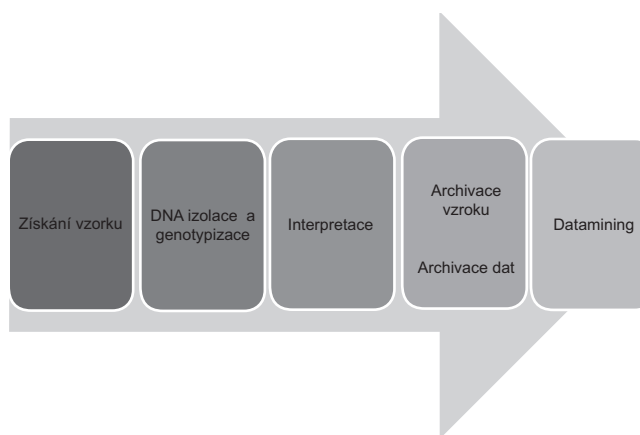
DNA analýza dosahuje rozdílné úspěšnosti při naplnění svého účelu (zdravotního, individualizačního, genealogického, výzkumného a fenotypově charakterizujícího). Těsnost souvislosti mezi genotypem a jeho vyjádřením se liší u jednotlivých znaků (2). U laického hodnocení dědičné podstaty většiny znaků často hrozí naivní genetický determinismus.

Ukažme si extrémy na jednotlivých příkladech, nejdříve na zdravotním příkladu:

- Zatímco zjištění trizomie 21. chromozomu je diagnostické pro Downův syndrom, u nemendelistických znaků (podmíněných více interagujícími geny, vlivem prostředí a epigenetickými vlivy) je zjištění nějakého konkrétního polymorfismu asociovaného s nemocí jen faktorem zvyšující relativní riziko tohoto onemocnění. Někdy se toto relativní riziko liší od neutrální hodnoty jedna jen nepatrně, přestože asociace je statisticky signifikantní.
- Na individualizačním příkladu: Zatímco úplný DNA profil

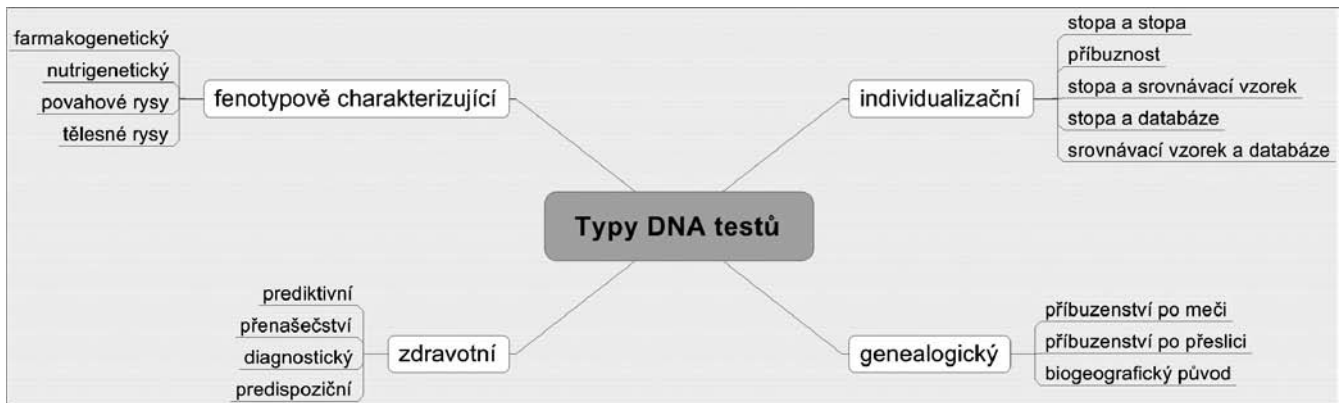
patnácti mikrosatelitů získaný ze stopy z místa činu ztotožněný s úplným profilem získaným z bukalního stěru podezřelého může plně dostačovat k prokázání přítomnosti podezřelého na místě činu, směsný profil z místa činu srovnávaný s neúplným profilem z jiného místa činu nemusí prokazovat přítomnost stejné osoby na obou místech činu. Zároveň úplný DNA profil neřekne vůbec nic o viditelných fenotypových charakteristikách člověka a o jeho dědičných nemocech – forenzní mikrosatelitové markery byly vybírány s ohledem na nepřítomnost takových asociací. Důkazní schopnost základních forenzních mikrosatelitů pro určení etnika osoby je nízká.¹ Pro úplnost dodejme, že mimo komerčně dodávané typizační soupřavy a mimo sdílené policejní databáze existují mikrosatelity s dobrou diskriminační schopností pro některá etnika; např. alela 9 na lokusu D9S1120 je výhradně indiánská.

- Na fenotypově charakterizujícím příkladu: Zatímco krevní skupina je daná geneticky, u výšky člověka je výraznější podíl negenetických než genetických faktorů.
- Na příbuzenském případě: Zatímco vyšetření patnácti autozomálních mikrosatelitů dítěte a nařčeného, kdy alternativním otcem je neznámý nepříbuzný muž z populace,



Obr. 2. Procesní pohled na DNA analýzu

¹Výsledek DNA vyšetření se vyjadřuje ve formě věrohodnostního poměru, pravděpodobnost výsledku DNA typizace za předpokladu platnosti jedné hypotézy děleno pravděpodobnost výsledku DNA typizace za předpokladu platnosti druhé hypotézy. Zatímco využití forenzních mikrosatelitů pro forenzní účely může poskytnout věrohodnostní poměr v řádu 10^9 , využití forenzních mikrosatelitů pro určení etnika osoby může poskytnout věrohodnostní poměr v řádu jednotek. Zároveň rozdělení etnik je dáno společensky, kulturně a nábožensky, takže jejich rozlišení na základě genotypu je možné jen na hrubé úrovni (např. Křovák vs. Ind).



Obr. 3. Typy DNA testů

plně dostačuje k dosažení hladiny pravděpodobnosti „otcovství prakticky prokázáno“ i z velice nízké apriorní pravděpodobnosti otcovství, vyšetření dvaceti šesti mikrosatelitů na chromozomu Y nerozliší od sebe muže příbuzné po mužské linii. Nositel ypsilonového haplotypu, častého v Turecku, není nutně Turkem. Vždy navíc platí, že extrém na straně vysoké úspěšnosti je podmíněn správným provedením celé metody, tedy tak, že nedošlo k chybě, kontaminaci, záměně, dezinterpretaci.

Ať je DNA použita k jakémukoliv výše zmíněnému účelu, její biologická podstata a potenciál její analýzy zůstávají stejné. Pro změnu účelu odběru a provedení analýz biologického vzorku musí být stanovena pravidla.

ZÍSKÁNÍ VZORKU

Začneme tvrzením ze středoškolské genetiky, že každá lidská buňka v jednom těle nese stejnou genetickou informaci.²

Klasickým zdrojem DNA u vědomého dobrovolného odběru (stvrzeného informovaným souhlasem) biologického materiálu pro DNA analýzu bývala periferní krev odebraná do antikoagulancia (EDTA); dnes se již preferuje méně invazivní odběr stěrem buňkami sliznice nebo slin. K vědomému nedobrovolnému odběru biologického materiálu buňkami stěrem může dojít ze strany policie dle Zákona o policii. K nevědomému uvolňování biologického materiálu dochází základními životními projevy a běžnými činnostmi. Přirozenou cestou z těla odchází nebo se uvolňují tělní tekutiny, sekrety a exkrementy, buňky sliznice, kůže a kožních derivátů; nepřirozenou cestou z těla odchází kromě vyjmenovaných typů materiálu i částí vnitřních orgánů v důsledku nemoci, zranění nebo lékařského zákroku.

Pokud není odběr prováděn kvalifikovanou osobou přímo ze zdroje – z těla osoby –, nemusí být zaručena autentičnost vzorku, dostatečné množství vzorku, kvalita DNA a nepřítomnost cizorodé DNA.

DNA IZOLACE

DNA extrakcí (izolací) se rozumí pročištění biologického vzorku od bílkovin, cukrů, tuků, metabolitů, solí a RNA za použití (jednorázových) pomůcek, které nenesou lidskou DNA ani enzymy rozkládající DNA (DNázy). Zatímco DNA z buňkálního stěru může být vyizolována v řádu minut, DNA z kostí z archeologických vykopávek může být vyizolována v řádu týdnů. Při izolaci je, stejně jako u všech laboratorních kroků analýzy, důležité dodržování standardního operačního protokolu, který pokrývá zabezpečení výtěžku (DNA v dostatečné kvalitě a kvantitě), značení vzorků (aby se předešlo záměně), protikontaminační opatření (aby se DNA jedné osoby nesměsila v laboratoři s DNA jiné osoby nebo dokonce s amplifikovanou částí DNA jiné osoby).

GENOTYPIZACE

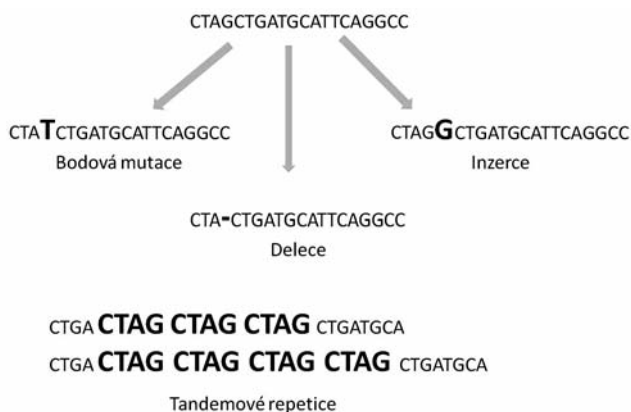
Velká část genetického materiálu je shodná mezi všemi jedinci druhu *Homo sapiens sapiens*. Smysl má testovat jen takové pozice na chromozomech, které jsou v lidské populaci variabilní, polymorfní (obr. 4). V případě polymorfismu sekvenci se jedná o záměnu jednoho nukleotidu za jiný (nebo více nukleotidů za jiné), v případě polymorfismu délkového se jedná o inserce, delece nebo přítomnost tandemové repetice (satelitní sekvence).³

Rozdílný účel testu určuje, která část lidského genomu bude testování podrobena. Volí se ta část genomu, která přináší pro daný účel nejvíce informace. O vhodnosti testu pro klinické účely referuje prediktivní hodnota pozitivního testu (počet správně pozitivních testů děleno počtem všech pozitivních testů) a dodržování principů ACCE (z anglického analytical validity, clinical validity, clinical utility, and ethical principles). Pokud genetik pátrá po biogeografickém původu, pak sekvenuje mitochondriální DNA a profiluje mikrosatelity na chromozomu Y. Pokud určuje otcovství nebo identifikuje osobu, zpravidla profiluje mikrosatelity na autosomech. Pokud určuje diagnózu genetického onemocnění, typizuje konkrétní gen, skupinu genů, případně celý genom. Pokud klinický genetik chce odhalit záměnu vzorku, nejlepším způsobem je použít forenzní mikrosatelity, na což by se mělo myslet při formulaci co nejširšího informovaného souhlasu.

Pro samotné genotypizování existuje myriáda metod od

²Toto obecné tvrzení má několik důležitých výjimek: V některých lidských buňkách se nenachází DNA (červené krvinky, krevní destičky), v některých lidských buňkách je množství DNA pod detekčním limitem metod (keratinocyty v konečcích vlasů), v některých lidských buňkách je jen polovina genetické informace (v buňkách pohlavních, ve spermii a vajíčku), v některých buňkách je část genetické informace pozměněna (somatická mutace), některé buňky s jinou genetickou výbavou mohou být přirozeně nebo nepřirozeně do lidského těla přidány (buňky plodu se dostanou do krevního oběhu matky a způsobí fetální mikrochimerismus, transplantovaný štěp kostní dřeně se uchytí v těle příjemce a způsobí posttransplantační chimerismus, transfuze nedeleukotizované krve může způsobit posttransfuzní chimerismus).

³Satelity rozdělujeme dle délky opakujícího se motivu na minisatelity (6–100 bp, Variable Number of Tandem Repeats, VNTR) a mikrosatelity (2–5 bp, Short Tandem Repeats, STR). Poměrně novou a početnou kategorií polymorfismů jsou varianty v počtu kopií delších sekvencí (Copy Number Variation, CNV).



Obr. 4. Typy polymorfismů v lidském genomu

Sangerova sekvenování přes fragmentační analýzu až k celogenomovému sekvenování (3). Stejná technologie se dá použít pro různé účely, například metoda k detekci polymorfismů určující barvu očí se dá použít k detekci polymorfismu určujícího, zda se pacientovi dá podávat konkrétní léčivo. Pro takový účel je však nutno vždy z celého genomu vymezit genotypizovanou část pomocí specifických reagenií (například pomocí primerů v polymerázové řetězové reakci).

Obecně platí, že pokud genetik dostane k analýze dostatečné množství biologického materiálu a má k tomu dostatečné přístrojové zázemí a specifické reagenie, může teoreticky z jakéhokoliv biologického materiálu získat (technikami celogenomového sekvenování) veškerou genetickou informaci o daném člověku. Musí být ovšem dostatečně proškolený, aby správně tuto informaci interpretoval, a musí být k takovému rozsahu vyšetření oprávněný.

INTERPRETACE

Podmínka odborné erudice je nejdůležitější právě pro fázi interpretace genetického vyšetření. Předchozí kroky se dají do velké míry automatizovat; u fáze interpretace jsou expertní systémy teprve v počátcích a úloha expertních znalostí genetiky je nezastupitelná. Sjednocujícím pohledem na všechny typy genetických vyšetření aplikovaných k rozdílným účelům je bayesiánský (bayesovský) přístup, který vyjadřuje výsledek genetického testu jediným číslem – věrohodnostním poměrem (je to podíl dvou pravděpodobností: pravděpodobnosti daného výsledku genotypizace za platnosti první hypotézy a pravděpodobnosti téhož výsledku genotypizace za platnosti druhé hypotézy; dvojice hypotéz mohou být dle účelu například: přítomnost nemoci vs. nepřítomnost nemoci, otcovství nařčeného vs. otcovství neznámého nepřibuzného muže, ztotožnění vzorku z místa činu se vzorkem srovnávacím vs. neztotožnění vzorku z místa činu se vzorkem srovnávacím, modré oči vs. hnědé oči a podobně).

Nesprávně provedená genotypizace (v jakémkoliv kroku od odběru vzorku po interpretaci) může vést k nesprávnému rozhodnutí ohledně zdraví a nemoci, viny a nevin, otcovství a neotcovství a dalších důležitých otázek. Garantem správnosti je přinejmenším erudovaný pracovník, účastníci se externích kontrol kvality nebo lépe prokázané dodržování norm (ISO17025 nebo ISO15189), které se odkazují na odborná doporučení.

ARCHIVACE A VYTĚŽOVÁNÍ INFORMACE

Zanalyzovaný vzorek je záhodno archivovat. Archivování má několik účelů: možnost retypizací odhalit případnou chybu, možnost doplnit další genetické vyšetření, možnost výzkumu. Stejně tak je záhodno archivovat výsledek genotypizace. V klinickém kontextu vede databázování ke snižování nákladů zdravotního systému na zbytečné retypizace stejného pacienta (užitečnost sdílení dat může dokumentovat například elektronický zdravotní záznam v kardiologii I4C-TripleC nebo elektronický zdravotní záznam v domácí péči o seniory K4Care), ve výzkumném kontextu (např. Human Variome Project a genově/lokusově specifické databáze) k získání informací o populaci a objevu nových zákonitostí (vedoucích například k návrhu nových typů léčiv), ve forenzním kontextu má databáze DNA profilů zločinců nezastupitelnou roli při odhalování původců trestných činů a předcházení další trestné činnosti (např. CODIS). Novým trendem, který umožňuje větší participaci laiků v databázování DNA informací, je model hypertextových dokumentů, které umožňují uživatelům přidávat a měnit obsah využívající internetové technologie Web 2.0 (wiki).

RIZIKA GENETICKÉ ANALÝZY

Analýza lidské DNA je nahlédnutím do privátní lidské informace, což při nedokonalých zákonech s sebou nese několik rizik, z nichž nejdůležitější jsou:

- riziko nedostatečného využití genetické analýzy,
- riziko chyby genetické analýzy,
- riziko zneužití genetické analýzy.

Tato rizika se primárně týkají:

- znalců a znaleckých institucí,
- Ministerstva vnitra ČR, Policie ČR, KÚP a OKTE a Ministerstva spravedlnosti ČR,
- Ústavu na ochranu osobních údajů ÚOOÚ, občanských iniciativ (např. Iuridicum Remedium), ombudsmana,
- zdravotnických laboratoří klinické genetiky,
- nestátních poskytovatelů testu otcovství a identifikačních testů,
- odborných genetických společností (ČSSFG a SLG ČLS JEP),
- Českého institutu pro akreditace a jeho odborných posuzovatelů,
- všech občanů – klientů genetického vyšetření, včetně kriminálních.

Pro hodnocení rizik existuje univerzální postup, platný i mimo obor genetiky. Začíná se stanovením hodnoty aktiv, ohrožených rizikem. Určuje se význam aktiva pro subjekt (dopad jeho ztráty, změny či poškození na existenci či chování subjektu), pak se identifikují hrozby a slabiny (nebezpečnost: schopnost hrozby způsobit škodu, přístupnost: pravděpodobnost, že hrozba získá přístup k aktivu, motivace: zájem iniciovat hrozbu vůči aktivu) a končí se stanovením závažnosti hrozeb a míry zranitelnosti (citlivost: náchylnost aktiva být poškozeno danou hrozbou, kritičnost: důležitost aktiva pro analyzovaný subjekt).

Přestože hodnocení rizik zůstane vždy do určité míry subjektivní (pokud se bojím uzavřeného prostoru, tak mi nijak nepomůže, když budu vědět, že pro můj strach není racionální důvod), pokusme se rizika co nejrationálněji ohodnotit pohledem aktiv. Mějme však na paměti, že někdy je snížení jednoho typu rizika provázené zvýšením jiného typu rizika.

Riziko nedostatečného využití genetické analýzy

Aktivum: zdraví.

Hodnota: vysoká.

Hrozba a slabina: Neprovedená genetická analýza

u indikovaných nemocí může oddálit identifikaci nemoci, nasazení správné léčby nebo nastartování změn v životosprávě.

Přístupnost: Finanční důvody mohou omezit dostupnost genetického vyšetření (i dostupnost léčby).

Motivace: Osobní motivace škodit v tomto směru není.

Závažnost a zranitelnost: Klinicko-genetické vyšetření není jediným vyšetřením pacienta, je doplňováno anamnézou, zvláště rodinnou a plejádou dalších laboratorních a klinických vyšetření začínajících nejjednodušším pohmatem, poklepem, poslechem.

Závěr: Klinicko-genetické vyšetření se již v současné době provádí, problematika je adekvátněji řešena v rámci nastavení podmínek pro poskytování zdravotní péče než DNA zákonem, riziko nízké.

Aktivum: nízká a odhalená kriminalita, omilostnění nevinně obžalovaných.

Hodnota: vysoká. DNA je spolu s otisky prstů nejlepší (tj. vysoce identifikující a široce použitelnou) individualizační marker.

Hrozba a slabina: Neprovedená genetická analýza může ztížit a někdy znemožnit ztotožnění pachatele trestného činu; může pachateli umožnit páchat další trestnou činnost. Nearchivovaná stopa znemožňuje nevinné žalované straně účinně se bránit (narušené právo na spravedlivý proces).

Přestože všechny archivy DNA a databáze registrované u Úřadu na ochranu osobních údajů jsou svou povahou obdobné, nejvíce kontroverzí vzbuzuje kriminalistická databáze ND DNA.

Její přínosy proto rozepíšeme podrobněji. K 30. květnu 2012 (ústní sdělení Ing. Romana Hradila, PhD., Kriminalistický ústav Praha) byly do kriminalistické databáze CODIS v České republice navedeny 108953 DNA profily, což odpovídá zhruba jednomu procentu populace. Profily jsou uchovány v databázi CODIS, zatímco ostatní identifikační údaje jsou v databázi INFO DNA. Ke spojení profilu s identifikačními údaji má docházet jen po konkrétní žádosti.

Šíře přístupků proti právu, které vyžadují zavedení DNA profilu do databáze, je různá mezi různými zeměmi (www.councilforresponsiblegenetics.org/dnadata/fullreport.pdf nebo <http://dnaresource.com/dnaresource.html>). Z pohledu vyšetřovatele je ideální mít databázi co nejširší, protože často kariéra zločince začíná drobnými krádežemi, pokračuje násilnickým chováním (rvačky v hospodě, překračování povolené rychlosti jízdy automobilu) nebo přechováváním drog a končí nejzávažnějšími trestnými činy proti lidské důstojnosti (loupež, vražda, znásilnění). Čím dříve se zločinec do databáze dostane, tím účinněji bude v případném dalším páchání trestné činnosti zastaven, protože bude rychle identifikován. Celosvětovým trendem je rozšiřovat počet profilovaných lokusů (nedávno byl rozšířený jak evropský, tak americký set lokusů). U procentuálně nejrozsáhlejší populační databáze, u databáze anglické, je 8,8% pokrytí populace (5 500 000 z 62 000 000 obyvatel, <http://www.npia.police.uk/en/13338.htm>). Od roku 1998 do roku 2009 byla tato DNA databáze nápomocna odhalení více než 410 000 zločinů. Nejrozsáhlejší databáze, americká National DNA Index (NDIS) obsahuje k dubnu 2012 profily 10 718 700 zločinců (z 312 000 000 obyvatel). CODIS našel doposud více než 178 300 shod s databází a pomohl vyřešit 171 000 vyšetřování (<http://www.fbi.gov/about-us/lab/codis/ndis-statistics>). Česká databáze umožnila v 1534 případech zjištění shody mezi dvěma stopami a v 3487 případech zjištění shody mezi stopou a srovnávacím vzorkem osoby, takže celkem více než v 5000 případech vyšetřovatelům zásadně pomohla najít viníka. Podíl počtu probativně využitých vyšetření ku celkovému počtu vyšetření je u nás třikrát větší než v USA a o třetinu větší než ve Velké Británii.

Tento údaj zhodnocuje přínos kriminalistické DNA databáze z hlediska finančního i celospolečenského, zvláště při srovnání s jinými typy důkazních materiálů.

Přístupnost: Příliš striktně a byrokraticky nastavená pravidla pro odběr vzorků, jejich uchovávání a vedení kriminalis-

tické databáze mohou omezit DNA profilování a zvýšit kriminalitu, protože redukuje zapisování DNA profilů kriminálních do databáze a zdraží provoz databáze prováděním zbytečných administrativních kroků a opakováním vyšetření, jehož výsledek byl z databáze vymazán. Dosavadní nastavení pravidel cestou interního příkazu policejního prezidenta není dostačující, protože chybí nezávislá kontrola běhu kriminalistické DNA databáze (například kontrola odstranění profilu po zproštění viny obžalovaného, kontrola, zda si někdo neindikovaně nepropojuje údaje z CODIS a INFO DNA).

Motivace: ÚOOÚ, občanské iniciativy (Iuridicum Remedium), ombudsman, zmocněnec pro lidská práva se někdy z úzkého úhlu pohledu snaží omezovat kriminalistickou DNA databázi, namísto aby se snažili jí určit zákonem daná pravidla a nezávislý dohled

Závažnost a zranitelnost: Pokud policie bude zbavena možnosti využití DNA databáze, bude z toho profitovat zločin, zvláště organizovaný.

Závěr: Pokud budou špatně nastavena pravidla pro vedení DNA databázi, kriminální riziko je vysoké. Pokud nebudou nastavena nová pravidla, riziko je střední.

Aktivum: vědecká informace, týkající se genů a zdraví.

Hodnota: střední.

Hrozba a slabina: Pokud nebude prováděn výzkum na vzorcích českých pacientů, nebude možné ověřit závěry z jiných lidských populací, testovat originální hypotézy. Čeští genetici vědci nebudou publikovat v impaktovaných časopisech a ztratí grantové financování.

Přístupnost: Restrikce v přístupu k archivovaným biologickým vzorkům (parafinové bločky, zamražené biopsie) mohou některé typy výzkumu znemožnit.

Motivace: Pacienti se mohou z neznalosti bát ohrožení svého soukromí; genotypy se však dají anonymizovat.

Závažnost a zranitelnost: Genomika je jedním ze současných bouřlivě se rozvíjejících biomedicínských oborů. Bez vzorků pacientů se nedá provádět. Je bez diskuze, že vzorky musí být opatřeny informovaným souhlasem pacienta nebo jeho zástupce.

Závěr: Podmínky pro použití biologického materiálu v biomedicínském výzkumu jsou již zákonně nastaveny (zbývají jen některá nesystémová řešení ohledně testování somatických mutací), riziko střední.

Aktivum: genealogická a fenotypová charakteristika.

Závěr: Riziko zanedbatelné, pokud nebude genealogická anebo fenotypová charakteristika použita k forenzním nebo klinickým účelům (pak riziko střední).

Riziko chyby genetické analýzy

Aktivum: zdraví.

Hodnota: vysoká.

Hrozba a slabina: Špatně provedená nebo špatně interpretovaná genetická analýza u indikovaných nemocí může způsobit nerozpoznání nemoci, nenasazení adekvátní léčby a v nehorším případě i smrt pacienta. Chyba při prenatalním vyšetření může způsobit nechtěně jiné rozhodnutí rodičů ohledně dalšího vývoje těhotenství. Chyba při vyšetření otcovství může způsobit nechtěně jiné rozhodnutí rodičů ohledně rodičovských povinností anebo závěti. Nesprávná interpretace genetického vyšetření může vést k rizikovému chování (např. delece v genu CCR5 (4) může být dezinterpretována jako úplná ochrana před virem HIV) nebo zmýleným soudním výrokům (<http://www.nature.com/news/2009/091030/full/news.2009.1050.html>).

Přístupnost: Finanční důvody mohou způsobit, že genetické vyšetření se bude provádět levnějším, ale méně správným a častěji chybným způsobem.

Motivace: U nedostatečně morálních genetiků může být snaha skrýt svou chybu.

Závažnost a zranitelnost: Chybná genetická analýza může mít u některých diagnóz fatální význam.

Závěr: Klinicko-genetická vyšetření jsou již v současné době podrobena požadavku akreditace dle normy ISO15189 (který nastavuje kontrolu kvality práce v laboratoři dle mezinárodních standardů), nicméně v dikci zákona o specifických zdravotních službách jsou některé nedostatky (např. chybí pravidla pro detekci somatických mutací v nádorech), riziko střední.

Aktivum: nízká a odhalená kriminalita, omilostnění obžalovaných nevinných.

Hodnota: vysoká. DNA je spolu s otisky prstů nejlepší individualizační markantou.

Hrozba a slabina: Špatně provedená nebo špatně interpretovaná genetická analýza může ztížit a někdy znemožnit ztotožnění pachatele trestného činu; může pachateli umožnit páchat další trestnou činnost (pachatelé závažných trestných činů mají sklon k recidivě); může poslat nevinného za mříže.

Přístupnost: Nedostatečně nastavené externí kontrolní mechanismy mohou postupně navyšovat chybovost DNA profilování.

Motivace: U nedostatečně morálních genetiků může být snaha skrýt chybu nebo podstrčit DNA profil pro krytí skutečného pachatele (je nutné zdůraznit, že snáze proveditelné je podstrčení biologického materiálu na místo činu).

Závažnost a zranitelnost: Nesprávné výsledky DNA profilování podkopávají důvěru soudu a veřejnosti v možnosti forenzní genetiky; kolaterální ovlivnění televizními seriály typu CSI může vést k nesprávné interpretaci DNA profilování. Forenzně-genetická vyšetření budou od roku 2013 podrobena požadavku akreditace dle normy ISO17025.

Závěr: Pokud nebudou nastavena jednoznačná pravidla kontroly DNA profilování, riziko je střední.

Aktivum: genealogická a fenotypová charakteristika.

Závěr: Riziko zanedbatelné, pokud nebude genealogická anebo fenotypová charakteristika použita k forenzním nebo klinickým účelům (pak riziko střední).

Riziko zneužití genetické analýzy

Aktivum: zdraví.

Hodnota: vysoká.

Hrozba a slabina: Znalost výsledku genetické analýzy může být zneužita pacientem k pojistnému podvodu nebo pojišťovnou k omezení práva na pojištění; znalost ohledně genetického vyšetření nemoci s pozdním nástupem může vést k omezení práva na práci ze strany zaměstnavatele; znalost výsledku vyšetření dědičného onemocnění osoby může změnit i odhad pravděpodobnosti tohoto onemocnění u přímých příbuzných vyšetřovaného.

Přístupnost: Dlouhodobější pracovně-právní vztah, pojistná smlouva o zdraví.

Motivace: Finanční ze strany zaměstnavatele, pojistitele i pojistníka.

Závažnost a zranitelnost: S rizikem počítáno od samých počátků projektu HUGO, společnost je s rizikem vypořádána.

Závěr: Již zákonem řešeno, stávající riziko nízké.

Aktivum: soukromí, autonomie vůle, právo na tvorbu sociálních vztahů a právo na informační sebeurčení, kdy se každý svobodně může rozhodnout, jaké své osobní informace kdy a komu zpřístupní.

Hodnota: vysoká.

Hrozba a slabina: Náhled do soukromí jakékoliv osoby je obecně zneužitelný vydíráním (pokud je ve skříni kostlivec nebo informace, která může někoho pošpinit v očích veřejnosti). Pod vyhrůžkou zveřejnění a medializace mohou vyděrači požadovat finanční obnos, přístup k informacím, politické nebo jiné úlevy. Jak však může vypadat konkrétně takto zneužitelná informace? Reálné riziko zde vidíme jen v těchto případech:

- zatajená nonpaternita, zatajená paternita nebo jiná příbuznost (závět'),

- neoprávněné využití genetické informace k jiným než schváleným účelům (např. DNA profil žalovaného z otcovství je ztotožněn se vzorkem z místa činu; DNA profil z hromadného neštěstí je ztotožněn se vzorkem z místa jiného trestného činu; DNA získaná za účelem zjištění dědičného onemocnění je použita k odhalení nonpaternity; neoprávněné patentování genetické informace; zastavení těhotenství bez zdravotních indikací, jen na základě zjištění pohlaví plodu),
- neoprávněné taktické využití profilu příbuzného k usvědčení zločince (Do některých databází je možné dobrovolně vložit svůj profil; pokud osoba příbuzná dobrovolnému poskytovateli DNA profilu je zločincem, může se dostat do hledáčku policie. Dobrovolný poskytovatel DNA profilu musí s tím být srozuměn, jinak se nevědomě připravuje o právo nesvědčit proti osobě blízké.),
- neoprávněné genetické vyšetření (vyšetření otcovství bez vědomí matky „anonymním“ testem, vyšetření spodního prádla „testem věrností“),
- zatajená informace o genetickém onemocnění (viz pojišťovatelé a zaměstnavatelé),
- zatajená informace o přítomnosti osoby na místě činu (zneužití pravomoci veřejného činitele při vyšetřování zločinu).

Kromě vydírání může být znalost o DNA profilu osoby využita pro podstrčení prefabrikovaného profilu na místo činu (je to možné cestou celogenomové amplifikace z malého množství biologického materiálu osoby, získaného mimo místo činu – nejproblematičtějším, omezujícím krokem je podstrčení na místo činu). Teoreticky je možné také podstrčení známého DNA profilu do expertního posudku. Takový známý DNA profil může být například „vyroben“ ve PhotoShopu, ale prakticky je takový podfuk snadno odhalitelný při použití standardního postupu, zahrnujícího dokumentaci „chain of custody“ a odečet výsledku metodou čtyř očí.

Přístupnost: U anonymního testu otcovství přístupnost velká, u ostatních případů omezená. Musí se jednat o kombinaci přístupu k DNA vzorku/výsledku, přístupu k dalším informacím a motivace.

Motivace: finanční, emoční.

Závažnost a zranitelnost: Některá se zmíněných rizik již byla realizována (např. neoprávněná genetická vyšetření), přičemž závažnost a zranitelnost je pociťována individuálně – občanská sdružení se cítí rizikem zneužití DNA analýzy ohrožena nejvíce. Pro zmírnění těchto obav zmiňujeme dva názory osobností: Bývalý ombudsman JUDr. Otakar Motejl dobrovolně navedl svůj DNA profil do kriminalistické databáze a průkopník DNA profilování prof. Alec Jeffreys (spolu s celou řadou dalších genetiků) propaguje DNA profilování každé osoby už od narození. Necht' si každý srovná riziko odkrytí soukromého genotypu s rizikem registrace na Facebooku nebo v jiných fenoménech současné doby, nad kterými se obvykle ani nezamýšlí.

Závěr: Nastavením pravidel pro osoby a laboratoře provádějící DNA analýzu bude riziko minimalizováno a napraven současný stav.

ZÁVĚR

DNA zákon by měl obsahovat stanovení požadavků na jednotlivé kroky DNA analýzy, na osoby provádějící analýzu a na laboratoře provádějící analýzu. Měl by definovat odpovědnost a práva všech právnických i fyzických osob, které mohou s lidskou DNA zacházet. Zároveň by měl nastavit kontrolní procesy, aby bylo nedodržování zákona poznáno a takové riziko minimalizováno.

Dobře připravený DNA zákon umožní naplnění potenciálu DNA analýzy (bude poskytovat přesnou informaci pro lékaře, pro soudce a další uživatele výsledků), zvýší kvalitu výstupů vyšetření, sníží riziko zneužití, vybalancuje lidská práva, vy-

čistí trh s genetickými vyšetřeními, zvýší důvěru veřejnosti v genetická vyšetření a zvýší hospodárnost v poskytování těchto služeb. Jsme přesvědčeni, že se to rozhodně vyplatí.

LITERATURA

1. **Brdička R, Hradil R, Kozák L, Macek M, Jr., Habart D.** Genetické databáze. Když už nemůžeme být první, ať nejsme alespoň poslední. Čas. Lék. čes. 2006; 145: 897–900.
2. **Brdička R.** Predikce v medicíně – genom contra envirom. Čas. Lék. čes. 2012; 151: 22–25.

3. **Drábek J.** A commented dictionary of techniques for genotyping. Electrophoresis 2001; 22: 1024–1045.
4. **Drábek J, Petřek M.** 32 bp deletion in CCR-5 gene and human immunodeficiency virus epidemic in the Czech Republic. Acta Virol 1998; 42: 121–122.

Pokud se tímto článkem podařilo autorům aktivizovat odbornou veřejnost (což by si autoři přáli), je možné k diskusi využít webové stránky: dnalegislativa.cz.

Podpořeno grantem CZ.1.05/2.1.00/01.0030.

Kniha

David B. Agus:
KONEC NEMOCEM?
(THE END OF ILLNESS)

*Praha: Fortuna Libri 2012; 348 s.
ISBN (EAN) 978-80-7321-679-5.*

Díky, z mého hlediska šťastné náhodě, jsem měl možnost nahlížet své ženě přes rameno a občas i uplatnit drobnou radu, a tak se seznámit s originálem knihy, která nyní vyšla v českém překladu. V angličtině vyšla dokonce již ve druhém částečně upraveném vydání, ve kterém se autor snaží odpovědět na připomínky čtenářů a některé pasáže lépe vysvětlit. Kniha jistě vyvolá nejružnější reakce i mezi našimi čtenáři, a to jak odborníky, tak laiky. Je svým způsobem osobitá a z určitého hlediska konfrontační. Částečně proto, že odráží

způsob uvažování obvyklý v prostředí, ze kterého autor pochází, profesního i obecně lidského, ze společnosti, která předpokládá, že o své statky se má především starat každý sám, a mezi ty nejcennější by na prvním místě mělo bezpochyby patřit zdraví. Zcela podle hesla, že každý je svého štěstí strůjcem.

Dr. Agus se snaží přesvědčit své čtenáře, že každý z nás musí vycházet z toho, co je mu dáno, co získal od svých rodičů, ale že na něm je, jak s těmito dary naloží. Snaží se přesvědčit své čtenáře že i zákaznosné dary, mohou být zákaznosné jen zdánlivě a jen pro toho, kdo o nich neví anebo je nechá, aby se v plné míře uplatnily. Na mnoha příkladech, mezi nimiž uvádí i sám sebe, ukazuje, jak by každý z nás měl postupovat, jaký by měl mít vztah ke svému lékaři, co by od něho měl chtít a jak by měl chápat jeho rady.

Knižka bude poučná nejen pro „pacienty“ ať ještě „zdravé“, kteří se chtějí nemoc vyvarovat, ale i pro již nemocné, ale i pro naše lékaře, protože jim ukáže, kterým směrem se bude pravděpodobně i u nás vztah mezi lékařem a pacientem posunovat. Dr. Agus se pokouší naznačit i směr vývoje medicínské diagnostiky a nezbytnost použití nového přístupu k jedné z nejzákeřnějších chorob, tj. k rakovině. Velké naděje vkládá do rozvoje proteomiky, která zatím na rozdíl od genomiky metodicky zaostává, ale na rozdíl od ní by mohla být schopna postihnout dynamiku procesů, ke kterým v lidském těle dochází a identifikovat velice brzo signály případných patologií.

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

Enterohemoragické kmeny *Escherichia coli* – nebezpečné novější patogeny

¹Helena Ambrožová, ²Monika Marejková

¹I. infekční klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Národní referenční laboratoř pro *Escherichia coli* a shigely, Státní zdravotní ústav Praha

SOUHRN

Enterohemoragické kmeny *Escherichia coli*, které byly poprvé popsány v USA v roce 1983, jsou důležitými, celosvětově rozšířenými zoonotickými patogeny s významným epidemickým potenciálem. Vedle nekomplikovaného průjmu mohou vyvolávat u dětí i dospělých závažné komplikace, a to hemolyticko-uremický syndrom a vzácně trombotickou trombocytopenickou purpuru. Hemolyticko-uremický syndrom je nejčastější příčinou akutní renální insuficience v dětském věku. V článku jsou vedle etiologie, epidemiologie, klinického obrazu, komplikací, léčby a prevence zmíněna i nejnovější data z Národní referenční laboratoře pro *Escherichia coli* a shigely v Praze o výskytu a komplikacích této infekce v České republice.

Klíčová slova: Shiga toxin produkující *Escherichia coli*, enterohemoragická *Escherichia coli*, Shiga toxin, hemolyticko-uremický syndrom.

SUMMARY

Ambrožová H., Marejková M. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* – dangerous new pathogens

Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* first described in the United States in 1983, are important, worldwide spread zoonotic pathogens with a significant outbreak potential. Besides uncomplicated diarrhoea, they can cause severe complications in children and adults including haemolytic – uremic syndrome and rarely thrombotic thrombocytopenic purpura. Haemolytic – uremic syndrome is the most frequent cause of acute renal failure in children. In this article we review present knowledge about etiology, epidemiology, clinic, treatment and prevention of these infections including new data from National Reference Laboratory for *Escherichia coli* and shigella in Prague about the occurrence of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in the Czech Republic.

Key words: Shiga toxin producing *Escherichia coli*, enterohaemorrhagic *Escherichia coli*, Shiga toxin, haemolytic-uremic syndrome. Am.

Čas. Lék. čes. 2012; 151: 514–518

ÚVOD

Escherichia coli (*E. coli*) je nejen běžným komensálem lidského střeva, ale může být i vyvolavatelem střevních infekcí. Kmeny *E. coli*, které gastrointestinální onemocnění vyvolávají, se rozdělují do pěti skupin, z nichž některé mohou vyvolávat velmi těžké, někdy i smrtelné komplikace, nebo zanechávat dlouhodobé následky. Podle mechanismu účinku se jedná o enterotoxigenní *E. coli* (ETEC), které jsou nejčastější příčinou průjmu cestovatelů, enteroinvazivní *E. coli* (EIEC) vyvolávající onemocnění podobné bacilární úplavici, enteropatogenní *E. coli* (EPEC) způsobující v minulosti rozsáhlé epidemie průjmů u kojenců a v současné době méně časté sporadické průjmy u dětí, dále enteroagregativní kmeny (EAEC) způsobující průjmy cestovatelů a chronické průjmy malých dětí v rozvojových zemích (1). Poslední skupinou, která je příkladem vývoje a nebezpečnosti patogenních *E. coli*, jsou kmeny produkující dva typy toxinu nazývaného verotoxin, nebo Shiga toxin (Stx1 a 2) – odtud název verotoxigenní (VTEC) nebo Shiga toxin produkující *E. coli* (STEC) (2). STEC

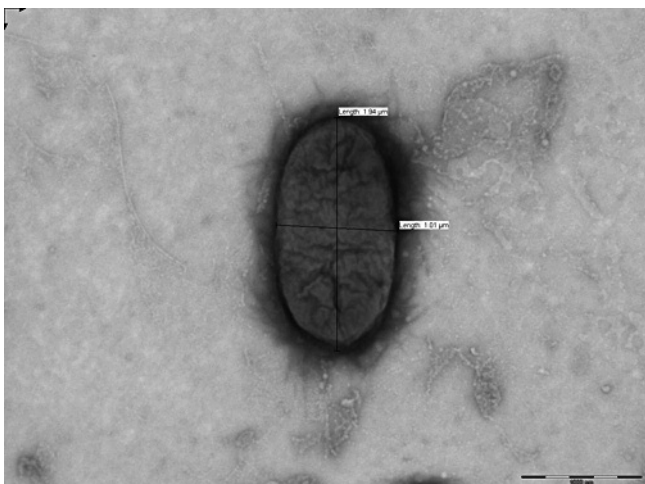
vyvolávající závažná lidská onemocnění, a to hemoragickou kolitidu, hemolyticko-uremický syndrom (HUS) a vzácně zřejmě i trombotickou trombocytopenickou purpuru (3), pak tvoří podskupinu známou jako enterohemoragické *E. coli* (EHEC) (4) (obr. 1, 2). Tyto kmeny jsou známé relativně krátce, od počátku osmdesátých let 20. století, kdy byly popsány v Kanadě, USA a v Evropě. V dalších částech světa byly diagnostikovány později (5). První případy v České republice byly zaznamenány již v roce 1988 (6). Nejzávažnější komplikací, někdy i smrtelnou, je HUS, který je vyvoláván především kmeny EHEC produkujícími Stx2 (7, 8). EHEC jsou celosvětově rozšířené a vzhledem k malé infekční dávce a vysoké nakažlivosti mají i významný epidemický potenciál. Lidská onemocnění se vyskytují jak sporadicky, tak epidemicky; ve světě byly popsány již stovky epidemií (9).

Etiologie, patogeneze

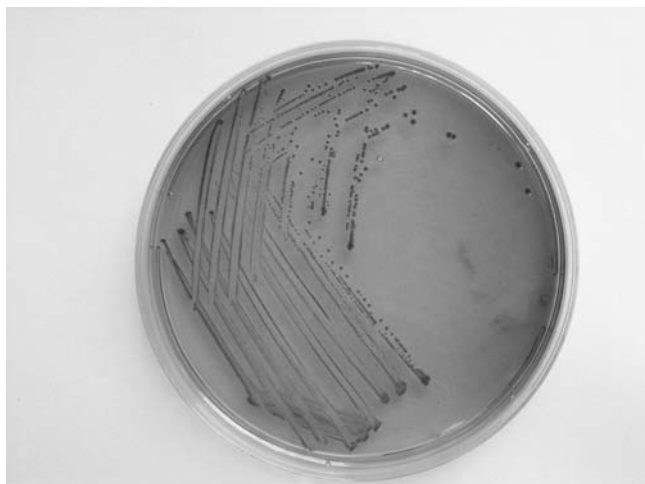
Je známa celá řada sérotypů EHEC, z nichž celosvětově nejčastěji izolovaným je O157:H7 (somatický antigen O, bičíkový antigen H) (10), který je také nejčastějším sérotypem izolovaným od pacientů s HUS (4). Kromě EHEC O157:H7 vyvolává lidská onemocnění řada non-O157:H7 sérotypů, z nichž nejčastější jsou O26:H11/H- (nepohyblivé kmeny), O103:H2/H-, O111:H8/H-, O145:H25/H28/H- a sorbitol-fermentující kmeny sérotypu O157:H- (4). V patogenezi onemocnění vyvolaných EHEC se uplatňuje několik faktorů virulence, z nichž nejdůležitější jsou již zmiňované Shiga toxiny (11). Stx1 je sekvencí nukleotidů velmi podobný Stx produkovanému *Shigella dysenteriae*, zatímco Stx2 sdílí pouze asi

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Helena Ambrožová, PhD.
I. infekční klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2, 180 00 Praha 8
fax: +420 283 840 517, e-mail: h.ambrozova@seznam.cz



Obr. 1. EHEC v elektronovém mikroskopu (Foto: RNDr. Lenka Šípková, SZÚ-CEM)



Obr. 2. Kmen *E. coli* z laboratorní sbírky NRL pro *E. coli* a shigely (SZÚ-CEM)

50 % podobnost s Stx1 (12). Shiga toxiny jsou produkovány EHEC kolonizujícími kolon, vstřebávají se ze střeva do krevního oběhu a jsou transportovány do cílových orgánů, kterými jsou v případě HUS primárně ledviny, eventuálně další orgány jako centrální nervový systém či pankreas (13). V cílových orgánech se toxin váže na povrchové receptory mikrovaskulárních endotelových buněk zejména v ledvinách glomerulech a mozku (14, 15) pomocí B podjednotky, zatímco enzymaticky aktivní podjednotka A vstupuje do buněk, kde inhibuje proteosyntézu (5). Toto vede k buněčné smrti různými mechanismy (nejčastěji nekróza či apoptóza). Kromě toho působí toxin na buňky bílé krevní řady (monocyty a leukocyty), kde stimuluje produkci a uvolnění zánětlivých cytokinů, které dále přispívají k patogenезi HUS a hemoragické kolitidy (14). Vedle Shiga toxinů se v patogenезi uplatňují i další faktory jako kolonizace střevní sliznice pomocí adhezinu intiminu, která rezultuje v tzv. attaching and effacing (A-E) léze a další, tzv. non-Stx toxiny (především EHEC hemolysin, cytoletální distendující toxin a serinová proteáza EspP) (2, 16–20). Výsledkem je endoteliální dysfunkce a následná mikroangiopatie (5, 14) s mikrovaskulární trombózou v různých orgánech.

Epidemiologie, přenos, výskyt

Rezervoárem kmenů EHEC je především hovězí dobytek, který vylučuje asymptomaticky bakterie stolici. Dále jsou to především další přežvýkavci – ovce a kozy, ale vyskytují se i u prasat, koní, kuřat a krůt (10). U divokých zvířat je výskyt vzácnější, popsán byl např. u jelenů a daňků, sporadicky mohou být nosiči i synantropní hlodavci a ptáci. EHEC byly zjištěny dokonce i u obojživelníků, ryb a bezobratlých (10). Nejvyšší výskyt je u telat, která však na rozdíl od člověka nezemřou (21); z mnoha bovinních kmenů jsou pro člověka nebezpečné jen některé z nich (10). U prasat má infekce EHEC i klinický korelát v podobě edémové nemoci, projevující se u selat edémy podkoží, víček, žaludku a zejména edémem mozku, který vede k poruchám pohybu, křečím a úhynu. Vylučování u zvířat bývá obvykle jen krátkodobé, ale u tzv. „supervylučovatelů“ (supershedders), u kterých jsou počty bakterií ve střevě vysoké, trvá i déle (10, 22). Prevalence EHEC v chovech je zřejmě vyšší, než je známo, na některých farmách se mohou udržovat i měsíce až léta. Nejvyšší výskyt se objevuje v létě (8).

Přenos EHEC na člověka je fekálně – orální cestou, nejčastěji kontaminovanými potravinami, z nichž je rizikové hlavně nedostatečně tepelně upravené hovězí maso (hamburgery, tatarský biftek, kebab, sušené maso, salám) a zvěřina (5, 21), nepasterizované kravské a kozí mléko a mléčné výrobky – jogurt, máslo, sýry aj. (5, 23). V poslední době je stále čas-

tější přenos sekundárně kontaminovanou syrovou zeleninou a ovocem, a to především špenátem, hlávkovým a zelným salátem, ředkvičkovými výhonky, zeleninovými klíčky používanými do salátů aj. (24, 25), ale i jablečným džusem či melouny. K nákaze ve světě dochází i kontaminovanou vodou z veřejných i malých zdrojů pitné vody, často v souvislosti s dešti či povodněmi, které vedou k fekální kontaminaci vody, ale i z plováren či bazénů, jezer či rybníků (5, 26). Zdrojem může být i kontaminovaný led (5). Další možností je přímý kontakt s hospodářskými zvířaty, koňmi, chlévskou mrvou, hnojem ap. (10), ke kterému může dojít např. i při stále oblíbenější agroturistice (8). Podobně může dojít k nákaze i v zoo pro děti, kde je možné hladit zvířata (23); popsána byla i onemocnění laboratorních pracovníků. Protože infekční dávka je velmi nízká (jen kolem 10 bakterií), může docházet i k interpersonálnímu přenosu a vzniku sekundárních infekcí, které tvoří v epidemiích až 20 % případů (5). Vylučování EHEC u lidí je většinou krátkodobé, u nekomplikovaného onemocnění se udává průměrně 13 dnů, u případů s HUS 21 dnů (5). Známé jsou i nákazy z prostředí a asi u třetiny případů není zdroj nalezen (5).

Vysoký výskyt a nízká infekční dávka vede ve světě ke vzniku mnoha **epidemií** s různými zdroji, počtem případů i tíží klinického průběhu. Popsána jich byla celá řada, známé jsou americké epidemie vyvolané požitím hamburgerů z řetězců rychlého občerstvení (5) nebo syrového, omytého a ke konzumaci připraveného špenátu (27). Jedna z největších světových epidemií, která vypukla v roce 1986 v japonském městě Sakai po konzumaci ředkvičkových výhonků, postihla téměř 8000 lidí, a to především děti ve školním věku (28). Dobře známá a v odborném i laickém tisku široce komentovaná byla i loňská velká evropská epidemie, která zasáhla celkem 13 evropských států s maximem případů v Německu a Francii. Onemocnělo celkem 3842 lidí, komplikace (HUS) se vyskytly u 23 % z nich (5). Tato epidemie, jejíž příčinu se dlouho nedařilo najít (zdrojem nákazy byly mylně označeny např. španělské okurky), měla určitá specifika. Od ostatních se lišila vyšším věkem postižených lidí (zejména dospělí), vyšším počtem žen a svou závažností s vysokým počtem komplikací; HUS se vyskytl u více než 20 % případů (33). V České republice byl zaregistrován v souvislosti s touto epidemií jen jeden případ u 62leté americké turistky, která se před příjezdem do České republiky nakazila v severním Německu (30). Takto neobvykle závažný průběh epidemie mohl souviset s vlastností vyvolávajícího kmene *E. coli* O104:H4, který pravděpodobně vznikl kombinací enteroagregativního afrického kmene *E. coli* O104 a EHEC, od kterého získal schopnost produkovat Stx2. Jednalo se tedy o „enteroagregativní hemoragické“ *E. coli* („EAHEC“), jehož zdrojem byly s největší

pravděpodobností klíčky z kontaminovaných semen pískavice dovezené z Egypta, které byly použity do zeleninových salátů (31). Tuto teorii podporuje i vyšší počet postižených žen, které konzumují podobné zeleninové saláty častěji než muži. Na rozdíl od typických EHEC, epidemický kmen neobsahoval geny *eae* a EHEC-*hlyA*, kódující adhezenční faktor intimin a EHEC hemolysin. Podobně, jako je tomu u klasické EHEC O157:H7, i německý epidemický kmen nesl klastř *ter* genů, zodpovědných za rezistenci k telluritu. EAHEC O104:H4 obsahoval klastř genů *aggABCD*, kódujících schopnost adherovat agregativním způsobem na střevní epitelové buňky, což je vlastnost, která je typická pro kmeny EAEC (32). Největší epidemií z kontaminované vody byla epidemie v kanadském Walkertonu z kontaminované vody ve veřejném vodovodu, která postihla 2300 lidí (26). V poslední době je sice zaznamenáván pokles počtu epidemií vyvolaných nákazou z masa, ale naopak se zvyšuje počet epidemií, jejichž zdrojem je syrová zelenina (33).

Výskyt STEC je celosvětový, incidence se liší podle kontinentů i jednotlivých států. Národní referenční laboratoř (NRL) pro *E. coli* a shigely při Státním zdravotním ústavu v Praze se zabývá podrobnou analýzou kmenů EHEC i následky těchto infekcí od roku 2006. Nelze však vyloučit, že následující čísla o výskytu EHEC v České republice nejsou úplně přesná, protože do Národní referenční laboratoře se obvykle dostává materiál hlavně od komplikovaných případů.

V České republice je frekvence záhytu infekcí vyvolaných EHEC nízká, v průměru asi šest případů za rok. Od roku 2006 do srpna 2012 bylo v NRL pro *E. coli* a shigely zaznamenáno 38 případů onemocnění vyvolaných kmeny EHEC, z toho 21 případů HUS a 17 případů nekomplikovaného průjmu či hemoragické enterokolitidy. Více než polovina EHEC izolovaných z těchto případů (celkem 23) produkovala Shiga toxin 2, čtyři kmeny byly producenty Shiga toxinu 1 a 11 kmenů bylo pozitivních na oba typy, Stx1 + Stx2.

Nejčastěji se jednalo o EHEC sérotypu O26:H11 (16 kmenů) a O157:H7 klasických, tj. sorbitol-nefermentujících (NSF) (13 kmenů). Dále to bylo po třech kmelech sorbitol-fermentujících (SF) O157:H- a séro skupiny O111, 2 izoláty O145 a jeden již výše zmíněný importovaný kmen STEC O104:H4 z velké německé epidemie z loňského roku. Se dvěma výjimkami se vždy jednalo o děti do 7 let věku, nejmladšímu bylo 10 měsíců. Bohužel i v tomto malém souboru skončily tři případy úmrtím. V červnu 2009 zemřela po velice těžkém průběhu onemocnění přes veškerou intenzivní snahu lékařů po týdenní hospitalizaci 2,5letá dívka. Původcem byla EHEC O26:H11 s produkcí Shiga toxinu 2 (34). V letošním roce zemřel jednoroční chlapec (agens EHEC SF O157:NM pozitivní na Stx2) a jednoroční dívka (agens EHEC O26:H11 pozitivní na Stx2). Ve všech případech se jednalo o velice těžký průběh HUS. Z literárních údajů je známé, že kmeny EHEC s produkcí Shiga toxinu 2 jsou obvykle původci závažnějších průběhů onemocnění (7).

V naší republice je dlouhodobá tradice průkazu EHEC. První hromadný výskyt byl popsán v roce 1989 (35), 5 let po první informaci prof. M. A. Karmaliho (Kanada) o *E. coli* – jako původci onemocnění HUS (36). V okrese Česká Lípa tehdy onemocnělo HUS pět dětí ve věku od 4 do 20 měsíců, jeden pacient zemřel. Původcem byla „klasická“ (tj. sorbitol-nefermentující) EHEC O157:H7. Jako suspektní vehikulum byla uvedena kontaminovaná pitná voda (6,35). Další epidemie HUS byla zaznamenána roku 1995 v okresech Ústí nad Labem a Teplice. Po požití nepasterizovaného kozího mléka onemocněly čtyři děti ve věku od 10 měsíců do 3 let věku, původcem byla EHEC O157:H7 (37).

Klinický obraz, komplikace a následky

EHEC mohou vyvolat širokou škálu onemocnění a komplikací. Pro vývoj onemocnění a případný vznik komplikací jsou důležité jak faktory virulence patogena, tak faktory ze strany hostitele. U původce je důležitý především typ Shiga toxinu (kmeny produkující Stx2 vyvolávají HUS signifikantně častěji než kmeny produkující pouze Stx1) (38, 39) a přítomnost dalších non-Stx faktorů virulence, dále velikost inokula aj. Z faktorů ze strany hostitele záleží na jeho věku, imunitě, žaludeční aciditě, léčbě antibiotiky a antitomotiky aj. (7, 33). V okolí diagnostikovaného případu se často vyskytují i asymptomatictí nosiči (16, 40), v proběhlých epidemiích tvořili 12–50 % nakažených (5). Nejčastějším **klinickým obrazem** je zpočátku nekomplikovaný průjem, ale později se většinou objeví příměs krve ve stolici (41). Po inkubační době 3–9 dnů dochází k rozvoji průjmu, kdy stolice jsou zpočátku bez příměsí krve, ale obvykle během 1–5 dnů, maximálně do týdne dochází k rozvoji hemoragické kolitidy, kdy krev je přítomna až v 80 % případů (15, 42) a příměs může být i masivní. Krev je přítomna zejména u infekcí vyvolaných *E. coli* O157:H7, u ostatních sérotypů je její výskyt menší (5). Počet stolic za den je obvykle pět a více. Na rozdíl od ostatních průjmů s přítomností krve ve stolici vyvolaných invazivními bakteriálními patogeny (shigely, kampylobaktery, yersinie, EIEC aj.) a koronaviry, pro které je typická horečka, se u infekcí vyvolaných EHEC setkáváme obvykle s febrilním průběhem onemocnění, subfebrilie či febrilie se nevyskytují často. Zvracení není typické, pacienti obvykle udávají křečovitě bolesti břicha (42).

K rozvoji **komplikací** dochází většinou během akutního stadia nemoci či krátce po něm (5–13 dní po začátku onemocnění), a to zejména u dětí mladších 5 let a u starších osob (14). Nejčastější je HUS, a to tzv. typický, D+ HUS („diarrhoea-associated“ HUS), který vzniká asi u 10–15 % nemocných (13, 43), v případě antibiotické léčby to však může být až v 50 % (44). Postiženy jsou více děti než dospělí, a to v poměru 90 % : 10 % (30). Histopatologickým podkladem HUS je mikroangiopatie vyvolaná působením toxinu na endotel kapilár především v glomerulech (7); onemocnění je charakterizováno triádou mikroangiopatické hemolytické anémie, trombocytopenie a renální insuficience (14). Musíme na něj myslet tehdy, jestliže je pacient správně rehydratován, a přesto laboratorně stoupá urea a kreatinin, bilirubin, LDH a v krevním obraze se objevuje anémie, trombocytopenie a atypické deformované erytrocyty zvané schistocyty, v moči hematurie a proteinurie. V klinickém obraze je typický bledý až subikterický kolorit kůže, vzácně i krvácivé projevy do kůže a oligurie až anurie. Pacienta s těmito příznaky a laboratorními nálezy je nutné předat na pracoviště, kde je možné provést dialýzu. Velký význam v prevenci anurie má dostatečné zavodnění pacienta izotonickými roztoky hned v počátečním stadiu HUS („volume expansion“) (45). STEC jsou ve světě hlavní příčinou postižení ledvin u dětí a velké morbiditě a mortality u starších pacientů (15). HUS je u dětí hlavní příčinou akutní renální insuficience a velmi častou příčinou chronické renální insuficience (15, 29, 42, 46–48). U D+ HUS u dětí se v 90 % případů funkce ledvin upraví, 10 % (některé prameny uvádějí až 20 %) má pozdní **následky** či na HUS zemře (49, 50). Následkem může být postižení ledvin ve formě hypertenze, tubulopatie, reziduálních nálezů v moči. Dle literárních údajů z Kanady byla během 5 let po známé kanadské vodní epidemii zjištěna souvislost mezi hypertenzí v těhotenství a expozicí *E. coli* O157:H7 během této epidemie. Předpokládá se, že hypertenze vznikla jako následek subklinického postižení ledvin (51). Zejména u dospělých se může vzácně vyskytnout také trombotická trombocytopenická purpura – závažné onemocnění se řadou možných příčin obvykle neinfekčních; z infekcí není vyloučena souvislost s EHEC a HIV. Onemocnění je charakterizováno podobně jako HUS trombocytopenií, hemolytickou anémií a postižením ledvin, mohou být i horečky. Kromě toho se objevují projevy orgánové dysfunkce, a to vedle ledvin zejména CNS. Neurologické postižení se může projevit kvalitativní či kvantitativní poruchou vědomí až kómatózním stavem, pacient může mít bolesti hlavy a křeče. Vzácně byly popsány i další extrarenální komplikace HUS jako pankreatitida, rhabdomyolýza, nekróza stěny tlustého střeva a myokarditida (5). Dle dalších literárních údajů mají pacienti, kteří prodělali HUS vyvo-

laný *E. coli* O157:H7, signifikantně vyšší incidenci diabetu 2. typu (40).

Diagnostika

Rutiní diagnostika STEC se provádí pomnožením a kultivací stolice na specifických a selektivních diagnostických půdách následovaných průkazem genů kódujících Shiga toxiny metodou polymerázové řetězové reakce (PCR)/RT PCR (Real Time PCR), případně fenotypovým průkazem Shiga toxinů (např. metodou reverzní pasivní latexové aglutinace či ELISA). V každém případě je třeba věnovat maximální úsilí izolaci kmene EHEC ze stolic pozitivních ve screeningových testech a fenotypové a genotypové charakterizaci izolátů (přinejmenším sérotypizaci metodou sklíčkové aglutinace nebo PCR (38), určení typu *stx* genu, což je důležité pro určení rizika rozvoje HUS u infikovaného jedince).

Terapie

Kauzální léčba neexistuje. Základem terapie je proto symptomatická léčba, především včasné zavodnění a úprava vnitřního prostředí (45). Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku HUS jsou kontraindikována antibiotika a antimitotika. V případě, že se onemocnění již rozvine, neexistuje mechanismus, který by zabránil rozvoji komplikací (5). Pokud se komplikace objeví, je nutné se zaměřit na jejich léčbu. Podávají se transfuze erytrocytů a trombocytů, u těžké renální insuficience při HUS je nutná hemodialýza, případně peritoneální dialýza, a to u 30–60 % dětí s HUS (15). U pacientů s reziduálním renálním postižením se uplatňují ACE inhibitory. V poslední době se vyvíjejí nové metody léčby zaměřené proti toxinu, které působí vazbou toxinu či jeho neutralizací – jako např. monoklonální protilátky neutralizující toxin, malé molekuly blokující *Stx* indukovanou cestou buněčné aktivity a apoptózy aj. (11, 15, 52).

Prevence

Vzhledem k léčbě s nejistým výsledkem a nemožnosti zabránit komplikacím při již rozvinutém onemocnění je velmi důležitá prevence. Řadě onemocnění, úmrtí, dlouhodobých následků i epidemií by bylo vzhledem k fekálně-orálnímu přenosu možné zabránit dodržováním preventivních opatření týkajících se správného zacházení s potravinami a vodou a dodržováním osobní hygieny. Právě jejich selhání vedlo v minulosti ve světě často k rozvoji velkých epidemií, např. ve Velké Británii, Kanadě či v USA (5). Je nutná zejména dostatečná tepelná úprava masa, pasterizace mléka, úprava pitné vody chlorováním stejně jako dostatečná osobní hygiena (důkladné mytí rukou) při návštěvě farem, kontaktu se zvířaty či jejich exkrety, chlívskou mrvou, hnojem, ale také u lidí kempujících v přírodě. U lidí, kteří si před jídlem neumyli ruce, je riziko nákazy EHEC v rizikovém prostředí až 9krát vyšší než u lidí dodržujících osobní hygienu (5). K šíření patogenů včetně EHEC přispívá i současná zvyšující se globalizace zdrojů potravin, jak názorně ukázala německá epidemie, a proto se EHEC stávají globální hrozbou (14). Na tomto poli je proto nutná i mezinárodní spolupráce na surveillance EHEC infekcí (53). Zatím neexistují metody, které by trvale redukovaly vylučování a nosičství STEC u zvířat. Nadějně se zatím jeví vývoj vakcín proti *Stx*, které by mohly vylučování u zvířat, bohužel ale většinou pouze přechodně, omezit (15).

Zkratky

CNS	– centrální nervový systém
<i>E. coli</i>	– <i>Escherichia coli</i>
DNA	– kyselina deoxyribonukleová
HUS	– hemolyticko-uremický syndrom
D+HUS	– „diarrhoea – associated“ hemolyticko – uremický syndrom
EAEC	– enteroagregativní kmen <i>Escherichia coli</i>
EAHEC	– enteroagregativní hemoragický kmen <i>Escherichia coli</i>
EHEC	– enterohemoragický kmen <i>Escherichia coli</i>
EIEC	– enteroinvazivní kmen <i>Escherichia coli</i>
EPEC	– enteropatogenní kmen <i>Escherichia coli</i>

ETEC	– enterotoxigenní kmen <i>Escherichia coli</i>
HIV	– virus lidské imunodeficience
NRL	– Národní referenční laboratoř
NSF	– sorbitol nefermentující
PCR	– polymerázová řetězová reakce
SF	– sorbitol fermentující
STEC	– Shiga toxin produkující kmen <i>Escherichia coli</i>
Stx	– Shiga toxin
VTEC	– verotoxin produkující <i>Escherichia coli</i>

LITERATURA

1. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. Nat Rev Microbiol 2004; 2(2): 123–402.
2. Bolton DJ. Verocytotoxigenic (Shiga toxin – producing) *Escherichia coli*: virulence factors and pathogenicity in the farm to fork paradigm. Foodborne Pathog Dis 2011; 8(3): 357–365.
3. Epidemiologic Notes and Reports. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with *Escherichia coli* O157:H7-Washington. MMWR Weekly 1986; 35(34): 549–551.
4. Karch H, Tarr PI, Bielaszewska M. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in human medicine. Int J Med Microbiol 2005; 295: 405–418.
5. Pennington H. *Escherichia coli* O157. Lancet 2010; 376(23): 1428–1435.
6. Lhotová H, Bielaszewska M, Kopalová E, Štolbová M. Haemolyticko-uremický syndrom – mikrobiologické šetření. Čs. epid. microb. imunol. 1990; 39: 13–20.
7. Friedrich AW, Bielaszewska M, Zhang WL, et al. *Escherichia coli* harboring Shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. The Journal of Infectious Diseases 2002; 185: 74–84.
8. Orth D, Würzner R. Complement in typical hemolytic uremic syndrome. Semin Tromb Hemost 2010; 366: 620–624.
9. Money P, Kelly AF, Gould SW, et al. Cattle, weather and water: mapping *Escherichia coli* O157:H7 infections in humans in England and Scotland. Environ Microbiol 2010; 12(10): 2633–2644.
10. Ferens WA, Hovde CJ. *Escherichia coli* O157:H7: animal reservoir and sources of human infection. Foodborne Pathog Dis 2011; 8(4): 465–487.
11. Nishikawa K. Recent progress of Shiga toxin neutralizer for treatment of infections by Shiga toxin – producing *Escherichia coli*. Arch Immunol Ther Exp 2011; 59(4): 239–247.
12. Jackson MP, Neill RJ, O'Brien AD, et al. Nucleotide sequence analysis and comparison of the structural genes for Shiga-like toxin I and Shiga-like toxin II encoded by acteriphages from *Escherichia coli* 933. FEMS Microbiology letters 1987; 44(1): 109–114.
13. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and the haemolytic uremic syndrome. Lancet 2005; 365: 1073–1086.
14. Zoja C, Buelli S, Morici M. Shiga toxin – associated hemolytic uremic syndrome: Pathophysiology of endothelial dysfunction. Pediatr Nephrol 2010; 25(11): 2231–2240.
15. Bitzan M. Treatment options for HUS secondary to *Escherichia coli* O157:H7. Kidney Int Suppl 2009; 112: S2–6.
16. Karch H, Mellmann A, Bielaszewska M. Epidemiology and pathogenesis of enterohaemorrhagic *Escherichia coli*. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 2009; 122(11–12): 417–424.
17. Lim JY, Yoon J, Hovde C. A brief overview of *Escherichia coli* O157:H7 and its plasmid O157. J Microbiol Biotechnol 2010; 20(1): 5–14.
18. Bielaszewska M, Sinha B, Kuczius T, Karch H. Cytolethal distending toxin from Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 causes irreversible G2/M arrest, inhibition of proliferation, and death of human endothelial cells. Infect. Immun 2005; 73: 552–562.
19. Aldick T, Bielaszewska M (shared first authorship), Zhang W, Brockmeyer J, et al. Hemolysin from Shiga toxin-negative *Escherichia coli* O26 strains injures microvascular endothelium. Microbes Infect 2007; 9: 282–290.
20. Brockmeyer J, Bielaszewska M, Fruth A, et al. Subtypes of the plasmid-encoded serine protease EspP in Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: Distribution, secretion, and proteolytic activity. Appl. Environ. Microbiol 2007; 73: 6351–6359.
21. Garcia A, Fox JG, Besser TE. Zoonotic enterohemorrhagic *Escherichia coli*: A One Health perspective. ILAR J 2010; 51(3): 221–232.

22. Chase-Topping M, Gally D, Low C, et al. Super – shedding and the link between human infection and livestock carriage of *Escherichia coli* O157. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6(12): 904–912.
23. La Ragione RM, Best A, Woodward MJ, et al. *Escherichia coli* O157:H7 colonization in small domestic ruminants. *FEMS Microbiol Rev* 2009; 33(2): 394–410.
24. Berger CN, Sodha ASV, Shaw RK, et al. Fresh fruit and vegetables as vehicle for the transmission of human pathogens. *Environ Microbiol* 2010; 12(9): 2385–2397.
25. Franz E, van Bruggen AH. Ecology of *E. coli* O157:H7 and *Salmonella enterica* in the primary vegetable production. *Crit Rev Microbiol* 2008; 34(3–4): 143–161.
26. Matsell DG, White CT. An outbreak of diarrhoea – associated childhood hemolytic uremic syndrome: the Walkerton epidemic. *Kidney Int Suppl* 2009; 112: S35–37.
27. Wendel AM, Johnson DH, Sharapov U, et al. Multistate Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 Infection Associated with Consumption of Packaged Spinach, August–September 2006: The Wisconsin Investigation. *CID* 2009; 48: 1079–1086.
28. Watanabe Y, Ozasa K, Mermin JH, et al. Factory Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 Infection in Japan. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(3): 424–428.
29. Malina M, Roumenina LT, Seeman T, et al. Genetics of hemolytic uremic syndromes. *Presse Med* 2012; 41(3): 105–114.
30. Marejková M, Roháčová H, Reisingerová M, Petráš P. An imported case of hemorrhagic colitis in Czech Republic caused by a Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 strain associated with the large German outbreak, May 2011. *Folia Microbiol* 2012; published on-line 19 January 2012; doi 10.1007/s12223-011-0095-0
31. Beutin L, Martin A. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O104:H4 infection in Germany causes a paradigm shift with regard to human pathogenicity of STEC strains. *J Food Prot* 2012; 75(2): 408–418.
32. Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, et al. Characterization of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of hemolytic uremic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis* 11; (9): 671–676.
33. Karmali MA. Host and pathogen determinants of verocytotoxin – producing *Escherichia coli* – associated hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Suppl* 2009; 112: S4–7
34. Marejková M, Zieg J, Dušek J, et al. Smrtelný případ diareo-pozitivního hemolyticko – uremického syndromu vyvolaného enterohemoragickým kmenem *Escherichia coli* O26. *Zprávy epidemiologie a mikrobiologie* 2009; 18(6): 212–214.
35. Bielaszewska M, Janda J. Mikrobiologické aspekty infekce kmeny *E. coli* produkujícími verotoxin u dětí s hemolyticko-uremickým syndromem. *Epid mikrob imunol* 1989; 38: 237–244.
36. Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of Haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983; 1: 619–620.
37. Bielaszewska M, Janda J, Bláhová K, et al. Human *Escherichia coli* O157:H7 infection associated with the consumption of unpasteurized goat's milk. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 299–305.
38. Friedrich AW, Bielaszewska M, Zhang WL, et al. *Escherichia coli* harboring Shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. *J Infect Dis* 2002; 185: 74–84.
39. Bielaszewska M., Friedrich AW, Aldick T, Schurk-Bulgrin R, Karch H. Shiga toxin activatable by intestinal mucus in *Escherichia coli* isolated from humans: predictor for a severe clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1160–1167.
40. Suri RS, Mahon JL, Clark WF, et al. Relationship between *Escherichia coli* O157:H7 and diabetes mellitus. *Kidney Int Suppl* 2009; 112: S44–46.
41. Müthing J, Schweppe CH, Karch H, et al. Shiga toxins, glycosphingolipid diversity, and endothelial cell injury. *Tromb Haemost* 2009; 101(2): 252–264.
42. Tarr PI. Shiga toxin- associated hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: distinct mechanisms and pathogenesis. *Kidney Int Suppl* 2009; 112: S29–32.
43. Werber D, Behnke SC, Fruth A, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in Germany: different risk factors for different age groups. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 425–434.
44. Serna A 4th, Boedeker EC. Pathogenesis and treatment of Shiga toxin – producing *Escherichia coli* infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(1): 38–47.
45. Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, et al. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: Association with intravenous volume expansion. *Pediatrics* 2005; 115: 673–680.
46. Palermo MS, Exeni RA, Fernández GC. Hemolytic-uremic syndrome: pathogenesis and update of interventions. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7(6): 697–707.
47. Zieg J, Bláhová K, Dušek J, et al. Hemolyticko – uremický syndrom. *Pediatric pro praxi* 2011; 12(2): 102–104.
48. Khanna R, Waechter L, Sargeant J, et al. Environmental prevention of human disease from verocytotoxin – producing *Escherichia coli*. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(6): 1819–1822.
49. Malina M, Janda J, Seeman T. Hemolyticko-uremický syndrom – nejčastější příčina akutního renálního selhání u dětí. Komplexnost patofyziologie a nové možnosti diagnostiky a terapie atypických forem. *Čsl. Pediatr* 2010; 65(11): 648–653.
50. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, et al. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis* 2012; 54(10): 1413–1421.
51. Moist LM, Sontrop JM, Garg AX. Risk of pregnancy-related hypertension within five years of exposure to bacteria-contaminated drinking water. *Kidney Int Suppl* 2009; 112: S47–49.
52. Bitzan M, Schaefer F, Reymond D. Treatment of typical (enteropathic) hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36(6): 594–610.
53. Wegener HC. Danish initiatives to improve the safety of meat products. *Meat Sci* 2010; 84(2): 273–283.

Autoři děkují doc. MUDr. Martině Bielaszewske, Ph.D. z Institut für Hygiene und Konsiliarlaboratorium für Hämolysisch-Urämisches Syndrom, Universität Münster, Německo, za přečtení a kritické připomínky při přípravě tohoto rukopisu.

K štruktúre a funkcii lymfatických kapilár v synoviálnom kĺbe

Emília Rovenská, Jozef Rovenský

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, SR

SÚHRN

Prehľadný článok zameriava pozornosť na práce o štruktúre a funkcii lymfatických kapilár v spojivovom tkanive v koži, vo svaloch a v synoviálnej membráne. Lymfatické kapiláry (iniciálne lymfatiky) pozostávajú z endotelových buniek usporiadaných navzájom tak, že ich medzibunkové spojenia majú odlišnú štruktúru. V jednom type medzibunkových spojení sa distálne konce endotelových buniek navzájom prekrývajú vo forme výbežkov, pričom medzi bunkovými membránami vonkajšieho a vnútorného výbežku chýbajú dezmozómy a nenachádzajú sa medzi nimi ani ďalšie spojovacie komplexy. Vonkajší výbežok endotelovej bunky je pevne pripojený k okolitému spojivovému tkanivu pomocou zakotvujúcich vlákien (anchoring filaments). Vnútorný výbežok zo susednej endotelovej bunky sa môže preklopiť do lúmena lymfatickej kapiláry a môže vzniknúť niekoľko mikrometrov široká komunikácia medzi interstíciom a lúmenom pri efluxe tkanivovej tekutiny a leukocytov z interstícia do lúmena kapiláry. Vyššie uvedené otvárateľné medzibunkové spojenia označujú lymfológovia vo svojich prácach aj ako endotelové mikrochlopne a tiež ako primárne chlopne. Tieto primárne chlopne v kooperácii s klasickými (sekundárnymi) intralymfatickými chlopňami umožňujú jednosmerný tok lymfy pri spontánných kontrakciách iniciálnych lymfatík. Predpokladá sa, že primárne chlopne v lymfatických kapilárach majú dôležitú úlohu pri drenáži zápalom postihnutého spojivového tkaniva aj v synoviálnom kĺbe.

Kľúčové slová: synoviálny kĺb, lymfatické kapiláry, drenáž, bunky imunitného systému.

SUMMARY

Rovenská E, Rovenský J. Structure and function of lymphatic capillaries in synovial joint

The review article focuses on the structure and function of lymphatic capillaries in connective tissues of skin, muscles and synovial membrane. Lymphatic capillaries (initial lymphatics) are formed from endothelial cells mutually arranged so that their intercellular junctions have different structure. In one of the different types of intercellular junctions the distal ends of endothelial cells overlap one another in the form of projections. Desmosomes are missing between the cell membranes of the internal and external projection without presence of any other junctional complexes. The external projection of the endothelial cell is tightly attached to the surrounding connective tissue with the help of anchoring filaments. The internal projection of the neighbouring endothelial cell may tilt over to the lumen of the lymphatic capillary and this may result in a several micrometers wide communication between the interstitium and the lumen with efflux of tissue fluid and leukocytes from the interstitium in to the lumen of the capillary. Lymphologists call the above mentioned openable intercellular junctions in their works also endothelial microvalves or primary valves. These primary valves in cooperation with classical (secondary) intralymphatic valves enable one way lymph flow during spontaneous contractions of the initial lymphatics. It is supposed that primary valves in lymphatic capillaries have an important role in the drainage of the connective tissues affected by inflammation also in the synovial joint.

Key words: synovial joint, lymphatic capillaries, drainage, immune cells.

Ro.

Čas. Lék. čes. 2012; 151: 520–522

Lymfatické cievy a ich spojenie s lymfatickými cievami v perioste, šľachách a ligamentách zobrazil Davies (1) v synoviálnom kĺbe pomocou retrográdného nástreku tušom. Zo siete hrubších lymfatických ciev vystupovali k povrchu synoviálnej membrány lymfatické kapiláry, ktoré sa zobrazili ako lakuniformne rozšírené útvary; autor ich opísal ako slepo zakončené prítoky. Obraz, ktorý v tom čase získal vtedy používanou morfológickou metódou – retrográdnym nástrekom prenodálnych lymfatických ciev – mu neumožnil zobrazit' primárne chlopne, ktoré sa nachádzajú v stenách iniciálnych lymfatík a umožňujú priamu komunikáciu inestícia spojivového tka-

niva s ich lúmenom (2, 3). Lymfológovia ich najprv pomenovali ako endotelové mikrochlopne (4), neskôr ako primárne chlopne (2), ktoré spolu so sekundárnymi (klasickými) chlopňami situovanými v lúmenoch lymfatických kapilár umožňujú jednosmerný tok lymfy počas spontánnej kontraktility iniciálnych lymfatík. Podľa lymfológov je teda tradičná predstava o slepom začiatku lymfatických kapilár následkom (5) retrográdných nástrekových metód používaných v morfológii.

Lymfatické cievy sú súčasťou lymfatického systému. Podľa Olszewského (6) k lymfatickému systému patria: interstíciom, lymfatické cievy, lymfatické orgány a ich pohyblivé poslovia – migrujúce bunky imunitného systému. Väčšina zreých lymfocytov totiž neustále migruje a recirkuluje z krvi do tkanív a prostredníctvom lymfy naspäť do krvi 1–2krát za deň. Tento 12–24hodinový cyklus recirkulácie sa opakuje až pokým bunka nájde svoj antigén alebo odumrie (7). Lymfocyty vykonávajú pri migrácii cez interstíciom takmer vo všetkých orgánoch imunologický dozor a zodpovedajú za šírenie imunitných odpovedí a distribuovanie imunologickej pamäte v organizme (8, 9). Migrácia subpopulácií malých lymfocytov je tkanivovo špecifická.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:
doc. MUDr. Emília Rovenská, CSc.
Národný ústav reumatických chorôb
Teplická 27/98, 921 01 Piešťany, SR
e-mail: jozef.rovensky@nurch.sk

Lymfatické cievy prepravujú lymfu, ktorá obsahuje krvinky. V periférnej (afferentnej, prenodálnej) lymfe z lymfatických ciev z končatín a niektorých orgánov oviec sa našli ojedinelé erythrocyty, malé lymfocyty, plazmatické bunky, monocyt, makrofágy, neutrofilné a eozinofilné granulocyty (10). Aferentná lymfa obsahuje veľa monocytov, pretože oni nepretržite vystupujú z krvného prúdu v postkapilárových venulách, migrujú a diferencujú sa v interstíciu a vykonávajú ich funkciu a vstupujú do lymfatických kapilár (10). Monocyty, makrofágy a dendritické bunky sa obvykle nenachádzajú v eferentnej lymfe.

Centrálna (eferentná, postnodálna) lymfa obsahuje oveľa viac krviniek, pretože v lymfatických uzlinách do lymfy vstupujú najmä lymfocyty z postkapilárových venúl s vysokým endotelom; na podklade mikroskopického obrazu ich endotelových buniek boli pomenované ako HEV (high endothelial venules). Tento jav opísal Gowans a Knight (11) a je známy ako fyziologická recirkulácia lymfocytov; prostredníctvom postnodálnej lymfy sa lymfocyty vracia do krvného prúdu.

Pamäťové a efektorové lymfocyty môžu migrovať a recirkulovať cez riedke väzivo v čreve, cez väzivo v pľúcach, cez interstícium spojivového tkaniva v koži a kĺboch (12, 13). Dôležitú úlohu zohrávajú lymfatické cievy – hlavne lymfatické kapiláry – pri zápale. Lynch so spolupracovníkmi (14) vyvolali akútny zápal vo svaloch a podkoží u potkanov a študovali transport fluoreskujúcich značkovačov z interstícia do iničiálnych lymfatických buniek. Pri akútnom zápale unikali fluoreskujúce častice z lymfatických buniek do interstícia, preto autori vyslovili záver, že pri akútnom zápale zlyhávajú primárne chlopne v iničiálnych lymfatických, čo má za následok zväčšovanie edému a hromadenie mediátorov zápalu v interstíciu (14, 15).

Je všeobecne známe, že zápalový exudát s jeho bunkami a detritom odvádzajú z interstícia spojivového tkaniva lymfatické kapiláry. Už v roku 1937 Pullinger a Florey pri experimente u morčiat zistili (16), že pri zápale lymfatické cievy proliferujú (nastane lymfangiogenéza) a odvádzajú z podkožia postihnutého zápalom bunkový detritus jednak priamo alebo vo fagocytujúcich bunkách – v makrofágoch do lymfatických uzlín. Fagocytujúce bunky situované v lúmenoch lymfatických ciev pozoroval aj Kuhns (17) pri štúdiu lymfatickej drenáže kĺbov u králikov. Olszewski (18) pozoroval bunkový detritus v aferentnej lymfe získanej kanylovaním povrchových lymfatických ciev na dolných končatinách u ľudí. Makrofágy a bunkový detritus opísali aj v lymfatických kapilárach synoviálnej membrány pri reumatoidnej artritíde.

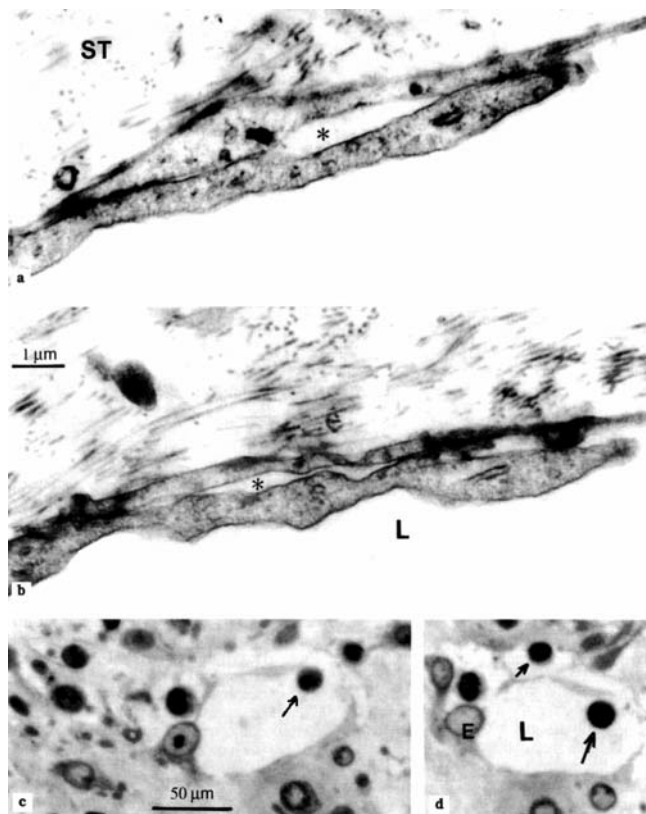
Novšie fyziologické štúdie predložili dôkazy, že interstícium spojivového tkaniva synoviálnej membrány má dôležitú úlohu pri drenáži proteínov z kĺbovej dutiny do lymfatických ciev (19, 20). V interstíciu spojivového tkaniva opísali existenciu „ultracirkulačného systému tkanivových kanálikov“ Hauck (5) a Casley-Smith (21). Funkčný vzťah medzi tkanivovými kanálikmi a lymfatickými kapilármi opísal Casley-Smith (22) v roku 1980.

Predtým Leak a Burke (23) pomocou transmisnej elektronickej mikroskopie dokázali v spojivovom tkanive z kože špecializované spojenie medzi endotelovými bunkami lymfatických kapilár. Ich jestvovanie bolo predmetom diskusií viacerých morfológov počas mnohých rokov. V týchto špecializovaných spojeniach sa medzi prekryvajúcimi výbežkami susedných endotelových buniek nenachádzajú dezmozómy ani ďalšie spojovacie komplexy, takže vnútorný výbežok sa pri stúpnutí tlaku v interstíciu môže preklopiť do lúmena kapiláry. Tieto špecializované spojenia (primárne chlopne) sa môžu otvoriť do takej miery, že vznikne až niekoľko mikrometrov široké priame spojenie medzi interstíciom a lúmenom lymfatickej kapiláry, takže bunky imunitného systému môžu vstúpiť z interstícia spojivového tkaniva do systému lymfatických ciev (3). Nedávno sa zistilo, že pre vstup lymfocytov z periférnych tkanív do lymfatických kapilár je potrebný chemokínový receptor CCR7 (24).

Otvárateľnosť primárnych chlopní umožňuje aj zakotvujúce sa vlákna (anchoring filaments), ktoré pripevňujú vonkajší vý-

bežok endotelovej bunky špecializovaného spojenia k okolitému spojivovému tkanivu. Ich jestvovanie opísali pomocou svetelného mikroskopu Pullinger a Florey (25) pri štúdiu lokálneho edému po vyvolaní zápalu v koži myši. Ich nálezy potvrdil pomocou transmisnej elektronickej mikroskopie Casley-Smith (26). Zakotvujúce sa vlákna zabráňujú kolabovaniu lymfatických kapilár pri edéme okolitého spojivového tkaniva. Zakotvujúce sa vlákna boli demonštrované aj na lymfatických kapilárach synoviálnej membrány (27).

Na obrázku 1 z materiálu získaného pri synovektómii pacientky s juvenilnou idiopatickou artritídou demonštrujeme ultraštruktúru a štruktúru špecializovaných interendotelových spojení v stene lymfatických kapilár v synoviálnej membráne. S edémom situovaným v kĺboch alebo ich okolí sa stretávajú reumatológovia pri reumatoidnej artritíde (RA) aj pri juvenilnej idiopatickej artritíde (JIA), ktoré patria k zápalovým reumatickým chorobám. Podľa Ahlqvista (28) edém synoviálneho kĺbu naznačuje relatívnu insuficienciu lymfatických ciev. Pri reumatoidnej artritíde je zvýšená permeabilita krvných kapilár, ktorá má za následok zvýšenú tvorbu tkanivovej tekutiny a vznik generalizovaného edému. Je zvýšená aj rýchlosť lymfatickej drenáže, avšak táto nestačí kompenzovať tvorbu tkanivovej tekutiny (29, 30). Olszewski a spol. (31) potvrdili literárne údaje vyššie uvedených autorov; zistili, že u pacientov s RA je priemerná rýchlosť toku prenodálnej lymfy dvojnásobná v porovnaní s nálezmi u zdravých ľudí kontrolnej sku-



Obr. 1. Elektrónovo-mikroskopické obrázky a mikrofotografie endotelových mikrochlopní lymfatických kapilár synoviálnej membrány od pacientky s juvenilnou idiopatickou artritídou.

a, b – ultraštruktúra špecializovaných medzibunkových spojení – endotelových mikrochlopní. Sú vytvorené prekryvajúcimi sa výbežkami susedných endotelových buniek. Vlákna z okolitého spojivového tkaniva (ST) sú zakotvené do vonkajšieho výbežku. Malé medzery (hviezdičky) sú zobrazené medzi vnútorným a vonkajším cípom. Ultratenké rezy kontrastované uranylacetátom a citranom olovnatým; c, d – lymfocyt (šípka), ktorý vstúpil do lúmena lymfatickej kapiláry (L) cez otvorenú endotelovú mikrochlopňu. Ďalší lymfocyt (malá šípka) sa nachádza v prelymfatickom tkanivovom kanáliku – na jeho ceste z interstícia do lúmena lymfatickej kapiláry. Poloténkové rezy farbené toluidínovou modrou.

piny. Autori kanylovali a analyzovali prenodálnu lymfu a zistili v nej dvojnásobnú koncentráciu buniek v porovnaní s normálnou koncentráciou.

V posledných rokoch vedecké tímy skúmajú možnosti použitia rastových faktorov VEGF-C a VEGF-D, o ktorých je známe, že vyvolávajú lymfagiogézu pri liečbe edémov v tkanivách pri rôznych chorobách a pri hojení rán pri diabete (32–35). Nedávno Polzer a spol. (36) študovali pomocou imunohistochemickej metódy synoviálnu membránu získanú pri biopsiách kolenných kĺbov od pacientov s RA pred liečbou a po liečbe s anti-TNF protilátkou. Kvantitatívne imunohistochemické vyšetrenie protilátkami proti VEGF-C a podopláninu ukázalo zvýšený počet lymfatických ciev vo vzorkách od pacientov s RA po 4 týždňoch liečby s anti-TNF protilátkou. Autori dokázali, že blokáda TNF pri RA stimuluje vytvorenie nových lymfatických ciev v synoviálnej membráne postihnutej zápalom. Tento nález ich viedol k predpokladu, že podpora lymfangiogézy sa môže významne podieľať na efluxe buniek a tekutiny zo zápalom postihnutého tkaniva. Nálezy Polzera a spol. sú v zhode s pozorovaniami Pullingera a Floreya (16), ktorí opísali lymfangiogézu po vyvolaní zápalu v koži myši.

Nedávno Chaitanya a spol. (37) skúmali účinok rôznych cytokínov na lymfatické endotelové bunky *in vitro*. Dokázali, že zápalové cytokíny zmenia rast lymfatických endotelových buniek, aktiváciu a bariérovú funkciu *in vitro* a môžu prerušiť lymfatický klirens, čo môže zvýšiť edém tkaniva *in vivo*. Na podklade svojich výsledkov autori vyslovili záver, že liečba, ktorá udržiava alebo reštauje funkciu lymfatických ciev (vrátane blokády cytokínov) môže predstavovať dôležitú stratégiu pre obmedzenie zápalu. Ich práca je v zhode s pozorovaniami, ktoré publikovali Polzer a spol. (36).

Podpora lymfangiogézy pri RA adekvátnou terapiou môže prispieť k navodeniu imunologickej homeostázy v synoviálnom kĺbe.

Skratky

HEV	– venuly s vysokým endotelom
JIA	– idiopatická juvenilná artritída
RA	– reumatoidná artritída
TNF	– faktor nekrotizujúci nádor
VEGF-C	– cievny endotelový rastový faktor C
VEGF-D	– cievny endotelový rastový faktor D

LITERATÚRA

1. **Davies DV.** The lymphatics of the synovial membrane. *J Anat* 1946; 80: 21–25.
2. **Schmidt-Schönbein GW.** The second valve system in lymphatics. *Lymphat Res Biol* 2003; 1(1): 25–29.
3. **Ikomi E, Hunt J, Hanna G, et al.** Interstitial fluid, plasma protein, colloid, and leukocyte uptake into initial lymphatics. *J Cell Physiol* 1996; 81: 2060–2067.
4. **Trzewick J, Mallipattu SK, Artmann GM, et al.** Evidence for a second valve system in lymphatics: endothelial microvalves. *FASEB J* 2001; 15: 1711–1717.
5. **Hauck G.** The connective tissue in view of the lymphology. *Experientia* (Basel) 1982; 38: 1211–1222.
6. **Olszewski WL.** Interrelationships within the lymphatic system. In: Olszewski WL. *Lymph stasis. Pathophysiology, diagnosis and treatment.* Bocca Raton: CRC Press 1991; 5–12.
7. **Salmi M, Jalkanen S.** How do lymphocytes know where to go: current concepts and enigmas of lymphocyte homing. *Adv Immunol* 1997; 64: 139–218.
8. **Hay JB, Young AL.** Lymphocyte circulation. In: Reed RK, Bert JL (eds). *Interstitial, connective tissue and lymphatics.* London: Portland Press, 1995; 245–250.
9. **Abernethy NJ, Hay JB.** The recirculation of lymphocytes from blood to lymph: physiological considerations and molecular mechanisms. *Lymphology* 1992; 25: 1–30.
10. **Smith JB, McIntosh GB, Morris B.** The traffic of cells through tissues: a study of peripheral lymph in sheep. *J Anat* 1970; 107: 87–100.
11. **Gowans JL, Knight EJ.** The route of recirculation of lymphocytes in the rat. *Proc R Soc B* 1964; 159: 257.
12. **Butcher EC, Picker LJ.** Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996; 272: 60–66.
13. **Hall JG.** An essay in lymphocyte circulation and the gut. In: Trnka Z, Cahill RN (eds.). *Essays on the anatomy and physiology of lymphoid tissues.* Basel, S. Karger 1980; 100–111.
14. **Lynch PM, Delano FA, Schmid-Schönbein GW.** The primary valves in the initial lymphatics during inflammation. *Lymphat Res Biol* 2007; 5: 3–10.
15. **Angeli V, Randolph GJ.** Inflammation, lymphatic function, and dendritic cell migration. *Lymphat Res Biol* 2006; 4: 217–228.
16. **Pullinger BD, Florey HW.** Proliferation of lymphatics in inflammation. *J Pathol* 1937; 45: 157–170.
17. **Kuhns JG.** Lymphatic drainage of joints. *Arch Surg* 1933; 27: 345–391.
18. **Olszewski WL.** Human afferent lymph contains apoptotic cells and “free” apoptotic DNA fragments – can DNA be reutilised by the lymph node cells? *Lymphology* 2001; 34: 179–183.
19. **Simkin PA.** Synovial perfusion and synovial fluid solutes. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 424–428.
20. **Levick JR.** A method for estimating macromolecular reflection by human synovium using measurements of intra-articular half lives. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 339–344.
21. **Casley-Smith JB.** The structure and functioning of the blood vessels, interstitial tissues, and lymphatics. In: Földi M, Casley-Smith JR. *Lymphangiology.* New York-Stuttgart: Schattauer 1983; 832.
22. **Casley-Smith JB.** The structure and functioning of tissue channels and lymphatics. *Lymphology* 1980; 13: 177–183.
23. **Leak LV, Burke JF.** Fine structure of the lymphatic capillary and the adjoining connective tissue area. *Am J Anat* 1966; 118: 785–810.
24. **Debes GE, et al.** Chemokine receptor CCR7 required for T lymphocyte exit from peripheral tissues. *Nature Rev Immunol* 2005; 6: 889–894.
25. **Pullinger BD, Florey HW.** Some observations on the structure and functions of lymphatics: their behaviour in local oedema. *Brit J Exp Pathol* 1935; 16: 49–61.
26. **Casley-Smith JR.** Are initial lymphatics normally pulled open by the anchoring filaments? *Lymphology* 1980; 13: 120–129.
27. **Rovenská E, Rovenský J.** Lymphatic vessels: structure and function. *IMAJ* 2011; 13: 762–768.
28. **Ahluquist J.** Swelling of synovial joints – An anatomical, physiological and energy metabolic approach. *Pathophysiology* 2000; 7: 1–19.
29. **Jayson MIV, Barks JS.** Oedema in rheumatoid arthritis: changes in the coefficient of capillary filtration. *Brit Med J* 1971; 2: 555–557.
30. **Jayson MIV, Cavill I, Barks JS.** Lymphatic clearance rates in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 638–639.
31. **Olszewski WL, Pazdur J, Kubasiewicz E, et al.** Lymph draining from foot joints in rheumatoid arthritis provides insight into local cytokine and chemokine production and transport to lymph nodes. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 541–549.
32. **Karkkainen MJ, et al.** Molecular regulation of lymphangiogenesis and targets for tissue oedema. *Trends Mol Med* 2001; 7: 18–22.
33. **Szuba A, et al.** Therapeutic lymphangiogenesis with human recombinant VEGF-C. *FASEB J* 2002; 16: 1985–1987.
34. **Saaristo A, et al.** Vascular endothelial growth factor-C accelerates diabetic wound healing. *Amer J Pathol* 2006; 169: 1080–1087.
35. **Alitalo K, Tammela T, Petrova TV.** Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature* 2005; 438: 946–953.
36. **Polzer K, Baeten D, Soleiman A, et al.** Tumor necrosis factor blockade increases lymphangiogenesis in murine and human arthritic joints. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1610–1616.
37. **Chaitanya GV, Franks SE, Cromer V, et al.** Differential cytokine responses in human and mouse lymphatic endothelial cells to cytokines *in vitro*. *Lymph Res Biol* 2010; 8: 155–164.

Lymphogranuloma venereum

¹Daniela Vaňousová, ²Hana Zákoucká, ³Jaroslav Marvan, ⁴David Jilich,
¹Naděžda Vojáčková, ¹Jana Hercogová, ⁵Ladislav Machala

¹Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Centrum pro pohlavní nemoci Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Národní referenční laboratoř pro chlamydie, Státní zdravotní ústav, Praha

³Chirurgická klinika a Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁴Klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁵Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

SOUHRN

Lymphogranuloma venereum je sexuálně přenosné onemocnění způsobené sérovary L1–3 *Chlamydia trachomatis*. Tato infekce byla donedávna endemická v tropických oblastech, kde se přenášela hlavně heterosexuální formou. V současné době se však šíří v rozvinutých zemích mezi homosexuálními muži, u kterých způsobuje těžké formy proktitidy. V České republice byl první případ diagnostikován v roce 2011. Lymphogranuloma venereum může připomínat jiné typy anorektálního postižení včetně idiopatických střevních zánětů, a proto musí být toto onemocnění zahrnuto do diferenciální diagnostické rozvahy. Pro diagnózu je rozhodující průkaz specifických sérovarů *Chlamydia trachomatis* pomocí polymerázové řetězové reakce. U pacientů s lymphogranuloma venereum je nutné pátrat po přítomnosti ostatních pohlavně přenosných infekcí, především syfilis, HIV a dále HCV. Lékem volby je doxycyklin per os po dobu 3 týdnů.

Klíčová slova: *Chlamydia trachomatis*, sérovar L, biovar LGV, proktitida, lymphogranuloma venereum, HIV.

SUMMARY

Vaňousová D, Zákoucká H, Marvan J, Jilich D, Vojáčková N, Hercogová J, Machala L. Lymphogranuloma venereum

Lymphogranuloma venereum is a sexually transmitted disease caused by serovars L1–3 of *Chlamydia trachomatis*. This infection was originally endemic in tropics and transmitted predominantly by heterosexual contact but since the beginning of the century it spreads in industrialized countries mainly among men having sex with men causing them severe proctitis. In the Czech Republic the first case was diagnosed in 2011. Lymphogranuloma venereum can resemble other forms of anorectal disorders inclusive inflammatory bowel diseases and thus it must be included into differential diagnostic considerations. Definitive diagnosis is based on detection of specific serovars of *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction. In patients with lymphogranuloma venereum it is also necessary to exclude other sexually transmitted diseases, particularly syphilis, HIV and also hepatitis C. The therapy of choice is doxycycline administered for three weeks.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, serovar L, biovar LGV, proctitis, lymphogranuloma venereum, HIV.

Va.

Čas. Lék. čes. 2012; 151: 523–526

ÚVOD

Lymphogranuloma venereum (LGV) je systémové sexuálně přenosné onemocnění, které bylo donedávna endemické v subtropických a tropických oblastech Afriky, jihovýchodní Asie a Jižní Ameriky a které bylo jen zřídka importováno do vyspělých zemí. Od počátku tohoto století však začal rychle narůstat výskyt LGV mezi HIV pozitivními homosexuálními muži ve vyspělých zemích Severní Ameriky a Evropy (1, 2). První evropský záchyt byl v roce 2003 v Holandsku a rychle následovaly další západoevropské země – Německo, Velká Británie, Francie, Rakousko a další (3). Na našem území se případy onemocnění LGV pravděpodobně vyskytly již dříve, jednoznačné potvrzení však bylo možné až po zavedení me-

tod umožňující přesnou determinaci konkrétních sérovarů *Chlamydia trachomatis* (CTR) v roce 2011 (4–6).

ETIOLOGIE A EPIDEMIOLOGIE

Původcem onemocnění LGV je drobná, obligatorně intracelulární bakterie *Chlamydia trachomatis*, která existuje ve dvou životních formách – jako tzv. elementární tělíčko, které je metabolicky neaktivní a zajišťuje šíření infekce do dalších buněk, a jako tělíčko retikulární, které se nachází uvnitř napadené buňky a je metabolicky aktivní. Protože chlamydie nedokážou vytvářet adenosin trifosfát, jsou odkázané na nitro-buněčný energetický parazitismus a nelze je kultivovat na ne-buněčných médiích.

Všechny druhy chlamydií mají společný lipopolysacharidový (LPS) antigen a druhově specifický, tzv. vnější membránový protein (MOMP – major outer membrane protein). Podle zevních membránových epitopů se CTR dělí do celkem 18 sérovarů označovaných A až L, které způsobují odlišné formy onemocnění (7, 8). Sérovary A–K mají velkou afinitu ke sliznicím a kožní tkáni, pro sérovar L je typický tropismus k tkáni lymfatické. Sérovary A, B a C způsobují tropické oční one-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Ladislav Machala, Ph.D.

Infekční klinika Nemocnice Na Bulovce

Budínova 2, 180 81 Praha 8

fax: +420 266 082 629, e-mail: ladimachala@centrum.cz

mocnění trachom, který je v současné době nejčastější infekční příčinou slepoty ve světě (9). Sérovary D až K jsou ve vyspělých zemích nejčastější příčinou sexuálně přenosných infekcí. Většinou se jedná o negonokokovou uretritidu u mužů a cervicitidu či uretritidu u žen, v případě análních styků se může rozvinout proktitida. Autoinokulací může dojít k chlamydiové konjunktivitidě. Infekce těmito sérovary probíhá obvykle mírně, velmi častý je asymptomatický průběh onemocnění a neléčená infekce může v latentní formě dlouhodobě perzistovat (10). Infekce CTR může způsobit také reaktivní artritidu spojenou někdy s konjunktivitou a uretritidou do obrazu Reiterova syndromu (11). Od infikovaných rodiček je možný i přenos CTR během porodu na novorozence, u kterých pak vzniká inkuzivní konjunktivita a ojedinele i pneumonie (12).

Lymphogranuloma venereum vyvolávají sérovary L1–3 označované souhrnně také jako biovar LGV. Nejčastější je sérovar L2, který je dále členěn na varianty L2, L2a, L2b, a sérovary L1 a L3, které se vyskytují mnohem méně často (13).

Původce LGV se přenáší sexuální cestou. Chlamydie jsou ve spermatu přítomné jako infekční elementární tělíška na povrchu spermií a při koitu se dostávají do konečníku, pochvy či faryngu. Klasický je přenos heterosexuální, ovšem v rozvinutých zemích v současné době výrazně převažuje přenos homosexuální (13). Naprostá většina současných pacientů s LGV jsou HIV pozitivní, promiskuitní homosexuální muži s vysokou rizikovými sexuálními aktivitami, jako je nechráněný anální sex, fisting (vkládání celé ruky do konečníku či pochvy – z angl. fist = pěst), sdílení sexuálních pomůcek a návštěvy sexuálních klubů (swingers party) napojených na mezinárodní sexuální síť (14, 15). Přenos HIV infekce a dalších infekcí, zvláště syfilis a hepatitidy C, je významně usnadněn ulcerativním charakterem poškození sliznic při LGV (16).

PATOGENEZE A KLINICKÉ PROJEVY

Infekce začíná kontaktem infekčního elementárního tělíska s povrchem epitelu cílových buněk v pochvě, faryngu nebo konečníku. Prostřednictvím endocytózy se elementární tělíska dostávají do buněk, kde se přemění na retikulární tělíska, která se následně začnou binárně dělit. Nově vzniklá retikulární tělíska uvnitř buňky dozrají, přemění se opět na tělíska elementární a následně opouštějí hostitelskou buňku, aby mohla infikovat buňky další. Intracelulární aktivita chlamydií hostitelské buňky poškozuje, což vede k rozvoji zánětlivého postižení napadených tkání. Příčinou obvykle závažnějšího průběhu infekce sérovary L1–3 je jejich velká afinita k lymfatické tkáni, která způsobuje jejich výraznější invazivitu vedoucí v místě inokulace k intenzivnější zánětlivé odpovědi často doprovázené celkovými příznaky (13).

Inkubační doba LGV je obvykle 1–3 týdny (3–30 dní) a jsou popsány dva typy průběhu onemocnění. Klasická, heterosexuálně přenosná forma, nazývaná také nemoc Nicolasova-Favreova, je charakterizovaná vznikem primární léze, kterou je malá nebolestivá papula, v místě inokulace – obvykle v oblasti genitálu či perianální krajiny. Primární ložisko má tendenci ke spontánnímu hojení a je často přehlédnuto. Infekce v tomto stadiu může způsobovat asymptomatickou uretritidu, cervicitidu či proktitidu a onemocnění přechází během dnů až týdnů do sekundárního stadia.

Sekundární stadium je charakterizované postižením lymfatické tkáně, které se projevuje uni- či bilaterálním bolestivým zduřením uzlin drénujících oblast primární infekce. V případě vstupu infekce v oblasti penisu, uretry, anu či vulvy dochází k postižení inguinálních uzlin, které se projevuje lividním zarudnutím v oblasti třísel. V případě primární infekce v rektu, vagině či cervixu dochází k lymfadenopatii ilické, perirektální či lumbosakrální, která je zjištělná pouze zobrazovacími metodami. Uzliny jsou zánětlivě zduřelé, na pohmat bolestivé a mohou splývat v pakety. Zejména inguinální nález bilaterálně zduřelých uzlin s lividně zarudlou kůží nad uzlinami je velmi typický. Uzliny mají tendenci abscedovat a následně

spontánně perforovat s tvorbou píštělí. Perforace uzlin hrozí jak v tříslech, tak v dutině břišní. Sekundární stadium často provází celkové příznaky, jako nevolnost, třesavka, horečka, bolesti hlavy, svalů a kloubů.

Neléčená LGV může progredovat u některých pacientů až do terciárního stadia, které je charakterizované chronickým granulomatózním zánětlivým procesem vedoucím k obstrukci lymfatických cév. Následkem je progresivní lymfedém, sklerotizující fibróza vedoucí k tvorbě fistul a striktur v oblasti genitálu. Hypertrofické zvětšení zevního genitálu s ulceracemi progreduje do vzniku deformací a elefantiázy – u mužů tzv. saxofonový penis a u žen esthiomené (17–19).

V současné době se LGV v rozvinutých zemích vyskytuje vzhledem k epidemii v homosexuální komunitě především ve formě anorektálního syndromu. Tento typ onemocnění zahrnuje obraz proktitidy či proktokolitidy, často s výraznými celkovými příznaky, a je u žen zatím extrémně vzácný (20, 21). Dominuje středně těžké až těžké zánětlivé postižení rektální sliznice s hlenohnisavým povlakem a častou ulcerací. Obvykle je výtok z konečníku, mnohdy s příměsí krve, bolestivost v oblasti rekta a podbřišku, bolestivé defekace, konstipace a tenezmy. Může dojít i k rozvoji celkových příznaků – teploty, únavy a ztrátě hmotnosti.

Postižení spádových uzlin v inguinální a femorální oblasti se objevuje zřídka, může však dojít k jejich kolikavé a následně perforaci. Při anoskopickém vyšetření je charakteristickým nálezem překrvená fragilní, na dotyk krvácející sliznice s hlenohnisavým exudátem, častým nálezem bývají ulcerace a eroze, které při delším trvání mohou být nahrazeny granulomatózní tkání a tumorózní zánětlivou masou. Dlouhodobě neléčená LGV proktitida může vést ke vzniku striktur a tvorbě píštělí (19, 22).

Je zajímavé, že ačkoliv většina pacientů připouští nechráněný inzertivní i receptivní anální styk, bylo pozorováno pouze velmi málo případů LGV uretritidy (23). Důvod není zřejmý, vysvětlením by mohlo být použití sexuálních pomůcek, kdy dochází k výraznějšímu mechanickému poškození rektální sliznice (24, 25).

DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Na možnost LGV je třeba pomýšlet u pacientů s projevy proktokolitidy, nápadně zduřelými tříselnými uzlinami, někdy s papulou nebo vředem na genitálu či v perianální krajině. Rizikovými jsou promiskuitní osoby, zvláště HIV pozitivní homosexuální muži. Diagnóza LGV podléhá zákonnému povinnému hlášení stejně jako syfilis a kapavka.

Základní význam v diagnostice urogenitálních chlamydiových infekcí mají v současné době molekulární metody, zvláště polymerázová řetězová reakce (PCR), které při vysoké senzitivitě (> 95%) umožňují jak identifikaci druhu chlamydií, tak i následné určení konkrétního biovaru či sérovaru (26). Přesná diagnostika specifických sérovarů je nutná jednak z hlediska terapeutického vzhledem k delší antibiotické léčbě LGV, ale také z hlediska dispenzární a depistážní péče, protože se u pacientů s LGV doporučuje provést vyšetření všech sexuálních partnerů v horizontu 6 měsíců před objevením příznaků. Přesná diagnostika LGV je také nutná podle legislativních požadavků vyhlášky 275/2010 Sb.

Analýza probíhá obvykle vícestupňově – nejprve jsou amplifikační metodou v biologickém materiálu prokázány sekvence CTR a následně lze zjišťovat přítomnost sekvencí LGV biovaru (sekvence v oblasti *ppm-H* genu) a případně dále podle délky restričních fragmentů (RFPL) genu *omp-A* k odlišení jednotlivých sérovarů (27, 28). Výhodou těchto metod je, že se obvykle jedná o multiplexní systémy, které umožňují simultánní amplifikaci nukleových kyselin dalších agens, jako např. *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Haemophilus ducreyi* či dalších sexuálně přenosných agens (29–32).

Z přímých metod je ještě k dispozici průkaz antigenu CTR metodou přímé imunofluorescence (DIF) nebo pomocí enzymové imunoseje (ELISA). Obě tyto metody mají však poměrně nízkou, jen asi 50% senzitivitu a DIF je také metodicky poměrně náročná (33). Chlamydie lze také zachytit kultivačně na buněčné linii (HELLA, McCoy). Tato metoda je však metodicky náročná a vyžaduje specializované pracoviště. Senzitivita kultivačního vyšetření se pohybuje kolem 75 až 85 %, ovšem v případě odběru materiálu z iniciálně postižených lymfatických uzlin dosahuje jen asi 30–50 %. Všechny tyto tři metody jsou sice schopné prokázat infekci CTR, a u pacientů s typickým klinickým nálezem tak podpořit diagnózu LGV, nelze je ale, vyjma kultivace na buněčné linii, použít k dalšímu určení jednotlivých sérovarů CTR (34, 35).

Detekce protilátek proti CTR má v diagnostice LGV jen omezený význam, protože rovněž neumožňuje odlišit infekci jednotlivými sérovary. Pokud však není dostupná vhodná metoda přímého zachytu agens, lze vyšetření protilátek využít k posouzení závažnosti a dynamiky onemocnění a při rozhodování o délce léčby. K dispozici jsou testy rodových (anti-LPS) protilátek metodou komplement fixace (KFR) nebo druhových (anti-MOMP) protilátek buď metodou „single L-type imunofluorescence“ (v České republice se neprovádí) nebo mikroimunofluorescence (MIF). Pro validní zhodnocení je nutné vyšetřit párové vzorky sér odebraných v dostatečném odstupu k prokázání alespoň čtyřnásobného vzestupu hladiny IgM nebo IgG. Je-li k dispozici pouze jediný vzorek séra, lze orientačně považovat onemocnění za závažné při titrech vyšších než 1 : 64 u KFR a > 1 : 256 u MIF (35).

Vzhledem k tomu, že chlamydie jsou nitrobuněční parazité, je nutné, aby vyšetřovaný biologický materiál obsahoval dostatečné množství buněk. Pro úspěch vyšetření má proto naprosto klíčový význam kvalita odběru materiálu. Před zasláním biologického materiálu na laboratorní vyšetření je třeba zjistit, zda dotyčné pracoviště provádí specifickou diagnostiku LGV sérovarů, nebo je možné materiál poslat přímo do Národní referenční laboratoře pro chlamydie ve Státním zdravotním ústavu v Praze.

Pro vyšetření PCR se z konečnicku odebírá stěr na tampónu, buď nasucho, nebo v 1 ml sterilního fyziologického roztoku, případně v médiu dle doporučení laboratoře. Odběr je třeba provést razantně tak, aby vzorek obsahoval slizniční buňky. K získání epitelálních buněk z uretry se používá vždy první porce moči nebo stěr ze stěny močové trubice nejlépe po celonočním nemočení, minimálně však dvouhodinově. Při odběru materiálu z cervixu u žen je nutné si uvědomit, že infekce se nachází pouze v cervix uteri, a proto po odstranění hlenu se vyšetřuje první výtěr z endocervixu. Při stěru z erozí až ulcerací je nutné provádět stěr vždy ze spodiny léze. Z postižených lymfatických uzlin se vyšetřuje aspirát nebo materiál získaný z aktivní spodiny exulcerované uzliny (36). Po odběru je nutné dopravit vzorek co nejrychleji do laboratoře, pokud to není možné, lze jej skladovat do 24 hodin při chladničkové teplotě, pro delší skladování je nutné materiál zmrazit.

Všechny pacienty je vždy nutné řádně vyšetřit na přítom-

Tab. 1. Algoritmus základních vyšetření při onemocnění lymphogranuloma venereum

1. vyšetření dalších sexuálně přenosných onemocnění
• sérologie syfilis a HIV s kontrolou za 1 a 3 měsíce
• sérologie hepatitidy B a C s kontrolou za 1, 3 a 6 měsíců
• kultivace <i>Neisseria gonorrhoeae</i> a PCR chlamydií a gonokoků z uretry, anu a tonzil, u žen také z cervixu
2. při proktitidě
• anoskopické vyšetření
• kultivace stolice na běžné patogeny
3. sonografické vyšetření třísel a malé pánve
4. 4–6 týdnů po léčbě kontrolní vyšetření PCR chlamydií z místa průkazu

nost dalších sexuálně přenosných chorob – kapavky, syfilis, infekce HIV a hepatitid B a C (37, 38). Ve všech případech podezření na chlamydiovou infekci konečnicku by mělo být provedeno anoskopické vyšetření a vzhledem k lymfadenopatii s rizikem kolikvace a perforace je vždy vhodná sonografie tříselných a pánevních uzlin (39).

Klinicky, endoskopicky i histologicky je obraz LGV proktitidy prakticky nerozeznatelný od idiopatických střevních zánětů, se kterými proto bývá často zaměněn, a proto rozhodnutí může v těchto případech přinést průkaz či vyloučení přítomnosti infekce CTR (40, 41). Diferenciálně diagnosticky dále přichází v úvahu také kolorektální karcinom či lymfom (42, 43). Souhrn základních vyšetření při onemocnění LGV přináší tabulka 1.

LÉČBA

Lékem volby LGV je doxycyklin per os v dávce 100 mg 2krát denně po dobu 3 týdnů či do vymizení příznaků. Podle našich dosavadních zkušeností je tato léčba velmi účinná. Ke zmírnění příznaků dochází již během několika dní, v léčbě je však třeba pokračovat do doporučené doby podávání 3 týdnů. Jako alternativa při kontraindikaci doxycyklinu se doporučuje léčba makrolidy per os – především azitromycin v dávce jednou denně 500 mg po dobu 14 dní či klaritromycin 2krát 500 mg po 21 dní (lze užít i erytromycin v dávce 4krát 500 mg po dobu 21 dní, tento přípravek ovšem není v současné době v České republice k dispozici). Výhodou makrolidů je možnost podávání těhotným ženám i dětem. Fluorochinolony, které představují alternativu tetracyklinů či makrolidů při léčbě infekcí způsobených non-LGV sérotypy (per os ofloxacin v dávce 2krát denně 300 mg nebo levofloxacin 1krát denně 500 mg po dobu 7 dní), nejsou všeobecně pro terapii LGV doporučovány (36, 44).

Pacienti s prokázanou diagnózou LGV mají zákaz pohlavního styku do negativního výsledku kontrolního vyšetření za 4–6 týdnů po léčbě. Součástí léčebného režimu je vždy také vyšetření a v případě pozitivního nálezu i léčení všech sexuálních partnerů v období posledních 6 měsíců (36, 45).

Problematiká je léčba u pacientů s postižením uzlin, které mohou kolikvovat a hrozí riziko jejich perforace. V těchto případech je nutné antibiotickou léčbu prodloužit až do vymizení příznaků. Dle našich zkušeností doporučujeme při sonograficky zjištěné kolikvaci inguinálních uzlin jejich punkci, která urychlí proces hojení a předejde spontánní perforaci (6). Chirurgické řešení je nutné též v případě píštělí a striktur (35, 36).

ZÁVĚR

Lymphogranuloma venereum je sexuálně přenosná infekce způsobená sérovary L1–3 CTR. Toto onemocnění se donedávna vyskytovalo endemicky v tropických oblastech světa a ve vyspělých zemích bylo diagnostikováno zřídka. V současné době se v Evropě a dalších industrializovaných částech světa rychle šíří nová klinická forma LGV, která se přenáší především homosexuálním stykem a která obvykle probíhá jako proktitida často provázená celkovými příznaky.

Je sice pravděpodobné, že v České republice se onemocnění LGV vyskytlo již dříve, ovšem definitivně je u nás přítomnost této infekce prokázána od roku 2011, kdy byla v Národní referenční laboratoři pro chlamydie Státního zdravotního ústavu v Praze zavedena specifická diagnostika LGV biovaru CTR. S výskytem tohoto onemocnění je proto třeba u nás počítat. U pacientů s příznaky proktitidy je proto nezbytné toto onemocnění zahrnout do diferenciálně diagnostické rozvahy. U těchto pacientů je vždy nutné zjistit podrobnou venerologickou anamnézu a v případě podezření na chlamydiovou infekci předat pacienta do odborné péče dermatovenerologa. Onemocnění podléhá hlášení na formuláři „Hlášení pohlavní nemoci“ a dispenzarizaci.

Zkratky

CTR	– <i>Chlamydia trachomatis</i>
DIF	– metoda přímé imunofluorescence
ELISA	– enzymová imunoesej
LGV	– lymphogranuloma venereum
MOMP	– vnější membránový protein (major outer membrane protein)
PCR	– polymerázová řetězová reakce

LITERATURA

1. **Kropp RY, Wong T.** Emergence of lymphogranuloma venereum in Canada. *Cmaj* 2005; 172(13): 1674–1676.
2. **Ronn MM, Ward H.** The association between lymphogranuloma venereum and HIV among men who have sex with men: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 70.
3. **Savage EJ, van de Laar MJ, Gallay A, et al.** Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003–2008. *Euro Surveill* 2009; 14(48): 20055.
4. **Snake S, Resl V, Hrabák J, et al.** Lymphogranuloma venereum: už i u nás? *Česko-slovenská dermatologie* 2010; 85(3): 164–168.
5. **Kuklová I, Trýzna R, Kojanová M, et al.** Chlamydiové infekce. *Česko-slovenská dermatologie* 2011; 86(5): 219–223.
6. **Vaňousová D, Zákoucká H, Jilich D, et al.** First detection of *Chlamydia trachomatis* LGV biovar in the Czech Republic, 2010–2011. *Euro Surveill* 2012; 17(2).
7. **Wang SP, Kuo CC, Barnes RC, et al.** Immunotyping of *Chlamydia trachomatis* with monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 1985; 152(4): 791–800.
8. **Everett KD, Bush RM, Andersen AA.** Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49 Pt 2: 415–440.
9. **Baneke A.** Review: Targeting trachoma: Strategies to reduce the leading infectious cause of blindness. *Travel Med Infect Dis* 2012; 10(2): 92–96.
10. **Peipert JF.** Clinical practice. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003; 349(25): 2424–2430.
11. **Rizzo A, Domenico MD, Carratelli CR, et al.** The role of *Chlamydia* and *Chlamydia* infections in reactive arthritis. *Intern Med* 2012; 51(1): 113–117.
12. **Zar HJ.** Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment. *Paediatr Drugs* 2005; 7(2): 103–110.
13. **Stamm W, Jones R, BE B.** *Chlamydia trachomatis* (Trachoma, Perinatal Infections, Lymphogranuloma Venereum and Other Genital Infections). In: Mandell G, Bennet J, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6 ed, vol 2. Philadelphia. Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone 2005; 2239–2255.
14. **Blank S, Schillinger JA, Harbatkin D.** Lymphogranuloma venereum in the industrialised world. *Lancet* 2005; 365(9471): 1607–1608.
15. **van Veen MG, Koedijk FD, van der Sande MA.** STD coinfections in The Netherlands: Specific sexual networks at highest risk. *Sex Transm Dis* 2010; 37(7): 416–422.
16. **van de Laar MJ, Götz HM, de Zwart O, et al.** Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men-Netherlands, 2003-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(42): 985–988.
17. **Mabey D, Peeling RW.** Lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect* 2002; 78(2): 90–92.
18. **Gupta S, Ajith C, Kanwar AJ, et al.** Genital elephantiasis and sexually transmitted infections - revisited. *Int J STD AIDS* 2006; 17(3): 157–165; quiz 166.
19. **White JA.** Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(1): 57–66.
20. **Peuchant O, Baldit C, Le Roy C, et al.** First case of *Chlamydia trachomatis* L2b proctitis in a woman. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(12): E21–23.
21. **Verweij SP, Ouburg S, de Vries H, et al.** The first case record of a female patient with bubonic lymphogranuloma venereum (LGV), serovariant L2b. *Sex Transm Infect* 2012.
22. **Perenboom RM.** Lymphogranuloma venereum proctitis: An emerging sexually transmitted disease in HIV-positive men in the Netherlands. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42 Suppl A: 43–45.
23. **Herida M, de Barbeyrac B, Sednaoui P, et al.** Rectal lymphogranuloma venereum surveillance in France 2004–2005. *Euro Surveill* 2006; 9(11): 155–156.
24. **Satinsky S, Rosenberger JG, Schick V, et al.** USA study of sex toy use by HIV-positive men who have sex with other men: implications for sexual health. *Int J STD AIDS* 2011; 22(8): 442–448.
25. **Rosenberger JG, Schick V, Herbenick D, et al.** Sex toy use by gay and bisexual men in the United States. *Arch Sex Behav* 2011; 41(2): 449–458.
26. **Cosentino LA, Campbell T, Jett A, et al.** Use of nucleic acid amplification testing for diagnosis of anorectal sexually transmitted infections. *J Clin Microbiol* 2012; 50(6): 2005–2008.
27. **Rodriguez P, Vekris A, de Barbeyrac B, et al.** Typing of *Chlamydia trachomatis* by restriction endonuclease analysis of the amplified major outer membrane protein gene. *J Clin Microbiol* 1991; 29(6): 1132–1136.
28. **Morre SA, Spaargaren J, Fennema JS, et al.** Molecular diagnosis of lymphogranuloma venereum: PCR-based restriction fragment length polymorphism and real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2005; 43(10): 5412–5413; author reply 5412–5413.
29. **Mahony JB, Luinstra KE, Tyndall M, et al.** Multiplex PCR for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Genitourinary specimens. *J Clin Microbiol* 1995; 33(11): 3049–3053.
30. **Bassiri M, Mardh PA, Domeika M.** Multiplex AMPLICOR PCR screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women attending non-sexually transmitted disease clinics. The European *Chlamydia Epidemiology Group*. *J Clin Microbiol* 1997; 35(10): 2556–2560.
31. **Marshall R, Chernesky M, Jang D, et al.** Characteristics of the m2000 automated sample preparation and multiplex real-time PCR system for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* 2007; 45(3): 747–751.
32. **Muvunyi CM, Dhont N, Verhelst R, et al.** Evaluation of a new multiplex polymerase chain reaction assay STDFinder for the simultaneous detection of 7 sexually transmitted disease pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 71(1): 29–37.
33. **Smelov V, Morre SA, de Vries HJ.** Are serological chlamydia-specific markers useful to detect asymptomatic cases of lymphogranuloma venereum proctitis? *Sex Transm Infect* 2008; 84(1): 77; author reply 77–78.
34. **Morre SA, Ouburg S, van Agtmael MA, et al.** Lymphogranuloma venereum diagnostics: from culture to real-time quadriplex polymerase chain reaction. *Sex Transm Infect* 2008; 84(4): 252–253.
35. **de Vries HJ, Morre SA, White JA, et al.** European guideline for the management of lymphogranuloma venereum, 2010. *Int J STD AIDS* 2010; 21(8): 533–536.
36. **Workowski KA, Berman SM.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-11): 1–94.
37. **Nechvátal A, Mašek T, Hoch J, et al.** Gonoroická proktitida imitující proctalgiu fugax. *Čas. lék. čes.* 2004; 143(4): 264–265.
38. **Atkinson K, Bradshaw DM, Nwokolo N.** A patient with rectal discharge and fever. *BMJ* 2011; 343: d5981.
39. **van der Bij AK, Spaargaren J, Morre SA, et al.** Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2006; 42(2): 186–194.
40. **Hoie S, Knudsen LS, Gerstoft J.** Lymphogranuloma venereum proctitis: a differential diagnose to inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(4): 503–510.
41. **Gallegos M, Bradley D, Jakate S, et al.** Lymphogranuloma venereum proctosigmoiditis is a mimicker of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18(25): 3317–3321.
42. **Cunningham SE, Johnson MD, Laczek JT.** Lymphogranuloma venereum proctitis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75(6): 1269–1270.
43. **Taylor G, Dasari BV, McKie L, et al.** Lymphogranuloma venereum (LGV) proctitis mimicking rectal cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13(4): e63–64.
44. **McLean CA, Stoner BP, Workowski KA.** Treatment of lymphogranuloma venereum. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 3): S147–152.
45. **Potterat JJ.** 2010 European guideline for *Chlamydia trachomatis* infections: recommending partner notification look-back periods. *Int J STD AIDS* 2011; 22(10): 615.

Papiledém a ischemický edém terče optiku

Nada Jirásková, Jan Studnička, Pavel Rozsival

Oční klinika, Lékařská fakulta UK a FN, Hradec Králové

SOUHRN

Autoři referují o případě vzácného výskytu dvou etiologicky různých typů edému terče zračkového nervu (papiledém a ischemický edém) u jedné pacientky ve velmi krátkém časovém odstupu. U 58leté ženy byla nejprve diagnostikována městnavá papila při idiopatické intrakraniální hypertenzi. Po úspěšné léčbě došlo k ústupu papiledému i subjektivních potíží během 5 měsíců. Za 3 měsíce poté se znovu zhoršily zrakové funkce levého oka, tentokrát byla však příčinou přední ischemická neuropatie optiku. Na tomto unikátním případě chceme zdůraznit nezbytnost správné diferenciální diagnózy edému terče zračkového nervu ve vztahu k léčbě a prognóze onemocnění.

Klíčová slova: idiopatická intrakraniální hypertenze, papiledém, ischemická neuropatie optiku, zrakové funkce.

SUMMARY

Jirásková N, Studnička J, Rozsival P. Papilledema and ischemic edema of the optic nerve head

The authors report an unusual case of two etiologically different forms of the optic nerve head edema consequently occurring in short time interval: ischemic optic nerve edema and papilledema. A 58-year old woman was diagnosed with papilledema in the course of idiopathic intracranial hypertension. After successful treatment both papilledema and subjective symptoms subsided during 5 months. Three months later she was presented with worsening of visual functions in her left eye and anterior ischemic optic neuropathy was diagnosed. On this rare case we would like to emphasize the necessity of proper differential diagnosis of optic nerve head edema in relation with the treatment and prognosis.

Key words: idiopathic intracranial hypertension, papilledema, ischemic optic neuropathy, visual functions.

Ji.

Čas. Lék. čes. 2012; 151: 527–530

ÚVOD

Terč zračkového nervu (papila, hlava optiku) je jednou z hlavních struktur, jež vyšetřujeme při oftalmoskopii (1). Na terči zračkového nervu (ZN) se sbíhají svazky neuronů gangliových buněk a vstupuje (vystupuje) centrální sítnicová artérie a vena. Nálezy na terči ZN jsou často výchozím bodem pro diferenciálně diagnostickou rozvahu nejen u očních onemocnění, ale i u celkových chorob. Edém terče zračkového nervu může nastat z etiologicky rozdílných příčin a je symptomem, kterým se manifestuje více klinických jednotek. Patří mezi ně např. zánětlivý edém u intraokulární neuritidy, ischemický edém u přední ischemické neuropatie optiku (AION – z anglického anterior ischemic optic neuropathy) a pasivní edém při nitrolební hypertenzi (papiledém, městnavá papila). Správná diferenciální diagnostika mezi těmito stavy je velmi důležitá, neboť se liší jak průběhem a prognózou, tak zejména léčbou.

KLINICKÉ POZOROVÁNÍ

V květnu 2011 byla na naší kliniku doporučena 58letá žena, která asi 14 dní pociťovala mlhavé vidění obou očí a při

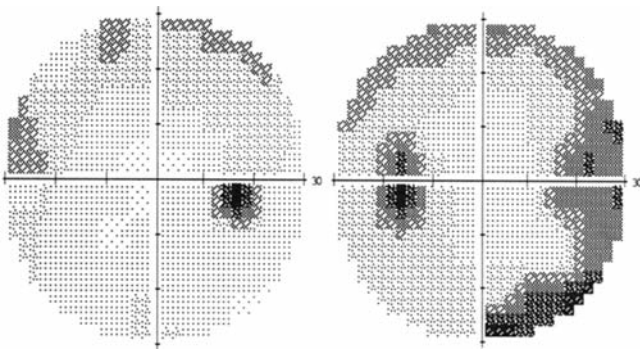
vyšetření spádovým oftalmologem byl zjištěn oboustranný edém terčů zračkových nervů. Při vstupním vyšetření na našem pracovišti byla nejlépe korigovaná zraková ostrost oka pravého i levého (OPL) 1,0 s +1,0 sférických dioptrií (D). Vyšetření zorného pole (prahové testy centrálních 30 stupňů zorného pole statickým automatickým perimetrem Humphrey II) ukázalo jen lehké zvětšení slepých skvrn oboustranně a její vertikální protažení vlevo, kde byly i relativní skotomy v nazální části zorného pole (obr. 1). Motilita bulbů byla bez omezení, diplopii pacientka neudávala. Při vyšetření zornicových reakcí jsme neprokázali relativní aferentní pupilární defekt (RAPD). Přední segment oční byl oboustranně normální, na fundu byly terče zračkového nervu prosáklé, vény dilatované, obklopené jemnými exsudáty a plaménkovitými hemoragiemi (obr. 2). Celkově se pacientka léčila s hypertenzí. Před několika měsíci přestala kouřit a její hmotnost se zvýšila asi o 10 kg.

Fluorescenční angiografie (FAG) prokázala pasivní edém terčů. Nález byl oboustranný a svědčil pro městnavou papilu.

Neurologický nález byl ve fyziologických mezích, bez ložiskových změn. Magnetická rezonance mozku a orbit prokázala věku přiměřený nález intrakraniálně, bez patologických změn. Na základě všech výsledků bylo vysloveno podezření na idiopatickou intrakraniální hypertenzi a indikována lumbální punkce, kterou se však pro nepříznivé anatomické poměry nepodařilo provést (dle záznamu vpich 3krát atraumatickou a 2krát traumatickou jehlou, bez výsledku). Základní biochemická a hematologická laboratorní vyšetření přinesla normální výsledky, zánětlivé markery byly rovněž v normě. Sérologická vyšetření na možná infekční agens (borrelie, viiry, toxoplazma) byly rovněž negativní. Na základě těchto výsledků a klinického neurologického vyšetření jsme po poradě s neurology s velkou pravděpodobností vyloučili neuroinfekci, od původně plánované subokcipitální punkce jsme ustou-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Nada Jirásková, Ph.D.
Oční klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
fax: +420 495 512 346, e-mail: nada.jiraskova@fnhk.cz

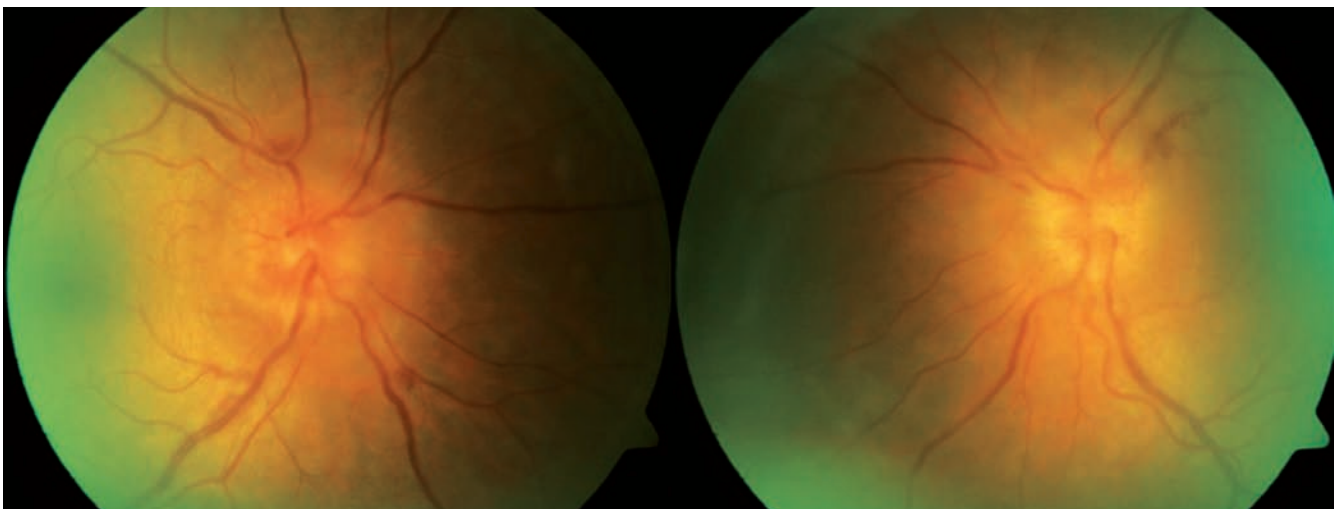


Obr. 1. Vstupní vyšetření zorného pole OPL

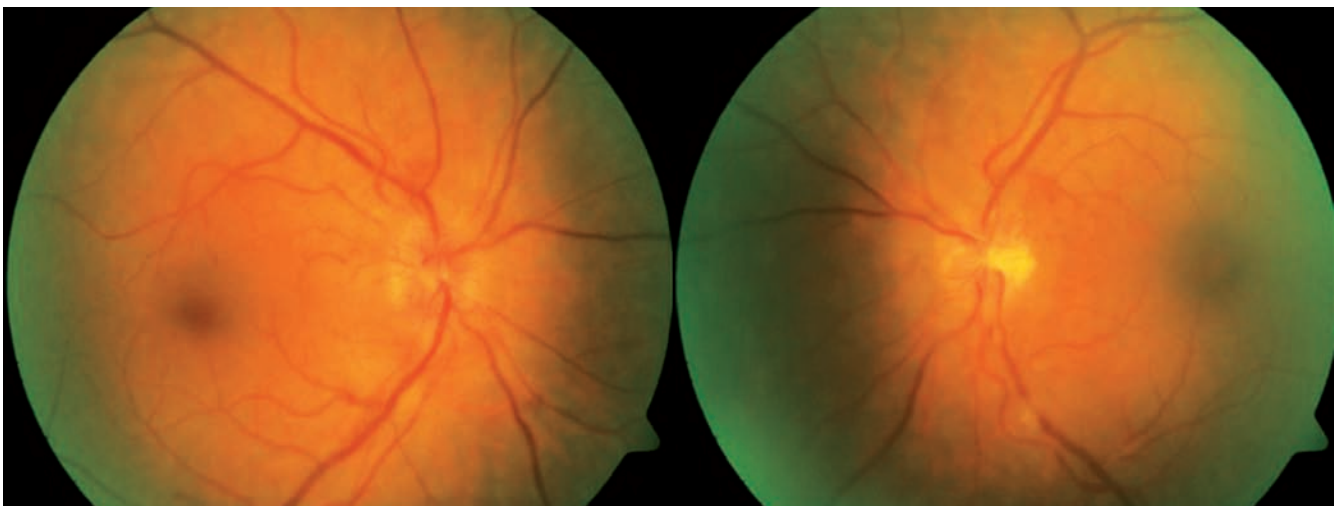
pili. Stanovili jsme diagnózu idiopatické intrakraniální hypertenze (pro kterou svědčil i hmotnostní přírůstek v posledních měsících) a zahájili léčbu acetazolamidem 750 mg perorálně za suplementace kalia. Pacientce bylo rovněž doporučeno upravit životosprávu a redukovat hmotnost. Při této léčbě došlo k postupné normalizaci nálezů na očním pozadí (obr. 3) a vymizely i oční potíže. V říjnu 2011 byly terče ZN oboustranně prakticky ohraničené, na perimetru OPL jen lehce zvětšené slepé skvrny (obr. 4). Pacientka zhubla 5 kg. Léčbu

acetazolamidem jsme snížili na 500 mg denně a doporučili pokračovat v režimových opatřeních.

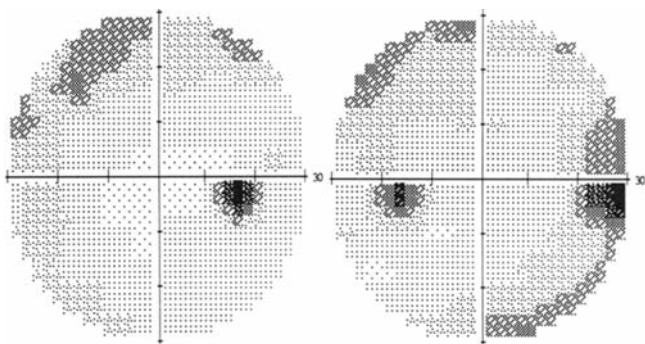
V lednu 2012 si pacientka při kontrole v neurooftalmologické poradně stěžovala, že po předchozím zlepšení zraku má nyní opět několik dnů „šedou skvrnu“ před levým okem. Korigovaná zraková ostrost vpravo byla 1,0 s + 1,0 D a vlevo 0,1 s + 1,0 D. Perimetr pravého oka zůstal nezměněn, vlevo byl paracentrální dolní altitudinální defekt (obr. 5). Na fundu OP terč ZN ohraničený, bez známek měštnání, vlevo typický bledý ischemický edém, již oftalmoskopicky odlišný od předchozí měštnavé papily (obr. 6). Nález na FAG podpořil diagnózu akutní fáze přední ischemické neuropatie optiku vlevo (AION, z anglického anterior ischemic optic neuropathy) proběhlé v terénu předchozí měštnavé papily. Vyšetření sedimentace a zánětlivých markerů prokázalo, že se jedná o nearteritickou formu AION. Léčba této formy je obecně velmi omezená, neexistuje jednotný algoritmus a prognóza stran zrakových funkcí není dobrá. Je žádoucí pečlivá korekce všech celkových patologických stavů (hypertenze, hypercholesterolemie, cévní onemocnění atd). I my jsme v tomto případě konzultovali internistu k optimalizaci léčby hypertenze. Ponechali jsme „udržovací“ dávku 375 mg acetazolamidu denně perorálně. Ischemický edém terče levého optiku odezněl během 5 týdnů a zanechal postischemickou parciální atrofii levého terče ZN (obr. 7), zrakové funkce vlevo se nezlepšily.



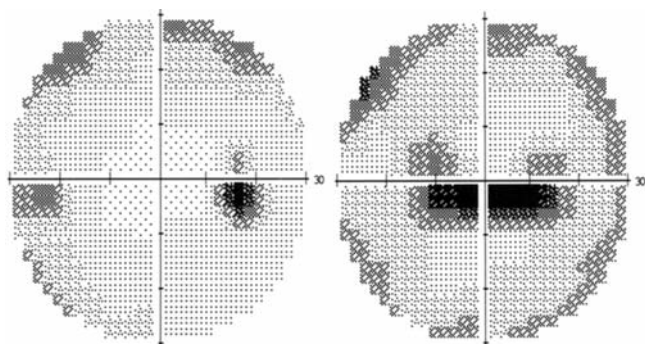
Obr. 2. Nález na fundu OPL při vstupním vyšetření



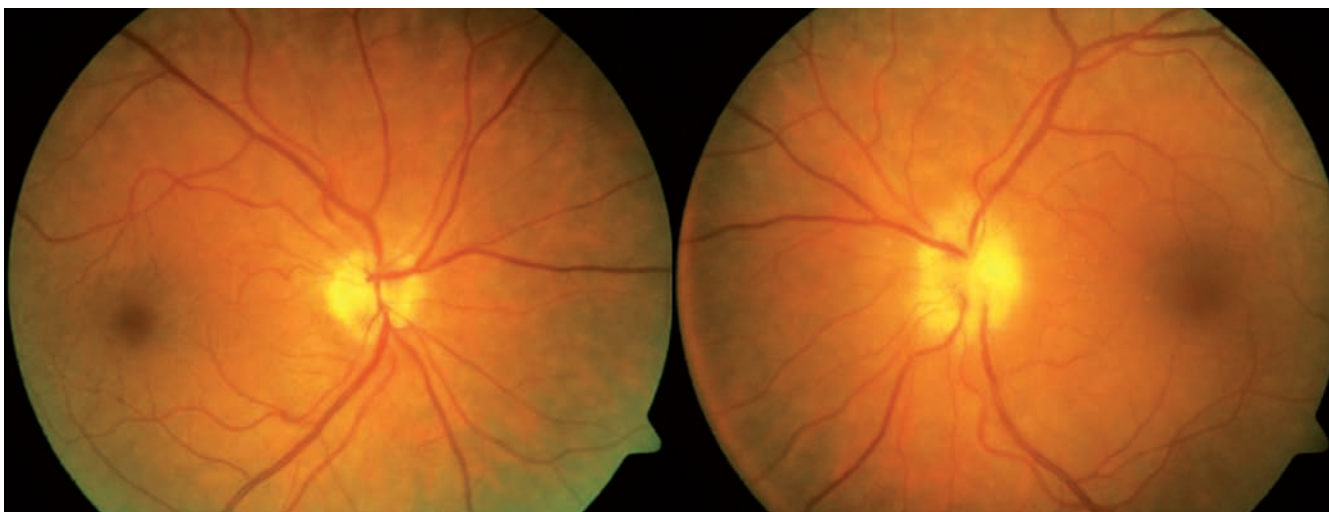
Obr. 3. Ústup edému TZN OPL po léčbě



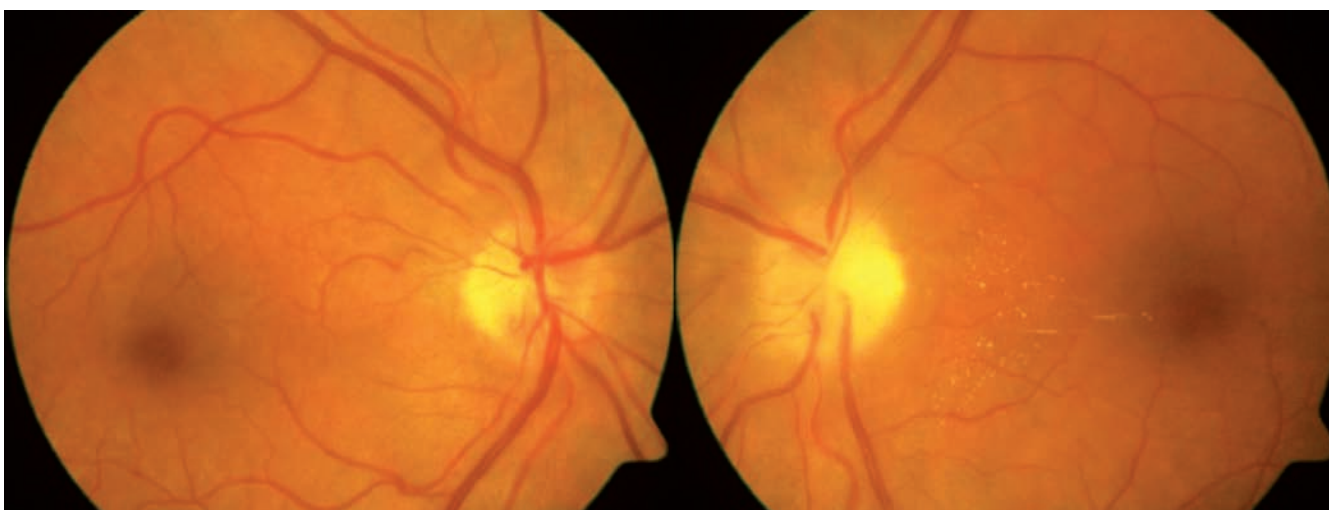
Obr. 4. Zorné pole OPL po úvodní léčbě



Obr. 5. Vyšetření zorného pole OPL v lednu 2012



Obr. 6. Nález na fundu OPL v lednu 2012



Obr. 7. Nález na fundu OPL v únoru 2012

DISKUZE

Edém terče ZN byl již v minulosti v popředí zájmu oftalmologů. Mezi prvními, kdo popsal tento jev u svých pacientů s nitrolebním nádorem, byl Albrecht von Graefe (1860), který tento obraz nazval městnavou papilou. V anglosaské literatuře se později pro stejný nález ujalo označení papilloedema. Termín městnavá papila je v české nomenklatuře vyhrazen pouze prosáknutí terče ZN při nitrolební hypertenzi a jeho vyslovením děláme vždy již jednoznačný a etiologicky velmi závažný závěr (2). Vzhledem k tomu, že je městnavá

papila významným objektivním příznakem nitrolební hypertenze, stojí v popředí zájmu nejen oftalmologů, ale i neurologů a neurochirurgů. Zda je tento symptom přítomen a v jakém rozsahu, je mnohdy hlavní otázkou, kterou má oční lékař zodpovědět při konziliárním vyšetření. Vznik a vývoj městnavé papily je dynamický proces, při kterém rozlišujeme několik stadií: časná fáze, fáze plně vyvinutého edému, chronické stadium a poslední vznik atrofie terče ZN (3). Tento popis zahrnuje všechna stadia papiledému u případů, kdy nebyl vyvolávající stav úspěšně léčen. Protože u většiny pacientů diagnostikujeme papiledém ve stadiu plně rozvinutého edé-

mu, je naším cílem zabránit další progresi procesu a přechodu do chronického stadia a atrofie. Charakteristickými známkami plně rozvinutého papiledému jsou hyperémie disku ZN, seřtění jeho hranic, „vyplnění“ fyziologické exkavace, vznik papilárních a peripapilárních retinálních hemoragií, tvrdých exsudátů, vatovitých ložisek, prosakování tekutiny do vrstvy nervových vláken a tvorba retinálních řas (4). Jeho ústup se pozná tak, že se terč začíná ohraničovat, původně smazané kontury (např. hranice disku) se stávají zřetelnějšími. Případné peripapilární exsudáty se postupně vstřebávají, stejně tak i přítomné hemoragie. Intenzivněji růžové zbarvení původní městnavé papily bledne, pokud je terapeuticky zasaženo včas, terč zůstává vitální, lehce růžové barvy, při přechodu do atrofie terče se barva mění na bleďožlutou až bílou. Zcela typické jsou pro diferenciální diagnostiku městnané papily změny zrakových funkcí: Zraková ostrost je dlouho normální a na perimetru nacházíme zvětšení slepé skvrny.

Léčba papiledému závisí na jeho etiologii. U nitrolební hypertenze při mozkových expanzích, hydrocefalu či nitrolebních zánětech řídí léčbu neurochirurg, případně infekcionista. U pacientů s idiopatickou intrakraniální hypertenzí (IIH) se na diagnostice i léčbě podílejí většinou oftalmolog spolu s neurologem. Současná diagnostická kritéria IIH zahrnují subjektivní i objektivní známky zvýšeného nitrolebního tlaku, normální neurologický nálezu (výjimku tvoří jen možné postižení VI. hlavového nervu) a zvýšený výstupní tlak cerebrospinalní tekutiny (více než 200 mm H₂O měřeno vleže na boku) a její normální složení (5). Léčebný režim u pacientů s IIH je nutné zahájit ihned po stanovení diagnózy. Prvořadou nutností je úprava životosprávy a redukce hmotnosti u obézních pacientů. Další terapeutický postup se řídí závažností a průběhem onemocnění, u většiny pacientů začínáme s medikamentózní léčbou. Nejdůležitějším faktorem, podle kterého se rozhodujeme, je stav zrakových funkcí, zejména zorného pole. V současnosti je lékem první volby acetazolamid, který jako inhibitor karboanhydrázy snižuje produkci cerebrospinalní tekutiny. Dlouhodobé podávání steroidů p.o. u chronických forem IIH je v současnosti kontraindikováno, vzhledem k možnému nežádoucímu zvyšování hmotnosti a elevaci nitroočního tlaku v průběhu této léčby, navíc se nitrolební hypertenze po jejich vysazení zhoršuje. U pacientů s akutním průběhem onemocnění se osvědčilo podání intravenózních pulzů methylprednisolonu a acetazolamidu p.o. (6). Pokud není výše uvedená léčba dostatečně účinná a ztráty zrakových funkcí dále progredují, nebo jsou zrakové funkce v době stanovení diagnózy již hrubě porušeny, je indikován chirurgický zákrok: dekomprese obalů zrakového nervu (ONSD, z anglického optic nerve sheath decompression) případně lumboperitoneální shunt (7–10).

Pro přední ischemickou neuropatii optiku je typické „bledé“ prosáknutí terče, často sektorovité, bez výraznější prominence, s ojedinělými hemoragiemi, nejčastěji plaménkovitého tvaru či vatovitými ischemickými ložisky přilehlé sítnice. Etiologickým podkladem jsou většinou infarkty v oblasti krátkých zadních ciliárních arterií a choroideální vaskulární síti terče ZN (11). Nejčastějším typem poruchy zorného pole je dolní altitudinální skotom a zraková ostrost je ve většině případů též zhoršená zejména u arteritické formy, u nearteritické formy bývá zraková ostrost téměř normální asi u poloviny pacientů při vstupním vyšetření (12). Arteritická forma AION je součástí temporální kraniální arteritidy morbus Horton, jejímž může být prvním klinickým příznakem. Včasná a správná diagnóza může rozhodnout nejen o zraku, ale někdy i o životě pacienta, neboť diagnostika a léčba této choroby je za všech okolností vždy urgentní a prioritní problematikou (1). Léčbu těchto pacientů v naší nemocnici řídí specialista – revmatolog. Mnohem častější je nearteritická forma AION, která ohrožuje zejména diabetiky a hypertoniky, nejvíce ty s anatomickou predispozicí v oblasti terče ZN (tzv. crowded disc). Léčba této jednotky nemá kromě úpravy životosprávy a pečlivé kompenzace celkových chorob mnoho možností. Podávání kortikosteroidů a vazodilancií je problematické, no-

vě se zkouší intravitreální injekce triamcinolonu nebo inhibitorů vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (13).

Zánětlivé změny na terči ZN se nejčastěji projevují kyprým edémem terče ZN se zkalením, hyperémií, nepřesným ohraničením s ojedinělými hemoragiemi a vatovitými ložisky. V diferenciální diagnostice je velmi přínosné vyšetření zrakových funkcí. U neuritid je prakticky vždy porušena centrální zraková ostrost a na perimetru nacházíme nejčastěji centrální skotom, i když jsou možné i jiné typy skotomů (14). Léčba neuritid opět závisí na jejich etiologii. U demyelinizační stavů řídí léčbu neurolog, u infekčních neuritid spolupracujeme s infekcionisty.

Fluorescenční angiografie je vyšetřovací metoda, která nás informuje o stavu hematookulárních bariér v oku a používáme ji proto především k diagnostice poruch retinální cirkulace. U pacientů s edémem terče ZN prokážeme touto metodou prosakování v oblasti disku a přilehlé vrstvy nervových vláken. Pečlivým posouzením snímků terče i peripapilární oblasti ve všech fázích FAG může navíc zkušený oftalmolog provádějící toto vyšetření určit i etiologii edému.

ZÁVĚR

Na příkladu neobvyklého výskytu etiologicky rozdílných edémů terčů optiku u jedné pacientky v krátkém časovém úseku jsme se snažili zdůraznit nezbytnost správné diferenciální diagnózy u tohoto nálezu ve vztahu k léčbě a prognóze onemocnění.

Zkratky

D	– sférická dioptrie
FAG	– fluorescenční angiografie
IIH	– idiopatická intrakraniální hypertenze
ONSD	– dekomprese obalů zrakového nervu (optic nerve sheath decompression)
OPL	– ostrost pravého i levého oka
RAPD	– relativní aferentní pupilární defekt
ZN	– zrakový nerv

LITERATURA

- Otradovec J. Klinická neurooftalmologie. 1. vydání. Praha: Grada Publishing 2003.
- Jirásková N, Kadlecová J, Rencová E, et al. Příspěvek k hodnocení edému terče zrakového nervu. Čes. a Slov. Nerol. a Neurochir. 2007; 5: 547–551.
- Kline LB (ed.) Optic Nerve Disorders. San Francisco: American Academy of Ophthalmology 1996; 37–55.
- Sadun AA, Rubin RM. Neuroophthalmology. In: Yanoff M, Duker J (eds.) Ophthalmology. London: Mosby International Ltd. 1999.
- Wall M. Idiopathic Intracranial Hypertension. Neurol Clin 2010; 28(3): 593–617. doi:10.1016/j.ncl.2010.03.003.
- Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ. High-dose Methylprednisolone and Acetazolamide for visual loss in pseudotumor cerebri. Am J Ophthalmol 1994; 118: 88–96.
- Sergott RC. Optic nerve sheath decompression: history, techniques, and indications. Int Ophthalmol Clin 1991; 31: 71–81.
- Jirásková N, Rozsival P. Výsledky 62 dekompresí obalů zrakového nervu. Čes Oftal 1999; 55: 136–144.
- Jirásková N, Rozsival P. Idiopatická intrakraniální hypertenze u dětí. Čes. a Slov. Nerol. a Neurochir. 2006; 1: 64–70.
- Banta JT, Farris BK. Pseudotumor Cerebri and Optic Nerve Sheath Decompression. Ophthalmology 2000; 107: 1907–1912.
- Arnold CA. Pathogenesis of nonarteritic ischemic optic neuropathy. J Neuro-Ophthalmol 2003; 23: 157–163.
- Hayreh SS, Zimmermann MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Natural history of visual outcome. Ophthalmology 2008; 115: 298–305.
- Atkins JA, Beau BB, Newman NJ. Treatment of nonarteritic ischemic optic neuropathy. Surv Ophthalmol 2010; 55: 47–63.
- Jirásková N, Rozsival P. Záněty zrakového nervu – výsledky retrospektivní studie. Čes. a Slov. Nerol. a Neurochir. 2006; 6: 452–456.

Sudden renal function deterioration in an elderly patient on vancomycin therapy for endocarditis

¹Hundie Tesfaye, ²Jiřina Lukášková, ³Jana Hořínková

¹Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, Division of Clinical Pharmacology, Faculty Hospital Motol, 2nd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

²KlinLab, Prague, Czech Republic

³Department of Internal Medicine Neratovice, Czech Republic

SUMMARY

Vancomycin is currently the drug of choice in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. It is also used prophylactically in some situations in which the patient is at risk for endocarditis. It is often used in combination with other antibacterials in the treatment of endocarditis and is a potential nephrotoxin. Various consensus guidelines differ in their interpretation of vancomycin plasma concentrations. This paper describes a case of a 72-years old Caucasian female patient, who developed significant renal impairment when prescribed vancomycin in combination with penicillin for the treatment of endocarditis, caused by *Streptococcus pneumoniae*.

Key words: vancomycin, nephrotoxicity, elderly, endocarditis.

SOUHRN

Tesfaye H, Lukášková J, Hořínková J. Náhlé zhoršení renálních funkcí u staršího pacienta na léčbě vancomycinem pro endokarditidu

Vancomycin je lékem volby u infekcí, které způsobil methicillin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA). Může být také užíván profylakticky u pacientů s rizikem endokarditidy. Často je užíván v kombinaci s jinými antibakteriálními léky při léčbě endokarditidy. Lék je potenciálně nefrotoxický. Jinak souhlasné směrnice se liší v hodnocení plazmatických koncentrací vancomycinu. Kazuistika popisuje případ 72leté pacientky z kavkazské polulace, u které se rychle vyvinulo významné zhoršení při terapii vancomycinem v kombinaci s penicilinem pro endokarditidu, způsobenou *Streptococcus pneumoniae*.

Klíčová slova: vancomycin, nefrotoxicita, starší pacient, endokarditida.

Te.

Čas. Lék. čes. 2012; 151: 531–534

INTRODUCTION

Vancomycin is a glycopeptide antibiotic that has been available for 50 years. Its use has increased considerably in the past two decades because it is effective in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections which have increased significantly in both community and health care settings (1). Vancomycin is renally excreted unchanged and blood levels can accumulate with decreased renal clearance and its there are case reports of it causing serious nephrotoxicity. Algorithms exist for dosing patients with renal impairment, but these rely on estimation of glomerular filtration rate (GFR) using prediction equations. Vancomycin nephrotoxicity is reported in 5–7% of patients when the drug is used alone (2). However, the data is less clear when it is used in combination with an aminoglycoside, because it is difficult to confirm causality. Some studies found an increase

of nephrotoxicity (up to 35% of patients) when vancomycin is used in combination with an aminoglycoside, whereas others report no change (3). Nevertheless, vancomycin is undoubtedly a nephrotoxin even as monotherapy (4). The determination of peak concentration is less useful, because levels as high as 50 mg/l did not predict changes in renal or hearing function (5). There are differences regarding interpretation of plasma vancomycin concentrations with a consensus paper in 2002 advocating that trough levels less than 20 mg/L are safe and effective (6). Elderly patients in particular are prone to drug toxicity due to deterioration in organ function with age and polymorbidity. In the present case the clinical fate of an elderly patient, who developed significant renal function impairment on vancomycin therapy is described.

CASE DESCRIPTION

A 72-years old Caucasian female with past history of myocardial infarction (MI) was admitted to the department of internal medicine with a working diagnosis of endocarditis based on ultrasound examination. Physical examination revealed: body weight = 77 kg, height = 170 cm, body mass index (BMI) = 26.64, blood pressure (BP) 80/50 mm Hg with regular heart rhythms. Initial laboratory tests including blood urea nitrogen (BUN) 3 mmol/L, C-reactive protein (CRP): 145 mg/L. Haemoculture proved positive for *Streptococcus*

ADRESSE FOR CORRESPONDENCE:

Hundie Tesfaye, MD, Ph.D.
Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry
Division of Clinical Pharmacology, Faculty Hospital in Motol,
2nd Faculty of Medicine, Charles University
V Úvalu 84, 150 06 Prague 5, Czech Republic
fax: +420 224 435 320, e-mail: hundie.tesfaye@fnmotol.cz

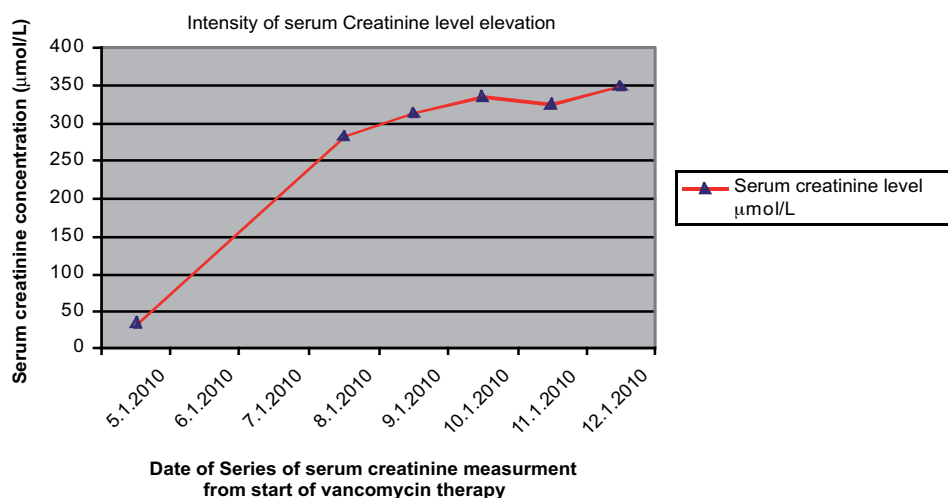


Fig. 1. Significant serum creatinine elevation as determined 3rd day after vancomycin dose, which continued to increase (315, 335, respective every days except small decline (326 µmol/L) other day to again increase on the next day up to 350 µmol/L despite further dose discontinuation

pneumonia, and trans-oesophageal echocardiogram revealed tricuspid valve involvement indicating endocarditis. Penicillin 5 mil units I.V. every 6 hours was given initially as the treatment of choice. The *Streptococcus pneumonia* was shown in vitro to be sensitive to penicillin and vancomycin, but resistant to gentamicin. Initially the patient was treated with penicillin alone, however since CRP remained high (120 mg/L) after seven days penicillin therapy, vancomycin 1g in a one hour infusion was administered at 12 hours intervals. The serum creatinine level on the day vancomycin was started was 35 µmol/L. The drug level was determined by a fluorescent polarization immunoassay (FPIA) method, which was validated for routine use in our laboratory. The vancomycin trough serum level taken just before the 5th dose was 19 mg/L which is within the recommended therapeutic range (4). Meanwhile the serum creatinine measured from the same sample had increased to 284 µmol/L from the initial value of 35

after three days of vancomycin therapy, warranting further dosage reassessment. The vancomycin dosing interval was prolonged by 24 hours, but serum creatinine continued to rise (Fig. 1). To manage changes of BP from the initial 80/50 to 170/90 mm Hg, and weight gain (81 kg compared to 77 kg at admission), furosemide 40 mg i.v. bolus was administered and then maintained on 20 mg/day. Following vancomycin discontinuation for 50 hours, the serum creatinine was still elevated at 326 µmol/L. Blood urea nitrogen also increased from 3 mmol/L to 11 mmol/L and peaked at 17 mmol/L. CRP decreased from 145 mg/L on penicillin monotherapy to 120, 118, 49 and finally to 34 mg/L

after vancomycin co-administration while body temperature normalized. The big challenge was that, despite the reduction of vancomycin dose frequency, the trough serum level of 20 mg/L indicated severe slowing of the elimination process and the continued high serum creatinine (350 µmol/L compared to the previous value of 335 µmol/L), was sufficiently concerning that withdrawal of vancomycin was considered. Because of the life threatening nature of the patient's condition a computer assisted therapeutic drug monitoring modeling pharmacokinetic software MW/PHARM (Madiware) version 3.60 was used to calculate the vancomycin dose required to avoid therapeutic failure with an acceptable risk for renal dysfunction. The glomerular filtration rate was estimated to be 0.19 ml/sec using the modification of diet in renal disease (MDRD) equation and the vancomycin dose calculated to maintain the antimicrobial effect was 500 mg every other day (Fig 2).

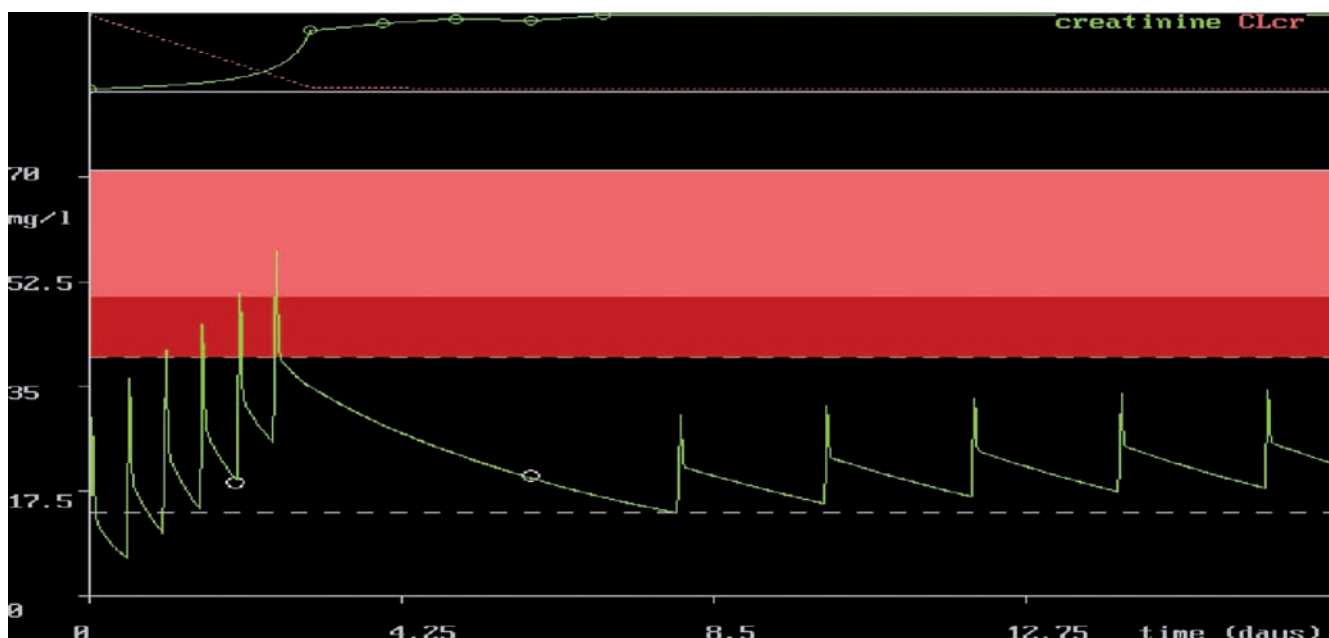


Fig. 2. The computer assisted therapeutic drug monitoring model for calculating the next dose prediction in the patient, who developed impaired renal function on vancomycin therapy

DISCUSSION

Vancomycin continues to be the antibiotic of choice for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection (1, 4). Current recommendations for vancomycin therapy also include the treatment of serious infections of β -lactam- or metronidazole-resistant organisms or when other antibiotic is contraindicated. Vancomycin may be also used prophylactically alone in some situations (7), particularly when the patient is at risk of endocarditis. Vancomycin is also used in combination with other antibacterials to treat endocarditis and similar serious clinical situations. However, it carries the risk of nephrotoxicity since the drug undergoes renal excretion and its blood levels will increase with decreased renal clearance. Algorithms are published for dosing patients with renal impairment, but these rely on estimation of glomerular filtration rate (GFR) using prediction equations (3), which are of limited accuracy. Nephrotoxicity of vancomycin when administered alone is reported to occur in 5–7% of cases (4) but there is more concern when it is administered to elderly patients, who are more prone to drug toxicity due to physiological decreased organ function and polymorbidity. Reports have been emerging that indicate an increased incidence of nephrotoxicity with high-dose vancomycin therapy (8); however, the data are less clear when the drug is used in combination with an aminoglycoside. Some studies report an increase in nephrotoxicity (up to 35% of patients), whereas others report no change when vancomycin is used in combination with an aminoglycoside (3). The patient described here was prescribed penicillin monotherapy before vancomycin addition. The patient also had a loop diuretic administered and the concurrent administration of loop diuretics has been associated with vancomycin nephrotoxicity in elderly patients (9). Furthermore, it is well documented that elderly patients are at a significantly greater risk of vancomycin-associated nephrotoxicity than are younger patients (5) and the relationship between high trough vancomycin levels and nephrotoxicity was recently published (10). In the present case the trough level of vancomycin was 19 mg/L which lies within the reported therapeutic range (1, 4). Endocarditis is a life threatening clinical condition that needs appropriate resolution without delay. In this case based on causative agent confirmation by haemoculture and reportedly well sensitive to penicillin; monotherapy with penicillin was initiated. However, there was a poor clinical response with persistently high CRP level seven days after starting penicillin. Therefore, dual therapy (penicillin with vancomycin) was initiated to gain a synergic effect with the objective of eradicating the infection while maintaining an acceptable renal function since persistent infection and renal function impairment are reported to be among the risk factors which increase mortality in patients with endocarditis (11). A relationship probably exists between vancomycin toxicity and serum concentration, but the information is limited. There is some evidence that nephrotoxicity occurs more frequently when trough serum concentrations exceed 10 mg/L (12). The frequency of ototoxicity varies from < 2% to 5.5% and is more commonly reported in patients with decreased renal function with serum concentrations above 80 mg/L (3, 4). Temporary tinnitus in association with serum vancomycin concentrations near to 40 mg/L or above has been also reported (1). Although it is not clear whether the risk of ototoxicity increases when the drug is co-administered with another non-ototoxic or potentially nephrotoxic drug, experimental study results suggest that the nephrotoxicity of β -lactam antibiotics, where penicillin belongs to may be dependent on organic anion transporter (OAT1) expression (13). In the present case furosemide was also administered on daily basis and the role this may have played in augmenting the renal deterioration is unclear. Although routinely provided, the benefit of the therapeutic drug monitoring in minimizing the risk of toxicity or

therapeutic failure with vancomycin is not as clear as for the aminoglycoside antibiotics. Currently it is controversial whether vancomycin should be monitored in all patients and if monitoring is best practice then which specimens should be collected and what serum concentrations should be targeted. The recent increases in vancomycin minimal inhibitory concentrations (MICs) among clinical MRSA isolates (14–16), have prompted some clinicians to use higher-dose therapy, although data supporting positive outcomes with higher doses are lacking (17) and there are recent reports which indicate an increased incidence of nephrotoxicity with high-dose vancomycin therapy (8). Ototoxicity is less common with vancomycin therapy (18) and there are no recent evaluations of ototoxicity with aggressive vancomycin dosing, although a recent study evaluated vancomycin ototoxicity by using audiometry (19). Elderly patients are more prone to drug toxicity because of physiologic deterioration in their organ function. Glycopeptide antibiotics are known nephrotoxins and elderly patients will be particularly at risk. Therapeutic drug monitoring may be helpful for guiding dose adjustments in complex situations (20); however differences exist between the various guidelines regarding interpretation of the drug concentrations. Recent consensus and previous conventional guidelines differ, where the recent consensus considers the trough levels not exceeding 20 mg/L safe and more effective. Many consider determining peak concentration as useless, because levels as high as 50 mg/L have not been associated with any change of renal or hearing states. However, it is now accepted that the vancomycin trough value is an indication of exposure and is the variable well associated with nephrotoxicity which indicates that an exposure-toxicity response relationship exists and trough level may be the best pharmacodynamic index for describing this association (21). An initial vancomycin dose regimen of 1 g every 12 hours has been recommended provided that a trough serum level is determined not later than before the 5th dose to guide dose adjustment and avoid not only therapeutic failure but also a high risk of toxicity. In the present case the trough level after the fourth dose was only 19 mg/L, which is within the target range recommended in one consensus document (4) that is applied in many clinical settings. Unfortunately, the theoretical base that vancomycin is time dependent rather than high concentration is ignored by those, who advocate higher concentration without any explanation on the benefit of such interventions. However, there are no unequivocal recommendations regarding the maximum vancomycin trough level which will be therapeutically effective and at the same time safe e.g. differences were apparent among institutional experts from the results of the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme (UK NEQAS) antibiotic assay questionnaire (6). In the present case the patient was of advanced years with a history of ischemic heart disease and endocarditis, which together increased the risk of renal function decline. Altered renal blood flow may also play role in sudden GFR reduction which would cause an elevation in serum creatinine. Hypotension related low kidney perfusion could have also reduced GFR. The persistence of relatively high trough vancomycin level three days after withdrawal of the drug in our patient may be explained partly by drug leaching back from the peripheral tissue coupled with a decrease in renal elimination. Renal failure may also be a manifestation related to the severity of endocarditis, and this probably explains why it is also associated with worse prognosis (10). This fact also explains the deterioration in renal function with a large increase of serum creatinine in this case following the introduction of vancomycin. Furthermore some recent evidence indicates that high failure rates were observed in patients with MRSA bacteraemia treated with vancomycin, despite high vancomycin trough levels, where predictors of vancomycin failure included endocarditis (22). In our case, therapy with vancomycin for endocarditis proved effective even after significant dose reduction to accommodate the

decreased renal elimination in this elderly patient. Therefore, TDM with appropriate dose reduction as predicted from the computer assisted model provided a better outcome with lower risk of toxicity. However, the patient's age, gender, and disease with certain intervention as well as past disease history may dictate the dose adjustment by careful interpretation in contexts of the risk benefit rather than hanging only on the drug concentration alone. Therapeutic drug monitoring may minimize risk of toxicity or therapeutic failure, if timely provided. However, the interpretation of determined drug levels and its relationship to the adverse event or causality confirmation is a very difficult task. What does surprise us is that after a decrease the serum creatinine increased once again without any more doses of the potentially toxic suspected drug (vancomycin).

CONCLUSIONS

This case illustrates that elderly patients with pre-existing risk may be exposed to unpredictable renal function deterioration when vancomycin is prescribed. Therefore nephrotoxic antibiotics should be restricted in the elderly whenever possible. In cases where vancomycin is the drug of choice and there is no alternative it is vital to obtain serum levels immediately before the second dose (never later than the 5th dose) and adjust the dosing regimen accordingly. Timely TDM as a clinical tool can ensure safer, more effective therapy which results in cost-savings and more favourable overall outcomes.

Abbreviations

BMI	– body mass index
BP	– blood pressure
BUN	– blood urea nitrogen
CRP	– C-reactive protein
FPIA	– fluorescent polarization immunoassay
GFR	– glomerular filtration rate
MDRD	– modification of diet in renal disease
MI	– myocardial infarction
MICs	– minimal inhibition concentrations
MRSA	– methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MW/PHARM	– Madiware/Pharmacokinetics
OAT	– organic anion transporter
TDM	– therapeutic drug monitoring

REFERENCES

1. **Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI.** Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother* 1998; 42: 1303–1307.
2. **Bailic GR, Neal D.** Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Medical toxicology and adverse drug experience* 1998; 3: 376–386.
3. **Cunha BA.** Vancomycin. *Med. Clin N Am* 1995; 79: 817–831.
4. **Frimat L.** Renal failure due to vancomycin alone. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1995; 10: 550–551.
5. **Rybak M, Lombaestro B, Rotschafer JC, et al.** Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health System Pharmacists, the infectious diseases society of America, and the society of infectious diseases pharmacists. *Am J Health System Pharm* 2009; 66: 82–98.
6. **Tobin CM, Darville JM, Tomson AH, et al.** Vancomycin therapeutic drug monitoring : Is there a consensus view? The results of a UK National External Quality Assessment Scheme (UK NEQAS) for antibiotic assays questionnaire. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 713–718.

7. **Payne CJ, Carmichael SJ, Stearns AT, et al.** Vancomycin Continuous Infusion as Prophylaxis for Vascular Surgery *Ther Drug Monit* 2009; 31: 786–788.
8. **Jeffres MN, Isakow W, Dohert JA, Micek ST, Kollef MH.** A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007; 29: 1107–1115.
9. **Vance-Bryan K, Rotschafer JC, Gilliland SS, Rodvold KA, Fitzgerald CM, Guay DR.** A comparative assessment of vancomycin-associated nephrotoxicity in the young versus the elderly hospitalized patient. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 811–821.
10. **Hermesen Ed, Hanson M, Sankaranarayanan J, et al.** Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 9–14.
11. **Revilla A, López J, Vilacosta I, et al.** Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007; 28: 65–71.
12. **Levy JH, Marty AT.** Vancomycin and adverse drug reactions. *Crit Care Med* 1993; 21: 1107–1108.
13. **Jariyawat S, Sekine T, Tekeda M, Apiwattanakul N, et al.** The interaction and transport of β -lactam antibiotics with the cloned rat renal organic anion transporter 1 *JEPT* 1999; 290: 672–677.
14. **Rhee KY, Gardiner DF, Charles M.** Decreasing in vitro susceptibility of clinical *Staphylococcus aureus* isolates to vancomycin at the New York Hospital: quantitative testing redux. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1705–1706.
15. **Steinkraus G, White R, Friedrich L.** Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001–2005. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 788–794.
16. **Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA.** Increasing vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3883–3886.
17. **Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A.** High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2138–2144.
18. **Rybak MJ.** The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2006; 42: S35–S39.
19. **Forouzes A, Moise PA, Sakoulas G.** Vancomycin ototoxicity: a Reevaluation in an era of increasing doses *Antimicrob Agents and Chemother* 2009; 53: 483–486.
20. **MacGowan AP.** Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Therapeutic Drug Monitoring of Glycopeptides. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 473–477.
21. **Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL.** Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 507–514.
22. **Walraven CJ, North MS, Marr-Lyon L, Deming P, Sakoulas G, Mercier RC.** Site of infection rather than vancomycin MIC predicts vancomycin treatment failure in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2386–2392.

The corresponding author expresses appreciations and thanks to co-authors Dr. Jirina Lukaskova from former KlinLab Division of Biochemistry, Prague, Czech Republic and Dr. Jana Horinkova from the Department of Internal Medicine Neratovice Hospital, Czech Republic for cooperation and useful information for data analysis and comments on interpretations. Overall, Dr. Dave Berry of St. Tomas Hospital, London, UK, deserves much appreciation for revising the manuscript both language wise and as an expert in the field of clinical toxicology.

Biomedicínský výzkum se třetími zeměmi v 7. rámcovém programu EU na roky 2007–2013

Judita Kinkorová

Technologické centrum Akademie věd České republiky, Praha

SOUHRN

Součástí politiky Evropské komise je široká mezinárodní spolupráce nejen s členskými a asociovanými státy Evropské unie (EU), ale také s tzv. třetími zeměmi v největším evropském komunitárním programu EU pro vědu a výzkum, 7. rámcovém programu EU na roky 2007–2013. Oblast biomedicínského výzkumu jako jednoho z klíčových výzkumných priorit EU je formulována v prioritě Health a je zaměřena na výzkum globálních zdravotních a zdravotnických problémů jako např. výzkum HIV/AIDS, rakoviny, diabetu a obezity, vzácných chorob, chronických onemocnění, kardiovaskulárních chorob apod. V tomto programu jsou reflektovány i aktuální globální změny jako stárnutí populace a s tím spojené problémy a zvýšené náklady na zdravotní systémy, ale také hrozby nových možných epidemií a dalších zdravotních hrozeb. Cesta široké mezinárodní spolupráce tak poskytuje ideální platformu pro společný výzkum, vývoj a inovace v biomedicínském výzkumu směřující k rychlejšímu a efektivnějšímu řešení globálních zdravotních problémů celosvětové populace.

Klíčová slova: mezinárodní spolupráce, biomedicínský výzkum, 7. rámcový program.

SUMMARY

Kinkorová J. Research in biomedicine in collaboration with Third Country Nationals within the 7th framework programme for years 2007–2013

International cooperation, in EU-funded health research with research partners on five continents, with project opportunities is open to applicants from every country on the map, with generous funding for international teams exploring issues of relevance to the global community, the EU is fostering ambitious undertakings involving scientists and organisations from Europe and beyond. This commitment to scientific collaboration characterises the EU's approach to research and innovation. The European Commission is considering further ways of boosting the impact of its research contribution. Throughout successive Framework Programmes, international cooperation in EU-funded health research has matured into a proud tradition. All health research topics are now potentially open to applicants from any country. All the projects are advancing the understanding of human health or striving to address an unmet need in prevention, diagnosis, treatment or healthcare provision.

Key words: 7th framework programme, international cooperation, priority Health.

Ki.

Čas. Lék. čes. 2012; 151: 535–542

ÚVOD

Šedmý rámcový program EU na léta 2007–2013 (7. RP) je jedním z nejvýznamnějších finančních nástrojů Evropské komise k podpoře výzkumu ve vybraných vědních oblastech v Evropské unii (EU). 7. rámcový program se skládá ze čtyř specifických podprogramů (Spolupráce – Cooperation, Myšlenky – Ideas, Akce Marie Curie – People, Kapacity – Capacities) (1) (schéma 1).

Specifický podprogram Kapacity v sobě zahrnuje širší mezinárodní spolupráci (International Cooperation, INCO) (2), program zaměřený na spolupráci mimo EU, (tj. mimo členské státy Evropské unie, EU-27); asociované státy, to jsou ty, které podepsaly s Evropskou komisí dokument o spolupráci

a mohou čerpat z rozpočtu 7. RP; dále kandidátské země jako možní kandidáti pro vstup do EU a v neposlední řadě „třetí země“, seznam všech je uveden v tabulce 1. Spolupráce se třetími zeměmi je orientována na širokou škálu vědecko-výzkumných oblastí uvedených ve specifickém programu „Cooperation“, ale i úzce zaměřených problematik různých geografických oblastí.

Jako příkladem je možno uvést výzkum HIV/AIDS v široké spolupráci se státy subsaharské Afriky, která byla iniciována v projektu EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership) (3).

Jiným příkladem je geograficky orientovaná spolupráce na země Golského zálivu, centrální Asie, Latinské Ameriky apod.

Mezi významné oblasti přesahující teritoriální výzkumné zájmy EU je výzkum v oblasti zdraví, priority Health s partnery, kteří nepatří ani mezi členské a asociované státy EU. Tato spolupráce je otevřena všem zemím celého světa s cílem podporovat excelentní výzkum a podporovat výzkum a inovace. Současně je v zájmu politiky EU šíření a sjednocování vynikajících metodologií a s cílem akcelarovat výměnu a šíření znalostí, zkušeností. Publikacím k mezinárodní spolupráci je věnována webová strana Evropské komise (4).

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.
Health, INCO NCP, Technologické centrum AV ČR
Ve Struhách 27, 160 00 Praha 6
e-mail: kinkorova@tc.cz

Tab. 1. Seznam „třetích zemí“, international cooperation partner countries

Annex 1: List of International

Cooperation Partner Countries (ICPC)¹		• Uganda L	• Lao People's Democratic Rep. L	• Morocco ^{2,3} LM	
		• Zambia L	• Malaysia UM	• Palestinian-administered areas ³ LM	
		• Zimbabwe L	• Maldives LM	• Syrian Arab Rep. ³ LM	
		- CARIBBEAN	• Mongolia L	• Tunisia ^{2,3} LM	
		• Barbados UM	• Nepal L		
		• Belize UM	• Oman UM		
		• Cuba LM	• Pakistan L	WESTERN BALKAN COUNTRIES (WBC)	
		• Dominica UM	• Philippines LM		
		• Dominican Rep. LM	• Sri Lanka LM		
		• Grenada UM	• Thailand LM		
		• Guyana LM	• Vietnam L		
		• Haiti L	• Yemen L	• Kosovo ⁵ LM	
		• Jamaica LM			
		• Saint Kitts and Nevis UM	EASTERN EUROPE AND CENTRAL ASIA (EECA)		
ACP *		• Saint Lucia UM	• Armenia ³ LM		
- AFRICAN		• Saint Vincent and Grenadines UM	• Azerbaijan ³ LM		
• Angola LM		• Suriname LM	• Belarus ³ LM		
• Benin L		• Trinidad and Tobago UM	• Georgia ³ LM		
• Botswana UM			• Kazakhstan LM		
• Burkina-Faso L		- PACIFIC	• Kyrgyz Republic L		
• Burundi L		• Cook Islands UM	• Moldova ^{3,4} LM		
• Cameroon LM		• Timor Leste L	• Russia ^{2,**} UM		
• Cape Verde LM		• Fiji LM	• Tajikistan L		
• Central African Republic L		• Kiribati LM	• Turkmenistan LM		
• Chad L		• Marshall Islands LM	• Ukraine ^{2,3,4} LM		
• Comoros L		• Micronesia, Federal States of LM	• Uzbekistan L		
• Congo (Republic) LM		• Nauru UM	LATIN AMERICA		
• Congo (Democratic Rep.) L		• Niue UM	• Argentina ² UM		
• Côte d'Ivoire L		• Palau UM	• Bolivia LM		
• Djibouti LM		• Papua New Guinea L	• Brazil ^{2,**} LM		
• Equatorial Guinea UM		• Samoa LM	• Chile ² UM		
• Eritrea L		• Solomon Islands L	• Colombia LM		
• Ethiopia L		• Tonga LM	• Costa Rica UM		
• Gabon UM		• Tuvalu LM	• Ecuador LM		
• Gambia L		• Vanuatu LM	• El Salvador LM		
• Ghana L			• Guatemala LM		
• Guinea L		ASIA	• Honduras LM		
• Guinea-Bissau L		• Afghanistan L	• Mexico ² UM		
• Kenya L		• Bangladesh L	• Nicaragua LM		
• Lesotho LM		• Bhutan L	• Panama UM		
• Liberia L		• Burma/Myanmar L	• Paraguay LM		
• Madagascar L		• Cambodia L	• Peru LM		
• Malawi L		• China ^{2,**} LM	• Uruguay UM		
• Mali L		• Democratic People's Republic of Korea L	• Venezuela UM		
• Mauritania L		• India ^{2,**} L	MEDITERRANEAN PARTNER COUNTRIES (MPC)		
• Mauritius UM		• Indonesia LM	• Algeria ³ LM		
• Mozambique L		• Iran LM	• Egypt ^{2,3} LM		
• Namibia LM		• Iraq LM	• Jordan ^{2,3} LM		
• Niger L			• Lebanon ³ UM		
• Nigeria L			• Libya ³ UM		
• Rwanda L					
• Sao Tome and Principe L					
• Senegal L					
• Seychelles UM					
• Sierra Leone L					
• Somalia L					
• South Africa ² UM					
• Sudan L					
• Swaziland LM					
• Tanzania L					
• Togo L					

*In the 'Specific international cooperation actions', Africa can also be considered as a region on its own, while the Caribbean countries can also participate with Latin American and the Pacific countries with Asia.

**For participation in the 'Specific international cooperation actions' each of Brazil, China, India and Russia may be considered individually as a region on its own. Thus, the required two or more partners can be located in these countries. However, in this case, at least two different partners from different provinces, oblasts, republics or states within Brazil, China, India or Russia are necessary.

In accordance with Article 2(12) of the Rules for Participation in FP7, 'International Cooperation Partner Country' (ICPC) means a third country which the Commission classifies as a low-income (L), lower-middle-income (LM) or upper-middle-income (UM) country. Countries associated to the Seventh EU Framework Programme do not qualify as ICP Countries and therefore do not appear in this list.

COOPERATION	IDEAS	PEOPLE	CAPACITIES						
Health	Frontier Research	Human Resources and Mobility	Research Infrastructures	Research for the benefit of SMEs	Regions of Knowledge	Research Potential of Convergence Regions	Science in Society	Support to the Coherent Development of Research Policies	International Cooperation
Food, Agriculture and Fisheries, Biotechnology									
Information & Communication Technologies									
Nanosciences, Nanotechnologies, Materials & New Production Technologies									
Energy									
Environment (including Climate Change)									
Transport (including Aeronautics)									
Socio-economic Sciences and the Humanities									
Space									
Security									
Coordination of Research Activities									
Joint Technology Initiatives									

Schéma 1. Struktura 7. rámcového programu

CO ROZUMÍME MEZINÁRODNÍ SPOLUPRÁCI V OBLASTI HEALTH?

Všechny země světa čelí nejrůznějším výzvám (challenges) a všechny země mohou potenciálně profitovat ze zásadních vědeckých objevů biomedicínského výzkumu (5).

EU jako jeden ze světových lídrů v biomedicínském výzkumu staví na mezinárodní spolupráci, aby bylo dosaženo nových poznatků, objevů a znalostí rychleji a mohly být rychleji využity. Jedním z nástrojů jsou vědecko-výzkumné projekty mezinárodní spolupráce v oblasti Health.

Projektová konsorcia (společné mezinárodní týmy) se mohou zapojovat do projektů mezinárodní spolupráce v předem stanovených oblastech. Takto pojatá spolupráce podporuje rychlejší postup a ekonomický vývoj cestou strategických partnerství řešením vědeckovýzkumných problémů třetích zemí.

ÚROVNĚ MEZINÁRODNÍ SPOLUPRÁCE

Mezinárodní spolupráce představuje spolupráci mezi členskými, asociovanými, kandidátskými a třetími zeměmi, zahrnuje také koordinaci mezi jednotlivými národními programy v určitých oblastech, tato spolupráce je realizována mezi různými typy organizací, univerzitami, výzkumnými institucemi, průmyslem, malými a středními podniky, ministerstvy a jinými „policy makers“, zájmovými a profesními organizacemi a sdruženími apod. Mezinárodní výzkum je také chápán jako multidisciplinární, s důrazem na translační výzkum, a zahrnuje také mobilitu vědeckovýzkumných pracovníků na všech úrovních (Marie Curie fellowship apod.) (6).

Mezinárodní spolupráce v oblasti biomedicínského výzkumu je politickou prioritou v mnoha zemích světa, jak vyspělých a rozvojových; choroby např. infekční, nerespektují hranice jednotlivých států a nerozlišují mezi „bohatými a chudými ekonomikami“, některé choroby jsou významněji zastoupeny v bohatých státech (rakovina, diabetes, obezita...), jiné naopak v rozvojových zemích (AIDS, TB, malárie), jejich prevence a léčba je však všude stejná.

CÍLE EVROPSKÉ KOMISE V OBLASTI HEALTH V RÁMCI ŠIROKÉ MEZINÁRODNÍ SPOLUPRÁCE

Evropská komise stanovila čtyři hlavní oblasti, v nichž podporovala a bude podporovat širokou mezinárodní spolupráci: zlepšení řídicích a rozhodovacích procesů v oblasti zdraví, podpora univerzálního šíření základní zdravotní péče v EU a celosvětově, podpora postupného sladování mezi národními politikami EU ve vztahu k celosvětovému zdraví a podpora akcelerace vzniku nových znalostí tak, aby nové produkty a služby byly široce přístupné a cenově dostupné, a to se týká celého spektra všech nemocí postihující lidskou světovou populaci (7).

Tyto partiální cíle byly naplňovány již v průběhu 6. rámcového programu (2002–2006), jehož se v oblasti výzkumu zdraví zúčastnilo 214 partnerů z 51 zemí patřících do tzv. třetích zemí a celkový rozpočet představoval 30 milionů € pro neevropské partnery (7).

Další zdroje byly a jsou čerpány z jiných zdrojů v rámcových programech a veškerý výzkum v oblasti Health je nyní (v 7. RP) otevřen pro všechny účastníky nejen z členských, asociovaných a kandidátských zemí EU. Podle statistik z roku 2010 v letech 2007–2010 (7) bylo financováno 561 konsorcií s 522 partnery ze 79 třetích zemí.

Seznam projektů financovaných v oblasti Health v kontextu široké mezinárodní spolupráce je uveden v tabulce 2.

PROJEKTY 7. RÁMCOVÉHO PROGRAMU MEZINÁRODNÍ SPOLUPRÁCE (INCO) V OBLASTI HEALTH A JEJICH STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA

Acronym: Health-NCP-Net, www.healthncpnet.eu

Název projektu: Coordination action for reinforcing the Health National Points network

Projekt je zaměřený na zlepšení kvality projektů předkládaných v 7. RP cestou kvalitní přípravy NCPs (National Contact Points, národní kontaktní osoby pro danou zemi, tj. nejen členské a asociované státy), kteří významně pomáhají při přípravě projektů na národních úrovních v mnoha směrech, konzultacemi při výběru vhodného tématu, při hledání vhodných partnerů, formálních otázkách, etických otázkách, IPR a finančních aspektech projektu. NCPs se účastní programo-

vých výborů s EK a jsou v kontaktu s vědeckými sekretáři (scientific officers) v EK v dané oblasti. Česká republika je členem konsorcia projektu Health-NCP-Net, zastupuje ji Technologické centrum AV ČR.

Další projekty mezinárodní spolupráce v oblasti Health jsou tématicky zaměřené

Kardiovaskulární choroby (CVDs) jsou příčinou nejvyššího počtu úmrtí v Evropě, víc než 2 milionů úmrtí ročně v 27 členských státech EU (7), na výzkum CVDs EK vynaložila v prvních 4 letech 7. rámcového programu 123 milionů €. Dva projekty byly vybrány EK ve spolupráci se třetími zeměmi: InGenious HyperCare a SICA-HF.

• **Acronym: InGenious HyperCare**, www.hypercare.eu

Název projektu: Integrated genomics, clinical research and care in hypertension

Cílem projektu je detailní studium genetických faktorů ovlivňujících hypertenzi, jako faktoru silně ovlivňovaného životním stylem, přípravou preventivních programů, a vývoji nových diagnostických a terapeutických nástrojů. Třetími zeměmi jsou Čína a Rusko, Česká republika je zastoupena v projektu IKEM a LF v Plzni.

• **Acronym: SICA-HF**, www.sica-hf.com

Název projektu: Studies Investigating comorbidities aggravating heart failure

Jak ovlivňuje tělesná hmotnost srdeční selhání? Projekt je zaměřen na chronická srdeční selhání (CHF) v souvislosti s dalšími rizikovými faktory jako diabetes apod. Partneři mají zvolit „personalizovaný přístup“, který nahradí stávající „one-fits-all“ přístup k léčbě, a zlepšit kvalitu jejich života.

Výzkum mozku je významnou oblastí širší mezinárodní spolupráce EU se třetími zeměmi. Téma na výzkum mozku bylo zaměřeno na výzkum včasných diagnostických nástrojů k identifikaci mentálních poruch zejména u dětí, a to co nejdříve.

• **Acronym: Cherish**, www.cherishproject.eu

Název projektu: Improving diagnoses of mental retardation in children in Eastern Europe and Central Asia through genetic characterisation and informatics/statistics

Cílem projektu je najít nové diagnostické metody mentálních retardací u dětí, protože ty jsou velmi heterogenní a najít standardizovaný přístup k diagnostice. Doplnit spektrum genů, které jsou s retardací spojeny. Českou republiku v projektu zastupuje 2. LF UK Praha.

Významnou oblastí aktivit široké mezinárodní spolupráce je **výzkum chorob spojených s chudobou** a obtížným přístupem k čisté vodě apod. a **výzkum nových účinných vakcín** proti nejvýznamnějším chorobám. Geograficky je výzkum orientován např. do oblastí subsaharské Afriky, kde jsou hlavními problémy HIV/AIDS, tuberkulóza a malárie. Statistické údaje jsou alarmující: V roce 2007 žilo na planetě 33 milionů lidí HIV pozitivních, počet úmrtí v důsledku onemocnění malárií se blíží jednomu milionu, tuberkulóza zapříčinila 1,7 milionů úmrtí v roce 2006 (8).

• **Acronym: EDCTP**, www.edctp.org

Název projektu: European and Developing Countries Clinical Trials Partnership

Všechny tři výše zmíněné choroby jsou spojeny s chudobou v afrických státech a počet úmrtí je každoročně velmi vysoký. Společným úsilím je zajistit minimální přístup k adekvátní léčbě a posílit prevenci proti těmto chorobám a osvětlu. Tento program začal již v roce 2003, byl však prodloužen a v Praze se konal 23. října 2009 první informativní seminář se zástupci České republiky a vrcholným managementem EDCTP, Česká republika vystupuje v roli pozorovatele a zainteresovanou organizací je SZU.

• Navazujícím projektem je projekt

Acronym: EUCCO-NET, www.eucco-net.eu

Název projektu: European network for global cooperation in the field of AIDS and TB

Hlavní myšlenou tohoto projektu je fakt, že tuberkulóza je pro pacienty s HIV smrtelným nebezpečím. Cílem projektu je více koordinovat výzkumné aktivity v rámci HIV i TB. V tomto projektu vystupuje několik významných partnerů ze třetích zemí: Argentina, Brazílie, jižní Afrika, Rusko, Kolumbie a Indie.

• **Acronym: NATT**, www.natt-tbc.com

Název projektu: New approaches to target tuberculosis
Jsou známy účinné léky proti původci tuberkulózy, *Mycobacterium tuberculosis*, ale nové rezistentní kmeny vyžadují účinnější léky. Očekávány jsou účinnější a pro pacienta „patient friendly“ léky, které budou dostupné všem potřebným a s přijatelnými finančními náklady.

• **Acronym: TBADAPT**, www.tuberculosis.rivm.nl/TBadapt_website

Název projektu: Effect of genetic variation in *Mycobacterium tuberculosis* on vaccine escape and the acquisition of drug resistance

Podle odhadů Světové zdravotnické organizace WHO (7) je 1/3 světové populace infikována bacilem tuberkulózy. Účinnost stávající vakcíny závisí na místních podmínkách a kmenové variabilitě dominantních/převládajících kmenů bacilu. Projekt má za cíl analyzovat interakce mezi TB programy a genetickou variabilitou *M. tuberculosis*. Lepší pochopení mechanismů adaptability bacilu přispěje k vývoji nových účinnějších vakcín.

Spavá nemoc, schistosomózy a leishmaniózy jsou jen tři náhodně vybrané choroby z dlouhého seznamu opomíjených infekčních chorob (neglected infectious diseases, NIDs).

• **Acronym: LEISHDRUG**, www.leishrisk.net

Název projektu: Targeting the *Leishmania kinome* for the development of novel anti-parasitic strategies

V projektu jsou využívány poslední nejmodernější –omics technologie, jako genomika, proteomika, počítačové modelování apod. za účelem lepší včasné diagnostiky, léčby, vývoje vakcín atd.

• **Acronym: Kaladrug-R**, www.leishrisk.net

Název projektu: New tools for monitoring drug resistance and treatment response in visceral leishmaniasis in the indian subcontinent

Tento projekt je příkladem geograficky zaměřeného výzkumu na původ viscerální leishmaniózy v Indii. V projektu jsou hlavními úkoly monitorovací nástroje a inovativní testování rezistence, sběr a dokumentace klinických vzorků a diseminační aktivity.

• **Acronym: LeishDNAVax**, www.leishdnavax.org

Název projektu: Development of a DNA vaccine for visceral leishmaniasis

V současné době neexistuje účinná vakcína proti viscerální leishmanióze a tento projekt má proces vývoje nové bezpečné a účinné DNA vakcíny významně urychlit.

Spavá nemoc je jiným velkým tématem pro projekty mezinárodní spolupráce. Je to parazitická infekční choroba způsobená parazitem rodu *Trypanosoma*, přenášená mouchami tse-tse, široce rozšířená v subsaharské Africe, kde je potenciálním rizikem pro 60 milionů lidí (7). Neléčená je smrtelná, pozdě léčená s fatálními následky.

• **Acronym: Nanotryp**, www.nanotryp.org

Název projektu: Exploiting nanobodies in development of new diagnostic tools and treatment methods for trypanosomiasis

Předmětem tohoto projektu je reagovat na náhodné změny povrchu parazita, které vznikají u každé nové generace a změnu imunitní odpovědi k určitým látkám pomocí nanotechnologií. Cílem je najít nové diagnostické nástroje a následně léčebné postupy. Problém je komplikován tím, že trypanozómy jsou v subsaharské Africe primárně choroby skotu a dalších divokých zvířat.

Komáři rodu *Aedes* jsou přenašeči čtyř závažných virových onemocnění, jeden z nich způsobuje tzv. **horečku dengue**, hlavní oblastí výskytu je Afrika.

• **Acronym: DENCO**,

www.klinikum.uni-heidelberg.de/index.php?id=113292

Název projektu: Towards successful dengue control

Včasná a adekvátní pomoc je velmi účinná, ale předpokladem je tuto chorobu včas a správně identifikovat. Cílem projektu je vyvinout „evidence-based“ klasifikaci a „guidelines“ a testovací metody, k optimalizaci léčby této nemoci.

Dalším zdravotním problémem Afriky jsou **virové hemoragické horečky (VHF)**, dramaticky rostoucí v poslední době.

• **Acronym: VHF Diagnostics**, www.vhf-diagnostics.eu

Název projektu: Development of rapid field diagnostics for identification, control and management of haemorrhagic fever outbreaks

Cílem projektu je vyvinout nástroje rychlé diagnostiky v terénu i v nemocnicích.

Další chorobou v popředí vědeckovýzkumného zájmu je **schistosomóza** známá jako **bilharziáza**, je způsobena parazity rodu *Schistosoma*.

• **Acronym: Contrast**, www.eu-contrast.eu

Název projektu: A multidisciplinary alliance to optimise schistosomiasis control and transmission surveillance in sub-Saharan Africa

Projekt směřuje k inovativním molekulárním nástrojům pro diagnostiku parazitů a různých měkkýšů, kteří jsou mezipřenositeli, dále k vypracování modelů a „risk maps“ kritických oblastí výskytu, predikci a prevenci.

Vzteklina je také celosvětový problém, který byl tematicky zařazen do projektů mezinárodní spolupráce s mnoha třetími zeměmi, v mediteránní oblasti, např. Alžírskem, Egyptem, Tuniskem, apod.

• **Acronym: Rabmedcontrol**, www.rabmedcontrol.org

Název projektu: Identifying ecological and epidemiological key factors for rabies dynamics and control in North Africa and implications for rabies status in South West Europe

V mnoha zemích severní Afriky je vzteklina potenciální latentní epidemií, analýza epidemiologie vztekliny spolu s vývojem účinných vakcinačních strategií a identifikací vhodného managementu vztekliny jsou klíčové cíle projektu.

Celosvětovým problémem jsou **různé formy chřipky**, které v posledních dekádách způsobily několik epidemií a odhad WHO je, že každoročně na sezonní chřipky umírá 500 000 lidí (7). Také generální ředitelství (DG Health) Evropské komise reagovalo na tuto situaci a vypsalo několik témat projektů zaměřených na výzkum, šíření a ochranu proti chřipce.

• **Acronym: AsiFluCap**, www.asiaflucap.org

Název projektu: Health system analysis to support capacity development to respond to pandemic influenza in Asia

Projekt AsiFluCap je jedním ze 40 projektů výzkumně zaměřených na chřipku, které EU financuje od roku 2001 s celkovým rozpočtem 100 mil €. Projekt je zaměřen na zdravotní systémy asijských států, jejich připravenost na možné další pandemie chřipky a národní zdroje financování výzkumu a jejich efektivní využití, prevence a léčby. Dalšími výstupy projektu jsou nové metodologie a informace sloužící výzkumným pracovníkům, ale i státní správě k lepší připravenosti na možné budoucí pandemie chřipky.

Zvláštním tématem pro mezinárodní spolupráci je **výzkum denních a cirkadiálních rytmů** v různých profesích, v různých časových a denních úsecích a vliv okolních příčin na ně.

• **Acronym: EuClock**, www.eu-clock.eu

Název projektu: Entrainment of the circadian clock

Cílem projektu je zjistit maximální možné množství informací o vnitřních hodinách jednotlivce a aktivitách a dlouhodobě je monitorovat a následně sledovat vliv změny

podmínek na lidský organismus a jeho denní a cirkadiální rytmy, tzv. „social jet lag“. V projektu je zapojeno české pracoviště, Fyziologický ústav AV ČR v.v.i.

Výzkum a přečtení lidského genomu významně ovlivnily vědecko-výzkumné aktivity v posledních deseti letech. Objevilo se mnoho otázek o tom, jakým způsobem genom ovlivňuje lidské zdraví a wellbeing. Jednou ze základních otázek je vztah mezi rakovinou a DNA. Je známo, že všechny rakoviny mají vztah ke genetickým mutacím, některé mohou reflektovat genetickou predispozici, zatímco v jiných případech je vznik onemocnění následkem expozice karcinogenům. Díky moderním sekvenovacím technologiím, mezinárodní spolupráci apod. mohla být odstraněna fragmentace výzkumu a sjednoceny výzkumné záměry v rámci EU. Příkladem těchto aktivit je ustavení konsorcia International Cancer Genome Consortium (ICGC, www.icgc.org), které významně celosvětově ovlivňuje **výzkum v oblasti rakoviny** a úzce spolupracuje s EK. Níže jsou zmíněny dva projekty, vyplývající z vzájemných koordinovaných aktivit.

• **Acronym: BASIS**, www.basisproject.eu

Název projektu: Breast cancer somatic genetics study

• **Acronym: CAGEKID**, www.cng.fr/cagekid

Název projektu: Cancer genomics of the kidney

V projektu se účastní Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK, Praha.

Další významnou iniciativou v oblasti výzkumu genomu v roce 2007 bylo ustavení společné iniciativy EK, US National Institutes of Health (NIH) a Genome Canada, která je zaměřena na **výzkum myšího genomu** a následně na využití těchto znalostí v humánní medicíně. International Knockout Mouse Consortium (IKCM, www.knockoutmouse.org), které je zároveň významným mezinárodním projektem 7. rámcového programu.

• **Acronym: IKMC**, www.knockoutmouse.org

Název projektu: International Knockout Mouse Consortium

• **Acronym: I-DCC**, www.i-dcc.org

Název projektu: International Data Coordination Centre

Tento projekt úzce navazuje na předchozí, aby umožnil efektivně zpracovat data generovaná knockoutmouse projektem a umožnit vědecké komunitě přístup k těmto datům.

Tématem pro následující projekt je studium **bakterií přítomných v lidském střevě** a jejich vztah k některým chorobám, v následujícím projektu na obezitu a zánětlivé choroby střeva.

• **Acronym: MetaHIT**, www.metahit.eu

Název projektu: Metagenomic of the Human Intestinal Tract

V průběhu projektu vznikl katalog obsahující 3,3 milionů bakteriálních genů, 150krát více, než obsahuje lidský genom. Tento projekt položil základy pro následné studie a vývoj prognostických a diagnostických metod a nástrojů a dokonce cestu k optimalizaci skladby mikrobiot v lidském střevě za účelem prevence nebo léčby chorob. Partnerem v projektu je International Human Microbiome Consortium (IHMC, www.human-microbiome.org).

Nové léky, bezpečné léky, účinnější léky, to je další velké téma společné mezinárodní spolupráce.

• **Acronym: SOS**, www.sos-nsaids-project.org

Název projektu: Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs

Jedním z projektů je projekt zaměřený na nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs) velká skupina léků zahrnujících léky proti bolesti. V projektu jsou studována rizika a nežádoucí gastrointestinální a kardiovaskulární účinky léků.

• **Acronym: NEMO**, www.nemo-europe.com

Název projektu: Treatment of neo-natal seizures with medication off-patent: evaluation of efficacy and safety of bumetanide

Projekt NEMO je zaměřen na bezpečnost a účinnost existujících užívaných léků. Projekt má úzké téma, vliv bumetadinu a na neonatální hypoxickou ischemickou encefalopatii způsobenou nedostatkem kyslíku při porodu.

• **Acronym: Pro-Kinase Research**, www.proteokinase-research.org

Název projektu: Protein kinases-novel drug targeted of post-genomic area

Projekt je zaměřen na nové možnosti využití protein kinázy (PKs) pro terapeutické účely.

Léčba **leukémie** a dalších chorob stávajícími způsoby léčby nedosahuje požadované výsledky. Jednou z možností je využití hematopoetických kmenových buněk a jejich transplantaci (HSCT), které se mohou transformoval v krevní komponenty.

• **Acronym: AlloStem**, www.allostem.org

Název projektu: Development of immunotherapeutic strategies to treat haematological and neoplastic diseases on the basis of optimised allogeneic stem cell transplantation

Projekt se zabývá imunoterapií nádorových onemocnění. Česká republika je v projektu zastoupena Ústavem imunologie, 2. LF UK a FN v Praze-Motole.

Virus **hepatitidy C** (HCV) je také tématem mezinárodní spolupráce. V raných stádiích je hepatitida jednoduše léčitelná (7). Podle posledních odhadů je v Evropě 200 milionů lidí trpících HCV. Nové vhodné preventivní a terapeutické vakcíny jsou cílem níže uvedeného projektu.

• **Acronym: Heapcivac**, www.altaweb.it/hepacivac

Název projektu: New preventative and therapeutic hepatitis C vaccines: from preclinical to phase 1

Cílem projektu je standardizace parametrů pro srovnávací preklinické a klinické testy pro preventivní a terapeutické vakcíny proti HCV. Na projektu se významně podílejí OKAIROS, biotechnická společnost jako spin-off firmy MERCK a Novartis Vaccines & Diagnostics.

Lepší **prevence, léčba chorob** jsou hlavními momenty jak zlepšit veřejné zdraví. V momentě, kdy jsou výsledky výzkumu převedeny do klinické praxe, je potřeba, aby fungovaly účinné a udržitelné zdravotní systémy, které zajistí zvýšení kvality péče, což je další oblast, kde EU podporuje významně svými projekty optimalizaci poskytování zdravotní péče občanům EU.

Těhotenství je významná riziková oblast zdravotní péče, podle odhadů WHO 1 milion žen ročně umírá v důsledku zdravotních komplikací spojených s těhotenstvím nebo v průběhu porodu a záhy po něm.

• **Acronym: Qualmat**, www.qualmat.net

Název projektu: Quality of maternal and prenatal care: bridging the know-do gap

Projekt analyzuje situaci ve třech subsaharských zemích: Burkina Faso, Ghana a Tanzánie, s cílem mapovat stávající stav, povzbudit motivaci k lepší péči o matku a dítě, více zapojit národní organizace a připravit standardizované postupy. Hlavním problémem v těchto zemích však zůstávají finanční náklady na tuto péči.

• **Acronym: Bedouin Health**, www.bedouinhealth.org

Název projektu: Improving access to and quality of reproductive and child health care to marginal peoples: Bedouin, Jordan and Lebanon

Pro nomádkou populaci je přístup ke zdravotní péči extrémně obtížný. Cíle projektu je analyzovat a zlepšit současný stav přístupu ke zdravotní péči této populace pro matku a dítě.

• **Acronym: Shield**,

www.web.uct.ac.za/depts/heu/SHIELD/about/about.htm

Název projektu: Strategies for health insurance mechanisms to address health system inequalities in Ghana, South Afrika and Tanzania

Tento projekt zahrnuje výzkum tří velmi rozdílných zdravotních systémů, všechny mají ambiciózní cíl zlepšení zdravotního pojištění, cílem je najít optimální řešení pro každého partnera.

• **Acronym: Equitable**, www.equitableproject.org

Název projektu: Enabling universal and equitable access to healthcare for vulnerable people in poor resource settings

Výchozím mottem projektu byla otázka, zda zdravotní systémy poskytují stejně kvalitní péči všem a zda je dostupná. Tento problém je v projektu řešen v úzké skupině afrických států a územních oblastí: Malawi, Namibie, jižní Afrika a Súdán s cílem zmapovat bariéry dostupnosti a kvality péče pro všechny a snahou najít cesty jak odstranit stávající bariéry (administrativní, psychologické, finanční, kulturní apod.), významným problémem je dostupnost a vzdálenost zdravotnických zařízení a to zejména pro pacienty s postižením.

• **Acronym: SURE**, www.evipnet.org/sure

Název projektu: Supporting the use of research evidence for policy in African health systems

Projekt přispěje k podpoře, posílení přístupu ke kvalitní zdravotní péči, k efektivnímu využití finančních zdrojů na zdravotní péči, k přístupu ke spolehlivým informacím o zdravotních systémech v zemích: Burkina Faso, Kamerun, Středoafrická republika, Etiopie, Mozambik a Uganda.

Poslední okruh zájmu široké mezinárodní spolupráce je zaměřen na **vzdělávání a výchovu** budoucí generace vědeckých pracovníků, lékařů apod.

• **Acronym: PRD College**, www.prd-college.eu

Název projektu: Poverty related Disease College – An International Programme on Biomedicine and Development

Projekt je zaměřen na společnou spolupráci evropských a afrických vědeckých pracovníků s cílem vytvořit společnou vědecko-výzkumnou platformu týkající se zásadních zdravotních témat, a to jak medicínských, tak biologických oborů. Tato spolupráce posiluje vzájemnou spolupráci a tvorbu společných výzkumných center. PRD College je interaktivní program, virtuální instituce a síť sjednocující mladé africké a evropské vědce a jejich instituce. Cílovou skupinou jsou Ph.D. studenti a post-Docs z Afriky a Evropy s hlavními tématy výzkumu HIV/AIDS, malárie, tuberkulóza, s cílem překlenout stávající nedostatky ve vědě a výzkumu v Africe.

ZÁVĚR

Mezinárodní spolupráce v oblasti Health podporovaná Evropskou komisí představuje unikátní škálu financovaných projektů řešících široké spektrum problematik. Ve výhledu v navazujícím rámcovém programu Horizont 2020 se počítá s ještě větším důrazem na širokou mezinárodní spolupráci v oblasti Health, která se bude jmenovat „Health, demographic change and wellbeing“. Mezinárodní spolupráce bude i nadále regionálně zaměřenou na určité geografické oblasti, budou podporovány bilaterální spolupráce, bude pokračovat podpora stávajících témat i nově se objevujících „challenges“ v oblasti Health v nadcházejícím období. Základními liniemi budou prevence, zlepšení globálního zdraví celosvětové populace, dosažitelnost a cenová dostupnost zdravotní péče všem, kdo ji potřebují, a rychlá reakce na potenciální zdravotní hrozby. Významným aspektem bude větší otevřenost pro účast partnerů z celého světa.

Další informační zdroje:

http://cordis.europa.eu/fp7/health/home_en.html

http://ec.europa.eu/research/health/index_en.html

http://ec.europa.eu/research/health/e-library_en.html

http://ec.europa.eu/research/health/ongoing_en.html

<http://www.healthcompetence.eu>

http://cordis.europa.eu/fp7/health/get-support_en.html

LITERATURA

1. CORDIS, Community Research and Development Information Service. http://cordis.europa.eu/fp7/home_en.html
2. International Cooperation in EU-funded Health Research. European Commission, Shutterstock 2010. http://ec.europa.eu/research/health/pdf/international-cooperation-in-eu-funded_en.pdf
3. UN Department of Public Information. Millenium Development Goals fact sheet, Goal 6: Combat HIV/DPI/2517 L, September 2008.
4. Výkladový slovník vybraných pojmů 7. rámcového programu EU pro výzkum a technologický rozvoj a demonstrace a programů souvisejících. Edice Vademecum, Technologické centrum AV ČR 2008.

je a demonstračních činností. Financovány jsou aktivity zaměřené především na koordinaci a podporu výzkumných aktivit a politik (v rámci tohoto typu projektů jsou financovány např. následující aktivity: vytváření sítí aktivit, šíření a využívání znalostí, studie nebo expertní skupiny, organizace konferencí, přístup k výzkumným infrastrukturám, výměna zaměstnanců, akce podporující účast MSP, udělování vědeckých cen apod.). Příspěvek ES může u tohoto typu projektů dosáhnout až 100 % přímých uznatelných nákladů, úhrada nepřímých nákladů je zde omezena na výši 7 % z celkových přímých uznatelných nákladů (očištěných od nákladů na subdodávky a od nákladů na zdroje poskytnuté třetími stranami).

Tab. 2. Projekty financované v oblasti Health v kontextu široké mezinárodní spolupráce

Název projektu	Typ projektu	Datum zahájení	Partneři projektu	Webové stránky projektu
Health-NCP-Net	CA	2008	19 (včetně ČR)	www.healthncpnet.eu
InGenious HyperCare	NoE	2006	32 (včetně ČR)	www.hypercare.eu
SICA-HF	large-scale CP	2009	12	www.sica-hf.com
Cherish	SICA CP	2009	11 (včetně ČR)	www.cherishproject.eu
EDCTP	partnership	2003	14	www.edctp.org
EUCO-Net	SICA CP	2008	15	www.euco-net.eu
NATT	SICA CP	2008	8	www.natt-tbc.com
TBADAPT	STREP	2006	10	www.tuberculosis.rivm.nl/Tbadapt_website
LEISHDRUG	SICA CP	2008	16	www.leishrisk.net
Kaladrug-R	SICA CP	2008	10	www.leishrisk.net
LeishDNAVax	SICA CP	2009	9	www.leishdnavax.org
Nanotryp	SICA CP	2009	6	www.nanotryp.org
DENCO	IP	2006	9	www.klinikum.uni-heidelberg.de/index.php?id=113292&L=en
VHF Diagnostics	STREP	2006	8	www.vhf-diagnostics.eu
Contrast	CP	2011	13	www.eu-contrast-eu
Rabmedcontrol	STREP	2003	8	www.rabmedcontrol.org
AsiaFluCap	SICA CP	2008	7	www.asiaflucap.org
Euclock	IP	2006	30 (včetně ČR)	www.euclock.eu
BASIS	large-scale CP	2010	13	www.basisproject.eu
CAGEKID	large-scale CP	2010	14 (včetně ČR)	www.cng.fr/cagekid
IKMC	programme level cooperation	2007	6+	www.knockoutmouse.org
I-DCC	CSA	2009	7	www.i-dcc.org
MetaHIT	large-scale CP	2008	15	www.metahit.eu
SOS	CP	2008	11	www.sos-nsads-project.org
NEMO	CP	2009	14	www.nemo_europe.com
Pro-Kinase-Research	IP	2004	27	www.proteinkinase-research.org
AlloStem	IP	2004	29 (včetně ČR)	www.wllostem.org
Hepacivac	IP	2007	12	www.altaweb.it/hapacivac
Qualmat	SICA CP	2009	6	www.qualmat.net
Bedouin Health	IP	2003	6	www.bebouinhealth.org
Shield	STREP	2008	7	http://web.uct.ac.za/depts/heu/SHIELD/about/about.htm
Equitable	CP	2009	8	www.equitableproject.org
SURE	SICA CP	2009	12	www.evipnet.org/sure
PRD College	CA	2009	10	www.prd-college.eu

TYPY SPOLUPRÁCE A PROJEKTŮ, VYSVĚTLIVKY

CA – Coordination and Support Actions (CSA) = Koordinační a podpůrné akce

Typ projektu, který není určen k financování výzkumu, vývo-

NoE – Network of Excellence = Síť excelence

Mezinárodní multipartnerské projekty, sdružující důležité evropské hráče v dané oblasti výzkumu. Jsou zaměřeny na podporu společného programu aktivit (viz „Joint Programme of Activities“) implementovaných organizacemi, které integrují

své výzkumné aktivity a vytvářejí rámec své dlouhodobé spolupráce.

CP (large scale) – Collaborative Projects = Projekty založené na spolupráci

Projekty realizované konsorcií účastníků z různých zemí z akademické nebo průmyslové oblasti. Cílem je rozvíjet nové znalosti, technologie, výrobky nebo společné zdroje pro výzkum. Existují dva základní typy projektů založených na spolupráci – projekty malého či středního rozsahu (Small or Medium Scale Focused Projects) nebo large scale projects s vyšší finanční dotací.

STREP – Specific Targeted Research Projects

Specifické projekty cílově orientovaného výzkumu: výzkumné a demonstrační projekty zaměřené podobně jako integrované projekty na realizaci tematických priorit, avšak v užším rozsahu, a na podporu komunitárních politik. Jejich cílem je získávání nových znalostí nebo zlepšování existujících výrobků, výrobních postupů a služeb.

SICA – Specific International Cooperation Action = Specifické projekty mezinárodní spolupráce

Mezinárodní projekty s požadavkem účasti partnerských ze-

mí pro mezinárodní spolupráci (viz „International Cooperation Partner Countries“, ICPC).

IP – Large Scale Integrating Projects = Velké integrované projekty

Typ velkého výzkumného projektu, používaný v rámci specifického programu Spolupráce. V jednotlivých výzvách je stanoven minimální nebo maximální příspěvek ES.

Bilaterální dohody s určitými státy, např. BRIC, nebo multilaterální dohody, např. s NIH, apod.

ICPC – International Cooperation Partner Countries = Partnerské země pro mezinárodní spolupráci

Partnerskými zeměmi je většina států světa s výjimkou rozvinutých ekonomik (USA, Kanada, Japonsko, Austrálie, Nový Zéland atd.) a bohatých států (zejména ropné země Perského zálivu). Přesný aktuální seznam partnerských zemí je uveden v Pracovním programu specifického programu Spolupráce (Annex I) (tab. 2).

Projektů se mohou účastnit za stejných podmínek jako členské státy EU a asociované země k 7. rámcovému programu (nejprve musí být splněna podmínka minimální účasti členských států EU nebo asociovaných zemí k 7. RP v projektu).

ZPRÁVY Spolek českých lékařů v Praze

**Spolek českých lékařů v Praze
pořádá v listopadu a prosinci 2012**
pravidelné přednáškové večery s diskuzí.
Začátek vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2,
Sokolská 31.

DNE 19. LISTOPADU 2012
Slavnostní večer Univerzity Karlovy v Praze – k 17. listopadu
Rektor UK: prof. RNDr. Václav Hampl, DrSc.

Mezinárodní vztahy a Univerzita Karlova
Přednese: prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
prorektor Univerzity Karlovy
Diskuze

DNE 26. LISTOPADU 2012
Přednáškový večer II. chirurgické kardiologické kliniky 1. LF UK
a VFN
Přednosta: doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.

Divišův večer Moderní trendy kardiologické chirurgie

Koordinátor: doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.
1. J. Lindner: Úvod (5 min)
2. V. Rohn: Akutní koronární bypass u infarktu myokardu (10 min)
3. J. Hlubocký: Záchovné operace aortální chlopně (10 min)
4. V. Tůma: Defekt komorového septa (10 min)
5. J. Hrubý: Allotransplantace cévních štěpů ve VFN (10 min)
6. P. Mítáš: Predikce kompartment syndromu (10 min)
7. M. Špaček: Izolovaná perfuze končetin s použitím TNF alfa (10 min)
Diskuze

DNE 3. PROSINCE 2012
Slavnostní přednáškový večer Spolku českých lékařů v Praze
Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Thomayerova přednáška
**Nové diagnostické a terapeutické algoritmy u nejčastějších
zánětlivých revmatických onemocnění**
Přednášející: prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

DNE 10. PROSINCE 2012
Předvánoční večer Spolku českých lékařů v Praze
Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

To nejkrásnější z Afriky
Přednášející: prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Ve druhé polovině večera vystoupí Dixieland 1. LF UK v Praze
Umělecký vedoucí: prof. MUDr. Jiří Tichý, DrSc.
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). Aktivní účast je hodnocena dále dle příslušných předpisů.

Výročí Josefa Thomayera – 85 let od smrti, 160 let od narození

Ludmila Hlaváčková

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

SOUHRN

Studie, rozdělená do několika částí, rekonstruuje na základě archivních pramenů, Thomayerových spisů a literatury, jeho životní osudy, pracovní podmínky, pedagogickou, vědeckou a popularizační činnost.

Klíčová slova: životopis, pracovní podmínky, pedagog, vědec, popularizátor.

SUMMARY

Hlaváčková L. Anniversaries of Josef Thomayer – 85 years since the death, 160 years since the birth

Study summarises the life, work, pedagogical and popularization activities of Josef Thomayer on the basis of his publications and writings as well as archival sources.

Key words: biography, working conditions, pedagogue, scientists, propagator.

Po.

Čas. Lék. čes. 2012; 151: 543–547

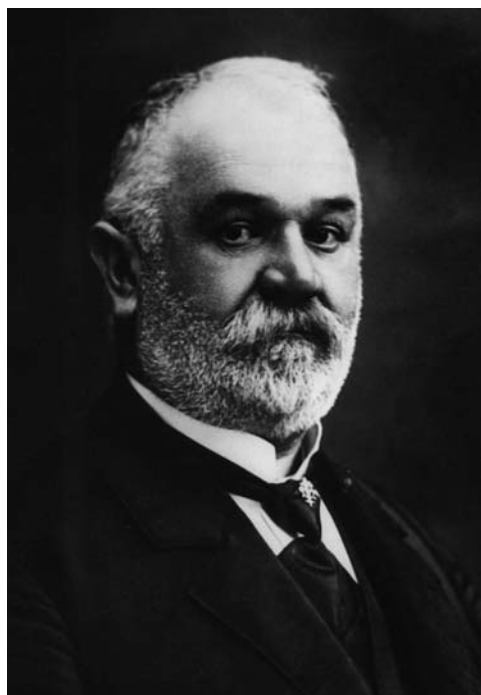
Jméno nesporně nejslavnějšího lékaře, univerzitního profesora, ale zároveň velmi plodného spisovatele přelomu 19. a 20. století, znají dnes především Pražané díky tomu, že jeho jméno nese od roku 1954 jedna z velkých pražských nemocnic. Dnešní Thomayerova nemocnice s poliklinikou byla vybudovaná v letech 1926–1928 jako areál sociálních a zdravotních ústavů nazvaný Masarykovy domovy – Sociální ústavy hlavního města Prahy. Thomayer se ovšem jejich otevření nedožil. Kulaté výročí Thomayerova úmrtí i narození je, myslím, dobrým podnětem připomenout význam osobnosti Josefa Thomayera nejen pro naši medicínu, ale i literaturu a kulturní život všeobecně.

ŽIVOTNÍ PŘÍBĚH (1)

Pramenů k Thomayerově životopisu máme dostatek, on sám vylíčil podrobně svá léta učednická v půvabné knížce *Z poutí životní* (2) a další podrobnosti z jeho života jsou roztroušeny v mnoha jeho publikacích. Mimořádně zajímavé pohledy do Thomayerova života nám umožňují také osobní deníkové zápisky, uložené v jeho pozůstalosti v Literárním archivu Památníku národního písemnictví, které si vedl od března roku 1905 do září roku 1927.

Josef Thomayer (obr. 1) se narodil jako jedno z pěti dětí (tři chlapci, dvě dívky) 23. března 1853 v chodském Trhanově v rodině panského zahradníka hrabat Stadionů. Jeho otec, ale zejména matka, velmi moudrá a pilná žena, kterou Thomayer velice obdivoval, ctil a miloval, si byli vědomi významu vzdě-

lání pro své děti. Ze svých skrovných příjmů poskytli vysokoškolské vzdělání všem třem synům. František byl významným zahradním architektem a Antonín knězem. Mimořádně zvidavého Josefa přilákala trhanovská škola již ve 4 letech. V trhanovské dvojtřídce pobyl do roku 1861, poté absolvoval soukromé vzdělávání u místního kaplana, aby mohl složit zkoušku ze 4. třídy, která byla nutným předpokladem dalších středoškolských studií. V bližších Domažlicích byla reálka, ale Thomayerovy rodiče se rozhodli poslat syny na „latinská“, tzn.



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

gymnaziální studia do vzdálenějších Klatov. Pro Josefa, neobyčejně všestranně nadaného, to byla volba velmi prozíravá. Klatovské gymnázium absolvoval s výborným prospěchem v letech 1863–1871. Navázal zde mj. celoživotní přátelství s Emilem Fridou (1853–1912), kterého doučoval v matematice a vymyslel pro něj literární pseudonym Jaroslav Vrchlický. Spolu s ním se neúspěšně pokoušel publikovat své studentské básnické prvotiny. O volbě vysokoškolských studií měli otec Thomayer a syn Josef různé představy. Josef, výborný matematik, se chtěl stát středoškolským profesorem tohoto oboru, otec z něho chtěl mít právníka. Medicína byla podle Thomayera kompromisem.

Také na pražské lékařské fakultě studoval s výborným prospěchem v letech 1871/1876, doktorskou promoci měl 9. prosince 1876. Náročné studium nebránilo Thomayerovi v tom, aby se hned po svém příchodu do Prahy zapojil do již velmi rozvinutého národního kulturního života. Jako vášnivý čtenář se v Akademickém čtenářském spolku začal stýkat s literáty i výtvarnými umělci a tyto styky pak udržoval po celý život. Už v roce 1873 se stal členem literárního odboru Umělecké besedy. Brzy se mu také podařilo publikovat své literární prvotiny – již nikoliv básnické. V roce 1872 debutoval článkem *O fyziognomice* ve Světozoru, a o rok později vyšel v prvním čísle Lumíru jeho *Život na našich rybnících*, který ho sblížil zejména s Janem Nerudou (1834–1891). Obě práce byly podepsány jeho známým pseudonymem R. E. Jamot. Vedle tohoto nejčastěji používaného pseudonymu užíval Thomayer i několik dalších.

Po promoci nastoupil Thomayer na jednoroční vojenskou službu v pražské posádkové nemocnici (1. října 1876 – 1. října 1877) a zároveň hledal uplatnění své čerstvě nabyté lékařské aprabace. Krátce po promoci (11. prosince 1876) nastoupil jako demonstrátor do patologicko-anatomického ústavu a otevřel si soukromou praxi. Strastí začínajícího praktika popsal v žertovné úvaze nazvané *Vznešení žebřáci* (3).

Thomayer ovšem nehodlal stát se praktickým lékařem tak říkajíc na plný úvazek. Hledal možnosti zůstat na fakultě jakožto jediné bázi, která by mu umožňovala další odborný růst. Více než teoretické obory ho přitahovala klinika. První příležitost se mu naskytla na chirurgické klinice prof. C. W. Heineho (1838–1879), na kterou nastoupil 1. října 1877 jako operační elév s vyhlídkou stát se zde asistentem. Heine však předčasně zemřel a situace na klinice se změnila. Ve svých vzpomínkách však Thomayer nelitoval že „... byl bych dnes s pravděpodobností neplaceným mimořádným profesorem na německé fakultě lékařské. Na českou fakultu jakožto profesor sotva bych se byl dostal. Dráha, na niž jsem se později dostal, byla v materiálním ohledu nepoměrně příznivější“ (4).

Je zajímavé, že zmínil výhody materiální a pominul otázku národnosti, protože celý život zdůrazňoval své češství. Po dvou letech Thomayer opustil chirurgickou kliniku a od 1. října 1879 nastoupil jako externista do pražského ústavu choromyslných, který tehdy nebyl fakultním pracovištěm.

Již 1. ledna 1880 však získal místo asistenta na lékařské (tj. interní) klinice u profesora Bohumila Eiselta (1831–1908), kterému se podařilo už v roce 1871 zřídit českou interní kliniku; po rozdělení fakulty na českou a německou v roce 1883 ji převedl na českou. Tím se Thomayer stal definitivně internistou (5). V té době podnikl první vědecké cesty do Paříže a Londýna a začal odborně publikovat.

Dne 16. prosince 1883 se jako jeden z prvních habilitoval na aktivované české lékařské fakultě (6). Jeho habilitační práce *O významu některých komplikací plicních v průběhu tyfu střevního se vyskytujících* byla přijata velmi příznivě a vyšla tiskem v deseti pokračováních v Časopisu lékařů českých. O necelé 3 roky později (9. září 1886) byl jmenován mimořádným profesorem speciální patologie a terapie (tj. interní medicíny) a přednostou české fakultní polikliniky. Na titul řádného profesora a vlastní kliniku čekal Thomayer bezmála 20 let. V roce 1897 (18. března) si poněkud finančně polepšil poté, co dostal titul a charakter řádného profesora, ale řádným profesorem a přednostou II. interní kliniky byl jmenován až v roce

1902 (28. března), kdy se dosavadní přednosta této kliniky, E. Maixner (1847–1920), ujal po Eiseltovi vedení I. interní kliniky. Na odpočinek odešel ze zdravotních důvodů předčasně (profesoři tehdy sloužili do 70 let a mohli dostat ještě jeden tzv. čestný rok navíc) k 1. červnu 1921. U této příležitosti dostal osobní písemné poděkování presidenta T. G. Masaryka za svou činnost v medicíně i literatuře (7).

Thomayer rád cestoval, poznatky pak zúčočoval jak ve své práci odborné, tak i beletristické. Vedle již zmíněných zemí navštívil Itálii, Slovinsko, Řecko, Alžír a k zahraničním cestám vyzýval i své žáky.

Byl aktivním členem mnoha odborných spolků i společenských organizací. Spolek lékařů českých a Spolek českých mediců mu udělily i čestné členství, dopisujícím členem České akademie pro vědy, slovesnost a umění byl od roku 1890, mimořádným členem byl jmenován v roce 1895, řádným v roce 1926. Byl také čestným členem Spolku Purkyně i České společnosti J. E. Purkyně pro bádání o duši a nervstvu, Spolku pro fyzikální medicínu, i polské a ruské lékařské společnosti.

Ještě za studií (1873) vstoupil do Umělecké besedy, poté do Svatoboru, Máje a Společnosti Jaroslava Vrchlického. Svě uvědomělé češství a demokratické smýšlení neváhal demonstrovat v roce 1917; jako člen výkonného výboru Národní rady českého spisovatelstva v květnu spolupodepsal známý manifest českých spisovatelů a vědců poslancům říšské rady, požadující spravedlivé řešení národnostních otázek ve válkou zmítané Evropě.

Fotografie i portréty J. Thomayera dokumentují to, co se o něm traduje ve vzpomínkách současníků. Muž vysoké, statné postavy, splňující představy o typických Chodech, suverén jadrného, vtipného ale často břitkého a ironického vyjadřování, mnohými milován, ale i obáván. Poněkud jinak se nám jeví Thomayer ve svých denících; s postupujícím věkem a přibýváním zdravotních obtíží je to osamělý muž (o tom, proč se neoženil kolovaly různé domněnky) trpící depresemi, unaven prací v nemocnici i na fakultě, roztrpčen politickou situací (8).

Hmotně byl velmi dobře zabezpečen. Vedle platu vysokoškolského učitele měl také nemalý výnos se soukromé praxe, ačkoliv jeho taxy byly velmi mírné a často ordinoval zadarmo. Poněkud překvapí, když si v zápiscích nejednou stěžuje, že byl finančně poškozen. Finanční otázky na určitý čas zkaliily i jeho vztah k bratrovi Františkovi (1856–1938), známému zahradnímu architektovi, s nímž v letech 1890–1893 nakupoval pozemky v Říčanech. Postavili zde vilku, kam Thomayer velmi rád jezdil (9). Vlastnil také cenná umělecká díla, některá dostal darem od autorů – svých přátel.

Thomayer ovšem byl i štědrým podporovatelem nejen rodičů a sester, ale např. i iniciátorem a sponzorem výstavby důstojného domova pro chudé v rodném Trhanově. Zde také uložili Thomayerovy žáci na hřbitov popel s jeho urnou, když 18. října 1927 zemřel na karcinom tlustého střeva. Část své pozůstalosti Thomayer zničil a ve své poslední vůli pak přesně určil, jak naložit s tím, co ponechal. Univerzální dědičkou ustanovil Ústřední matici školskou. Lékařské knihy (1321 svazků) byly předány Univerzitní knihovně, ostatní (2025 svazků) knihovně Národního muzea, umělecká díla Moderní galerii království Českého (10).

PRACOVNÍ PODMÍNKY

Od roku 1886 do roku 1902, tedy 16 let, stál Thomayer v čele fakultní polikliniky. Je nutné říci, že většina klinických pracovišť jak české, tak německé lékařské fakulty, byla umístěna v nevyhovujících starých budovách. Tak to mu bylo i v případě české polikliniky. Když Thomayer v jejím vedení vystřídal prof. Maixnera, sídlila ve Vladislavově ulici č. 43, v roce 1888 byla přestěhována do poněkud většího prostoru ve Vodičkově ulici čp. 674 k „Hopfenštokům“. Tak se nazýval starý barokní dům, který vlastnil od roku 1757 městský fyzik Josef Hopfenštok. Dům byl zbořen v roce 1928. Někdy se ve vzpo-

mínkách lékařů setkáváme s tím, že místo Vodičkovy ulice uvádějí jako sídlo polikliniky ulici Hopfenštokovou, ale tak se žádná pražská ulice nejmenovala (11).

Popis prostor a zařízení polikliniky v době Thomayerově máme celkem přesný v pamětech jednoho z Thomayerových žáků, profesora J. Pelnáře (1872–1964): „Poliklinika byla na prvním patře u Hopfenštoků, v několika místnostech. První široká místnost byla čekárna, druhá větší místnost byla posluchárna s židličkami a tabulí. Vedle posluchárny byl dosti veliký pokoj, kde měl Thomayer různé předměty a některé přístroje. Za ním byl malý jednooknový pokoj ordinanční a proti dveřím byl vchod do jakési úpravny, kde demonstrátor sepi-soval chorobopisy docházejících pacientů. V pokoji ordinančním před okny byl stůl, kde byly čisté chorobopisy a tlustá kniha, kam se zapisovali všichni přicházející nemocní. U tohoto stolu seděli dva lékaři. U podélné stěny vpravo vedle stolu až ke dveřím do úpravny byla pohovka pro Thomayera a souseda, většinou tam sedával starý Skalička (1848–1935, praktický lékař, přítel Thomayerův, L. Hl.), eventuálně nějaký host. U protější podélné stěny byly židle pro doktory (pět až šest). Proti Thomayerovi byl stůl, kde se vyšetřovaly moče a jiná zkumadla, vedle něho umývadlo a štandlík. To až ke dveřím, jimiž se vcházelo z posluchárny pracovním do ordinace. Vzadu na konci pokoje v rohu byla temná komora, kde se vyšetřovalo oftalmoskopem a krčními a ušními sluchátky.“ (12). Na rozdíl od J. Pelnáře, který prostory polikliniky nehodnotí, jiný z Thomayerových žáků, brněnský profesor R. Vanýsek (1876–1957), vzpomíná na „ponorou, primitivní posluchárnu“ u Hopfenštoků (13).

Zatím jsme nenalezli doklady k tomu, zda a jak se Thomayer snažil zřízení a vybavení polikliniky zlepšit.

Jinak tomu bylo, když převzal v roce 1902 po Maixnerovi II. interní kliniku. Klinická výuka pražské lékařské fakulty se od školního roku 1791/1792 odehrávala ve všeobecné nemocnici otevřené krátce před tím, na přelomu roku 1790/1791. Zpočátku zde byly umístěny dvě první kliniky, interní a chirurgická. Každá měla pouhých 12 lůžek (šest pro ženy, šest pro muže), ostatní lůžka byla na tzv. odděleních, odkud si profesori vybírali pacienty vhodné k výuce. Toto rozdělení lůžek trvalo formálně až do roku 1945, některé specializované kliniky zakládáné na konci 19. století již ale měly pouze lůžka klinická. Profesori se snažili zvyšovat počet klinických lůžek, čemuž nadřízené úřady bránily z důvodů finančních. Finanční situace byla v nemocnici tradičně velmi napjatá, klinická lůžka dotoval částečně nemocniční, částečně studijní fond, stále se vedly spory o tom, kdo na koho doplácí. Místodržitelství vydalo v roce 1897 výnos, že každá interní klinika má mít pouze 30 lůžek (14).

Velkou nevýhodou II. české interní kliniky, jako ostatně řady dalších, byla jejich roztroušenost v různých podlažích, někdy i budovách nemocničního areálu. Jádrem kliniky byly pokoje v prvním patře východního bočního křídla všeobecné nemocnice, část lůžek byla ve druhém patře, několik v přízemí, další pak v malém domku vedle průčelí nemocnice. Ta byla považována za obzvláště nevhodná. Snahy E. Maixnera a zvětšení prostor kliniky a jejího vybavení byly málo úspěšné.

O stavu, v jakém Thomayer převzal jeho kliniku, jsme informováni přímo Thomayerem. Jak bylo zvykem, pronesl při nástupu na kliniku vstupní přednášku pro posluchače i kolegy. Tyto proslovy většinou rekapitulovaly historii pracoviště, pochvalně vzpomínaly předchůdců apod., a pak byly uveřejněny v Časopisu lékařů českých mezi hlavními příspěvky. Thomayerova, nazvaná *O studiu vnitřních nemocí*, byla otištěna jen zčásti v oddílu zpráv (15). V první části se Thomayer zabýval zejména vztahem vnitřního lékařství a chirurgie a některými interními chorobami, ve druhé části pak barvitě vylíčil neutěšený stav kliniky: Neměla izolaci místnosti pro nakažlivé pacienty, centrální topení, koupelny (podotkl, že koupelnu už má každý městský třípokojový byt, na klinice se koupou pacienti v přenosných vanách přímo na pokojí), místnost pro fyzikální terapii, připojení k elektrické centrále, záchody

byly velmi vzdálené (z jedné místnosti k nim museli pacienti projít šesti dveřmi), některé ošetřovatelky měly svá lůžka v pokojích pacientů. Nebyla čekárna pro ambulantní pacienty ani posluchárna (přednášelo se v nemocničních pokojích mezi pacienty). Pro vědecké práce sloužila jediná nevelká místnost, kde se prováděly chemické, mikrografické, bakteriologické a experimentální práce, na klinice nebyl rentgen. Podle něho pracoviště, které mělo být vzorem pro budoucí lékaře, bylo horší než leckterá venkovská nemocnice. Podotkl, že stav kliniky nevyčítá svému předchůdci prof. E. Maixnerovi, který se také snažil o nápravu.

Thomayer byl ovšem mnohem energičtější a vzhledem k nadřízeným úřadům nebojácnější. V podstatě stejně jako v nástupní přednášce vylíčil stav kliniky již v prvním týdnu po jejím převzetí (6. října 1902) v přípisu, který adresoval přímo vídeňskému ministerstvu kultu a vyučování. O 2 dny později napsal na místodržitelství, že štěnice lezou po stěnách pokojů i za bílého dne a ztrpčují pacientům život, a proto žádá neprodleně olejové nátěry stěn a výměnu podlah. Thomayerova iniciativa byla velmi nemilá ředitelství nemocnice, které napsalo na děkanát lékařské fakulty, že nemá své požadavky adresovat takto přímo. Thomayer ovšem v úsilí zlepšit na své klinice podmínky neustal; v roce 1904 dosáhl zřízení posluchárny a postupně i ambulance, vodoléčby a místnosti pro rentgen. (16) Hlavního cíle – získat pro kliniku umístění v nové budově – tak jak se to podařilo přednostovi druhé německé interní kliniky prof. R. Jakschovi (1855–1947) v roce 1899, kdy jeho klinika byla přestěhována do moderní novostavby tzv. německého či jubilejního pavilónu, ovšem Thomayer nedosáhl (17).

UČITEL

Josef Thomayer patřil nesporně k oněm rozeným učitelům, který měl dar zaujmout posluchače a objasnit i nejsložitější fakta srozumitelným a zapamatovatelným způsobem.

Je zajímavé, že jeho žáci vzpomínají především na jeho výuku na poliklinice, která mu zřejmě vyhovovala více než soustavné přednášky z vnitřního lékařství, které konal jako přednosta kliniky 5krát týdně půldruhé hodiny od roku 1902. Thomayerovi vyhovovalo rychlé střídání ambulantních pacientů, na nichž mohl posluchačům ukazovat svůj pověstný diagnostický um.

J. Pelnář ve svých pamětech několikrát hodnotil Thomayerovo pedagogické umění v ostrém protikladu k přednáškám Maixnerovým. Nezpochybňoval jejich odbornou úroveň, avšak tento introvert hovořící tichým hlasem často své posluchače téměř uspával. „Maixner mne popuzoval svou naprostou neschopností pedagogickou...“ nebo „...u Thomayera se něco naučím, u Maixnera pak, že bych byl samouk do své smrti“ (18). Ve své nástupní řeči, když Pelnář v roce 1921 přejímal kliniku po svém učiteli, prohlásil mj.: „Thomayer uměl vylíčit klinický obraz tak určitě, a při tom tak jednoduše, že to připomínalo Alšovy kresby...“ (19).

Jak Pelnář, tak jeho jiný žák, prof. Rudolf Vanýsek, vzpomínali, že na nepovinných přednáškách Thomayerových na poliklinice bylo přímo nacpáno. Na tyto poliklinické přednášky mělo přístup vždy i několik pozvaných lékařů (plnily tedy i úlohu postgraduálního vzdělávání pro vybrané osoby), na pozvání čekali třeba až dva roky (20).

Důkazem toho, že Thomayerovi vyhovoval především poliklinický způsob výuky, je dle mého mínění skutečnost, že jako přednosta kliniky ohlásil vedle povinné přednášky za oněch 20 let pouze tři nepovinné, ačkoliv většina jeho kolegů jich ohlašovala mnohem více. Z jeho zápisků je zřejmé, že s postupujícím věkem a přibývajícimi zdravotními obtížemi jej přednášení stále více unavovalo.

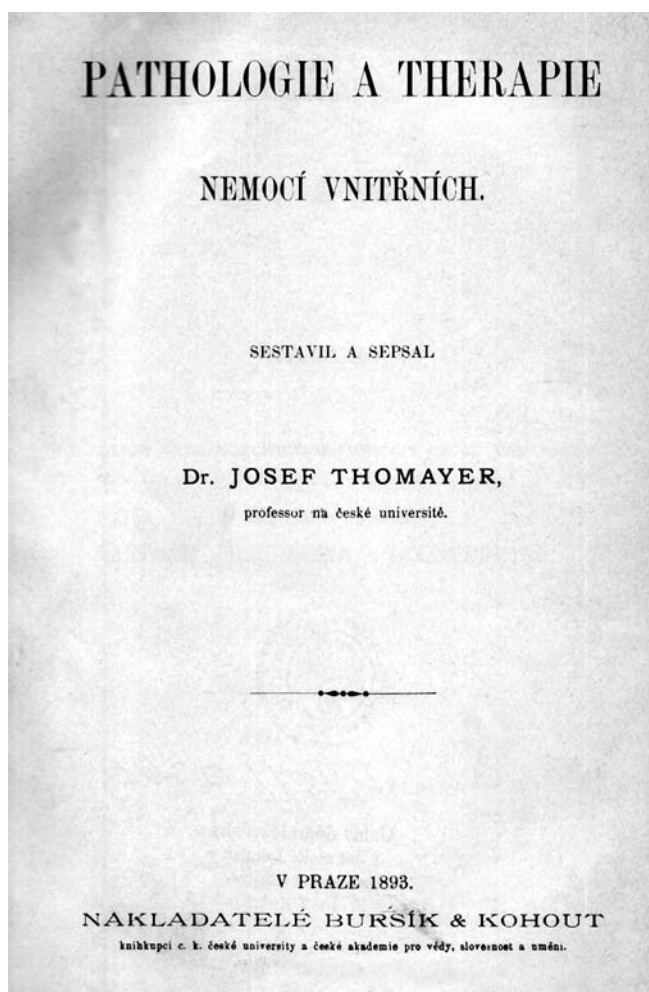
Thomayer ovšem nepůsobil na mediky jen na půdě lékařské fakulty. Je známo, že se studenty podnikal i výlety do přírody, kde je udivoval nejen svými znalostmi přírody, ale i historie a umění v nejširším slova smyslu.

VĚDEC

Zhodnocení Thomayerova přínosu české a světové lékařské vědě čeká na odborníka-internistu. My zde můžeme pouze upozornit na to, jak je Thomayer hodnocen ve vzpomínkách současníků a v jubilejních článkách.

Významu vědecké publikační činnosti si byl Thomayer mimořádně dobře vědom. Brzy po aktivování české lékařské fakulty, k němuž došlo v roce 1883, založil se svým mladým kolegou a přítelem patologem Jaroslavem Hlavou (1855–1924) vědecký orgán české lékařské fakulty Sborník lékařský (určitou dobu nazýván Sborník klinický) (21) a v roce 1888 pak založil Sbírku přednášek a rozprav z oboru lékařského, v níž vycházely nevelké monografie. Prvních 100 čísel sám redigoval (do roku 1902, poslední číslo 515 vyšlo v roce 1991).

Dosud však nebyla podchycena úplná bibliografie Thomayerových lékařských publikací. Ta je pouze do roku 1901, částečně pak do roku 1913 (22). Odhaduje se, že uveřejnil okolo 150 vědeckých publikací, monografií i časopiseckých. Jeho největším dílem byla učebnice *Pathologie a therapie nemocí vnitřních* (obr. 2). První vydání vyšlo v roce 1893, poté ještě čtyři rozšířená a přepracovaná vydání (1897, 1909, 1921, 1923). Nejoblíbenější a nejpoužívanější byl dlouho jeho *Úvod do drobné praxe lékařské*, který vydal v roce 1886. Byly to vlastně jeho oblíbené poliklinické přednášky. Rozšířené vydání vyšlo v roce 1900.



Obr. 2. Učebnice *Pathologie a therapie nemocí vnitřních*

Tématem Thomayerových prací bylo vnitřní lékařství v celé jeho šíři se zvláštním zřetelem k chorobám neurologickým. V českých publikacích je spojována s Thomayerovým jménem řada priorit a objevů – např. Thomayerův příznak – distribuce poklepu při rakovinném a tuberkulózním zánětu pobřišnice

(1883), zpětné proudění krve v žilách a vysvětlování retrogradních embolů tímto zpětným prouděním (1889), Thomayerův syndrom obrny VI. kořene míšního (1889), obraz nevyvinuté osteomalacie (1890), neuralgie pleteně pažní při hrotové plicní tuberkulóze (1891), subchordální zduření hrtnové sliznice při štěkavém kašli (1894), souvislost některých snů s epilepsií (1895–1897), ráz chůze u některých forem paralyse agitans (1902), obrny dnavé (1907), projevy kardiovaskulární kolísavosti u neurastenie (1907). Nepochybně se mýlil v posuzování nutnosti operačních zásahů v případě zánětů slepého střeva – známé jsou jeho spory s chirurgem Otakarem Kukulou (1867–1925) (23).

Většina Thomayerových žáků a kolegů hodnotila jeho vědecké práce velmi vysoko. Domnívali se, že kdyby je publikoval v zahraničí, dosáhl by světové proslulosti (24). Napadne nás ovšem, že při své nechuti publikovat německy mohl Thomayer nabízet své studie do časopisů francouzských či anglických, oba jazyky znal. Ve sbírkách lékařských eponym se vyskytuje Thomayerovo jméno 4krát v souvislosti s peritonidou a 2krát s jeho hmaty testujícími páteř (25).

Problém česky publikujících vědců vystihl nejlépe prof. J. Charvát (1897–1984) lapidárním latinským aforismem: *Bohemica non leguntur, si leguntur non citantur*. Důkazem toho je i skutečnost, že monografie Thomayerova vrstevníka, přednosty II. interní kliniky pražské německé lékařské fakulty, Rudolfa Jaksche (1855–1947), *Klinische Diagnostik innerer Krankheiten* vydaná 6krát německy a přeložena do většiny evropských jazyků získala autorovi světové renomé (26).

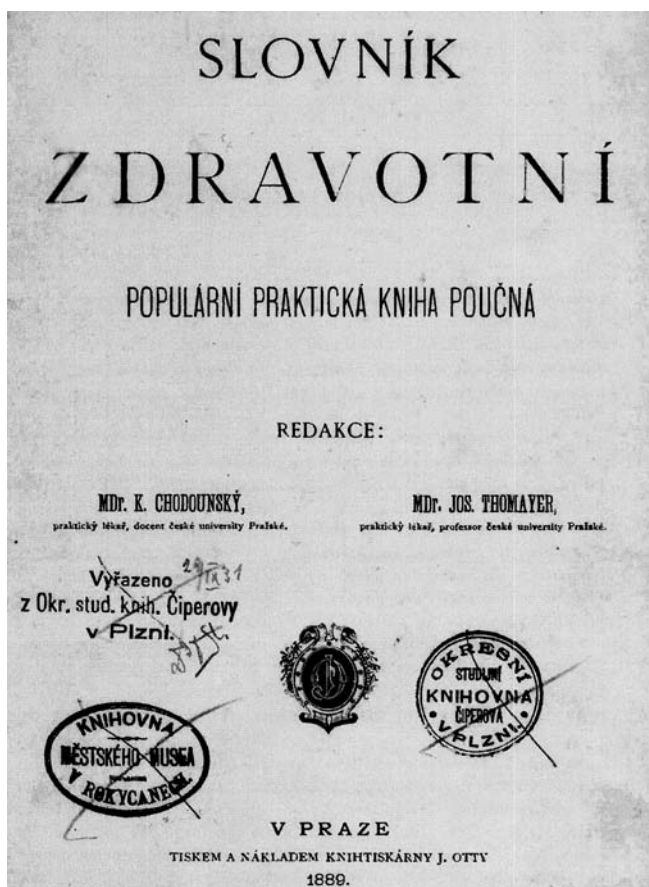
POPULARIZÁTOR

Zařadit žánrově Thomayerovu bohatou literární činnost je velmi obtížné. Zmíněný Lexikon české literatury uvádí, že: „Jeho základním literárním projevem se stala transformace vlastních zážitků a postřehů v drobnější literárně-publicistické útvary (obrázek, črta, fejeton, causerie, rozvedený aforismus, glosa či anekdota; svůj žánr balancující na jejich pomezí nazval paběrek)“ (27).

Nejúplněji je Thomayerova literární činnost podchycena v jedenácti svazcích jeho Sebraných spisů s upřesňujícím podtitulem „z oboru lehčí prosy“. Každý svazek má ještě zvláštní název přibližující jeho obsah. Sebrané spisy vycházely v letech 1919–1925. Převážně jsou zde přetiskovány jeho texty z různých časopisů, novin a sborníků (někdy s citací), ale některé jsou zde publikovány poprvé.

Co do obsahu, řadu z nich můžeme označit jako populárně lékařské. Nejvíce je jich v devátém a desátém svazku jeho sebraných spisů, ale roztroušeny jsou více méně ve všech svazcích. Některé z nich jsou již na hranici odborné a populární publicistiky, jsou opatřeny citacemi – někdy v textu, jindy pod čarou; plnily i funkci osvětovou. Často Thomayer uváděl tyto své statě historicko-lékařským přehledem.

Je zajímavé, že nad úlohou populární lékařské publicistiky se Thomayer zamýšlel již v mladém věku. Jako pětadvacetiletý uveřejnil v Lumíru rozsáhlou stať *Popularisování vědy lékařské* (28). Tuto činnost považoval za velmi důležitou, připomněl významné osobnosti světové i naší vědy, které se jí věnovaly příkladným způsobem, a upozorňoval na nebezpečí populárních spisů z per druhořadých autorů, různých „domácích lékařství“, kteří vydávají publikace nerefluktující pokroky lékařské vědy. Podle něho „Správná kniha o domácím lékařství má za prvé radit velkému svému kruhu čtenářskému, aby vzdal se obvyklých svých pošetilostí vůči radě lékařské a zejména nesmyslné kritiky.“ A na jiném místě „...ptám se, zdaž nemá mít populární lékařství v prvé řadě za účel, aby bojovalo proti nerozumu a zaslepenosti, aby přimělo obecnost k důvěře ve vědu a počínání její?“ (29). A ačkoliv právě o to Thomayer ve svých publikacích usiloval, svoji činnost, kterou nepochybně většina čtenářů vnímala a vnímá jako popularizační, on sám charakterizoval takto: „Intenzivnější zaměstnání vědami lékařskými vzbudilo záhy u mne nápad psátí



Obr. 3. Slovník zdravotní – populární praktická kniha poučná

o látkách lékařských pro publikum nelékařské. Neměl jsem na mysli popularisovat lékařství, jak se o mně při různých příležitostech pravilo. Ale potkal jsem se při čtení přerozmanitých knih o lékařství s různými zajímavými detaily, které přímo vybízely k feuilletonistickému zpracování. Měl jsem tedy na zřeteli zajímavost a ne poučování. Beletristická krev ve mně nikdy nevymizela a připomíná mně svůj život do dneška. Dodnes se pletu mezi beletristy.“ (30).

Ačkoliv se tedy Thomayer přímo ohradil proti tomu, aby byl zařazován mezi popularizátory, byl spolu s pozdějším profesorem farmakologie Karlem Chodounským (1843–1931) jedním ze dvou redaktorů díla, které neslo název *Slovník zdravotní – populární praktická kniha poučná* (obr. 3) (31). Také jeho spoluredaktorství a spoluautorství na *Zdravotnické čítance* dokumentuje, že se populárně osvětové činnosti věnoval i v pokročilém věku (32).

Můžeme proto uzavřít, že „beletrista“ Thomayer se svými pracemi populárně lékařskými důstojně přiřadil k oněm významným vědcům-popularizátorům, které jmenoval v úvodu své stati o této otázce.

PRAMENY A LITERATURA

1. Literatura o životě a díle J. Thomayera je bohatá, ale vědeckou monografií o něm dosud nikdo nenapsal. Nejpodrobněji je literatura o něm citována v **Merhaut L** (red.) Lexikon české literatury 4/I. Praha: Academia 2008; 906–910 a **Hlaváčková L, Svobodný P.** Biografický slovník pražské lékařské fakulty 1348–1939, II. L–Ž. Praha: Univerzita Karlova 1993; 124–126.

2. **Thomayer J.** Z pouti životní. Sebrané spisy Josefa Thomayera (dále SS J.T.) III. Praha: Nákladem České grafické unie A.S. 1920.
3. SS J.T. V. Praha: 1920; 25–37.
4. SS J.T. III. Praha: 1920; 202.
5. O cestě Thomayera na Eiseltovu kliniku podrobně: **Matoušek M.** Cesta Josefa Thomayera od doktorátu k habilitaci. Čas. Lék. čes. 1953; 92: 701–708.
6. Archiv Univerzity Karlova (dále AUK). Sborové protokoly 1883–1889 kart 1/II. Zápis č. 8 a 9.
7. AUK kart. 54. Personálie ČLF, osobní spis J. Thomayera. Národní archiv (dále NA) fond MŠANO, Osoby, kart. 1.
8. **Havlík J.** Obraz Josefa Thomayera (1853–1927) v očích jeho přátel a následovníků i v jeho vlastních. Acta Universitatis Carolinae, Historia Universitatis Carolinae Pragensis (dále AUC HUCP) 2003; T. XLIII. Fasc. 1–2: 107–134. **Hlaváčková L.** Kolegové profesora Josefa Thomayera v jeho zápiscích z let 1905–1918. Čas. Lék. čes. 2011; 150: 178–184.
9. **Steinová Š.** František Thomayer. Život a dílo zahradního architekta. Národní zemědělské muzeum Praha. Katalog výstavy. Praha 2008 Tiskárna RUCH spol. s.r.o.
10. **Pelnář J.** Rukopis jeho paměti uložený v Ústavu dějin lékařství a cizích jazyků – nedatovaný: 50. Dále jen **Pelnář**, Paměti. Archiv hl. města Prahy, pozůstalostní řízení J. Thomayera, sig. D X 712/27.
11. **Baťková R** (red.) Umělecké památky Prahy. Nové Město. Vyšehrad. Praha: Academia 1998; 400.
12. viz pozn. 10: 24.
13. **Vanýsek R.** Za profesorem Josefem Thomayerem. Čas. Lék. čes. 1927; 66: 1707–1708.
14. NA ČM 18841. 1900 kart. 3633, 24/17A.
15. Čas. Lék. čes. 1902; 41: 1130–1133.
16. NA ČM 18841. 1900 kart. 7546, 24/76/7.
17. **Hlaváčková L.** Z historie „jubilejního pavilonu“ v pražské všeobecné nemocnici. Čas. Lék. čes. 2008; 147: 581–584.
18. **Pelnář**, Paměti 1–3.
19. **Pelnář J.** Prof. Dr. J. Thomayer. Čas. Lék. čes. 1921; 60: 371.
20. viz pozn. 13: 1707. **Pelnář**, Paměti 9.
21. **Hlaváčková L.** K výročí sborníku lékařského. Sborník lékařský 1987; 89: 314–320.
22. **Syllaba L** (red.) Thomayerův sborník učitelů svému na počest XXV. ročnice jeho doktorátu. Praha: Bursík a Kohout 1901; 328–331.
23. **Navrátil M.** Almanach českých lékařů. Praha: Nákladem spisovatelovým 1913; 328–331. Podrobněji o tom viz pozn. 8, **Hlaváčková L.** Kolegové profesora Josefa Thomayera v jeho zápiscích z let 1905–1918; 182–183.
24. **Syllaba L.** Profesor Josef Thomayer nám odešel. Čas. Lék. čes. 1927; 66: 1626. **Vanýsek R.** Za profesorem Thomayerem. Čas. Lék. čes. 1927; 66: 1708. **Pelnář J.** Profesor Dr. J. Thomayer. Čas. Lék. čes. 1921; 60: 371.
25. Za laskavé vyhledání této informace děkuji kolegovi MUDr. P. Čechovi, který se zabývá lékařskými eponymy.
26. **Charvát J.** Tři generace pražské lékařské fakulty. Prak. Lék. 1983; 63: 606. **Hlaváčková L.** Druhá česká a německá interní klinika v Praze v dobách přednostěnství E. Maixnera, J. Thomayera a R. Jaksche. AUC HUCP 2011; T.LI. Fasc. 2.: 11–44. Ve sbírkách lékařských eponym nalezl MUDr. P. Čech Jakschovo jméno třináctkrát.
27. Pozn. 1, Lexikon: 907.
28. SS J.T. VII. Praha: 1921; 252–273.
29. tamtéž; 268, 271.
30. SS J.T. III. Praha: 1920; 205.
31. Vyšel Praha: Tiskem a nákladem knihtiskárny J. Otty 1889.
32. **Honl J, Thomayer J, Weigner K** (red.) Zdravotnická čítanka se zvláštním zřetelem k potřebám škol československých. Praha: Nákladem českého lidového knihkupectví a antikvariátu, tiskem dr. Ed. Grégra a syna 1921.

Krajský dermatovenerologický seminář Rytířsko u Jihlavy, 11. září 2012

Dne 11. září 2012 se v penzionu Rytířsko nedaleko Jihlavy uskutečnilo setkání dermatovenerologů kraje Vysočina a přizvaných hostů. Setkání bylo zorganizováno lékaři kožního oddělení Nemocnice Jihlava, MUDr. Zuzanou Nevoralovou, Ph.D. a MUDr. Štefanem Dubáněm, ve spolupráci s ČLK ČR. Hlavním tématem byly kazuistiky z oblasti dermatovenerologie. Akce byla zařazena do akcí garantovaných ČLK a ČDS a byla hodnocena kreditními body. Zúčastnilo se jí asi 30 lékařů z celého kraje Vysočina a přizvaní hosté.

Seminář zahájil ředitel Nemocnice Jihlava MUDr. Lukáš Velev. Vyzdvihl podíl kožního oddělení Nemocnice Jihlava na vzdělávání lékařů celého kraje. Na programu setkání bylo šest zajímavých odborných přednášek a několik krátkých firemních sdělení. Odborný program zahájil host – primář MUDr. Josef Leichter z Litomyšle. Přednesl přednášku s názvem Případy z praxe. Uvedl v ní deset kazuistik zajímavých kožních chorob, např. svrabu, červenky, pemphigus vulgaris, syfilis a dalších. U každého případu rozebral anamnézu, klinický obraz včetně fotografií, doprovodná vyšetření a léčbu. Cesta k diagnóze nebyla vždy jednoduchá a uvedené kazuistiky byly důkazem nutnosti komplexního prošetřování pacientů v řadě případů. Nejzávažnější chorobou byl pemphigus vulgaris, který, pokud není léčen (výjimečně i při léčbě), je stále smrtelnou chorobou. Následovaly tři přednášky lékařek z jihlavské nemocnice. MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D. uvedla Zajímavé kazuistiky z Jihlavy. Všechny případy se týkaly kožních tumorů, jejichž počet na kožní ambulanci Nemocnice Jihlava stále narůstá. Uvedeny byly bazaliom, morbus Bowen, spinaliom, morbus Paget a maligní melanom. K nejtěžším referovaným případům patřil rozsáhlý destrující spinaliom u 58letého pacienta. Tumor byl původně lokalizovaný pouze na pravém boltci, později došlo k rozsáhlé progresi postihující měkké tkáně pravé poloviny obličeje a skelet báze lebni. Radioterapie vedla jen k částečné regresi, nyní je pacient na chemoterapii, jejíž efekt ale bývá problematický. Další uvedený, 56letý pacient s 15–20letou anamnézou tumoru v oblasti frontoparietální vpravo byl operován a léčen radioterapií. Histologickým vyšetřením byl opakovaně prokázán bazaliom. V květnu 2012 byl odeslán k dalšímu prošetření do Melanomové komise Nemocnice Jihlava (která nově pracuje v kraji Vysočina pod vedením profesora J. Žaloudíka od 1. ledna 2012 – poznámka autorky). Kontrolní NMR mozku prokázala stacionární meningeom, incisuru tentorii, stav po frontální kraniektomii vpravo s resekcí skalpu a přítomnost aktivní nádorové tkáně prakticky celého defektu skalpu. Metabolický celotělový PET pak ukázal tři metabolicky aktivní metastázy plic, suspektní metastázu pravé nadledviny a velkou metastázu v měkkých tkáních vpravo ve frontotemporozygomatické oblasti. Je plánována probatorní excize ze suspektních metastáz v plicích. Pokud budou prokázány (a tedy vyloučen souběžný jiný tumor), pak půjde o extrémně vzácný případ

metastazujícího bazaliomu a pacient bude zařazen do studijního programu léčby preparátem vismodegib. Ten povede na kožní klinice FNKV profesor Petr Arenberger, předseda dermatovenerologické společnosti. Preparát vismodegib je novou léčebnou možností pro devastující a metastazující bazocelulární karcinom. MUDr. Ivana Vybíralová přednesla zajímavou kazuistiku Lupus tumidus. Kromě samotného velmi dobře obrazově dokumentovaného případu uvedla podrobný rozbor choroby včetně diagnostických a léčebných možností. Lupus tumidus je vzácnou variantou lupusu, hlavními léčebnými opatřeními je fotoprotekce, terapii lokálními kortikoidy a léčba antimalariky. MUDr. Marie Policarová si vybrala jako téma pro svoji přednášku exantém u dítěte. Až opakovaná podrobná anamnéza a histologické vyšetření vedlo k závěru, že kožní obtíže byly způsobeny poštípáním štěnicemi. Byl uveden popis tohoto parazita a opět i preventivní a léčebná opatření. Po přestávce vystoupila lékařka z dermatovenerologické ambulance Nemocnice v Novém Městě na Moravě MUDr. Věra Němcová. Přednesla kazuistiku z venerologie. Podrobné vyšetření pacienta ukázalo postižení syfilis ve II. stadiu s kožními i neurologickými příznaky. Pro diagnostiku bylo kromě anamnézy, kliniky a sérologického vyšetření z krve nutné i vyšetření mozkomíšního moku. Léčebně byly aplikovány vysoké dávky penicilinu. U pacienta byla provedena řádná depistáž a je plánována dlouhodobá dispenzarizace. Lékařka uvedla velmi podrobný popis neurologických příznaků u všech stadií syfilis. Je nutné podotknout, že venerologie se stává stále významnější součástí oboru dermatovenerologie. V závěrečné přednášce MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D. Co nového na kongresu AAD v San Diegu? uvedla nejdříve zajímavý fakt, že AAD (American Academy of Dermatology) na rozdíl od Evropy nezaujímá venerologii. Letošního jubilejního 70. kongresu (který je organizován jedenkrát ročně) se zúčastnilo rekordních 19 342 účastníků z celého světa. Program sestával z kurzů, sympozií, interaktivních sekcí, workshopů, free communications a What's new sekcí. Bohužel na většinu nejzajímavějších sekcí byla nutná rezervace účasti předem. Program doplnily e-postery a výstavy farmaceutických firem. Nejzajímavějšími tématy přednášek byly jako již tradičně lupénka a možnosti její léčby biologicky a souhrnné přednášky What's New.

Seminář v Rytířsku měl jako již tradičně velmi milou a přátelskou atmosféru. Je organizován pravidelně třikrát ročně, a tak se již všichni těšíme na další seminář na konci letošního roku.

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.
Kožní oddělení Nemocnice Jihlava, p. o.
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava
e-mail: znevoralova@atlas.cz

Etické, duchovní, právní a sociální aspekty paliativní medicíny

Rajhrad, 13. a 14. září 2012

Ve dnech 13. a 14. září 2012 proběhl úvodní kurz předatestační přípravy samostatného oboru Paliativní medicína. Kurz byl pořádán Institutem paliativní medicíny České společnosti paliativní medicíny ČLS JEP a konal se v prostorách Edukačního centra Domu léčby bolesti s hospicem sv. Josefa v Rajhradě. Akce se zúčastnilo se patnáct lékařů. Zhruba třetina z nich je zařazena do předatestační přípravy, zbytek se účastnil kurzu ze svého vlastního zájmu. Odborným garantem kurzu byl Mgr. Jiří M. Prokop, Ph.D., organizačně zajišťovala Mgr. Eva Šimová.

Obsah kurzu byl zaměřen na filozofii a historii paliativní medicíny, etické a právní problémy, které plynou z paliativního přístupu, management, sociální problematiku a otázky duchovní péče. Na kurzu se podíleli čtyři lektori: Mgr. Jiří M. Prokop, Ph.D., odborný asistent 3. LF UK, MUDr. Ladislav Kabelka, Ph.D., ředitel a vedoucí lékař Domu léčby bolesti hospicem sv. Josefa v Rajhradě a předseda České společnosti paliativní medicíny ČLS JEP, Mgr. Marek Orko Vácha, Ph.D., přednosta Ústavu etiky 3. LF UK a Bc. Marie Konzalová, sociální pracovníce DLBšH sv. Josefa v Rajhradě.

Kurz byl veden dialogickou metodou a snahou o maximální možné zapojení všech účastníků kurzu, neboť jedním z dalších efektů kurzu je vzájemné poznání a navázání pracovních konexí, které poslouží k užší spolupráci, transferu vědomostí, a tím zlepšení obecné klinické praxe oblasti paliativní me-

dicíny. Důležitým faktorem bylo i to, že účastníci byli z rozličných lékařských oborů a též s různou délkou praxe, docházelo tedy i k vzájemnému obohacování vědomostmi a zkušenostmi z rozličných prostředí. Z hodnocení kurzu vyplývá, že právě tyto přednosti frekventanti ocenili jako významné pro celkový přínos kurzu.

Kurzů předatestační přípravy oboru paliativní medicína, které ČSPM ČLS JEP v Rajhradě a též v Praze (ve spolupráci s IPVZ Praha) pořádá, je celkem sedm a jsou pořádány již od září roku 2011. Jak již bylo zmíněno, tyto kurzy jsou otevřeny i lékařům, kteří nechťejí přímo atestovat v oboru PM, ale zajímají se o zmíněnou problematiku. Již vypsání kurzu najdete na stránkách Edukačního centra rajhradského hospice www.dlbsh.cz, kde je možné se na akce přímo elektronicky přihlásit, a též na stránkách ČSPM ČLS JEP www.paliativnimedicina.cz.

*Mgr. Eva Šimová
vedoucí úseku Práce s veřejností a Edukačního centra
OCH Rajhrad a koordinátorka Institutu paliativní medicíny
ČSPM ČLS JEP
Oblastní charita Rajhrad, Dům léčby bolesti s hospicem
sv. Josefa
Jiráskova 47, 664 61 Rajhrad
e-mail: eva.simova@charita.cz*

Pediatrický den Ostrava, 22. září 2012

Dne 22. září 2012 proběhla v hotelu Imperial v Ostravě konference, kterou pořádala Klinika dětského lékařství Lékařské fakulty Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice v Ostravě a která se pod názvem Pediatrický den dostává do povědomí lékařské veřejnosti. I letos o tom svědčí více než 130 účastníků. Tématem konference byly časté symptomy v dětském věku, jejich příčina a léčba. K jednotlivým symptomům nemocí se ve svých sděleních vyjadřovali odborníci různých pediatrických specializací. Jednalo se o okruhy týkající se horečky, bolesti, zvracení a dušnosti v dětském věku.

V prvním bloku věnovaném tématu horečky vystoupil prof. MUDr. V. Mihál, CSc. (Olomouc) s přednáškou Horečka neznámého původu v postvakcinační éře. Na něj navázali prof. MUDr. L. Kovács, DrSc, MPH (Bratislava) a prof. MUDr. L. Podracká, CSc. (Košice) s přednáškami o syndromu periodické horečky a o významu C-reaktivního proteinu v diagnostice zánětu.

Následoval blok s tématem bolesti, který uvedla primářka MUDr. M. Kunčíková (Ostrava) pohledem neurologa na bolest v dětství. Následně MUDr. J. Duda spolu s prim. MUDr. B. Trávníčkem (Ostrava) pojednali o analgosedaci u dětí. Dětské kardiologové prim. MUDr. T. Gruszka a MUDr. J. Pavlíček, Ph.D. (Ostrava) přiblížili hrudní bolest u dětských pacientů. Druhý blok zakončil MUDr. R. Honzák, CSc (Praha) pohledem na bolest z hlediska psychiatra a v praxi prokázal, že smích je jedním z hlavních léčebných prostředků na mnohé bolesti.

Odpolední blok věnovaný častému příznaku u dětí – zvracení – uvedl doc. MUDr. T. Honzík Ph.D. (Praha) v souvislosti

s dědičnými metabolickými chorobami. Navazovalo sdělení as. MUDr. V. Richtera, Ph.D. (Ostrava), který rozebral příčiny zvracení u stavů řešitelných chirurgem. Očekávané sdělení RNDr. Kurky, CSc. a RNDr. Staňkové, Ph.D. (Ostrava) bohužel neproběhlo, protože všichni toxikologové byli plně vytíženi analýzami v laboratořích v souvislosti s epidemií intoxikací metanolem v nelegálním alkoholu. Blok byl ukončen závě-



Zahájení konference – vlevo as. MUDr. Mgr. T. Kuhn, vpravo doc. MUDr. M. Hladík, Ph.D.



Auditorium Pediatrického dne v Ostravě

rečnou přednáškou MUDr. R. Klosové a prim. MUDr. R. Poláčkové (Ostrava) týkající se zvracení novorozenců.

Poslední, čtvrtý blok přiblížil téma dušnosti u dětí. Z pohledu anesteziologa a intenzivisty o něm hovořil MUDr. J. Divák (Ostrava), z pohledu dětského pulmologa MUDr. J. Čermá-

ková (Ostrava), z pohledu otolaryngologa MUDr. L. Čábalová (spoluautor doc. MUDr. P. Komínek, Ph.D.) (Ostrava) a z pohledu dětského kardiologa MUDr. J. Pavlíček, Ph.D. a prim. MUDr. T. Gruszka (Ostrava).

Na konferenci také zazněly dvě sesterské přednášky: sdělení Mgr. M. Hlávkové o managementu bolesti na dětské resuscitační jednotce a Mgr. Z. Říhové o akutním onemocnění dýchacích cest z pohledu sestry.

Během konference byli účastníci vyzváni k písemné anketě a k jejímu hodnocení. Jsme rádi, že setkání vyznělo pozitivně, ale také vítáme náměty a připomínky, které využijeme v dalších ročnících.

Všechny přednášky byly vydány in extenso v recenzovaném sborníku s názvem *Pediatricie dnes 1*; ISBN 978-80-260-3019-5; 65 stran.

Další Pediatrický den Kliniky dětského lékařství proběhne 21. září 2013.

*doc. MUDr. Michal Hladík, Ph.D.
přednosta Kliniky dětského lékařství
as. MUDr. Mgr. Tomáš Kuhn
zástupce přednosta pro vědu a výuku
Lékařská fakulta OU a FN Ostrava
tř. 17. listopadu 1790, 708 52 Poruba
e-mail: michal.hladik@fno.cz*

35. den průmyslové neurologie

Praha, 10. října 2012

Dne 10. října 2012 se v Lékařském domě v Praze konal již 35. den průmyslové neurologie. Sekce průmyslové neurologie a neurotoxikologie České neurologické společnosti ČLS JEP spolu se Společností pracovního lékařství ČLS JEP na něm ocenily přínos doc. MUDr. Edgara Lukáše, DrSc. (slavil 80 let) a doc. MUDr. Jaromíra Kovaříka, CSc. (nyní 86 let), kterému byla předána Teisingerova medaile jako nejvyšší ocenění Společností pracovního lékařství. Těmto dvěma osobnostem byl věnován první blok přednášek – Diabetická neuropatie (prof. Z. Ambler), Chemické škodliviny a nervový systém, Akutní profesionální intoxikace vzniklá v atmosféře s nadbytkem CO₂ a Profesionální léze n. ulnaris – kuličky skla (všechny tyto tři přednášky z centra v Pardubicích se spoluautorstvím doc. J. Kovaříka).

Druhý blok přednášek byl věnován toxikologii. S aktuálními problémy diagnostiky a léčby otravy methylalkoholem a o současné situaci v České republice vystoupila prof. D.

Pelcová. Klinickou toxikologii neuraktivních složek hadích jedů z pohledu anesteziologa (dr. J. Valenta) a neurotoxikologii nových „legálních rekreačních drog“ (dr. S. Zakharov) nám přiblížili respektovaní odborníci.

Ve třetím bloku přednášek dr. P. Ridzoň shrnul poznatky při zavádění Metodického opatření k poškození loketního nervu v lokti do praxe a uvedl již první výsledky posouzení podle nové metodiky. Doc. M. Nakládalová podala informaci o přípravě návrhu metodiky posuzování onemocnění bederní páteře jako nemoci z povolání. Ing. P. Gaďourek se věnoval biomechanickým metodám posuzování onemocnění bederní páteře – kvantifikaci zátěže bederní páteře. Přiblížil nám programové vybavení a možnosti posouzení pomocí programu Tecnomatix Jack. Dr. M. Honzíková se podělila o zkušenosti se systémovou enzymoterapií v léčbě a prevenci rozvoje syndrom karpálního tunelu profesionálního původu.

Na 35. dnech průmyslové neurologie odeznělo jedenáct přednášek a bylo přítomno přes 90 účastníků. Součástí dne byla schůze Sekce průmyslové neurologie a neurotoxikologie se stanovením hlavních bodů plánu činnosti (práce na Metodice posuzování onemocnění bederní páteře jako nemoci z povolání – žádost o grant IGA; v příštím roce bude Den průmyslové neurologie součástí Českého a slovenského neurologického kongresu v Praze – hotel Clarion, listopad 2013).

*doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
předseda sekce průmyslové neurologie a neurotoxikologie
České neurologické společnosti ČLS JEP
Pardubická krajská nemocnice, a.s.
Kyjevská 44, 530 03 Pardubice
e-mail: edvard.ehler@nemocnice-pardubice.cz*



Čestná medaile prof. Jaroslava Teisingera

Úpravy v Lékařském domě – sídla České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP)

Lékařský dům v Sokolské ulici patří mezi napohled skromnější a méně nápadné pražské budovy, ale je to objekt, který za svou proslulost patří svému obsahu jako „Mekka českých lékařů“ a sídlo ČLS JEP. Dům má svoji dlouhou letou a slavnou tradici i úspěšnou přítomnost.

Historie samotných počátků je zachycena v ručně psané kronice, Zlaté knize Lékařského domu. Na jejich úvodních stranách se mimo jiné dočteme:

„Dne 28. března 1931 byl otevřen slavnostně Lékařský dům v Praze. Vývoj myšlenky Lékařského domu nutno sledovat zpět až do roku 1912, kdy bylo uvažováno o Spolkovém domě mediků. R. 1914 za předsednictví prof. Heverocha byla budova koupena za 67 000 K.

Po válce 22. března 1922 bylo rozhodnuto, že bude Lékařský dům vystavěn jako novostavba. Roku 1927 určen byl program reálnější a teprve roku 1929 třetí program uskutečněn. Stavba započala 4. července 1929, stavebně dokončena 1930 a dům byl otevřen 28. března 1931.“

Na Lékařský dům vzpomíná jeden z členů Sboru pro výstavbu Lékařského domu, dr. Milan Janů ve Věstníku čes-

kých lékařů v roce 1931 na s. 285, na tehdejší motivaci k výstavbě Domu pro účely odborné, kulturní a společenské: „Lékařský dům chce, pokud rozměry tomu dovolují, aby jeho prostor byl i prostorem společenským lékařského sboru.“

Klubové místnosti zde zařízené přispějí, jak doufáme, k častějším než dosud osobním stykům kolegů, přínášejícím osvěžení, radu, pocit solidarity a soudržnosti. Umožní nám také konečně, abychom svoje kolegiální hosty zahraniční, slovanské a jiné, mohli uvést i pod vlastní střechu, a to nejen do kanceláří, pracoven a studoven, ale také k bílému stolu kolegiální družnosti.“

Lékařský dům plní uvedené předpoklady k naplnění poslání ČLS JEP: místo sekretariátu, velký sál pro 110 účastníků s plným audiovizuálním vybavením (vše k využití zdarma organizačním složkám) s předsálím a malým salónek i klubovní místností v 1. patře. V 1. a 2. patře sídlí dlouhodobě Národní lékařská knihovna. V pronájmu jsou mimo kanceláře i moderně vybavená kavárna B-Braun a prodejna Žabka.

V posledních letech byly provedeny některé významné úpravy: přestavba kotelny a rozvodů na plynné médium,

výměna vnitřních vodovodních stoupaček, rekonstrukce rozvodů elektroinstalace včetně rozvedení strukturované kabeláže, přestavba výtahu a jeho úprava i pro vozíčkáře, výměna oken v předním, zadním i vnitřním traktu Lékařského domu, omytí čelní fasády a nátěr zadní fasády budovy, nová zařízení a vybavení klubových místností, obnova a renovace parket v klubové místnosti v 1. patře.

Během letošních prázdninových měsíců byly provedeny zásadní úpravy předsálí přednáškového sálu včetně nového gastro zařízení tak, aby plně vyhovovaly předpisům i estetickému vzhledu. Vzhledem k náročnosti oprav jsme požádali o finanční příspěví Magistrát hl. m. Prahy. S díky můžeme sdělit, že Magistrát vyhověl naší žádosti, a významně tak přispěl ke zvelebení domu.

Účastníci odborných aktivit i návštěvníci budou jistě spokojeni se službami, které renomovaný Lékařský dům může poskytnout.

*prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
předseda České lékařské společnosti
J. E. Purkyně*

Plánované akce odborných složek ČLS JEP

LISTOPAD

12. až 16. 11. 2012

Postgraduální školení v obezitologii

Místo: Endokrinologický ústav Praha
Pořadatel: Česká obezitologická společnost ČLS JEP, Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity Endokrinologického ústavu Praha

13. až 14. 11. 2012

11. česko-slovenská konference reprodukční medicíny

22. sympozium asistované reprodukce 2012

Místo: Brno
Pořadatel: Sekce asistované reprodukce České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP, Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

15. 11. 2012

Osteoporóza – její diagnostika a léčba ve vybraných specializačních oborech

Místo: Brno

Pořadatel: Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

15. až 16. 11. 2012

Podzimní konference nukleární medicíny

Místo: Olomouc
Pořadatel: Klinika nukleární medicíny FN Olomouc a Fakulta zdravotnických věd UP Olomouc, Česká společnost nukleární medicíny ČLS JEP, ČAS, Společnost radiologických asistentů České republiky

23. 11. 2012

Mezioborové sympozium s mezinárodní účastí – Syndrom diabetické nohy

Místo: Praha 1, Autoklub
Pořadatel: Podiatrická sekce České diabetologické společnosti ČLS JEP a Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

24. 11. 2012

Nová zdravotnická legislativa v praxi – kazuistiky v akupunktúře a přidružených technikách

Místo: Praha, Lékařský dům
Pořadatel: Česká lékařská akupunkturistická společnost ČLS JEP

28. až 30. 11. 2012

Psychologie v paliativní medicíně

Místo: Rajhrad, Edukační centrum Domu léčby bolesti s hospicem sv. Josefa
Pořadatel: Česká společnost paliativní medicíny ČLS JEP

LEDEN

16. až 18. 1. 2013

Komunikace v paliativní medicíně

Místo: Rajhrad, Edukační centrum Domu léčby bolesti s hospicem sv. Josefa
Pořadatel: Česká společnost paliativní medicíny ČLS JEP

Odešel zakladatel moderní laseroterapie prof. Isaac Kaplan (1919–2012)

Koncem srpna 2012 zemřela v Tel Avivu jedna z nejvýznamnějších osobností plastické chirurgie, profesor Isaac Kaplan, průkopník využívání laseru v medicíně, zakladatel a první předseda Mezinárodní společnosti pro laserovou chirurgii a medicínu.

Jeho cesta k medicíně rozhodně nebyla přímá. V roce 1919 se narodil v malém městečku Kroonstad v jižní Africe. V roce 1930 se přestěhoval s rodiči do 200 km vzdáleného Johannesburgu. Ve 20 letech odchází do námořnického učiliště Civitavecchia v Itálii. Jeho kariéra námořníka však brzy končí a mladý Isaac Kaplan odchází do Izraele. Po vypuknutí 2. světové války se dobrovolně hlásí do jihoafrické armády, která bojovala po boku spojenců proti italským vojskům v Egyptě. S ohledem na svou znalost italštiny byl ustanoven do funkce tlumočnicka. Zúčastnil se i obranných bojů u pevnosti Tobruk, kterou se opakovaně neúspěšně pokoušel dobýt Afrikakorps pod velením známého Erwina Rommela.

Po demobilizaci byl přijat na lékařskou fakultu na univerzitě Witwatersrand v Johannesburgu. Studium zde dokončil v roce 1950. V roce 1952 se dr. Kaplan přestěhoval do Izraele, kde byl přijat do Rambam Medical Center v Haifě. O dva roky později, v roce 1954, absolvoval studijní pobyt na klinice plastické chirurgie na Hadassah University Hospital. K získání dalších zkušeností odchází do Anglie do nemocnice Queen Mary's k Siru Haroldu Delf Gilliesovi, který je považován za jednoho z otců britské plastické chirurgie.

Po návratu do Izraele v roce 1958 zakládá oddělení rekonstrukční, plastické a obličejové chirurgie v Beilinson nemocnici ve městě Petah Tikva (nyní je tato nemocnice součástí Rabin Medical Center). V čele oddělení stál až do roku 1989. V roce 1968 se podílí na založení nemocnice v Saigonu (od roku 1976 přejmenován na Ho Či Minovo Město). Zde se mu dostalo ocenění od tehdejšího ministra zdravotnictví Jižního Vietnamu Tran Lu Yeh. Po návratu domů byl jmenován profesorem chirurgie na univerzitě v Tel Avivu, která byla založena v roce 1956. Zároveň se stává předsedou Společnosti plastické chirurgie v Izraeli.

Profesor Kaplan byl jedním z prvních lékařů, který již začátkem šedesátých let 20. století pochopil význam přínosu laseru pro medicínu a zejména chirurgii. V jednom ze svých článků z této doby



Zleva: prof. Isaac Kaplan, ing. Václav Navrátil, prof. Abraham Baruchin

vystihl možnosti laseru těmito slovy: „Vzhledem k tomu, že tkáň obsahuje 75–90 % vody, lze předpokládat, že po aplikaci CO₂ laserového paprsku dojde v jeho ohnisku k odpaření tkáně, zatímco ve stejný okamžik, s ohledem na uvolňování tepelné energie, se zataví malé krevní a lymfatické cévy“. Zároveň si uvědomil nutnost vývoje takového zařízení, které by umožnilo dostat paprsek laseru nad operační stůl a chirurg by jej mohl ovládat podobně jako tužku. Nezbytností muselo být jeho spolehlivé napájení, volná kloubová ramena a přesná zrcadla k přenosu paprsku. Násadec, se kterým by měl operátor pracovat, musí být dostatečně malý, lehce ovladatelný a bez problémů by se měl dát sterilizovat. Výsledkem byl tak první CO₂ laser SHARPLAN, který zkonstruoval společně se Sharonem v roce 1972. Ten tehdy přinesl malou revoluci v některých dosavadních chirurgických přístupech.

Profesor Kaplan publikoval více než 200 odborných článků, napsal dvě monografie věnované plastické chirurgii (mezi nimi první monografii o plastické chirurgii v hebrejštině) a čtyři učebnice věnované laserové chirurgii. Byl autorem řady kapitol v dalších učebnicích a monografiích věnovaných možnostem využití laseru v medicíně. Jeho klinikou prošlo více než 600 posluchačů postgraduálních kurzů, které prof. Kaplan organizoval bezplatně.

V roce 1975 zakládá prof. Isaac Kaplan Mezinárodní společnost pro laserovou chirurgii a medicínu (ISLSM). V jejím čele stál jako prezident až do roku 1979 (předsedou izraelské byl až do roku 1995). Stál v čele hnutí v období hekticky vzrůstajícího zájmu o laser ze strany lékařů. Zatímco prvního zasedání Mezinárodního sympo-

zia laserové chirurgie v Tel Avivu v roce 1975 se zúčastnilo 65 odborníků, čtvrtého v Tokiu v roce 1981 již více než 1000. Mohl sledovat, jak postupem let dochází k zakládání celé řady regionálních a národních společností věnované laseroterapii, jejichž vyjmenování by zabralo snad celý článek. Prof. Kaplan byl čestným členem 27 mezinárodních společností zaměřených na laserovou chirurgii, medicínu a fototerapii. Byl otcem tří dcer a dědečkem pěti vnoučat.

Měl jsem možnost se s panem profesorem i jeho manželkou opakovaně setkat na každoročních setkáních v toskánské metropoli LASERFLORENCE, které jsou organizovány Mezinárodní akademii pro využití laseru v medicíně a v chirurgii (prezident prof. Leonardo Longo, MD) a obdivovat nejen jeho hluboké znalosti z medicíny a z techniky, ale i jeho smysl pro filozofii a umění. Jeho koníčkem bylo psaní poezie, ve které se odráží jeho smysl pro humor. Každému ročníku mezinárodního kongresu LASERFLORENCE věnoval vlastní báseň, kterou vždy přednesl na závěrečném banketu. Hluboce si vážím jeho autobiografie, kterou mi věnoval. Knižka zaujímá čestné místo v mé knihovně.

Naposledy jsme se setkali spolu ve Florencii v loňském roce. Nikoho z nás, účastníků sympozia, kteří se s ním vždy radostně každý rok vítali, nenapadlo, že je to setkání poslední. Jeho tradiční místo předsedajícího úvodní sekce této významné odborné akce zůstane letos prázdné.

Čest jeho památce.

*Ing. Václav Navrátil
asistent katedry lékařských
a humanitních oborů
Fakulty biomedicínského inženýrství
Českého vysokého učení
technického v Praze*

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: 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 – adresa: http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka_publicace.doc. Částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez objednávky budou sice redakci posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak NTS objednávku neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtána.

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

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, abstrakta, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

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

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze příspěvek, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí. Rukopisy zasílejte pouze v elektronické formě. Soubory větší než 5 Mb posílejte na adresu vedoucího 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 vracete obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce. Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

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

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte. Na závěr příspěvku uveďte seznam zkratek s jejich vysvětlivkami v abecedním pořadí.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přepínané 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 ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif). Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Odkaz na číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

V průvodním dopisu při zasílání rukopisu vedoucímu redaktorovi je nutné přesně uvést, které 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

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

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu. V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1). Vyhybejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.

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

1. Dominik J, Žáček P. Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiochirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.

2. Jiskra J. Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soudobé endokrinologie, Střitná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.

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

4. Goetz P, et al. Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008;147: 159–161.

5. Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). 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 proběhlem 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.

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

Redakce nepřijme práce: které neodpovídají uvedeným požadavkům; které byly nepřiznivé 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

Instruction to the Authors the Journal of Czech Physicians

Journal of Czech Physicians charges publication of articles with a dedication to a grant or otherwise supported research and development from the public sources. One page of the black-white journal page costs 1800 CZK, the colour page 2000 CZK, including VAT which can be drawn from the specified public sources.

If authors wish to publish the grant support, research plan support, etc., they should send a written order (available at address: http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1) to the address: ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, Marcela Havlíková (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz). The invoice will be sent with the proofs; the tax certificate will be sent after the issue is printed. Manuscripts with the dedication but without the accompanying order will be evaluated by the editorial board, but the author will be notified about the obligation to send the order. If publisher does receive the order, the dedication will be erased during proofreading.

At the same [www](http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1) page (http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1) authors can find *Authors' statement* which should be signed by all authors and send to the address of the publisher. *Authors' statement* should be attached to each scientific article.

JOURNAL OF CZECH PHYSICIANS

Is published by the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně. It is a multidisciplinary journal, strictly scientific which brings review articles and original contributions from all fields of medicine. It also brings information on the meetings, congresses, abstracts, book reviews, chapters from the history of medicine, personal information, casuistics, articles about the pre- and postgraduate medical education, answers for specialized questions of readers etc.

This Instructions for Authors are in accordance with "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (3rd revision, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – published in full translation in Čas Lék čes 2000; 139(1): 31.

GENERAL REQUIREMENTS FOR THE LAYOUT OF THE MANUSCRIPT

Accepted for publication in the Journal of Czech Physicians can be only the manuscript not simultaneously being considered by other journals. Exception is the abstract from scientific conferences.

Manuscript should be submitted only in an electronic form. Files larger than 5 Mb should be mailed to the Editor in Chief (address see below) using an electronic medium. Electronic text should not be graphically formatted. Along with e-mail address of the corresponding author, the phone number should be added.

During proofreading authors cannot change or extend the text. The corrected proofs should be sent immediately (not later than the 8th day) back to the Editorial Office. Retarded proofs cannot be considered.

UNITS OF MEASUREMENT

Results of the chemical, physical and clinical examination should be reported in SI form units (Système international d'Unités). Values of the heart rate, temperature, and blood pressure can be reported in conventional units.

NAMES OF DRUGS

Drugs should be referred to by their brand names along with their generic names.

ABBREVIATIONS AND SYMBOLS

When an abbreviation is first used, the word in full, followed by the abbreviation in parentheses should be given. Avoid using abbreviations in the title and abstract. Alphabetical list of abbreviations along with their explanation should be given at the end of manuscript.

TABLES

Extensive tables with many data will not be accepted. Include table title, footnotes and symbols of statistical evaluation. Tables should be numbered and the number should be referred in the corresponding part of the text.

FIGURES

Illustrations and photographs should reach the professional level. Line drawings, photos and instrument outputs are acceptable only in file formats: TIF, EPS, JPG, and graphs from the Excel program processed for single-coloured print. To preserve the quality, figures in JPG format should be of the highest resolution (the best is the compression rate 10-12). Titles of figure files should root from the author's name and the figure number (e.g. MACEK1.tif). Names and initials of the referred patients have to be erased. Figures (graphs) should be numbered and the number should be referred in the corresponding part of the text.

In the accompanying letter to the Editor in Chief, author has to state which figures should be in colour and for the above given Editor's address the written consent with the payment must be sent. Colour pages, regardless how many figures they include, must be covered by authors (2000 Kc for a single printing page). The exact address of the payer should be included and payers of the physical or legal entity have to include their personal or VAT identification number. Figures not fulfilling the requirements will be published in blacked-white mode.

KEY WORDS

Three to ten key words for indexing purposes should be supplied below the abstract. Use terms/phrases taken from Index Medicus (thesaurus MeSh)

REFERENCES

Only authentic sources referred to in text can be cited. No formal references should be included. In the text, references should be cited using Arabic numerals in parentheses in the order in which they appear. Avoid references to abstracts, unpublished data and personal communications. Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for the correct text citation.

Examples of reference styles: from a book (1), chapter in a book (2), proceedings (3), journal article (4), online article (5).

1. Dominik J, Žáček P. Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiochirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.

2. Jiskra J. Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soudobé endokrinologie, Střední Žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.

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

4. Goetz P, et al. Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008; 147: 159–161.

5. Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

THE USE OF FOREIGN MATERIAL

Material (diagrams, figures, graphs) taken from another sources/publications can appear only with a written consent of the author/publisher who is in possession of the copyright (copyright ©). Ask the authors of papers in print, unpublished data or personal communications for the consent. Send their written approval to the publisher together with the Authors' statement (see above).

ETHICAL ASPECTS

To all manuscripts reporting data from studies involving human participants, approval of an appropriate institutional ethics committee must be added. In the presented material names, initials of patients, hospital or protocol numbers should be avoided. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed or include the statutory declaration on the institutional review body's approval

CONFLICT OF INTEREST

Author must disclose any funding from a company whose products were used in the study. Authors of the review articles on pharmacotherapy are expected not to have any financial interests (or a concurrency) in the company whose products are referred. All information provided to the Editors will be kept confidential.

REQUIREMENTS FOR MANUSKRIPT FORMATS

CURRENT TOPICS, REVIEW ARTICLE, PHARMACOTHERAPY, CASUISTICS, SPECIAL CONTRIBUTIONS

Title page: short concise name of the article, full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Summary: identical Czech and English versions, maximal extend 200 words, no internal division, should be followed by 3 to 10 key words.

Text of the article – list of abbreviations – references.

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

ORIGINAL ARTICLE, EXAMINATION METHODS

Title page: short concise name of the article, full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Structured abstract: identical Czech and English versions, maximal extend 200 words, with the following headings:

Objective: 2 to 4 sentences providing the context or background for the study, 2 to 3 sentences characterizing the aim of the study

Methods and results: characteristics of the studied cohort, methods used, principal results expressed in the numeric form, the level of significance

Conclusions: should include an evaluation of the study and areas for further research

Key words: 3 to 10.

Text of the article – methods – results – discussion - list of abbreviations – references.

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

IMPORTANT NOTICE

Since January 1, 2008 Editorial board will accept all manuscripts of the primary studies type and examination methods only with English translation supplied by the author. English manuscript should follow the requests of reviewers similarly as the Czech version and after the editorial procedure and corrections it will be published in the English version of the journal at Internet. Editors do not provide translations but they reserve the right to return translations of the inferior quality for revision.

INFORMATION FROM CONGRESSES, HISTORY OF MEDICINE, LETTERS TO THE EDITOR, DISCUSSION

Title page: short concise name of the article; full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Text of the article

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

IN ALL MANUSCRIPT CRIPTFORMATS

In all types of manuscripts after the references information on the grant support (full name of the agency, number of the project) should be given together with the full address of the affiliate institution.

Each manuscript is evaluated by the editorial board and reviewed by two expert reviewers. Not accepted manuscripts are commonly returned within 3 months.

Editors can refuse the manuscript that does not correspond to the published instructions; those negatively reviewed; when editors recently accepted or published another manuscript in the same topics; if the studied subject does not meet the aims of the Journal or editors.

All manuscripts meeting the given requirements should be send for the address of the Editor in Chief:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: horak@fnkv.cz

V roce 1974 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři badatelé na poli buněčné biologie – belgicko-americký cytolog a onkolog Albert Claude, v Anglii narozený belgický biochemik a cytolog Christian René de Duve a rumunsko-americký cytolog George Emil Palade.

GEORGE EMIL PALADE

(1912–2008)

Ve městě Iași (vysl. jaši), středisku rumunské Moldávie a v letech 1916–1918 hlavním městě Rumunska, žili na počátku 20. století profesor filozofie Emil Palade (vysl. e'mil pa'lade) a lyceální učitelka Constanța (vysl. kon'stanca) Cantemir-Paladeová se třemi dětmi, z nichž Adriana se stane profesorkou dějepisu, Constanța lékařkou a George (dž'ordže) hrdinou tohoto příběhu.

Chlapec narozený zde 19. listopadu 1912 a vedený doma k touze po vědní návštěvoval v letech 1919–1922 v rodišti obecnou školu, pak ve valašském městě Buzău (bu'zeu) vystudoval lyceum Al Hașdeu (haš'deu) a v roce 1930 stál před volbou životní dráhy. Filozof Emil Palade viděl v synovi svého nástupce, George však tehdy naslouchal spíše členům rodu věkově mnohem bližším než otec, a na konci léta stráveného s bratrancem věděl najisto, že chce studovat medicínu. Hned se na ni také na Bukureštské univerzitě zapsal.

Už v počátcích studií upoutali anatom Francisc Rainer a biochemik André Boivin jeho zájem k základním biomedicínským vědám. Že jsou mu mnohem bližší než klinické obory, pochopil George velmi brzy. Jako student začal pracovat v laboratoři anatomického ústavu bukureštské lékařské fakulty a doktorskou práci věnoval mikroskopické anatomii nefronu kytovice *Delphinus delphi* v pokusu o výklad jeho struktury z hlediska funkční adaptace savce na život v moři.

Po promoci v roce 1940 nastoupil v anatomickém ústavu jako asistent, v následujícím roce povýšil na docenta anatomie a oženil se s dcerou rumunského průmyslníka Irinou Malaxaovou. Měli pak spolu dvě děti – Georgii (budoucí realitní zprostředkovatelku) a Philipa (budoucího profesora farmakologie). Ve válečných letech 1942–1945 sloužil Palade v Lékařském sboru Rumunské královské armády. V roce 1945 byl jmenován mimořádným profesorem a získal stipendium ke dvouletému pobytu hostujícího badatele v USA.

S velmi dobrou znalostí i dovedností výbavou z Bukurešti začal rok nato pracovat v laboratoři Roberta Chamberse na Newyorské univerzitě. Tehdy ho na jednom semináři oslovil Belgičan Albert Claude a pozval kolegu do new-

yorského Rockefellerova ústavu pro lékařský výzkum. V oddělení patologie vedeném Jamesem Murphym se Palade připojil ke Claudeově skupině, pracující s elektronovým mikroskopem. Zpočátku se zabýval hlavně frakcionací buňky a proti dosavadním postupům s homogenizací vodou nebo fyziologickým roztokem našel výrazně lepší způsob, když s Claudeovými žáky Georgem Hogeboomem a Walterem Schneiderem **vynalezl „sacharózovou metodu“ homogenizace a frakcionace** jaterní tkáně, pomocí níž z buněčné frakce Claudeových „velkých granul“ **poprvé izoloval a charakterizoval intaktní mitochondrie** a také **zjistil přítomnost frakce submikroskopických částic bohatých na nukleové kyseliny** (Cytochemical Studies of Mammalian Tissues. I. Isolation of Intact Mitochondria from Rat Liver; Some Biochemical Properties of Mitochondria and Submicroscopic Particulate Material. *J Biol Chem* 1948; 172: 619–635; s Hogeboomem a Schneiderem), později nazvaných ribozomy.

V Rumunsku byl mezitím svržen a vyhnán král Michal I., parlament v čele s lékařem Parhonem přijal novou ústavu podle sovětského vzoru a na hranicích s Jugoslávií a Maďarskem rostly zátarasy bránící vlast před odchodem jejích občanů. George Palade se tam po vyčerpání stipendia nevrátil – jako „assistant professor“ zůstal v newyorském Rockefellerově ústavu.

Spolupracovník Keith R. Porter užíval k fixaci preparátů pro elektronovou mikroskopii oxid osmičelý, ten však špatně pronikal tkání, nefixoval ji dokonale a acidifikací působil morfologické změny. Palade dosahoval zlepšení homogenizační tkáně přímo ve fixativu nebo inhibitory enzymů a zvláště **výrazně zlepšil kvalitu fixace rozsekáním tkáně nadrobno a pufrováním 1% osmiumtetroxidu při pH 7,3–7,5 acetátveronolovým pufrem** (A study of Fixation for Electron Microscopy. *J Exp Med* 1952; 95: 285–298). Tento „**Paladeho nálev**“ se stal běžným fixativem pro elektronovou mikroskopii na příštích 10 let, než byl doplněn glutaraldehydem.

V roce 1952 získal Palade americké občanství, a rok později byl jmenován mimořádným pracovníkem Rockefellerova ústavu. Se spoluobjevitelem endoplazmatického retikula Porterem začal zkoumat tuto pro syntetické reakce ústřední strukturu, která mu připadala jako píseň mořské panny – neodolatelná a průsvitná – a kterou nacházel ve všech živočišných i rostlinných buňkách (Studies on the Endoplasmic Reticulum: I. Its Identification in Cells *in Situ*. *J Exp Med* 1954; 100: 641–656; s Porterem. II. Simple Dispositions in Cells *in Situ*. *J Biophys Biochem Cytol* 1955; 1: 567–582. III. Its Form and Distribution in Striated Muscle Cells. *Ibid.* 1957; 3: 269–300; s Porterem). V roce 1955 za-

ložil *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*, později přejmenovaný na *Journal of Cell Biology*, a po více než 12 let byl editorem tohoto časopisu. V 1. ročníku referoval, že **objevil elektrondenzní „granulární složku“ cytoplazmy**, volnou nebo vázanou na endoplazmatické retikulum a zvláště hojnou v buňkách tvořících bílkoviny, a že soudí na vysoký obsah RNA a účast na proteosyntéze (A Small Particulate Component of the Cytoplasm. *J Biophys Biochem Cytol* 1955; 1: 59–68). Opět tak dospěl k dosud bezejmenným ribozomům.

V roce 1956 byl jmenován řádným profesorem buněčné biologie. S biochemikem Philipem Siekevitzem zkoumal morčecí slinivku, orgán produkující bílkoviny exokrinně (enzymy) i endokrinně (hormony), pomocí technik buněčné frakcionace a elektronové mikroskopie (Pancreatic Microsomes: an Integrated Morphological and Biochemical Study. *J Biophys Biochem Cytol* 1956; 2: 671–690; se Siekevitzem), později i autoradiografie (A Cytochemical Study on the Pancreas of the Guinea Pig: I. Isolation and Enzymatic Activities of Cell Fractions. *J Biophys Biochem Cytol* 1958; 4: 203–218. II. Functional Variations in the Enzymatic Activity of Microsomes. *Ibid.* 1958; 4: 309–318. III. *In Vivo* Incorporation of Leucine-1-C¹⁴ into the Proteins of Cell Fractions. *Ibid.* 1958; 4: 557–566. IV. Chemical and Metabolic Investigation of the Ribonucleoprotein Particles. *Ibid.* 1959; 5: 1–10. V. *In Vivo* Incorporation of Leucine-1-C¹⁴ into the Chymotrypsinogen of Various Cell Fractions. *Ibid.* 1960; 7: 619–630. VI. Release of Enzymes and Ribonucleic Acid from Ribonucleoprotein Particles. *Ibid.* 1960; 7: 631–644. (Cytochemical Study on the Pancreas of the Guinea Pig: VII. Effects of Spermine on Ribosomes. *J Cell Biol* 1962; 13: 217–232; vždy se Siekevitzem).

S Porterem a dalšími spolupracovníky z Rockefellerova ústavu založil v roce 1960 Americkou společnost pro buněčnou biologii. Tehdy začal s postdoktorandkou-cytoložkou Marilyn Gist Farquharovou studovat osudy feritinu ve stěně ledvinového klubička (Segregation of Ferritin in Glomerular Protein Absorption Droplets. *J Biophys Biochem Cytol* 1960; 7: 297–304; s Farquharovou). Zkoumali přepravu feritinu stěnou kapiláry glomerula normální a nefrotické ledviny (Glomerular Permeability: I. Ferritin Transfer across the Normal Glomerular Capillary Wall. *J Exp Med.* 1961; 113: 47–66; s Farquharovou a Wissigem. II. Ferritin Transfer across the Glomerular Capillary Wall in Nephrotic Rats. *J Exp Med* 1961; 114: 699–716; s Farquharovou). V roce 1961 byl zvolen do Národní akademie věd.

V roce 1964 s Lucienem G. Caro **vysledoval pomocí autoradiografie celou nitrobuněčnou sekreční dráhu bílkovin** od syntézy po uvolňování

z buňky pankreatu (Protein Synthesis, Storage, and Discharge in the Pancreatic Exocrine Cell: An Autoradiographic Study. *J Cell Biol* 1964; 20: 473–495; s Caroem). S Ewaldem R. Weibelem pomocí transmisního elektronového mikroskopu **objevil v endoteliálních buňkách drobných arterií krysy i člověka dosud neznámá tyčinkovitá elektronodenní tělíska** tvořená svazkem jemných tubulů v membránovém obalu (New Cytoplasmic Components in Arterial Endothelia. *J Cell Biol* 1964; 23: 101–112; s Weibelem). Pozdější výzkum odhalil, že tato **Weibel-Paladeho granula** obsahují tzv. von Willebrandův faktor, glykoprotein vytvářený endotelovou buňkou a důležitý pro hemostázu.

V roce 1966 Palade **objevil vazbu ribozomů k endoplazmatickému retikulu** prostřednictvím větší podjednotky nescoucí informační RNA kódující pro syntézu bílkoviny a **usoudil, že bílkovina je syntetizována skrz membránu do lumina endoplazmatického retikula** (On the Attachment of Ribosomes to Microsomal Membranes. *J Mol Biol* 1966; 19: 503–524; se Sabatinim a Tashiroem).

V roce 1966 dostal Cenu Alberta Laskera za základní lékařský výzkum. V následujících letech s Jamesem D. Jamiesonem **odhalil dráhu sekrece bílkovin v exokrinní pankreatické buňce** od tvorby na ribozomech vázaných na endoplazmatické retikulum přes průchod soustavou dutinek retikula a Golgiho aparátu do skladovacích váčků z něj pučících (Intracellular Transport of Secretory Proteins in the Pancreatic Exocrine Cell. I. Role of the Peripheral Elements of the Golgi Complex. *J Cell Biol* 1967; 34: 577–596, II.–IV. tamtéž 1967–1968, vždy s Jamiesonem). V roce 1969 zemřela jeho žena Irina. O rok později se oženil s Marilyn Gist Farquharovou a s Albertem Claudem a Keithem R. Porterem dostal Cenu Louisy Gross Horwitzové za biologii nebo biochemii.

S vědomím, že nastává čas pro plodnou součinnost cytologie s tradičními obory patologie a klinické medicíny, odešel v roce 1973 s Marilyn a Jamiesonem z Rockefellerovy univerzity, aby se stal profesorem a přednostou nového oddělení cytologie na Yaleově univerzitě v New Havenu. Svou pozornost tam upřel na syntézu buněčných a nitro-buněčných membrán.

Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství dostali v roce 1974 lovaňský cytolog a onkolog Albert Claude, lovaňský a newyorský fyziologický chemik Christian de Duve a newhavenský cy-

tolog George Palade „za své **objevy týkající se strukturální a funkční organizace buňky**.“ Na slavnosti ve Stockholmu 10. prosince 1974 je králi Carlu XVI. Gustavovi za švédskou Královskou akademii věd představil genetik Jan-Erik Edström z Karolinského ústavu, který v přehledu historie buněčné biologie zmínil meze studia subcelulárních struktur optickým mikroskopem i naděje vkládané od třicátých let 20. století v elektronovou mikroskopii a splněné, když Albert Claude vynalezl způsob zpracování buněčného materiálu a následující problém třídění nitro-buněčných složek k určování jejich chemické skladby vyřešil fragmentací buněk a separací složek pomocí centrifugace. Edström vyzvedl de Duveův objev lyzozomu, organely sloužící k odklízení a spalování buněčného odpadu, starých buněčných složek i mikrobů, a poté Paladeho zásluhu o rozvoj elektronové mikroskopie k nejvyššímu stupni mistrovství, Paladeho objev ribozomu a Paladeho výzkum funkce Golgiho aparátu. Zdůraznil prospěch díla trojice laureátů biologie i klinické medicíny.

Dne 12. prosince 1974 měl Palade nobelovskou přednášku, v jejímž závěru se od obvyklého přehledu laureátova životního díla odpoutal ke kritickému hodnocení tehdy známých skutečností sekrečního procesu. Uvedl šest postupných kroků sekrece bílkovin ve slinivce v tomto sledu: syntéza, odlučování, doprava uvnitř buňky, soustředování, skladování, uvolňování. U každého kroku rozlišil důkladně probádaná fakta od pravděpodobností i pouhých dohadů a skončil rozpravou o účasti povrchové membrány (Intracellular Aspects of the Process of Protein Synthesis. *Science* 1975; 189: 347–358, 867).

V roce 1975 založil na Yaleově univerzitě oddělení cytologie a byl jmenován jeho přednostou jako „Sterling professor“ tohoto oboru. V letech 1975–1976 byl prezidentem Americké společnosti buněčné biologie. Přednostou oddělení cytologie zůstal do roku 1983, kdy se stalo ústavem a on v něm pokračoval jako starší vědec-výzkumník, profesor emeritus cytologie a zvláštní poradce děkana lékařské fakulty. Zasloužil se o založení *Annual Review of Cell Biology* a jako editor tam s Bruce Albertsem a Jamesem Spudichem působil přes 10 let. Od prezidenta USA Ronalda Reagana přijal v roce 1986 Národní medaili za vědu jako ocenění mimořádných zásluh v oblasti biologických oborů, jmenovitě za významné objevy základních superkomplexních struktur s vysokým stup-

něm uspořádání, přítomných ve všech biologických buňkách.

V roce 1990 přešel z Yaleovy na Kalifornskou univerzitu v San Diegu, kde založil Ústav buněčné a molekulární medicíny a stal se děkanem lékařské fakulty pro vědecké záležitosti. V roce 2001 odešel na odpočinek, zůstal však na Kalifornské univerzitě jako konzultant. Dne 7. října 2008 jeho děti Georgia van Dusen v New Yorku, Philip v arkansaském Little Rocku a další dva synové Bruce a Douglas v San Diegu osiřeli, když ve svém domě v kalifornském Del Maru podlehl Parkinsonově nemoci muž, který neúnavně prosazoval cytologii mezi lékařskými obory v přesvědčení, že tato věda umožní splnit stoletý sen o analýze chorob na buněčné úrovni jako prvním kroku k jejich konečnému ovládnutí.

LITERATURA

1. **Blobel G.** Obituary: George Emil Palade (1912–2008). *Nature* 2008; 456(7218): 52.
2. **Jamieson JD.** A Tribute to George E. Palade. *J Clin Invest* 2008; 118(11): 3517–3518.
3. **Kresge N, Simoni RD, Hill RL.** George Emil Palade: How Sucrose and Electron Microscopy Led to the Birth of Cell Biology. *J Biol Chem* 2005; 280(22): e19.
4. **Lowenstein CJ, Morrell CN, Yamakuchi M.** Weibel-Palade Bodies: Vesicular Trafficking on the Vascular Highways. In: Aird WC (ed.) *Endothelial Biomedicine*. Cambridge Univ. Press 2007; 657–663.
5. **Poccia DL.** George Emil Palade. In: Magill FN. (ed.) *The Nobel Prize Winners*. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 3: 1191–1199.
6. **Palade G.** Autobiography. In: Lindsten J. (ed.) *Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1971–1980*. Singapore: World Scientific 1992; 173–176.
7. **Sabatini DD.** George Palade 1912–2008. *Nat Cell Biol* 2008; 10(12): 1374.
8. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** *Kronika Nobelových cen*. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 347–348.
9. **Tartakoff AM.** 2002. George Emil Palade: Charismatic Virtuoso of Cell Biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3(11): 871–876.
10. **Zorca SM, Zorca CE.** The Legacy of a Founding Father of Modern Cell Biology: George Emil Palade (1912–2008). *Yale J Biol Med* 2011; 84(2): 113–116.

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