

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 144
2005, č. 7, s. 433–504
CLC EAL 144 (4)
433–504 (2005)

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

ROČNÍK 144 / 2005, č. 7

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Přehledové články

Lindner J., Tošovský J.: Chirurgická léčba fibrilace síní 435
Kudla M., Baláž P., Adamec M.: Transplantace tenkého střeva 438
 Komentář *Bartoš V.* 441
 Komentář *Pešková M.* 442
 Komentář *Škába R.* 443
Sivák Š., Kurča E., Jančovič D., Petrišček Š., Kučera P.: Náčrt současného pohledu na problematiku lehkých poranění mozgu so zameraním na dospelú populáciu 445
 Komentář *Tichý J.* 451
 Komentář *Zvěřina E.* 452
 Komentář *Nešpor K.* 453
Kudrnová Z.: Profylaxe žilní trombózy po operaci proximálního femuru u starých osob 455

Původní práce

Mayer O. Jr., Šimon J., Hrbková J., Pikner R., Topolčan O.: Epidemiologická studie hypotyreózy jako kardiovaskulárního rizika v populaci 459
 Komentář *Dvořáková M.* 464
Stibůrková B., Šebesta I., Kmoch S.: Diagnostické aspekty familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie 466
Merkerová M., Bruchová H., Brdička R.: Cílené tlumení exprese genu PCNA pomocí siRNA v leukemických buněčných liniích 472
Táborský J., Novotný K., Maresch M.: Výdutě břišní aorty – výsledky chirurgické léčby v letech 1992–2003 476
Horáková D., Čížek L., Koutná J., Beška F., Lorenc J., Janout V.: Posouzení frekvence výskytu metabolického syndromu 478
 Komentář *Svačina Š.* 482

Smejkalová J., Vranová V., Oltová A., Kuglík P., Filková H., Heinigová J., Kovářová L., Adam Z., Krejčí M., Pour L., Büchler T., Svobodník A., Vostřejšová S., Kalábová V., Vorlíček J., Penka M., Hájek R.: Porovnání standardních prognostických faktorů u pacientů s mnohočetným myelomem s delecí 13q14 stanovenou metodou interfázni fluorescenční *in situ* hybridizace na separovaných a neseperovaných buňkách kostní dřevě 483

Kazuistika

Márová K., Chochola M., Golář L., Křivánek J., Aschermann M.: Jaterní abscesy s portální a mezenterální flebotrombózou v kombinaci s pozdní manifestací apendicitidy 489

Speciální sdělení

Brdička R.: Bernardi G. – Minulost, současnost a budoucnost genomiky 494

Dějiny lékařství

Schreiber V.: Dvě stopadesátiletá výročí: Claude-Bernardovo vnitřní prostředí a Addisonova nemoc 495

Diskuzní příspěvky

Pacovský V., Jurásková D.: Potřebujeme (také) vysokoškolsky vzdělané sestry? Vztah lékařů a sester v nových právních normách 497
 Komentář *Misconiová B.* 499

Sjezd

Beran J., Vymětal J.: Výuka humanitních věd na lékařských fakultách v ČR 501

Knihy

Hlaváčková L.: Václav Treitz 437, 488
Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty
Hlaváčková L.: Václav Treitz 504

CONTENTS

(No. 7, 7th July 2005) Journal of Czech Physicians

Review Articles

Lindner J., Tošovský J.: Surgical Treatment of Atrial Fibrillation 435
Kudla M., Baláž P., Adamec M.: Small Bowel Transplantation 438
 Commentary *Bartoš V.* 441
 Commentary *Pešková M.* 442
 Commentary *Škába R.* 443
Sivák Š., Kurča E., Jančovič D., Petrišček Š., Kučera P.: Contemporary View on Mild Brain Injuries in Adult Population 445
 Commentary *Tichý J.* 451
 Commentary *Zvěřina E.* 452
 Commentary *Nešpor K.* 453
Kudrnová Z.: Prophylaxis of Venous Thromboembolic Disease in Patients after the Proximal Femoral Surgery 455

Original Articles

Mayer O. Jr., Šimon J., Hrbková J., Pikner R., Topolčan O.: Epidemiological Study of Hypothyroidism as Cardiovascular Risk in Population 459
 Commentary *Dvořáková M.* 464
Stibůrková B., Šebesta I., Kmoch S.: Diagnostic Aspects of Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy 466
Merkerová M., Bruchová H., Brdička R.: Specific Silencing of PCNA Gene Expression in Leukemic Cell Lines Using siRNA 472
Táborský J., Novotný K., Maresch M.: Abdominal Aortic Aneurysm. Results of Surgical Therapy during 1992–2003 476
Horáková D., Čížek L., Koutná J., Beška F., Lorenc J., Janout V.: Assessment of the Incidence of Metabolic Syndrome 478
 Commentary *Svačina Š.* 482

Smejkalová J., Vranová V., Oltová A., Kuglík P., Filková H., Heinigová J., Kovářová L., Adam Z., Krejčí M., Pour L., Büchler T., Svobodník A., Vostřejšová S., Kalábová V., Vorlíček J., Penka M., Hájek R.: Comparison of Standard Prognostic Factors with the Deletion of 13q14 Detected by Interphase Fluorescence *In Situ* Hybridization on Separated and Unseparated Bone Marrow Cells in Multiple Myeloma 483

Case Reports

Márová K., Chochola M., Golář L., Křivánek J., Aschermann M.: Liver Abscesses with Portal and Mesenteric Vein Thrombosis in Combination with Late Onset of Appendicitis 489

Special Articles

Brdička R.: Bernardi G. – Genomics: Past, Present and Future 494

History of Medicine

Schreiber V.: Two 150 Years Anniversaries: Claude Bernard's Internal Environment and Addison Disease 495

Discussion

Pacovský V., Jurásková D.: Do we Need University Educated Nurses? Relation Between Medical Doctors and Nurses in the New Legal Standards 497
 Commentary *Misconiová B.* 499

Congress

Beran J., Vymětal J.: Teaching Arts at Medical Faculties in the Czech Republic 501

Books

Hlaváčková L.: Václav Treitz 437, 488
The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty
Hlaváčková L.: Václav Treitz 504

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2005

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, ve Slovenské republice Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, Vajnorská 137, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3, tel.: 00421/244 458 821, 244 442 773, fax: 00421/244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk
 Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

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

Rukopisy zasílejte na adresu doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.
 Rukopis předán do výroby dne 1. 4. 2005. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otiskované příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s.r.o., U Kněžské louky 53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 956, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Chirurgická léčba fibrilace síní

Lindner J., Tošovský J.

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Chirurgická léčba fibrilace síní je součástí komplexní terapie této velmi časté arytmie. Je založena na fragmentaci síní a vytvoření segmentů a kanálů, které brání vzniku reentry. Současné metody se koncentrují na výkon na levé síní zejména na ústí plicních žil a směřují k méně invazivním výkonům. Používáme metodu lineární kryoablace, operovali jste touto technikou 26 nemocných (od května 2003 do října 2004). Pro hodnocení výsledků je doba sledování krátká a soubor malý, ale výsledky jsou povzbudivé a podporují zcela literární sdělení.

Klíčová slova: fibrilace síní, MAZE, Cryomaze, chirurgická léčba.

SUMMARY

Lindner J., Tošovský J.: Surgical Treatment of Atrial Fibrillation

Surgical treatment of atrial fibrillation becomes part of the complex therapy of this very frequent arrhythmia. It is based on the fragmentation of atria with formation of segments and channels, which prevent development of reentry phenomenon. Contemporary methods are aimed on the power of the left ventricle, namely on the pulmonary veins' orifice with the shift to less invasive techniques. At our clinic, method of linear cryoablation has been used for 26 patients (between May 2003 and October 2004). For the evaluation of results is the follow up period too short and the cohort too small, however, results are encouraging and worth of publication.

Key words: atrial fibrillation, MAZE, Cryomaze, surgical treatment.

Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 435–437.

Fibrilace síní (FS) je arytmie se stoupající prevalencí. V dospělé populaci je podle posledních studií její výskyt 0,95 % (1). Léčba je individuální, podle závažnosti, obtíží, etiologie a přítomnosti kardiálního onemocnění.

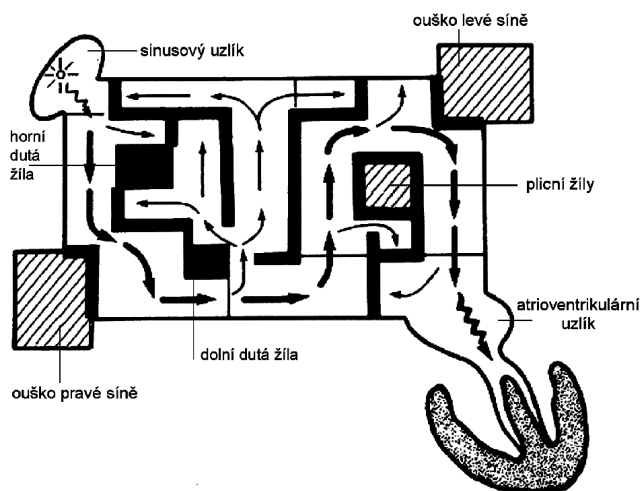
Tato arytmie až na výjimky neohrožuje nemocné bezprostředně na životě, má však za následek zvýšenou morbiditu a mortalitu.

Hlavním terapeutickým postupem při profylaxi je farmakoterapie, která je v indikovaných případech kombinována nebo doplněna katetrizační nebo chirurgickou léčbou. Chirurgická léčba FS je součástí komplexní terapie a je založena na fragmentaci síní a vytvoření segmentů a kanálů, které brání vzniku reentry vln (2, 3). Tyto principy v sobě shrnuje metoda MAZE navržená a dále rozvíjená Coxem et al. (4). Většina technik je doplněna vytětím nebo uzavřením ouška levé síně jako prevencí jeho trombózy (5).

SOUČASNÉ METODY CHIRURGICKÉ LÉČBY

Po řadě experimentů navrhl Cox et al. koncem 80. let minulého století účinnou chirurgickou metodu, která systémem incísi síní připomíná „bludiště“ (anglicky maze), proto dostala metoda název MAZE (4, 6) (obr. 1). Od uvedení do klinické praxe v roce 1987 byla metoda dvakrát modifikována s výrazným vylepšením výsledků do poslední modifikace MAZE III (7–9).

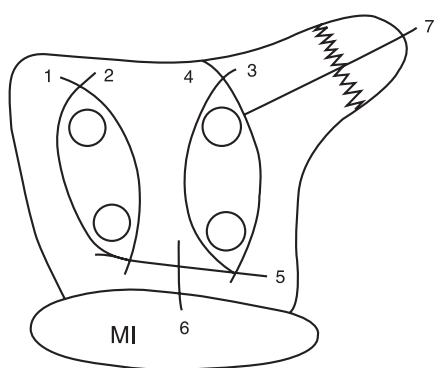
Další autoři se zaměřili na modifikaci použité energie, jako kryo, radiofrekvenční energie, ultrazvuk a laser, jiní na zjedno-



Obr. 1. Schéma MAZE s naznačením cesty impulzu ze sinusového uzlíku k AV uzlu

dušení a modifikaci použitých linií. Zjednodušení linií i kombinací použité energie popisuje Tuinenburg et al., kdy vyloučili incise na septu a u prstenců chlopní provedli izolovanou kryolézi (10).

Další chirurgické metody vychází z poslední modifikace MAZE III v lokalizaci izolačních linií, ale liší se v technice jejich provedení a použité energii, které výkon výrazně zjednodušují a urychlují,



Obr. 2. Schéma kryoliní v levé síni a resekce ouška

jak ukázal Sie et al. při kombinaci incísi a radiofrekvenční energie (11). Výzkum v oblasti elektrofyziologie síní ukázal na zásadní význam ústí plicních žil jako fokálního spouštěče arytmie, a tím i na chirurgické metody zaměřené na výkon v levé síni s izolací ústí plicních žil (12).

Srovnání výkonů v levé síni a biatriálního vykazuje stejnou efektivitu při použití radiofrekvenční ablace (13).

V současné době směřuje vývoj k tomu, aby mohl být levostraný výkon na síni proveden i samostatně jako miniinvasivní kardiovýkon, pomocí speciálního instrumentária. Poslední závěry ze IV. konference chirurgické léčby fibrilace síní konané v lednu 2004 v San Antoniu v Texasu zdůraznily význam izolační linie vedené od plicních žil k mitrálnímu anulu, kde je nejvýhodnější kryolinie, dále bylo konstatováno, že antikoagulační léčba po kryoablací je dostatečná po dobu 3 měsíců, a vyhodnotily zkušenosti s miniinvasivními a off pump výkony jako perspektivní a nadějně směry dalšího vývoje.

Pro posuzování výsledků je důležité nejen posouzení morbidity, mortality a sinusového rytmu, ale také obnovení transportní funkce síní. Proto navrhl Melo et al. (14) jednoduchý bodovací systém, který hodnotí nejen přítomnost nebo nepřítomnost arytmie, ale také transportní funkci síní skóre Santa Cruz. Jeho všeobecné přijetí významně usnadní porovnání výsledků jednotlivých metod.

VÝSLEDKY

KryoMAZE – kryoablace je jednodušší, méně invazivní a rychlejší alternativa konvenční MAZE metody. Na II. chirurgické klinice kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN je tato technologie používána v modifikaci izolované kryoablace levé síně a resekce či izolace levého ouška od května 2003.

Ke KryoMAZE jsou indikováni pacienti indikovaní k jinému kardiovýkonu, kteří měli současně chronickou fibrilací síní. Kontraindikací kryomaze v našem souboru byla: akutní endokarditida, kalcifikace v levé síni a těžké postižení ischemickou chorobou srdeční (ICHS) s ejekční frakcí (EF) pod 30 %.

Technikou kryoMaze s modifikací sedmi lineárních linií (obr. 2) bylo operováno 26 nemocných, z toho 13 žen a 13 mužů, převážně s onemocněním mitrální chlopně 19 nemocných (tj. 73 %), 5 nemocných bylo indikováno pro ICHS a 2 pro onemocnění aortální chlopně. Ve všech případech se jednalo o chronickou FS. Při propuštění mělo sinusový rytmus 46 % pacientů, FS nemělo 80 % nemocných. Nemocní jsou dále pravidelně sledováni a průběžné výsledky jsou slibné, ale pro hodnocení dalších výsledků a vyvození dalších závěrů je soubor malý a doba sledování krátká. Z literárních sdělení je však patrné, že chirurgic-

ká terapie chronické FS je účinnou a bezpečnou metodou, která zlepšuje dlouhodobou prognózu nemocných a snižuje riziko tromboembolických komplikací (15).

ZÁVĚR

Chirurgická léčba fibrilace síní prodělala za posledních dvacet pět let značný vývoj. První výkony byly zaměřeny spíše na izolaci levé síně a zajištění převodu mezi sinusovým a nodálním uzlem, další pak na eliminaci fokusů spouštějících arytmií a současně prevenci reentry okruhů. Elektrofyziologické studie prokázaly zásadní význam izolace plicních žil, a to pak vedlo ke změnám chirurgických technik s koncentrací na jejich chirurgickou izolaci. Posledním směrem je v současné době méně invazivní nebo miniinvasivní přístup tak, aby bylo možné indikovat k chirurgickému výkonu i symptomatické nemocné s FS bez dalšího kardiokirurgického výkonu.

Zkratky

- FS – fibrilace síní
- EF – ejekční frakce
- ICHS – ischemická choroba srdeční

LITERATURA

1. Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, G. A. et al.: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adult: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factor in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*, 2001, 285, s. 2370-2375.
2. Moe, G. K.: On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1962, 140, s. 183-188.
3. Allesie, M. A., Lammers, W. J. E. P., Bonke, F. I. M. et al.: Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes, D. P., Jalife, J. (eds): *Cardiac Electrophysiology and arrhythmias*. New York, Grune&Stratton, 1985, s. 265-276.
4. Cox, J. L.: The surgical treatment of atrial fibrillation IV. Surgical technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1991, 101, s. 584-592.
5. Blackshear, J. L., Odel, J. A.: Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.*, 1996, 61, s. 755-759.
6. Cox, J. L., Schuessler, R. B., d'Agostino, H. J. Jr. et al.: The surgical treatment of atrial fibrillation III. Development of a definite surgical procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1991, 101, s. 569-583.
7. Cox, J. L., Schuessler, R. B., Lampas, D. G., Boineau, J. P.: An 8 1/2 -year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann. Surg.*, 1996, 224, s. 267-275.
8. Kosakai, Y., Kawaguchi, A. T., Isobe, F. et al.: Cox maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1994, 108, s. 1049-1055.
9. Izumoto, H., Kawazoe, K., Kitahara, H., Kamata, J.: Operative results after the Cox/Maze procedure combined with a mitral valve operation. *Ann. Thorac. Surg.*, 1998, 66, s. 800-804.
10. Tuinenburg, A. E., van Geodet, I. C., Tieleman, R. G. et al.: Mini-maze suffices as adjunct to mitral valve surgery in patients with preoperative atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Elektrophysiol.*, 2000, 11, s. 960-967.
11. Sie, H. T., Beukema, W. P., Ramdat Misier, A. R. et al.: The radiofrequency modified maze procedure. A less invazive surgical approach to atrial fibrillation during open-heart surgery. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.*, 2001, 19, s. 443-447.
12. Suda, T., Nagata, H., Orishashi, K. et al.: Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve disease. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, 63, s. 1070-1075.

13. **Deneke, T., Khargi, K., Grepe, P. H. et al.:** Efficacy of an additional MAZE procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and mitral valve disease. A randomized, prospective trial. *Eur. Heart J.*, 2002, 23, s. 558-566.
14. **Melo, J. Q., Neves, J., Adragao, P. et al.:** When and how to report results of surgery on atrial fibrillation. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 1997, 12, s. 739-745.
15. **Kautzner, J., Pirk, J.:** Chirurgická léčba fibrilace síní. *Kardiologická revue*, 2002, 2, s. 130-134.

KNIHY

Vavrda, V.: OTÁZKY SOUDOBÉ PSYCHOANALÝZY (TRADICE A SOUČASNOST)

Praha, Nakladatelství Lidové noviny, 2005, s. 223, cena 229 Kč. ISBN 80-7106-672-9.

Recenzovaná práce je monografií a lze ji zařadit do oblasti psychologické literatury. Ještě blíže ji určíme pomocí výrazů hlubinná psychologie, psychoanalýza a dynamická psychoterapie. Předchozí názvy naznačují, že jsou zde uvažovány hlubiny lidského nevědomí, léčba psychologickými prostředky a formování druhého člověka ve vztazích s druhými lidmi. Tato témata jsou pak zpracována z pohledu současné psychoanalýzy, zřejmá je i poučenost autora v oblasti neurovědy, jejichž poznatky za nimi stojí, a to je v našich podmínkách originální.

Knihu napsal psycholog střední generace Vladimír Vavrda, jehož hlavními odbornými zájmy jsou integrace vývojevých psychologických modelů a problematika intersubjektivit. Pracuje jako vysokoškolský pedagog a odborný asistent na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy a na Pedagogické fakultě Univerzity Karlovy v Praze – a co je velmi důležité, v praxi provádí psychoanalytickou psychoterapii.

Monografie je rozdělena do dvou základních částí, přičemž první část je zaměřena převážně teoreticky a skýtá teoretická východiska pro část druhou, klinickou, pojednávající o vlastní léčbě psychologickými prostředky.

První část sestává z následujících sedmi kapitol: Úvod, paměť, attachment, mentalizace, porozumění self jako zdroji aktivity, potenciální prostor a reflektivní funkce, psychopatologie v kontextu teorie attachmentu.

Je zde zdůrazněno, že paměť je základem rozvinuté formy lidské psychiky, umožňuje zkušenost, vývoj i lidský duševní život a chování. Těžiště první části knihy je položeno na vývojevém hledisku, čili na tom, jak se člověk stává sám sebou zejména prostřednictvím vztahů v nukleárních rodinách. Dozvíme se o vytváření vnímání druhého člověka, emočních očekávání a vůbec všeho, co je tak důležité pro život v dospělosti a v osobních vztazích. Tyto poznat-

ky jsou pak dány do souvislosti s některými poruchami zdraví, zejména z oblasti hraničních poruch osobnosti.

Druhá část publikace sestává z následujících šesti kapitol: Smysluplná terapie, terapeut jako zrcadlo, interpretace, analýza a interpretace přenosu, rekonstrukce implicitních vztahových modelů v terapii, narativní psychoanalýza.

Důraz je položen na rozboru psychoanalytického procesu a budiž upozorněno, že autor je veden zejména zkušeností se svými klienty, jež nejsou pacienti tradiční psychoanalýzy. Tato skutečnost odpovídá i cestě současné psychoanalýzy, která z klasické psychoanalýzy samozřejmě vychází (koncept nevědomí, přenosu atd.), ovšem původní Freudovu teorii bohatě rozvinula a překročila. Jinými slovy bychom řekli, že ji „polidštila“, což samo o sobě (např. autenticita ve vztahu mezi terapeutem a klientem) se stává účinným faktorem léčby. Nejvíce je zde pojednáno o významném psychoanalytickém pojmu – interpretaci, zejména jejímu „načasování“, tedy kdy co říci a kdy si co uvědomit. Zpracována je i osobní rovina psychoterapeutického vztahu, okamžiky vzájemné blízkosti mezi terapeutem a klientem vedoucí k „setkání“, což je dle názoru recenzenta zcela nový (a dříve pro psychoanalytiku nepřijatelný) pohled na psychoterapeutický vztah. Podání interpretace, jak Vladimír Vavrda píše, by mělo probíhat v okamžiku vzájemného vyladění a setkání, které pak může vytvářet změny i ve vztahové nastavenosti a očekávání u klienta. Proto pak nezní překvapivě ani konstatování, že nepřipustíme-li v určité fázi léčby vlastní autenticitu a možnost intersubjektivního setkání, potom „nelze nadále hovořit o skutečné (psychoanalytické) psychoterapii či psychoanalýze.“

Druhá část publikace končí pojednáním o narativitě, neboť vyprávění lidského příběhu je vždy intersubjektivní povahy a jedním ze zdrojů osobní identity každého z nás. Tudíž mu při léčbě psychologickými prostředky přikládáme mimořádný význam.

Celá kniha je pak ukončena autorovým závěrem a seznamem použité literatury.

Monografie Vladimíra Vavrdu je pro odbornou veřejnost přínosem, neboť ji seznamuje s některými oblastmi současné psychoanalýzy, tedy disciplíny, která se kontinuálně rozvíjí od konce

19. století a stálost tohoto vývoje je pro ni příznačná. Autor se vyjadřuje jasně (není zde přitomno relativizování, teoretické ambivalence apod.), proto může jeho práce vyvolat i nesouhlas a polemiku. Dokládá, že nové nevzniká pouhou negací starého, nýbrž jednoduchost dřívějších myšlenkových schémat se překonává tím, že uvažujeme další vědecké poznatky a přístupy, a tak se poznatkový systém upřesňuje, proměňuje a vyvíjí.

Výběr témat a postup autora je přesvědčivý, neboť vychází z klinické zkušenosti, která byla vždy silnou, možná nejsilnější stránkou psychoanalýzy. Na celkové koncepci knihy je patrné, že Vladimír Vavrda je vysokoškolským pedagogem. Píše jasně, srozumitelně, nové odborné termíny většinou hned stručně vysvětlí, to nejdůležitější ilustruje kazuistickým zlomkem z vlastní klinické praxe.

Recenzent předpokládá, že kniha se časem dočká i druhého vydání. Proto dává autorovi ke zvážení, zda by nebylo vhodné obtížnější pasáže doplnit o názorná grafická schémata (např. vývojové fáze), stejně tak doporučuje publikaci rozšířit o slovníček základních odborných výrazů.

Naše odborná literatura není příliš bohatá na původní a nové tituly z per českých psychoanalytiků. Proto oceňuji odvahu (a také nespornou píli) Vladimíra Vavrdu, s níž napsal tuto užitečnou monografii. Psychoanalytici vědí, že „vše je analyzovatelné ...“, což spolu s obavou z kritiky vede ke značné publikační střídmosti, jež pro většinu psychoanalytiků znamená až celoživotní „publikační abstinenci.“

Knihu Vladimíra Vavrdu lze doporučit k četbě a studiu našim lékařům, psychologům a psychoterapeutům, protože je seznámí se způsobem uvažování o lidské psychice a lidském chování z pohledu dnešní psychoanalýzy. Uvědomujeme si, že cesta k druhému člověku vede přes porozumění sobě – a naopak. Nelze ani opominout, že poruchy lidského zdraví mají i stránku psycho-sociální, a právě současná psychoanalýza nabízí v tomto směru mnohá poučení využitelná i v klinické praxi.

*Jan Vymětal
128 00 Praha 2, Karlovo náměstí 40*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Transplantace tenkého střeva

Kudla M., Baláž P., Adamec M.

Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

SOUHRN

Transplantace tenkého střeva představuje logickou alternativu k definitivní totální parenterální výživě u pacientů s chronickým střevním selháním. Považuje se za život zachraňující zákrok u pacientů se střevním selháním, kteří nemohou být již dále léčeni standardními postupy. U dětí (více než polovina příjemců) indikace zahrnují především syndrom krátkého střeva, primární poruchy střevní motility a enzymatické defekty střevní sliznice. U dospělých je nejčastější příčinou transplantace střeva neadaptabilní syndrom krátkého střeva po subtotalní či totální resekci. Pacienti odkázaní na totální parenterální výživu bez onemocnění jater jsou kandidáty izolované transplantace střeva. Pacienti s ireverzibilním střevním selháním a současným onemocněním jater jsou indikováni pro život zachraňující kombinovanou transplantaci jater a střeva. Sporné zůstává načasování transplantace. Pokročilé formy onemocnění jsou spjaty s horšími výsledky a s vysokou mortalitou na čekací listině vlivem progredujícího jaterního selhání nebo infekčních komplikací. Z tohoto důvodu by měli být kandidáti k transplantaci střeva včas zařazeni na čekací listinu. Výrazné zlepšení výsledků transplantace střeva dává naději, že se tato metoda brzy stane standardním způsobem léčby pacientů s ireverzibilním střevním selháním.

Klíčová slova: transplantace tenkého střeva, indikace, výsledky, vlastní zkušenosti.

SUMMARY

Kudla M., Baláž P., Adamec M.: Small Bowel Transplantation

Intestinal transplantation is the logical alternative to definitive total parenteral nutrition in patients with chronic intestinal failure. It has become a lifesaving procedure for patients with intestinal failure who cannot be treated using conventional therapies. In children (over 50% of the recipients) indications include short gut syndrome, primary disorders of intestinal motility and mucosal diseases. In adults, the major indication for intestinal transplantation is inadaptible short bowel syndrome after total or subtotal resection. Patients with irreversible intestinal failure and total parenteral nutrition dependency without consistent liver disease must be considered as candidates for isolated small bowel transplantation. Patients with irreversible intestinal failure and end-stage liver diseases are candidates for lifesaving procedure such as combined liver-small bowel transplantation. The appropriate timing for transplantation remains vague. Advanced disease has further consequences because a considerable number of patients may die of progressive liver failure or infection before suitable organs are available. Candidates for intestinal transplantation should be assessed early and should undergo transplantation.

Key words: small bowel transplantation, indications, results, our experiences.

Ku.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 438–440.

V posledních pěti letech zaznamenala transplantace tenkého střeva (TxS) nebyvalého rozmachu díky výraznému zlepšení klinických výsledků. Je to dáno hlavně zdokonalením imunosupresivních protokolů. Mezi průkopníky TxS na zvířecím modelu řadíme A. Carrel (1902 – 1. transplantace segmentu střeva u psa) (1), Lilleheia (1955 – 1. ortotopická TxS u psa) (2) a Monchika s Russelem (1971 – 1. model TxS u potkana) (3). První klinické pokusy (4) byly díky nedokonalé imunosupresivní léčbě předem odsouzeny k nezdaru. Obnovení zájmu o TxS přineslo v 80. letech minulého století zavedení cyklosporinu do imunosupresivních protokolů. Avšak výrazného zlepšení výsledků bylo dosaženo až o deset let později s příchodem takrolimu. Počáteční neuspokojivé výsledky souvisí se zvláštnostmi tenkého střeva mezi ostatními solidními transplantovanými orgány. Tenké střevo představuje největší imunologický orgán s množstvím imunokompetentních buněk. Je jediným transplantovaným orgánem, který není sterilní, má komplikovanou bohatou intramurální nervovou síť, důležitou pro regulaci střevní funkce, a v neposlední řadě neexistuje jednoduchý klinický test ke stanovení funkce střevního štetpu a k monitorování rejekce, jako je tomu u ostatních solidních transplantovaných orgánů (kreatinin u ledvin, transaminázy a bilirubin u jater) (5).

INDIKACE K TxS

Více než 50 % pacientů představují děti. Transplantace střeva je určena pro pacienty s ireverzibilním střevním selháním, tzn. pro pacienty, jejichž střevo není schopno udržet pozitivní nutriční, tekutinovou a elektrolytovou bilanci. Jedná se o pacienty odkázané na totální parenterální výživu (TPV), u kterých již není možnost cévního přístupu, a pacienty s recidivujícími katetrovými sepsami. Vlivem dlouhodobé TPV často dochází k ireverzibilnímu jaternímu postižení, které vyžaduje kombinovanou transplantaci střeva + jatra. Ke střevnímu selhání dochází u dětí: a) při ztrátě absorpční kapacity – po rozsáhlých resekčních výkonech (syndrom krátkého střeva), b) při neschopnosti zajistit normální střevní funkci – dysfunkce enterocytů či c) při ztrátě motility střeva – chronická idiopatická střevní pseudoobstrukce (6).

Syndrom krátkého střeva

Střevní selhání po rozsáhlých resekcích tenkého střeva bylo logicky první indikací pro TxS.

U dětí je nejčastější příčinou resekci volvulus (28 %), gastrochisis (19 %), nekrotizující enterokolitida (12 %) a střevní atrezie

(8 %) (obr. 1). Po rozsáhlých resekcích je důležitým faktorem přítomnost či absence ileocekální chlopně. Je široce přijímáno, že děti bez ileocekální chlopně a zbylým střevem delším než 40 cm a děti s ileocekální chlopní a střevem delším než 20 cm jsou schopné adaptace a dlouhodobého přežití bez TPV (7).

Dysfunkce enterocytů

Sem se zařazují dvě onemocnění, vrozené poruchy enterocytů – mikrovilové inkluzivní onemocnění poruchy vývoje kartáčového lemu a epiteliální dysplazie, která je spjata s abnormalitou enterocytů a bazální membrány.

Ztráta motility střeva

Poruchy motility zahrnují především rozsáhlou formu Hirschprungovy nemoci postihující i tenké střevo a syndrom chronické idiopatické pseudoobstrukce. Většina pacientů s Hirschprungovou chorobou má postižený pouze určitý krátký segment střeva, ale 6 % pacientů má téměř totální aganglionózu. Pacienti s chronickou pseudoobstrukcí mají porušenou kontrolu neuromuskulární střevní motility. Klinicky se projevuje jako mechanická obstrukce s dilatací střeva, avšak bez zjevné překážky či slizničního onemocnění; 20–25 % pacientů se syndromem pseudoobstrukce je odkázáno na trvalou TPV.

Dospělí pacienti jsou většinou k TxS indikováni pro syndrom krátkého střeva (8). Nejčastější příčinu představuje cévní okluze (tepenné, portomesenterické či kombinované etiologie) (21 %), které však mají nejhorší prognózu, protože jsou spjata s primárním srdečním onemocněním. Druhou nejčastější příčinou je Crohnova nemoc (17 %). Dosud není plně objasněna možnost potencionální rekurence základního onemocnění. Dalšími, méně častými příčinami jsou traumatická ztráta většiny či celého střeva (15 %), desmoidní tumory (13 %) či volvulus tenkého střeva (7 %) (obr. 2). Na TPV zůstává trvale odkázáno 90 % dospělých pacientů, kterým zbývá 50 cm tenkého střeva a mají současně zachovalou ileocekální chlopně a celé kolon (9).

KLINICKÉ VÝSLEDKY

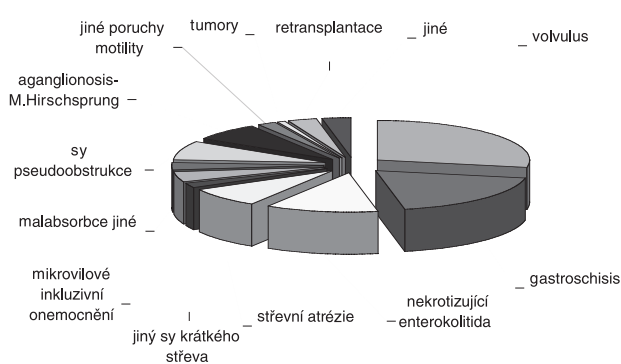
Poslední komplexní výsledky byly prezentovány na XX. mezinárodním kongresu Transplantační společnosti (Viedeň, 9/04) (10). V období od dubna 1985 do června 2003 bylo provedeno 989 transplantací střeva u 923 pacientů v 61 transplantačních centrech; 3,2 % bylo provedeno od žijících dárců. U dětí bylo 50 % kombinovaných transplantací (játra + střevo), v 37 % izolovaná TxS a ve 12 % multiviscerální transplantace. U dospělých bylo 55 % izolovaných transplantací, v 21 % kombinovaný a ve 24 % multiviscerální typ transplantace. Nejlepších klinických výsledků bylo dosaženo v největším centru v Pittsburgu, kde nyní dosahují až 86 % jednorocního přežití pacientů. Před pěti lety 1 rok přežívalo pouze 62 % pacientů. Tohoto výrazného zlepšení bylo dosaženo zavedením nových imunosupresivních protokolů.

TYPY TRANSPLANTACÍ

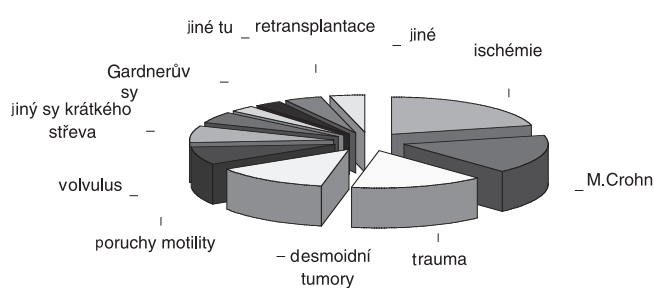
Existují tři základní typy TxS.

Izolovaná TxS

Odebraný štěp celého tenkého střeva na cévní stopce, kterou tvoří a. mesenterica superior a v. portae resp. v. mesenterica superior. Štěp se transplantuje heterotopicky end to side (v. mesenterica superior – v. cava inferior a a. mesenterica superior – aorta subrenálně). Distální část ilea se většinou vyvede jako ileostomie, která



Obr. 1. Indikace k transplantaci střeva u dětí



Obr. 2. Indikace k transplantaci střeva u dospělých

slouží jako přístupová cesta k četným biopsiím v pooperačním období. Dle stavu pacienta a pooperačního průběhu se stomie po 3–6 měsících zanoří (obr. 3).

Kombinovaná transplantace játra a střeva

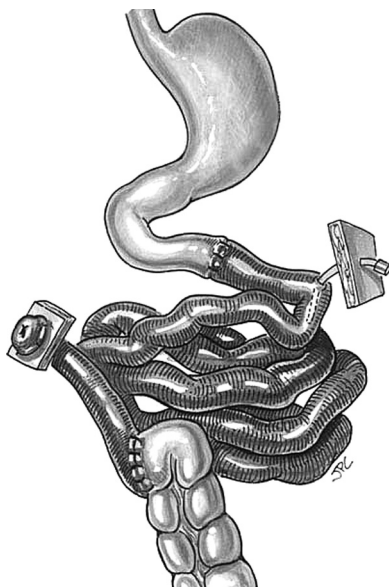
Je indikována u pacientů, u kterých dojde, vedle střevního selhání, vlivem TPV k ireverzibilnímu selhání jater. Štěp tvoří střevo a játra en block. Tepennou část cévní stopky tvoří úsek aorty s odstupem a. mesenterica superior a odstupem truncus coeliacus. Žilní část stopky tvoří při intaktní v. portae horní a dolní dutá žíla.

Multiviscerální typ transplantace

Zde se vedle jater společně se střevem transplantuje ještě žaludek a pankreas. Tento typ transplantace je určen pacientům s neresekalibilními desmoidními tumory zahrnujícími celou oblast zásobovanou z truncus coeliacus, u pacientů se střevní polypózou, u dospělých po rozsáhlých splachnických trombózách a u dětí se syndromem pseudoobstrukce s difúzní gastrointestinální dysmotilitou.

IMUNOSUPRESE

Počáteční pokusy o TxS narážely na nevládnutelnou rejekci. Zlepšení výsledků přineslo teprve v 80. letech minulého století zavedení cyklosporinu A do imunosupresivních protokolů. Avšak prudkého rozvoje TxS bylo dosaženo až s příchodem takrolimu v 90. letech. V současnosti jsou všechny imunosupresivní protokoly založeny na podávání takrolimu, většinou v kombinaci s dalšími imunosupresivy (steroidy, MMF) (11). Velmi dobrých časných výsledků je dosaženo zavedením indukční léčby Campathem, po které se pokračuje již monoterapií takrolimem (12). Tyto protokoly však potřebují ještě dalšího ověření v praxi.



Obr. 3. Schéma izolované transplantace střeva

KOMPLIKACE

Četné časné i pozdní komplikace po TxS jsou příčinou toho, že TxS stále nepatří mezi standardní metodu léčby střevního selhání. Na jedné straně stojí střevo jako největší transplantovaný imunologický orgán s bohatou výbavou imunokompetentních buněk vyžadující potentnější imunosupresi, na druhé straně je střevo jediným transplantovaným orgánem, který není sterilní a je tudíž neustále ohrožen infekcí a následným rozvojem sepse se všemi fatálními důsledky pro štěp i pro příjemce. Po izolované TxS vyvine 57 % pacientů v pooperačním období rejekci štěpu, 39 % po kombinované a 48 % pacientů po multiviscerální transplantaci. Z infekcí se uplatňují bakteriální, virové (CMV, EBV apod.) i kandidové infekce. Klinicky se projeví rejekce i infekce stejným způsobem – průjmy. Klinické příznaky jsou však již pozdními známkami rozvoje komplikací, a proto jsou nutné, zvláště v časném pooperačním období, četné etážové biopsie střevního štěpu. Mezi další komplikace patří krvácení a trombóza cév.

NAŠE ZKUŠENOSTI

Na našem pracovišti již několik let probíhají experimenty na zvřečím modelu (potkan, pes), které se zabývají především studiem ischemicko-reperfuzního poškození štěpu, studiem rejekce a v neposlední řadě i studiem významu primární rekonstrukce lymfatických cév (13, 14). V posledních měsících byl etikou komisí schválen a zahájen i klinický experiment, který má sloužit jednak k nácviu operační techniky u dárce a dále ke studiu ischemického poškození střevních štěpů (obr. 4).

ZÁVĚRY

Transplantace střeva představuje alternativu k totální parenterální výživě u pacientů se střevním selháním. Hlavními komplikacemi stále zůstávají rejekce a infekce. Zlepšující se výsledky, dané jednak zdokonalením imunosupresivních protokolů a dále zdokonalením diagnostiky časných fází rejekce, dávají naději, že se transplantace střeva brzy stane standardní metodou léčby pacientů se střevním selháním.



Obr. 4. Odebraný štěp tenkého střeva

Zkratky

CMV	– cytomegalovirus
EBV	– Epstein-Barr virus
MMF	– mykofenolát mofetil
TPV	– totální parenterální výživa
TxS	– transplantace tenkého střeva

LITERATURA

1. Carrel, A.: The transplantation of organs. A preliminary communication. JAMA, 1905, 45, s. 1654.
2. Lillehei, R., Goot, B., Miller, F.: The psychological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged *in vitro* preservation of the bowel with successful replacement and surfoval. Ann. Surg., 1959, 150, s. 543.
3. Monchik, G. J., Russell, P. S.: Transplantation of small bowel in the rat: technical and immunological consideration. Surgery, 1971, 70, s. 693.
4. Frezza, E. E., Tzakis, A., Fung, J. J., van Thiel, D. H.: Small bowel transplantation: current progress and clinical application. Hepatogastroenterology, 1996, 43, s. 363.
5. Murr, M., Sarr, G.: Small Bowel Transplantation: the New Frontier in Organ Transplantation. In: Hakim, N. S., Danovitch, G. M.: Transplantation Surgery. London Springer, 2001, s. 235.
6. Goulet, O.: Intestinal transplantation. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 1999, 2, s. 315.
7. Bueno, J., Ohwada, S., Kocoshis, S. et al.: Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. J. Pediatr. Surg., 1999, 34, s. 27.
8. Mittal, N., Kato, T., Thompson, J.: Current indication for intestinal transplantation. Curr. Opin. Organ. Transplant., 2000, 5, s. 279.
9. Messing, B., Crenn, P., Beau, P. et al.: Long-term Surfoval and Parenteral Nutrition Dependence in Adult Patients With the Short Bowel Syndrome. Gastroenterology, 1999, 117, s. 1043.
10. XX International Congress of the Transplantation Society. Book of Abstracts. Suppl to Transplantation, 2004, s. 78.
11. Langnas, A. N.: Advances in Small-Intestine Transplantation. Transplantation, 2004, 77, s. S75.
12. Garcia, M., Wepler, D., Mittal, N. et al.: Campath-1H Immunosuppressive Therapy Reduces Incidence and Intensity of Acute Rejection in Intestinal and Multivisceral Transplantation. Transplant. Proc., 2004, 36, s. 323.
13. Baláž, P., Kudla, M., Matia, I. et al.: Model of small bowel transplantation with systemic venous drainage in rats. Annals of Transplantation, 2003, 4, s. 36.
14. Baláž, P., Matia, I., Jackanin, S. et al.: Preservation injury of jejunal grafts and its modulation by Custodiol and University of Wisconsin perfusion solutions in Wistar rats. Eur Surg. Res., 2004, 36, s. 192.

KOMENTÁŘ

K článku M. Kudly a spol. „Transplantace tenkého střeva“

Pracovníci Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze předkládají přehledné informace o transplantaci orgánu, který zatím jako poslední začíná vstupovat do klinické medicíny. Navazují tak na podnět prvního ředitele IKEM profesora Prokopa Mála, který stál na začátku transplantační aktivity v naší zemi. Pokrok viděl v sepětí experimentální medicíny s konkrétní klinickou činností a dávno před možností klinické aplikace měl na mysli i transplantaci střeva. Jako filozof vědy definoval vývoj léčebné metody ve třech etapách: 1) stadium biologického experimentu, 2) stadium klinického experimentu a 3) stadium klinické aplikace. Dával podnět k patofyziologickým studiím, které měly připravit půdu i k technice transplantace střeva. Jako vědecký školitel orientoval Vladimíra Kočandrleho ke studiu regenerace lymfatických cév po transplantaci střeva, výsledkem byla mezinárodní studie, která je dodnes citována (1). V ní byla lymfangiograficky prokázána regenerace lymfatických cév po autotransplantaci tenkého střeva u psa, nikoliv však po allotransplantaci, kdy při tehdejších možnostech transplantát dříve podlehl rejekci. Naše skupina se zabývala problematikou transportu endotoxinu ze střeva lymfatickou a žilní cestou po ischemii střeva (2), bez které není transplantace střeva představitelná. Po revaskularizaci ischemického střeva se endotoxin vyšetřovaný limulus-testem transportoval lymfatickou i žilní cestou, kdežto před ischemií se uplatňovala jen cesta lymfatická. To jsou ovšem experimenty 30 až 40 let staré. Je radostné číst, jak se autoři na konci komentovaného článku zmiňují, že se s patofyziologickými studiemi o transplantaci střeva nepřestalo.

První klinické pokusy o transplantaci tenkého střeva se datují do začátku 60. let minulého století. V té době nemocní zmírali vyhladověním, když přicházeli o velkou část střeva resekce nebo traumatem. Intravenózní podávání živin nebylo v té době k dispozici a vládla představa, že transplantované střevo bude fungovat normálně. Avšak první příjemci tenkého střeva zemřeli v důsledku technických komplikací, rejekce nebo infekce. Úspěch transplantací střeva se začal dostavovat až v polovině 80. let a souvisel se zavedením cyklosporinu. K významnějšímu obrátu však došlo až v 90. letech se zavedením tacrolimu do imunosuprese. Důvody, pro které je obtížnější dosáhnout u transplantace střeva úspěchu než u transplantací ostatních orgánů, souvisí s tím, že velké počty bílých krvinek ve střevě představují velký stimul pro vznik rejekce a že velké počty bakterií ve střevě zvyšují riziko infekce. Pacienti po transplantaci střeva musí dostávat dostatečné dávky imunosupresiv, aby se zabránilo rejekci, ale ne tak velké, aby vznikly problémy s infekcí. Příběh pokroku transplantací střeva je tedy příběhem pokroku v imunosupresivní léčbě.

Protože v historii transplantace střeva hraje významnou úlohu tacrolimus, který dominuje dnes ve všech imunosupresivních protokolech, je na místě zmínit se zde o jeho účinku. Patří stejně jako cyklosporin mezi kalcineurinové inhibitory. Obě látky mají obdobný mechanismus účinku, který spočívá v blokování transkripce lymfokininových genů v důsledku blokování receptoru T-buněk. V mechanismu působení se blokuje fosfatáza kalcineurin a následně se tlumí tvorba interleukinu-2. Stejně jako u cyklosporinu je nutné pravidelné monitorování krevní hladiny, protože nežádoucí účinky závisí na dávce. Je to nefrotoxicita, neurotoxicita, hyperlipoproteinémie a snížení sekrece inzulinu. Tacrolimus je až 100x biologicky účinnější než cyklosporin, takže se podává v nižších dávkách a odlišně blokuje některé cytokiny.

Vývoj ve světě šel poměrně rychle kupředu, jak o tom autoři v článku píší. Snaha o hodnocení klinických transplantací, kterých začalo přibývat, si vynutila založení mezinárodního registru – Intestinal Transplant Registry. Celkem 75 transplantačních center z celého světa dostává formuláře s konkrétně formulovanými otázkami ke každému případu a vždy po dvou letech se prezentují na sympoziích data o kumulativním přežívání příjemců i štěpů a řada dalších důležitých dat. Příští hodnocení sympozium se bude konat v roce 2005 v Bruselu, poslední publikovaná data pocházejí z roku 2003 na podkladě zpráv ze 61 center (3). Referuje o nich komentovaný článek. Multivariální analýza 989 transplantací u 923 pacientů z posledních 5 let ukázala, že lepší přežívání příjemců bylo u těch, kteří čekali na transplantaci doma, dostávali protilátky v indukční imunosupresi a byli transplantováni v centrech s většími zkušenostmi.

Transplantace tenkého střeva se stala život zachraňujícím zákrokem u dětí a dospělých se zánikem funkce střeva a s další nemožností totální parenterální výživy. Výskyt rejekce, sepse a lymfoproliferativní nemoci je však stále vyšší, než tomu je u ostatních transplantací. Nejlepší výsledky má transplantace samotného tenkého střeva podle některých zpráv, podle jiných tomu tak není. Protože dlouhodobá totální parenterální výživa může vést k selhání jater, přichází v takovém případě v úvahu současná transplantace střeva a jater. Provádí se i multiviscerální transplantace všech břišních orgánů u nemocných s rozsáhlými maligními tumory. Ve zprávě registru z roku 1996 bylo při podávání tacrolimu 3leté přežívání štěp/pacient udávané v procentech pro transplantaci samotného střeva 29/47, pro kombinaci játra a střevo 38/40 a pro multiviscerální transplantaci 37/43. Musím poznamenat, že se zdá, jako by připojení jater chránilo příjemce před ztrátou štěpu střeva.

Transplantace střeva je většinou záležitostí pediatrických chirurgů. Podle poslední zprávy bylo 61 % příjemců ve věku pod 18 roků. Nedávná zpráva z dětské nemocnice v Pittsburghu referuje o výsledcích transplantací mezi červencem 1990 a prosincem 2003 (4).

V ní u 122 dětí bylo provedeno 70 transplantací játra/střevo, 42 izolovaného střeva a 17 multiviscerálních. Průměrný věk byl 5,3±5,2 roku a 55 % tvořili chlapci. U 29 % byla provedena augmentace autotransplantací kostní dřevě (uvažujeme o tom i pro transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků). Kumulativní přežívání (Kaplan-Meier) společně všech typů transplantace bylo příjemce/štěp 81 %/76 % za 1 rok, 62 %/60 % za 3 roky a 61 %/51 % za 5 roků. Za poslední rok bylo přežívání u multiviscerální transplantace 100 %/100 %. U této skupiny byla také nejnižší incidence cytomegalovirové a E-B infekce. Výsledky autoři připisují zlepšené imunosupresi s použitím moderních protilátek a vynecháváním kortikosteroidů. Tady už lze skutečně mluvit o stadiu rutinní klinické aplikace.

Imponuje mně program transplantací střeva od živého dárce, což je technicky dobře možné, snad nejvíce ze všech transplantací. Příkladem může být zpráva, kdy otec věnoval střevo 16letému paraplegickému synovi s život ohrožujícími komplikacemi při totální parenterální výživě (5). Transplantátem byl 200 cm dlouhý resekát ilea s ileokolickou arterií a žílou. Dárci zbylo 300 cm jejunu a 20 cm distálního ilea s ileocékalní chlopní. Za rok po transplantaci chlapec přibral 20 kg a funkční testy střeva byly normální.

U nás je situace, že se pohybuje ve stadiu biologického experimentu, ale pediatričtí chirurgové mají jistě potenciál v technice i imunospupresi alespoň na klinický experiment. Na světě jsou zřejmě pracoviště, která lze zařadit většinou už do stadia klinické aplikace. Ale i experimentálně je mnohé ještě k řešení, například jak je to s tím endotoxinem, který se normálně inaktivuje v játrech. Nehraje to nějakou roli při vzniku rejekce či komplikací?

LITERATURA

1. **Kočandrle, V., Houtuín, E., Prohaská, J. V.:** Regeneration of the lymphatics after autotransplantation and homotransplantation of the entire small intestine. *Surg. Gyn. Obstet.*, 1966, 122, s. 587-592.
2. **Nožičková, M., Bartoš, V., Sedlák, J.:** Effect of transient intestinal ischaemia on the thoracic duct lymph absorption of endotoxin. *Lymphology*, 1977, 10, s. 161-165.
3. **Grant, D. et al.:** 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann. Surg.*, 2005, 241, s. 607-613.
4. **Bond, G. J. et al.:** Evolutionary experience with immunosuppression in pediatric intestinal transplantation. *J. Pediatr. Surg.*, 2005, 40, s. 274-279.
5. **Gruessner, R. W. Q., Sharp, H. L.:** Living - related intestinal transplantation: First report of a standardized surgical technique. *Transplantation*, 1997, 64, s. 1605-1607.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Kudla M., Baláž P., Adamec M. „Transplantace tenkého střeva“

Přehledový článek poskytuje stručnou informaci o současných zkušenostech s transplantacemi střeva uskutečněnými v klinice na zahraničních pracovištích. Autoři v něm, rovněž stručně, informují i o svých experimentálních zkušenostech s transplantací střeva na zvířecím modelu a o přípravě klinického experimentu na jejich pracovišti.

Selhání funkce tenkého střeva v důsledku jeho chybění, ztráty resekci nebo poškození patologickým procesem, je provázeno především poruchou resorpce vody, elektrolytů a živin s klinickými projevy, jako jsou průjemy, dehydratace, minerálová karence a malnutrice.

Některé nemocní se „syndromem krátkého střeva“ tolerují perorální příjem při upravené a individuálně přizpůsobené dietě, při ponechání aspoň 60 cm tenkého střeva (optimálně ilea). Pacienti s méně než 60 cm tenkého střeva, navíc ještě po případné resekcii tračnicku, jsou odkázáni na parenterální výživu, kterou je dnes možno často zajistit i při domácí péči. Asi u jedné třetiny těchto nemocných se během měsíců až let může střevo do jisté míry zadaptovat pro postupné obnovení perorálního příjmu. Transplantace střeva je pak indikována, jestliže není možné zajistit nutriční potřeby parenterální výživou pro zanikající žilní přístupy nebo pro závažnou poruchu funkce jater a v budoucnu snad i pro náhradu parenterální nutrice vůbec.

V porovnání s ostatními orgánovými transplantacemi, je rozvoj transplantace tenkého střeva komplikovaný: Je přeneseno velké množství lymfatické tkáně, což samo zvyšuje riziko akutní rejekce a vyžaduje intenzivní imunospupresi. S tím souvisí náchylnost k infekcím virovým a bakteriálním, s enteritidou, septickými stavy a špatnou funkcí transplantátu.

Transplantace střeva v klinice byly uskutečněny ojedinele již v 60. a 70. letech minulého století – avšak s neúspěchy – a další klinické uplatnění našly až se zavedením cyklosporinu na konci 80. let. Zlepšení výsledků bylo pak dosaženo zavedením takrolimu o deset let později. Množství experimentálních a posléze klinických studií se muselo zaměřit na vyřešení technických problémů zahrnujících rekonstrukci cévního řečiště, případně i lymfatické drenáže, studenou a teplou ischemii štěpu, jeho ischemicko reperfuční poškození, na způsob detekce rejekce i na výběr optimálních konzervačních roztoků pro perfuzi odebraného střevního štěpu. Vedle toho ovšem i na výběr optimálního protokolu imunospupresivní léčby.

Významný pokrok, kterého bylo dosaženo v posledních deseti letech u klinických transplantací střeva na některých zahraničních pracovištích, vyjádřený zlepšeným přežíváním i zlepšením kvality života transplantovaných pacientů, je nadějí pro naše pacienty. Pracoviště autora se transplantacemi střeva v experimentu na zvířatech zabývá několik let, má zkušenosti s orgánovými transplantacemi a imunospupresí, a tedy předpoklady pro klinickou aplikaci této obtížné transplantační metody.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Kudla M., Baláž P. a Adamec M. „Transplantace tenkého střeva“

Transplantace tenkého střeva (SBTx) se dosud v České republice (ČR) neprovádí, a proto zůstává, zvláště u dětí, které tvoří přes 60 % všech kandidátů SBTx, stále nevyřešeným společensko-medicínským úkolem. Z tohoto pohledu je každý pokus, směřující k realizaci SBTx v ČR záslužný, stejně jako informace širší lékařské veřejnosti formou přehledového článku z IKEM, Praha. I když článek obsahuje základní informace o této problematice, některé údaje potřebují doplňující komentář a upřesnění.

Hned v úvodu nelze souhlasit s tvrzením, že tenké střevo je jediným transplantovaným orgánem, který není sterilní, protože obdobným orgánem s bakteriální kontaminací jsou plíce. K údajím o procentuálním zastoupení dětí v SBTx programech je třeba upřesnit, že děti tvoří téměř dvě třetiny všech pacientů (1, 2). Od dubna 1985 do března 2003 bylo provedeno ve 42 transplantačních centrech 606 SBTx u 560 dětských pacientů (57 % chlapců a 43 % děvčat), mladších 18 let. Nejvíce dětských pacientů s SBTx bylo ve věkové skupině 1–13 let. Dlouhodobé přežití dětí po SBTx se pohybuje kolem 51 %.

Jedna z obtíží při rozvoji SBTx je získávání vhodných dárců. Proto tak jako u ledvin, jater, plic a pankreatu bylo v poslední době přistoupeno k získávání štěpu od živých dárců (L-R SBTx). Prozatím bylo v mezinárodním registru zaznamenáno 25 L-R SBTx.

Resekce ilea u dárce má být v dostatečném odstupu od ileocekální chlopně, kterou je snaha vždy zachovat. Délky odebraných štěpů se pohybovaly mezi 150–200 cm, odběr střeva se u dárců neprojevil ani poruchou motility nebo malabsorpcí (3). Jednalo se například o 14letého chlapce s diseminovanou hypoganglionózou celého střeva, který obdržel štěp od své 43 let staré matky a 27letou pacientku po rozsáhlé střevní resekcii pro volvulus středního střeva, která obdržela štěp od své 54leté matky (4). Úspěšná byla také L-R SBTx pro syndrom krátkého střeva u 13letých sourozenců, monozygotních dvojčat, u kterých nastalo vyrovnání váhově výškového rozdílu během 18 měsíců (5).

Co se týká indikačních skupin dětských pacientů k SBTx, druhou nepočetnější skupinou, po pacientech se syndromem krátkého střeva, jsou pacienti s chronickou střevní pseudoobstrukcí, do které však pacienti s Hirschsprungovou chorobou (H.ch.) nepatří! Pacienti s rozsáhlou, téměř kompletní střevní aganglionózou (jednou z forem H.ch.) patří do skupiny syndromu krátkého střeva. Těchto pacientů je velmi málo, kolem 1 %, a zásadně se odlišují od pacientů s tzv. totální aganglionózou tlustého střeva s postižením terminálního ilea, která se vyskytuje mezi 6–10 % pacientů s H.ch. a jejichž prognóza je dlouhodobě příznivá.

U pacientů s rozsáhlou střevní aganglionózou jsou výsledky Tx lepší, jestliže nejsou podrobeni rozsáhlé střevní resekcii a jsou pouze na TPN. Tento požadavek (6) nelze asi vždy splnit, protože i po zavedení TPN může rozsáhlá až kompletní aganglionóza tlustého i tenkého střeva vyvolat chronickou střevní obstrukci s bakteriálním přerůstáním a opakovanými enterogenními sepsími a některá z forem střevní derivace bude nezbytná. S dlouhodobým ponecháním velké části afunkčního střeva v dutině břišní nemáme sami dostatečné zkušenosti. Pozorovali jsme pouze jednoho pacienta s extenzivní aganglionózou tlustého i tenkého střeva, vyjma 26 cm ganglionárního jejuna od duodenojejunálního ohbí, kterému jsme po založení enterostomie ponechali bez komplikací aganglionární zbytek střeva až do definitivní operace v 5 letech života.

Co se týká transplantace štěpu, není podle experimentálních prací zásadní rozdíl mezi ortotopickou žilní anastomózou do portálního řečiště nebo heterotopickou anastomózou do dolní duté žíly (7), i když je všeobecně přijímáno, že žilní drenáž střevního štěpu je lepší do portálního řečiště (8).

SBTx programy jsou většinou zatíženy vysokou mortalitou i morbiditou, jak ukazuje příklad španělského transplantačního programu. Kde bylo v průběhu 5 let 18 kandidátů SBTx, z nichž 4 zemřeli ještě před SBTx (všechny děti byly mladší jednoho roku), jeden pacient zemřel při pokusu o multiviscerální Tx. Dva pacienti zemřeli v důsledku krvácení a progresi lymfoproliferačního onemocnění při funkční štěpu. Jeden pacient je znovu na čekací listině po nevládnutelné rejekci štěpu. Pouze dvě děti tohoto souboru jsou na plném perorálním příjmu 18 a 40 měsíců po transplantaci (9).

Bakteriální infekce je konstantní součástí SBTx (10). Závažné bakteriální infekce se vyskytují u 93 % pacientů. Nejčastější původ je v žilním katetru, následují dutina břišní, dýchací ústrojí a operační rána. Osmašedesát procent pacientů má opakované bakteriální infekce během prvního měsíce po SBTx. U virových infekcí třeba přidat k CMV a EBV také virus herpes simplex.

I přes uvedené skutečnosti ukazují některé pozdní výsledky a hodnocení typu „Quality of life“ u dětí po SBTx, že i tato část orgánové transplantologie by mohla být nadějí pro dětské pacienty, jak vyplývá z dotazníkové studie 29 pacientů ve věku od 5 do 18 let, kteří byli v průměru 5 let po SBTx a nelišili se podstatně od svých zdravých vrstevníků (11).

Úvod do problematiky SBTx získal autor komentáře během svého pobytu na Klinice dětské chirurgie Hopital Necker v Paříži, kde byla provedena první SBTx u dítěte v Evropě. Další poznatky jsme získali při léčení jedné z našich pacientek s chronickou střevní pseudoobstrukcí, kterou jsme odeslali k SBTx na zmíněné pařížské pracoviště.

Průběžné informace o stavu SBTx jsou dostupné na: www.intestinaltransplant.org

LITERATURA

1. Grant, D. et al.: 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann. Surg.*, 2005, 241, s. 607-614.
2. Goulet, O., Revillon, Y.: Intestinal transplantation. *Indian. J. Pediatr.*, 2003, 70, s. 737-742.
3. Testa, G. et al.: Living-related small bowel transplantation: donor surgical technique. *Ann.Surg.*, 2004, 240, s. 779-784.
4. Wada, M. et al.: Living – related small bowel transplantation: two cases experience *Transplant. Proc.*, 2005, 37, s. 1381-1382.

5. **Berney, T. et al.:** Five-year follow-up after pediatric living related small bowel transplantation between two monozygotic twins. *Transplant.Proc.*, 2004, 36, s. 316-318.
6. **Sharif, K. et al.:** New perspective for the management of near-total or total intestinal aganglionosis in infants. *J. Pediatr. Surg.*, 2003, 38, s.25-28.
7. **Hernandez, F. et al.:** Is portal venous outflow better than systematic venous outflow in small bowel transplantation? Experimental study in syngeneic rats. *J. Pediatr. Surg.*, 2005, 40, s. 336-340.
8. **Colombani, P. M., Lund, D.:** Uncommon and experimental pediatric transplant procedures. In: Oldham, K. T. et al. *Surgery of infants and children: Scientific principles and practice*, Philadelphia, Lippincott- Raven Publishers, 1997, s. 769-777.
9. **Lopez-Santamaria, M. et al.:** Pediatric intestinal transplantation. *Transplant.Proc.*, 2003, 35, s. 1927-1928.
10. **Loiaz, C. et al.:** Bacterial infections after intestine and multivisceral transplantation. *Transplant.Proc.*, 2003, 35, s. 1929-1930.
11. **Sudan, D. et al.:** Quality of life after pediatric intestinal transplantation: the perception of pediatric recipients and their parents. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4, s. 407-413.

XXIV. evropský chirurgický kongres International College of Surgeons (ICS)

Česká sekce International College of Surgeons byla pověřena, aby uspořádala
v České republice XXIV. evropský chirurgický kongres ICS.

Datum kongresu:

25.–28. září 2005

Místo konání:

26.–27. září

Karolinum + Ústřední vojenská nemocnice Sřešovice

28. září

Společenský dům Lázně Poděbrady

Jednací řeč:

26.–27. září angličtina

28. září čeština + angličtina s tlumočením

Témata:

vzdělávání chirurgů, mezioborová spolupráce, etika v chirurgii, břišní chirurgie, hrudní chirurgie,
transplantace orgánů a tkání, kardiovaskulární chirurgie, plastická
a rekonstrukční chirurgie, orgánová traumatologie

Přednášky:

pouze vyzvaní autoři, členové ICS

28. září – panelová diskuze o jednodenní chirurgii s českými a slovenskými lékaři,
postery zahraničních i českých autorů

Poplatky:

všechny akce pro členy ICS 200 euro, pro nečleny ICS 250 euro
pro panel 28. září (jen Poděbrady) 1000 Kč, do 35 let 500 Kč

Kontaktní adresa pro přihlášky:

Purkyňova lékařská společnost s.r.o.

120 00 Praha 2, Sokolská 31

tel.: 224 266 223

Obchodní kontakty (firmy, výstavy):

ing. T. Vican, tel.: 777 999 169

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Náčrt súčasného pohľadu na problematiku ľahkých poranení mozgu so zameraním na dospelú populáciu

Sivák Š., Kurča E., ¹Jančovič D., ¹Petriščák Š., ²Kučera P.

Neurologická klinika JLF UK a MFN, Martin

¹Ortopedicko-traumatologická klinika JLF UK a MFN, Martin

²1. neurologická klinika LF UK a FN, Bratislava

SÚHRN

Lahké poranenie mozgu patrí medzi najčastejšie neurologické a neurotraumatologické diagnózy. Jeho patofyziologickým základom je často difúzne axonálne poškodenie rôzneho stupňa závažnosti a reverzibility podmienené obyčajne kombináciou zotravných a nárazových dynamických síl. V akútnom štádiu ľahkého poranenia mozgu je nevyhnutné čo najskôr identifikovať približne 1 % pacientov, ktorí budú musieť podstúpiť neurochirurgickú intervenciu z dôvodu vitálnej indikácie. Nezastupiteľnú úlohu v diagnostike ľahkého poranenia mozgu má subjektívna a objektívna anamnéza, skríning rizikových faktorov vzniku intrakraniálnych komplikácií, neurologické, resp. neuropsychologické vyšetrenie a pomocné zobrazovacie metódy (CT, MR). Napriek skutočnosti, že ľahké poranenie mozgu je tradične považované zo zdravotného hľadiska za nezávažné poranenie, je až v 10 % prípadov prítomný tzv. postkomočný syndróm v trvaní viac ako 1 rok po úraze.

Kľúčové slová: ľahké poranenie mozgu, otras mozgu, epidemiológia, patofyziológia, diagnostika, manažment.

SUMMARY

Sivák Š., Kurča E., Jančovič D. et al.: Contemporary View on Mild Brain Injuries in Adult Population

Mild brain injury is one of the most common neurological and neurotraumatological diagnoses. The pathophysiological basis of mild brain injury is frequently a diffuse axonal damage of variable degree. In the acute phase of mild brain injury we have to identify 1% of patients who will undergo neurosurgery because of vital need. The analysis of patient's personal history, screening of risk factors, neuropsychological testing and imaging methods (CT, MRI) are irreplaceable in the diagnostic process of mild brain injury. Though the mild brain injury is currently considered as an irrelevant traumatic event, approximately 10% of patients develop the so-called post-concussion syndrome.

Key words: mild brain injury, cerebral concussion, epidemiology, pathophysiology, diagnostics, management. *Si.*

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 445–450.

EPIDEMIOLOGIA

Lahké poranenie mozgu (LPM) zahŕňa aj pacientov s diagnózou otras mozgu a predstavuje 70-80% všetkých kraniocerebrálnych poranení. Celosvetová incidencia LPM je približne 600/100 000 obyvateľov/rok a incidencia LPM vyžadujúcich hospitalizáciu sa pohybuje od 100 do 300/100 000 obyvateľov/rok. Muži sú postihnutí dvakrát častejšie v porovnaní so ženskou populáciou, pričom najviac riziková je veková skupina 15–24 rokov. Hlavnou príčinou LPM sú dopravné nehody a pády (1). V Slovenskej republike bolo v roku 2003 hospitalizovaných 250 pacientov s LPM na 100 000 obyvateľov (70 % mužov a 30 % žien) a LPM predstavovalo siedmu najčastejšiu príčinu hospitalizácie (spolu s náhlymi cievnymi mozgovými príhodami) (2). V susednej Českej republike bol v tom istom roku počet hospitalizácií osôb s LPM 310 na 100 000 obyvateľov (65% mužov a 35 % žien) (3).

TERMINOLÓGIA

Pravdepodobne ako prvý použil termín „otras mozgu“ jeden z najväčších arabských lekárov a filozofov Razi Abú-Bakr Muhammed

ibn Zakarija známy v Európe pod menom Rhazes (850–923 n. l.). Otras mozgu opísal ako abnormálny stav funkcie mozgu bez jeho zjavného traumatického poškodenia, a tým určil dôležitý historický medzník v jeho chápaní (4). V 16. storočí francúzsky chirurg Ambroise Paré už používa termín *commotio cerebri* (5). Neskôr v 20. storočí spolu s vytvorením Glasgow Coma Scale (GCS) Jennettom a Teasdalom vzniká termín ľahké poranenie mozgu (LPM) pre stavy s GCS 13–15, ktorý zahŕňa aj pacientov s *commotio cerebri*. V anglosaskej literatúre sa používajú pre stavy zahŕňajúce otras mozgu ešte rôzne ďalšie slovné spojenia (*cerebral concussion*, *mild traumatic brain injury*, *mild head injury*, *mild concussion syndrome*, *traumatic head syndrome*) (6, 7). Z dôvodu rozdielnej prognózy úrazu a výsledného klinického stavu ako aj nálezov pri vyšetrení hlavy a mozgu počítačovou tomografiou (CT) rezervujú niektorí autori termín LPM (*mild brain injury*) pre GCS 13–14 a termín *minor brain injury* pre GCS 15 (8). Stavy s GCS 13 radia viacerí autori už medzi poranenia stredne ťažkého stupňa (9, 10).

V literatúre je uvedených niekoľko rôznych definícií otrasu mozgu a dodnes neexistuje všeobecne uznaný konsenzus v tejto otázke. V roku 2001 navrhla pracovná skupina CISG (*Concussion in Sport Group*)(11) novú revidovanú definíciu otrasu mozgu, ktorý je charakterizovaný nasledovne:

- Je spôsobený priamym úderom do hlavy, tváre, krku alebo ktorejkoľvek časti tela s prenosom zotrvačných síl do oblasti mozgu.
- Náhle vzniknuté krátkotrvajúce spontánne odznievajúce zmeny vybraných neurologických funkcií.
- Zmeny vybraných neurologických funkcií sú v akútnom štádiu otrasu výsledkom skôr funkčných ako štrukturálnych zmien mozgového tkaniva.
- Súbor subjektívnych a objektívnych príznakov, ktorý nemusí obsahovať bezvedomie. Ústup príznakov je obyčajne postupný.
- Obyčajne je normálny nález štruktúry mozgu pri zobrazovacích vyšetreniach.

Otras mozgu je podľa autorov článku mechanický úraz hlavy s následným krátkotrvajúcim bezvedomím a/alebo dezorientáciou a/alebo amnéziou a s úpravou stavu ad integrum do 24 hodín. Vo vzťahu k LPM predstavuje otras mozgu užšiu nozologickú jednotku.

Osobitná pracovná skupina Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO Collaborating Task Force on Mild Traumatic Brain Injury) definuje LPM ako stav vzniknutý pôsobením vonkajšej mechanickej energie na oblasť hlavy spojený s následnou poruchou funkcie centrálného nervového systému (10). Klinický obraz musí spĺňať aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

1. zmätenosť a/alebo dezorientácia,
2. bezvedomie v trvaní do 30 minút,
3. posttraumatická amnézia v trvaní do 24 hodín,
4. iná tranzitná neurologická symptomatika (ložiskový neurologický deficit, kľúčový stav),
5. CT detegovaná intrakraniálna lézia nevyžadujúca neurochirurgickú intervenciu.

LPM je širšia nozologická jednotka v porovnaní s otrasom mozgu, ktorá zahŕňa aj CT detegované menej významné intrakraniálne lézie nevyžadujúce operačný výkon, tranzitný ložiskový neurologický deficit a epileptický kľúčový stav. Na druhej strane je potrebné povedať, že tranzitný ložiskový neurologický deficit (napr. hemiparéza) bol v minulosti súčasťou niektorých koncepcií otrasu mozgu ako tzv. commotio focalis. OTRAS mozgu je klasicky charakterizovaný normálnym nálezom pri zobrazovacích vyšetreniach. Použitie magnetické rezonancie (MR) v diagnostike commotio cerebri vrátane novších typov vážení však poukazuje na skutočnosť, že významná časť stavov označených ako otras mozgu má v akútnom a/alebo subakútnom štádiu úrazu štrukturálne zmeny mozgového tkaniva.

Hodnotenie stavu je založené na klinickom neurologickom vyšetrení vrátane stanovenia skóre GCS a zistenia anamnestických údajov (subjektívnych a podľa možností aj objektívnych). Klinický obraz nesmie byť spôsobený penetrujúcim kraniocerebrálnym poranením, liekmi a návykovými látkami, iným ochorením (napr. akútna posttraumatická stresová porucha) alebo ďalšími okolnosťami (napr. jazyková bariéra).

PATOFYZIOLÓGIA

Príčinou symptomatiky LPM vrátane otrasu mozgu je difúzne axonálne poškodenie (DAP) ľahšieho stupňa, ktoré vzniká strihovým mechanizmom pri prudkom zrýchlení (akcelerácii) alebo spomalení (decelerácii) pohybu hlavy (12).

Pri úraze hlavy pôsobia na lebku a jej obsah vonkajšie statické (trvanie pôsobenia nad 200 ms) alebo dynamické sily (trvanie pôsobenia pod 200 ms) (13). Statické sily predstavuje kompresia lebky (napr. úraz pri zatvorení posuvných výtahových dverí). Kraniotrauma podmienená statickými silami je skôr zriedkavá. Pôsobenie statických síl na zvieracích modeloch väčšinou nespôsobuje bezvedomie dokonca ani pri ťažkých fraktúrach lebky a kontúziách mozgu. Najčastejšou príčinou kraniocerebrálnych poranení je

pôsobenie dynamických síl. Dynamické sily delíme na nárazové a zotrvačné (14). Zotrvačné sily spôsobujú pohyb hlavy bez mechanickeho nárazu do hlavy: napr. pri dopravnej nehode čelný náraz a pripútanie sa bezpečnostnými pásmi spôsobia prudkú deceleráciu trupu vodiča, pričom hlava pokračuje v pohybe napred až do jej zastavenia pri vyčerpaní elasticity krčných štruktúr (whiplash injury). Nárazové sily spôsobujú kontakt hlavy s iným telesom (napr. úder tupého predmetu, pád na dlážku) a na rozdiel od zotrvačných síl sú príčinou povrchových poranení skalpu, zlomenín lebky, extradurálnych hematómov a mozgových kontúzií. Tieto vznikajú aj v opačných častiach mozgu k miestu nárazu (contre-coup). V praxi často pôsobia zotrvačné a nárazové sily súčasne (napr. náraz hlavy vodiča o prístrojovú dosku). Výsledkom pôsobenia dynamických síl je zrýchlenie (akcelerácia) alebo spomalenie (decelerácia) hlavy. Pohyb môže byť lineárny (moment sily prechádza ťažiskom hlavy), rotačný (hlava sa otáča okolo vlastného ťažiska) a angulárny (hlava sa otáča okolo iného bodu ako je jej ťažisko). V praxi sú pri úraze hlavy väčšinou zastúpené v rôznej miere všetky tri druhy pohybu.

Mozog nie je homogénna štruktúra, pretože je zložený z častí s rozdielnymi fyzikálnymi vlastnosťami (sivá hmota, biela hmota, likvorové priestory a pod.). Pri angulárnej alebo rotačnej akcelerácii/decelerácii dochádza k relatívnemu posunu susediacich častí s rôznou mernou hmotnosťou, a teda aj zotrvačnosťou. Nervové vlákna a malé cievy v hraničnej oblasti uložené tangenciálne k rovine posunu sú stláčané a súčasne napínané. Radiálne prechádzajúce vlákna a cievy sú rovnako vystavené strihovým silám a bývajú najviac poškodené. Obdobný strihový mechanizmus medzi kostnými štruktúrami lebky a mozgom má za následok ruptúru premostujúcich žíl a vznik akútneho subdurálneho hematómu.

K DAP dochádza strihovým mechanizmom pri rotačnej alebo angulárnej akcelerácii/decelerácii hlavne v koronárnej rovine (15). Pri zvieracích modeloch koreluje klinický stav s rozsahom DAP (16), pričom rozsah DAP je nelineárne závislý od veľkosti zrýchlenia/spomalenia (17). K definovaniu rozsahu DAP prispieva okrem pôsobenia vonkajších síl aj postavenie durálnych rias (13). Všetky mechanizmy a biomechanické parametre súvisiace s traumou mozgového tkaniva nie sú ešte známe. Poškodenie axónov strihovými silami je proces, ktorý sa vyvíja rádo vo priebehu hodín až dní. Tzv. primárna axonotómia (okamžité prerušenie kontinuity axónu v čase úrazu) je zriedkavá a vyskytuje sa iba pri ťažkých kraniocerebrálnych traumách (18). Mechanickým fyzikálnym inzultom vzniká pri LPM porucha permeability axoplazmatickej membrány s poruchou prenosu vzruchov, poruchou axoplazmatického transportu, regionálnym edémom axónu a degeneráciou cytoskeletu. Dôsledkom uvedeného môže byť v časti prípadov osôb s LPM sekundárna axonotómia. V tomto období je bunkový metabolizmus naplno vyťažený a parciálne poškodená nervová bunka je zvýšene citlivá na každý ďalší inzult (18, 19). Toto obdobie môže trvať až niekoľko týždňov. Zložitá kaskáda metabolických dejov, ktorej primárnym včasným dôsledkom je porucha funkcie poškodených štruktúr, môže byť v prípade prekročenia hranice reverzibility druhotná odložená smrť – apoptóza – dotknutých nervových buniek. Naopak nekroza sa uplatňuje ako mechanizmus smrti nervových buniek väčšinou pri ťažkých kraniocerebrálnych traumách.

KLINICKÝ OBRAZ

Pri LPM a otrase mozgu môže, ale nemusí vzniknúť krátkotrvajúcim bezvedomie pri poruche funkcie ascendentného retikulárneho aktivačného systému. Ďalej sa vyskytujú poruchy pamäte, zmätenosť a zmeny správania (tab. 1), ktoré obyčajne vymiznú v priebehu niekoľkých minút. Na udalosti súvisiace s úrazovým dejom zostáva retrográdna a/alebo anterográdna amnézia. Retrográdna (pretraumatická) amnézia sa vyvíja v čase. Po obno-

Tab. 1. Akútne neurobehaviorálne prejavy LPM

bezvedomie
poruchy pamäte (opakuje otázky, ktoré mu boli položené, nedokáže si zapamätať slová, predmety)
prázdny pohľad (prázdny výraz tváre)
spomalené verbálne a motorické odpovede (odpovedá a vykonáva povel s latenciou)
neschopnosť sústrediť sa (je ľahko vyrušiteľný, neschopný vykonávať bežné aktivity)
dezorientácia (kráča nesprávnym smerom, nevie udať čas, dátum, miesto)
inkohorentná reč (robí prestávky, rozpráva nezrozumiteľne)
porucha koordinácie pohybov (zakopáva, nie je schopný kráčať po čiare)
neprimeraná emocionálnosť (nepokoj, plačlivosť)

Tab. 2. Najčastejšie príznaky postkomočného syndrómu

somatické: cefalea, vertigo, neostré videnie, diplopia, nauzea, zvracanie, poruchy spánku, rýchla unaviteľnosť, hypersenzitivita na svetlo a hluk, tinnitus
kognitívne: poruchy pozornosti, pamäte, reči, spomalené myslenie, poruchy exekutívnych funkcií
emočné: emočná labilita, smútok, úzkosť, nervozita, apatia

vení kontinuálnej pamäte sa retrográdna amnézia môže v priebehu niekoľkých minút predĺžovať s následným opätovným skrácovaním úseku straty pamäte, pričom však väčšinou zostáva trvalé rezíduum (20, 21). Posttraumatická (anterográdna) amnézia trvá od okamžiku úrazu až do obnovenia kontinuálnej pamäte a na rozdiel od retrográdnej amnézie nie je poruchou vybavovania informácií (tzv. recall), ale je poruchou ukladania a kódovania informácií. Anterográdna amnézia sa preto v čase nemení a je trvalá a nemenná. V období pred obnovením kontinuálnej pamäte môžu niekedy existovať ostrovčeky spomienok na prebiehajúce udalosti. Z pohľadu postihnutého otrasom mozgu je dĺžka bezvedomia zhodná s anterográdnou amnéziou (22).

V ďalšom období sa dostávajú do popredia klinického obrazu viaceré somatické, kognitívne a emočné príznaky (tab. 2). Niektoré z nich, ako napríklad poruchy pozornosti, poruchy vybraných exekutívnych funkcií a poruchy spánku a nálady, sa objavujú 1–2 týždne po úraze pri snahe postihnutého opätovne prevziať plnú osobnú zodpovednosť a zaradiť sa do bežného osobného a pracovného života.

V psychologickom obraze dominujú poruchy pamäte a zhoršuje sa učenie nových informácií. Rovnako sa znižuje pozornosť a je porušená flexibilita myslenia, rýchlosť spracovania informácií a plánovanie. V niektorých prácach sú opísané poruchy priestorovej predstavivosti a konštrukčnej praxe a okrem toho aj poruchy verbálnych a senzomotorických funkcií. Psychologické vyšetrenie má svoje významné postavenie pri úrazoch hlavy napríklad vo vrcho-

lovom športe, keď sa na základe zhodnotenia ovplyvnenia mozgových funkcií športovca úrazom rozhoduje o ďalšom postupe, a to hlavne o návrate športovca do aktívnej športovej činnosti (tzv. return to play). Okrem psychologického vyšetrenia zohrávajú dôležitú úlohu v tomto procese aj pomocné zobrazovacie a elektrofyziologické vyšetrenia (napr. MR a EEG). V prvom kontakte s osobou po otrase mozgu sú výhodné vybrané štandardizované skriningové neuropsychologické testy (napr. Standardized Assessment of Concussion, Maddockove otázky), s pomocou ktorých vyšetrujúci v priebehu niekoľkých minút zistí orientačne porušenie vybraných kognitívnych funkcií (23, 24). Psychologické vyšetrenie môže byť ovplyvnené predchádzajúcimi úrazmi hlavy, stupňom kognitívnych funkcií pred úrazom, vzdelaním, vekom, úzkosťou, poruchou koncentrácie, nedostatkom spánku, liekmi a návykovými látkami, inými zdravotnými ťažkosťami, jazykovou bariérou a predchádzajúcim psychologickým vyšetrením (23). Uvedené faktory je potrebné zohľadniť pri záverečnom hodnotení psychologického vyšetrenia.

V diferenciálnej diagnostike je potrebné vziať do úvahy, že tzv. postkomočné príznaky nie sú špecifické pre otras mozgu a sú prítomné aj v skupine pacientov s chronickými bolesťami a pri depresívnych, úzkostných a somatoformných poruchách (6, 25, 26). Časť týchto príznakov sa vyskytuje aj v bežnej populácii, ktorá zatiaľ nevyhľadala lekársku pomoc (27). Vo väčšine prípadov príznaky vymiznú do 3 až 12 mesiacov po úraze hlavy (28). Približne v 10 % pacientov pretrváva jeden alebo viac príznakov aj 1 rok po úraze. Najčastejšie je to bolesť hlavy, závrat (prevažne polohový), únava, poruchy pozornosti, poruchy pamäte a vybraných exekutívnych funkcií (6). Súbor viacerých perzistujúcich postkomočných príznakov sa označuje ako postkomočný syndróm. Podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH-10) je definovaný ako skupina najmenej 3 vybraných príznakov vzniknutých v priebehu prvých 4 týždňov po úraze hlavy, ktorý bol spojený s bezvedomím. Podľa DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual) predstavuje postkomočná porucha súbor najmenej 3 z nasledujúcich príznakov (únava, poruchy spánku, bolesť hlavy, závrat, podráždenosť, poruchy emotivity, zmeny osobnosti, poruchy spontaneity) v trvaní 3 mesiace a viac od úrazu hlavy spolu s poruchami pamäte alebo pozornosti pri neuropsychologickom vyšetrení. Otrasy mozgu je definovaný ako úrazom vyvolané bezvedomie v trvaní viac ako 5 minút a/alebo posttraumatická amnézia v trvaní viac ako 12 hodín a/alebo vznik epileptických prejavov (alebo jednoznačné zhoršenie už prítomného epileptického syndrómu) do 6 mesiacov po úraze (28). V dohľadnom čase bude pravdepodobne nevyhnutná revízia obidvoch definícií pre neopodstatnenosť vstupných kritérií (napr. potvrdené bezvedomie, epileptické prejavy do 6 mesiacov od úrazu). Prítomnosť a trvanie bezvedomia nie je pri LPM a otrase mozgu prognostickým faktorom ovplyvňujúcim trvanie postkomočnej symptomatiky (29, 30). Naviac McAllister a Arciniegas uvádzajú skutočnosť, že vo väčšine prípadov je vývoj jedného postkomočného príznaku nezávislý od vývoja ďalšieho postkomočného príznaku, čo môže svedčiť proti koncepcii jednotného postkomočného syndrómu (31). Aj napriek 130 rokoch trvajúcej histórii tohto syndrómu nie sú jednotné názory na jeho etiopatogénu. V poslednej dobe je akceptovaný názor, že okrem stupňa organického poškodenia mozgového tkaniva sa na rozvoji postkomočnej symptomatiky podieľajú aj psychologické faktory, pričom vzájomné zastúpenie štruktúrálnej a funkčnej zložky nie je doteraz presne definované a pravdepodobne kolíše od prípadu k prípadu. King v svojej práci (32) uvádza prehľad organických aj psychologických faktorov ovplyvňujúcich výsledný stav pacientov s LPM. Dôležitým prognostickým nepriaznivým faktorom postkomočného syndrómu je snaha postihnutého získať finančnú kompenzáciu alebo iné zvýhodnenie (20, 28). V týchto prípadoch je výnimočne dôležitá dôkladná diferenciálna diagnostika. V literatúre sú uvedené aj ďalšie menej významné prognosticky nepriaznivé faktory dlhodobého pretrvávania symptómov postkomočného syn-

Tab. 3. Klasifikácia závažnosti LPM (5)

Skupina pacientov	klinická charakteristika
0 (úraz hlavy, bez úrazu mozgu)	GCS 15, bez bezvedomia, amnézie a rizikových faktorov
1	GCS 15, bezvedomie <30 min, anterográdna amnézia <1 hod., bez rizikových faktorov
2	GCS 15, bezvedomie <30 min, anterográdna amnézia <1 hod., prítomné rizikové faktory
3	GCS 13-14, bezvedomie <30 min, anterográdna amnézia <1 hod., bez alebo s rizikovými faktormi

Tab. 4. Stratifikácia pacientov s LPM podľa rizika vzniku komplikácií a manažmentu stavu (37)

	Nízke riziko	stredné riziko	vysoké riziko
GCS	15	15 a klinické príznaky	14–15 a neurologický deficit alebo fraktúra lebky alebo rizikové faktory s/bez klinických príznakov
klinické príznaky	nie	1. amnézia 2. difúzna cefalea 3. zvracanie 4. bezvedomie	1. amnézia 2. difúzna cefalea 3. zvracanie 4. bezvedomie
neurologický deficit	nie	nie	áno
fraktúra lebky	nie	nie	áno
rizikové faktory	nie	nie	1. koagulopatia 2. vek >60 rokov 3. neurochirurgický výkon v anamnéze 4. epilepsia v anamnéze 5. alkohol a/alebo drogy v anamnéze
zobrazovacie vyšetrenie	nie	CT alebo RTG	CT
manažment	prepustený	nemocničná observácia (3–6 hod po CT alebo 24 hod po RTG) nasledovaná domácou observáciou	nemocničná observácia 24–48 hod nasledovaná domácou observáciou

drómu (vek nad 40 rokov, ženské pohlavie, predchádzajúce cerebrálne postihnutie, stres, psychiatrické poruchy a premorbidná štruktúra osobnosti, závrat a bolesť hlavy ťažkého stupňa pri vstupnom vyšetrení po úraze, zvýšená hladina proteínu S100b v sére, fraktúra lebky) (28, 33, 34). Ďalší výskum uvedenej problematiky v budúcnosti je nevyhnutný.

DIAGNOSTIKA A MANAŽMENT

Problematika kraniocerebrálnych poranení je typicky interdisciplinárna a zasahuje do neurológie, traumatológie, neurochirurgie, psychológie. Každý pacient s úrazom hlavy by mal byť neurologicky vyšetrený. Pri LPM je osobitne dôležitá podrobná priama (subjektívna – údaje od poraneného) aj nepriama (objektívna – údaje od prípadných svedkov úrazu) anamnéza pre presné určenie priebehu úrazového deja a určenie prítomnosti a trvania zmätenosti, bezvedomia či amnézie. Diferenciálna diagnostika LPM vrátane otrasu mozgu je v skutočnosti veľmi široká a prakticky zahŕňa celý diapazón neurologických a interných porúch, ktoré môžu spôsobiť krátkotrvajúcu poruchu vedomia spojenú s prípadným pádom a úrazom hlavy. Hlavnou príčinou nevyhnutnej potreby odborného zhodnotenia LPM je identifikácia 1 % pacientov, ktorí budú musieť neskôr z dôvodu vitálnej indikácie podstúpiť neurochirurgickú intervenciu.

Jedná sa hlavne o extracerebrálne hematómy (epidurálne, subdurálne), fraktúry lebky s dislokáciou, resp. impresiou úlomku kosti, mozgové kontúzie, intracerebrálne traumatické krvácanie a edém mozgu. Urgentnú neurochirurgickú starostlivosť spravidla nevyžadujú intracerebrálne krvácanie malého rozsahu, traumatické subarachnoidálne krvácanie, pneumocephalus a DAP (5). Prevalencia výskytu intrakraniálneho ložiskového (viacložiskového) poškodenia, potreby a počtu neurochirurgických zásahov a mortalita pri úrazoch hlavy priamo korelujú s vstupnou hodnotou GCS. Pri GCS 15, 14 a 13 je prevalencia detekcie intrakraniálneho ložiskového poškodenia CT vyšetrením 8 %, 20 % a 30 % (35).

Vos et al. navrhujú rozdelenie pacientov do štyroch skupín podľa miery rizika vzniku závažnej intrakraniálnej lézie (tab. 3) a definujú rizikové faktory zlého vývoja stavu po úraze hlavy: nejednoznačná úrazová anamnéza stavu, pretrvávajúca anterográdna amnézia, retrográdna amnézia v trvaní viac ako 30 minút, známky poranenia v oblasti nad kľúčnymi kosťami, podozrenie na fraktúru lebky, poúrazová bolesť hlavy silnej intenzity, vomitus, fokálny neurologický deficit, kŕče, vek viac ako 60 a menej ako 2 roky, porucha koagulácie, intoxikácia alkoholom a/alebo drogami a nebezpečný mechanizmus úrazu (podľa Advanced Trauma Life Support Principles charakterizujú nebezpečný mechanizmus úrazu nasledujúce okolnosti: náraz vozidla pri rýchlosti vyššej ako 64 km/h, rozsiahla deformácia karosérie alebo jej vtláčenie viac ako 30 cm do

priestoru pre cestujúcich, vyprostovacie čas viac ako 20 minút, pád z výšky 6 m a viac, prevrátanie automobilu, zranenie chodca automobilom, náraz motocykla pri rýchlosti vyššej ako 32 km/h, separácia vodiča a motocykla pri nehode) (5). Ibanez et al. k rizikovým faktorom pridávajú bezvedomie a hydrocefalus so zavedeným ventilovým skratom (9). Naopak Borg et al. bezvedomie nepovažujú za rizikový faktor nepriaznivého vývoja LPM (35). Pacienti s GCS 15 bez bezvedomia, amnézie a prítomnosti rizikových faktorov (skupina 0) môžu byť prepustení bez CT vyšetrenia hlavy a mozgu do domáceho pozorovania, pokiaľ nie je známy iný dôvod pre hospitalizáciu. Pacienti s GCS 15, bezvedomím, anterográdnou amnéziou a prítomnosťou jedného alebo viacerých rizikových faktorov by mali absolvovať CT vyšetrenie (skupina 2 povinne a skupina 1 fakultatívne podľa individuálneho zváženia). V prípade normálneho CT nálezu je možné prepustiť ich do domáceho ošetrovania (skupina 2 fakultatívne podľa individuálneho zváženia). Ak je výsledok CT vyšetrenia hlavy a mozgu patologický, potom by mal byť pacient hospitalizovaný v nemocnici. Nemocničná observácia musí trvať najmenej 24 hodín. Samozrejme pri klinicky nezávažných CT nálezoch a nálezoch bez novej súvislosti s úrazovým dejom je taktiež potrebné zvážiť prepustenie pacienta. V prípadoch, keď nie je možné vykonať CT vyšetrenie, je prijateľnou alternatívou hospitalizácia poraneneho a jeho dôsledná observácia. Všetci pacienti s GCS 13–14 by mali absolvovať CT vyšetrenie s následnou hospitalizáciou (5, 35). Vos et al. poznamenávajú, že epidurálny hematóm sa obvykle vyvíja v priebehu až 6 hodín, a preto môže byť vstupný CT nález normálny. Z tohoto dôvodu je potrebné dôsledné sledovanie stavu pacienta (napr. zo začiatku každých 15–30 minút a v prípade, že nedochádza k zhoršovaniu nálezu každú 1–2 hodiny) (5). K vyššie uvedenému návrhu štandardu manažmentu LPM (5) prijatému EFNS (European Federation of Neurological Societies) sa prikláňa a približuje aj štandard ČNS (Českej neurologickej spoločnosti) (36). Posledná publikovaná stratifikácia pacientov s LPM podľa miery rizika vzniku intrakraniálnych komplikácií a návrh ich manažmentu je výsledkom prospektívnej štúdie Fabbriho et al., ktorí navrhnutý postup použili v súbore 5578 pacientov (tab. 4) (37).

V poslednom čase stúpa význam vyšetrenia hlavy a mozgu MR pri kraniocerebrálnych poraneniach. Štúdie v posledných 15 rokoch ukázali, že MR je metóda s vyššou senzitivitou a špecifitou v porovnaní s CT aj v akútnom štádiu kraniocerebrálneho poranenia. MR umožňuje najmä podrobnejšie zobrazenie malých a nehemoragických ložísk. DAP sa pri MR vyšetrení zobrazuje v podobe početných malých hlboko hemisferálne uložených ložísk nehemoragických (80 %) alebo s centrálnym petechiálnym zakrvácaním (20 %). Ložiská sú predilekčne uložené v zadnej časti corpus callosum a v splenium corporis callosi, ďalej dorzolaterálne v mesencephalon a v hornej časti pons Varoli a v oblasti junkcie sivej a bielej hmoty mozgu (38, 39). Mittl et al. zisťujú MR vyšetrením až v 30 % pacientov s LPM a normálnym CT obrazom hlavy a mozgu prítomnosť DAP (40). Štandardný MR protokol používaný pri vyšetrení úrazov hlavy obsahuje T1 a T2 vážené spin-echo, FLAIR sekvencie a T2* váženú gradient-echo sekvenciu (38). Pridaním difúzne váženého zobrazenia (DWI – diffusion-weighted imaging) a sekvencie DTI (diffusion tensor imaging) do štandardne používaného protokolu sa senzitivita MR vyšetrenia pri LPM ďalej zvyšuje (41, 42).

V porovnaní s minulosťou sa jednoznačne znížil význam a opodstatnenie klasickej natívnej skiografie lebky. Skiografia lebky nie je schopná diagnostikovať intrakraniálne ložiskové poškodenie. Jej význam zostáva obmedzený na diagnostiku zlomenín lebky ako rizikového rádiologického faktora pri kraniocerebrálnych poraneniach (5).

Základným obsahom zdravotnej starostlivosti pri LPM je naďalej dôsledné sledovanie stavu pacienta a symptomatická liečba (napr.

analgetiká pri bolesti hlavy). Doteraz nie je známa kauzálna terapia LPM, ktorá by spĺňala podmienky medicíny založenej na dôkazoch (evidence-based medicine). McCrory v svojom prehľadnom článku poukazuje na možný pozitívny klinický účinok kortikoidov, antagonistov opiátových receptorov, blokátorov vápnikových kanálov a inhibítorov metabolizmu kyseliny arachidónovej pri liečbe LPM (43). De Kruijck et al. nepotvrdili význam a nevyhnutnosť prísneho pokoja na lôžku pre výsledný stav pacientov po LPM (44). Včasná krátka edukácia a aktivácia pacienta (jednorazový kognitívne-behaviorálny psychoterapeutický pohovor) po LPM presvedčivo znižuje množstvo komplikácií v neskoršom období (45). Je potrebné pacienta informovať o charaktere LPM, o najčastejšie sa vyskytujúcich komplikáciách a o primeraných algoritmoch ich riešenia. Pacient by mal byť oboznámený s priaznivou prognózou LPM a vyzvaný k čo najskoršiemu obnoveniu spoločenských a pracovných aktivít.

PREVENCIA A ZÁVER

LPM, ktoré zahŕňa aj otras mozgu, je považované za zdravotného hľadiska za skôr nezávažné poranenie s malým rizikom vzniku intrakraniálnych komplikácií a nízkou mortalitou (pri GCS 15 je to 0,01 % pri GCS 13 je to 1,10 %). Osobitnú pozornosť zasluhuje problematika tzv. postkomočného syndrómu. Z dôvodu vysokej incidence (LPM je 7. najčastejšia príčina hospitalizácie v SR) však LPM významne prispieva k celkovej morbidite obyvateľstva. Zásadný význam pre spoločnosť má celková prevencia kraniocerebrálnych poranení. Zákomom ustanovené používanie ochranných prilieb pri jazde na jednotlivých cestných vozidlách (bicykle, motoriky) podmieňuje viac ako polovičný pokles rizika vzniku kraniocerebrálneho poranenia (1). Primeraná edukácia detskej a dospeljej populácie, úprava rizikových pracovných postupov v jednotlivých zamestnaniach, zmeny pravidiel vo vybraných športových odvetviach a snaha jednotlivcov o opatrnosť a nepreťažovanie vlastných schopností môžu v budúcnosti viesť k zníženiu výskytu prípadov LPM.

Zkratky

CISG	– Concussion in Sport Group
CT	– počítačová tomografia (computed tomography)
DAP	– difúzne axonálne poškodenie
DSM	– Diagnostic and Statistical Manual
DTI	– slovenský výraz diffusion tensor imaging
DWI	– difúzne vážené zobrazenie (diffusion-weighted imaging)
EEG	– elektroencefalografia
EFNS	– European Federation of Neurological Societies
GCS	– Glasgow Coma Scale
LPM	– ľahké poranenie mozgu
MKCH	– Medzinárodná klasifikácia chorôb
MR	– magnetická rezonancia
WHO	– World Health Organization (Svetová zdravotnícka organizácia)

LITERATÚRA

1. Cassidy, J. D., Carroll, L. J., Peloso, P. M. et al.: Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J. Rehabil. Med.*, 2004, 43 (Suppl.), s. 28–60.
2. Odbor informačnej a publikačnej služby (online). Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky Slovenskej republiky, 2004. (citované 28. júl 2004). Dostupné na: www.uzis.sk
3. Statistické informácie (online). Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky Českej republiky, 2004. (Citované 9. august 2004). Dostupné na: www.uzis.cz
4. McCrory, P. R., Johnston, K. M.: Acute clinical symptoms of concussion. *Phys. Sportsmen.*, 2002, 30, s. 43.

5. Vos, P. E., Battistin, L., Birbamer, G. et al.: European Federation of Neurological Societies: EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.*, 2002, 9, s. 207-219.
6. Alexander, M. P.: Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management. *Neurology*, 1995, 45, s. 1253-1260.
7. van der Naalt, J., van Zomeren, A. H., Sluiter, W. J., Minderhoud, J. M.: One year outcome in mild to moderate head injury: the predictive value of acute injury characteristics related to complaints and return to work. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1999, 66, s. 207-213.
8. Swann, I. J., Teasdale, G. M.: Current concepts in the management of patients with so-called „minor“ or „mild“ head injury. *Trauma*, 1999, 1, s. 143-155.
9. Ibanez, J., Arikian, F., Pedraza, S. et al.: Reliability of clinical guidelines in the detection of patients at risk following mild head injury: results of a prospective study. *J. Neurosurg.*, 2004, 100, s. 825-834.
10. Carroll, L. J., Cassidy, J. D., Holm, L. et al.: Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J. Rehabil. Med.*, 2004, 43 (Suppl.), s. 113-125.
11. Aubry, M., Cantu, R., Dvorak, J. et al.: (Concussion in Sport Group). Summary and agreement statement of the First International Conference on Concussion in Sport, Vienna 2001. Recommendations for the improvement of safety and health of athletes who may suffer concussive injuries. *Br. J. Sports. Med.*, 2002, 36, s. 6-10.
12. Povlishock, J. T., Becker, D. P., Cheng, C. L., Vaughan, G. W.: Axonal change in minor head injury. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1983, 42, s. 225-242.
13. Johnston, K. M., McCrory, P., Mohtadi, N. G., Meeuwisse, W.: Evidence-Based Review of Sport- Related Concussion: Basic Science. *Clin. J. Sport. Med.*, 2001, 11, s. 160-165.
14. Ommaya, A. K., Goldsmith, W., Thibault, L.: Biomechanics and neuropathology of adult and paediatric head injury. *Br. J. Neurosurg.*, 2002, 16, s. 220-242.
15. Ommaya, A. K., Gennarelli, T. A.: Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain*, 1974, 97, s. 633-654.
16. Gennarelli, T. A., Thibault, L. E., Adams, J. H. et al.: Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann. Neurol.*, 1982, 12, s. 564-574.
17. Elson, L. M., Ward, C. C.: Mechanisms and pathophysiology of mild head injury. *Semin. Neurol.*, 1994, 14, s. 8-18.
18. Kellerová, V., Štefan, J.: Difuzní axonální poranění I. *Čes. a Slov. Neurol. Neurochir.*, 2003, 66/99, s. 152-160.
19. Giza, C. C., Hovda, D. A.: The Neurometabolic Cascade of Concussion. *J. Athl. Train.*, 2001, 36, s. 228-235.
20. Johnston, K. M., McCrory, P., Mohtadi, N. G., Meeuwisse, W.: Evidence-Based Review of Sport- Related Concussion: Clinical Science. *Clin. J. Sport. Med.*, 2001, 11, s. 150-159.
21. Ahmed, S., Bierley, R., Sheikh, J. I., Date, E. S.: Post-traumatic amnesia after closed head injury: a review of the literature and some suggestions for further research. *Brain. Inj.*, 2000, 14, s. 765-780.
22. Rees, P. M.: Contemporary issues in mild traumatic brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2003, 84, s. 1885-1894.
23. Grindell, S. H., Lovell, M. R., Collins, M. W.: The assessment of sport-related concussion: the evidence behind neuropsychological testing and management. *Clin. J. Sport. Med.*, 2001, 11, s. 134-143.
24. McCreary, M.: Standardized Mental Status Assessment of Sport Concussion: Clinical Science. *Clin. J. Sport. Med.*, 2001, 11, s. 176-181.
25. Smith-Seemiller, L., Fow, N. R., Kant, R., Franzen, M. D.: Presence of post-concussion syndrome symptoms in patients with chronic pain vs mild traumatic brain injury. *Brain. Inj.*, 2003, 17, s. 199-206.
26. Mittenberg, W., Strauman, S.: Diagnosis of mild head injury and the postconcussion syndrome. *J. Head. Trauma Rehabil.*, 2000, 15, s. 783-791.
27. Chan, R. C.: Base rate of post-concussion symptoms among normal people and its neuropsychological correlates. *Clin. Rehabil.*, 2001, 15, s. 266-273.
28. Carroll, L. J., Cassidy, J. D., Peloso, P. M. et al.: Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J. Rehabil. Med.*, 2004, 43 (Suppl.), s. 84-105.
29. Collins, M. W., Iverson, G. L., Lovell, M. R. et al.: On-field predictors of neuropsychological and symptom deficit following sports-related concussion. *Clin. J. Sport. Med.*, 2003, 13, s. 222-229.
30. Lovell, M. R., Iverson, G. L., Collins, M. W. et al.: Does loss of consciousness predict neuropsychological decrements after concussion? *Clin. J. Sport. Med.*, 1999, 9, s. 193-198.
31. McAllister, T. W., Arciniegas, D.: Evaluation and treatment of postconcussive symptoms. *NeuroRehabilitation*, 2002, 17, s. 265-283.
32. King, N. S.: Post-concussion syndrome: clarity amid the controversy? *Br. J. Psychiatry*, 2003, 183, s. 276-278.
33. Savola, O., Hillbom, M.: Early predictors of post-concussion symptoms in patients with mild head injury. *Eur. J. Neurol.*, 2003, 10, s. 175-181.
34. Thornhill, S., Teasdale, G. M., Murray, G. D. et al.: Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. *BMJ*, 2000, 17, s. 1631-1635.
35. Borg, J., Holm, L., Cassidy, J. D. et al.: Diagnostic procedures in mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J. Rehabil. Med.*, 2004, 43 (Suppl.), s. 61-75.
36. Návrh standardu ČNS: Lehká mozková poranění a jejich akutní management. *Čes. a Slov. Neurol. Neurochir.*, 2003, 66/99, s. 131-134.
37. Fabbri, A., Servadei, F., Marchesini, G. et al.: Prospective validation of a proposal for diagnosis and management of patients attending the emergency department for mild head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2004, 75, s. 410-416.
38. Johnston, K. M., Ptito, A., Chankowsky, J., Chen, J. K.: New Frontiers in diagnostic imaging in concussive head injury. *Clin. J. Sport. Med.*, 2001, 11, s. 166-175.
39. Kellerová, V., Neuwirth, J.: Difuzní axonální poranění II. *Čes. a Slov. Neurol. Neurochir.*, 2003, 66/99, s. 237-246.
40. Mittl, R. L., Grossman, R. I., Hiehle, J. F. et al.: Prevalence of MR evidence of diffuse axonal injury in patients with mild head injury and normal head CT findings. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1994, 15, s. 1583-1589.
41. Liu, A. Y., Maldjian, J. A., Bagley, L. J. et al.: Traumatic brain injury: diffusion-weighted MR imaging findings. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1999, 20, s. 1636-1641.
42. Arfanakis, K., Haughton, V. M., Carew, J. D. et al.: Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2002, 23, s. 794-802.
43. McCrory, P.: New Treatment for Concussion: The Next Millennium Beckons. *Clin. J. Sport. Med.*, 2001, 11, s. 190-193.
44. de Kruijk, J. R., Leffers, P., Meerhoff, S. et al.: Effectiveness of bed rest after MTBI: a randomised trial of no versus six days of bed rest. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2002, 73, s. 167-172.
45. Borg, J., Holm, L., Peloto, P. M. et al.: Non-surgical intervention and cost for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J. Rehabil. Med.*, 2004, 43 (Suppl.), s. 76-83.

KOMENTÁŘ

K práci autorů Sivák Š. a spol. „Náčrt současného pohledu na problematiku ľahkých poranení mozgu so zameraním na dospelú populáciu“

Autoři si zvolili vysoce aktuální problematiku úrazů hlavy, se kterou se setkává traumatolog, neurolog, radiodiagnostik a případně neurochirurg. Jak vyplývá z textu, nejde o problematiku jednoduchou. V neposlední řadě lékaře tlačí i ekonomika tzv. zbytečného vyšetřování potažmo hospitalizace za účelem pozorování, na druhé straně všudypřítomní advokáti a hrozba „zanedbané péče“.

Do skupiny „lehkých poranění mozku“ (LPM) jsou zahrnovány i prosté otřesy mozku, tvořící velkou většinu těchto traumat (70–80 %). Epidemiologické údaje přesvědčují o převažujícím postižení jedinců mužského pohlaví. V charakteristice otřesů mozku je třeba se vyhnout pojmům „krátkodobé bezvědomí“ podobně, jak nás učil prof. Václav Jedlička, že nádor není velikosti rajského jablíčka, ale chtěl znát rozměry v cm. Za velmi účelné dělení mozkových poranění považují starší dělení coloradské lékařské společnosti (1), doporučené pro sportovce (konkrétně pro boxing, který osobně bych do sportů neřadil), a to: Stupeň I. – zmatenost bez amnézie a bez ztráty „vědomí“, postiženého je třeba kontrolovat každých 5 minut a nedostaví-li se amnézie či jiné příznaky, návrat k boxu je možný za 20 min. Stupeň II. – Zmatenost s amnézií ale bez ztráty vědomí. Návrat k aktivitě po bezpříznakovém týdnu.

A konečně: Stupeň III. – Ztráta vědomí s pádem. Vyžaduje šetrný transport do nemocnice eventuálně s cervikální fixací. Při negativním neurologickém nálezu je další pozorování možné i doma, návrat k aktivitě ne dříve než po 14 dnech bezpříznakového období. Do syndromu LMP jsou nepochybně vzata i drobná postižení anatomických struktur, která unikají při jednorázové neurozobrazovací proceduře, objeví se ale klinicky i neuroradiologicky po jejich opakování (encefalopathia pugilistica, posttraumatické demence u opakovaně padajících alkoholiků i jiných), kde nastává ukládání amyloidu, nerozeznatelného od amyloidu u Alzheimerovy choroby (2).

Časový faktor a ústup symptomatologie u LPM lze porovnat s cévní patologií a konvenčním termínem TIA.

Zajímavým je experimentální zjištění, že při statickém (přesněji pozvolném) působení síly na lebku až do její eventuální fraktury či konuzních ložisek u zvířat bezvědomí nenastává.

Postkomoční syndrom – je dobře zdůrazněno, že se vyskytuje až u 10 % mozkových komocí (pokud to byly opravdu „reverzibilní“ procesy). Stačí 3 z nespecifických příznaků, jakými jsou únava, poruchy spánku, změny emotivity, změny osobnosti atd. ke stanovení této diagnózy. Délka bezvědomí není úplně rozhodující, směs organických a funkčních změn je někdy obtížné odlišit i od účelového jednání.

O akutních stavech s narůstající symptomatologií vyžadujících eventuální neurochirurgický zásah netřeba hovořit. Za zmínku ale stojí nomenklatura amnézií. Retrográdní amnézie (retroactive-amnesia v angl.) se týká úseku před momentem úrazu. Podle toho bych za vhodnější považoval pro anterográdní amnézii pojem postero-aktivní (posttraumatická) amnézie. Je dobře, že její délka se započítává do celkové doby bezvědomí. Autoři se záslužně zmiňují o rizikosti, kam kromě dalších faktorů patří pro větší vulnerabilitu mozku i věk nad 60 let a pod 2 roky. Málo doceněná jsou zjištění změn u dopravních úrazů mozku při rychlostech větších než 64 km/h u automobilů a nad 32 km/h u motocyklů a doplňme i u cyklistů. Otevírá se otázka nativního rtg vyšetření lbi (a dodejme i krční páteře!), která u nás rutinně provádíme, což přispívá ke stanovení rizikosti dalšího průběhu, a má forenzní význam. Komentovat důležitost MRI vyšetření je nad rámec rozsahu komentáře – je ale nepochybné, že může odkryt i u CT negativních nálezů difuzní axonální poranění bez petechií (80 %) či s nimi (20 %), zejména v oblasti corpus callosum či ve kmeni.

Se závěrem a návrhy na nezbytnost prevence lze s kolegy Sivákem a jeho spolupracovníky jen souhlasit, ať již jde o zlepšení pasivní bezpečnosti (přilby u lyžařů, cyklistů, Hennerem prosazované i u boxujících, bezpečnostní pásy atd.), zejména však klást důraz na trpělivou výchovu k uvážlivosti, správnému sebeoceňování a neriskování, kdy se u jakýchkoliv úrazů objevuje fenomén „lidské chyby“.

LITERATURA

1. Kelly, J. P., Nichols, J. S., Filley, Ch. M. et al.: Contusions in sports: Guidelines for the prevention of catastrophic outcome. J. Amer. med. Ass., 1991, 266, s. 2867-2869.
2. Roberts, G. E., Allsop, D., Bruton, C.: The occult aftermath of boxing J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1990, 53, s. 373-378

KOMENTÁŘ

K článku Sivák Š. a spol. „Náčrt současného pohledu na problematiku lehkých poranění mozku so zameraním na dospelú populáciu“

Kolektivní práce autorů z Neurologické kliniky a Ortopedicko-traumatologické kliniky JLF UK a MFN Martin a 1. neurologické kliniky LF UK a FN Bratislava patří mezi přehledové články. Z práce je zřejmé, že autoři čerpají z hlubokého studia literatury a interpretaci opírají o vlastní bohaté klinické zkušenosti, i když práce není rozbohem vlastní sestavy. Velice cenné je to, že uvádějí statistiky nejen ze SR, ale i z ČR. Tématem práce je jeden ze stupňů poranění mozku, a to stupeň nejlehčí. Přesto se jedná o důležité a moderní téma.

Již v roce 1773 Petit rozdělil poranění mozku na tři typy, a to otřes mozku, zhmoždění mozku a stlačení mozku. Jiným banálním dělením je dělení na otevřené nebo zavřené poranění, na primární a sekundární (1, 2). V praxi je to stále používané a užitečné dělení, ale přesto již léta nedostačuje. Je kritériem otevřeného nebo zavřeného poranění tvrdá plena nebo jiné struktury hlavy, např. kůže a kost kalvy nebo lebeční báze? Na téma poranění mozku byly a stále jsou publikovány celosvětově i u nás tisíce článků i monografií. Je to způsobeno nedostatečnou znalostí patofyziologických dějů a jejich časového vývoje, nejrůznějšími mechanizmy poranění, stále nedostatečnými diagnostickými možnostmi a různými klinickými požadavky na klasifikační schémata. Od schémat je například požadováno stanovení algoritmu bezprostředního léčebného postupu, ale i dlouhodobé prognózy vývoje poranění. Všeobecně je známa klasifikace Teasdala a Jannetta z roku 1974 původně zaměřená jen na poruchu vědomí a do dnešní podoby v roce 1976 doplněná jako Glasgow Coma Scale (GCS). Jako predikční metody jsou používány Glasgow Outcome Scale (GOS), ale i Glasgow-Liége skóre a Narayanův, Choiův a nebo Glauberův logistický model a klasifikační regresní stromový model. Dnes je známo a v různé míře akceptováno minimálně 30 klasifikačních schémat poranění mozku, opírajících se v různé míře o různé příznaky poranění (2, 3). Přestože se za poslední desetiletí významně prohloubily naše znalosti o patofyziologii poranění mozku, například o difuzní axonální poranění, je třeba zdůraznit, že se při přijímání klasifikací jedná o kritéria, která vycházejí z arbitrážních dohod. Například Z. Kunc (1) v naší klasické monografii z roku 1968 včetně 3. vydání z roku 1983 definuje otřes mozku jako reverzibilní poranění, u kterého v 5–10 % může chybět ztráta vědomí, stejně tak může chybět i retrográdní amnézie, a přesto může pacient na poranění zemřít. Stejně v poslední monografii v ČR o poranění mozku z roku 2001 M. Smrčka a kol. pro definici otřesu mozku uvádějí délku bezvědomí do 60 min, ale píše: „Toto dělení je ... uměle vytvořené ...“ (2).

Při definování klasifikací poranění mozku dnes vycházíme obecně z výsledku vyšetřovacích metod, hlavně CT a MR, dále z GCS, z délky bezvědomí, z trvání amnézie a ze souboru tzv. rizikových faktorů. Velice zjednodušeně poranění dělíme na lehká (GCS 13–15), středně těžká (GCS 9–12), těžká (GCS 8–5) a kritická (GCS 4–3).

Je třeba o lehkém poranění mozku psát speciální článek? Nestačilo by odkázat na poslední monografii o poranění mozku v ČR z roku 2001 (2)? Bohužel nestačilo, protože v této převážně neurochirurgicky zaměřené monografii je o pojmu lehké poranění mozku jen letmá zmínka. Přesto se jedná o pojem, bez jehož znalosti se dnes neobejde žádný lékař ošetřující úrazové stavy, žádné traumacentrum, žádný intenzivist, žádný neurolog, neurochirurg a dokonce ani psychiatr a psycholog. Je třeba vytvářet u tohoto nejlehčího stupně poranění mozku ještě bližší třídění a klasifikaci? Současná světová literatura a hlavně praktické ošetřování tohoto častého a diagnosticky závažného, byť lehkého stupně poranění hlavy, ukazuje nutnost jeho další klasifikace. Za velice závažnou, za klíčovou a prakticky důležitou v článku považují tabulku 3, která čtenáře seznamuje s klasifikací závažnosti lehkého poranění mozku dle Vose et al. z roku 2002.

Přednost, ale i slabina předkládaného článku je v tom, že nezastírá problematiku a biologickou a arbitrážní relativitu vymezení pojmu „lehké poranění mozku“. Čtenář se včetně odkazů na literaturu a tabulek může s problematikou seznámit opravdu do hloubky, i když v „náčrtu“, jak sami autoři uvádějí. To však nedovoluje zdůraznit praktické důsledky. I když se to v článku různě objevuje, myslím, že by měl být zdůrazněn praktický dopad kategorizace lehkých poranění mozku na kategorie 0–3. Všechny kategorie lehkého poranění mozku by měly být vyšetřeny neurologem a kategorie 0 a 1 s normálním CT nálezem bez rizikových faktorů může být propuštěna do domácího léčení. Ostatní kategorie musí být hospitalizovány a sledovány minimálně 24 hodin. Jinak u nich může dojít k promeškání vitálně důležitého intervalu nezbytného k dekompresivnímu výkonu jako jedině prevenci ireverzibilního sekundárního poškození mozku.

LITERATURA

1. **Kunc, Z.:** Neurochirurgie. 3. vyd. Praha, Avicenum, 1983.
2. **Smrčka, M. et al.:** Poranění mozku. Praha, Grada, 2001.
3. **Greenberg, M. S.:** Handbook of Neurosurgery. 5th Edition. New York, Thieme Med. Publ., 2001.

KOMENTÁŘ

K článku Sivák Š. a spol. „Náčrt současného pohledu na problematiku lehkých poranění mozgu so zameraním na dospelú populáciu“

POSTKONTUZNÍ SYNDROM A JEHO MOŽNÉ KOMPLIKACE Z HLEDISKA PSYCHIATRA

Časté bolesti hlavy, závratě, únava, podrážděnost, poruchy paměti i soustředění, snížená tolerance ke stresu, emocím i alkoholu bývají u postkontuzního syndromu provázeny depresí a strachem z trvalého porušení mozku. To někdy v bludném kruhu obtíže dále zvětšuje. Prohlubující se deprese může vést k sebevražedným myšlenkám, zneužívání alkoholu nebo léků (to mohlo být ovšem přítomno již před úrazem), sociální izolaci a dalším problémům. Častěji než v běžné populaci se objevují i psychotické obrazy. O této etiologii by se mělo uvažovat u každého pacienta s kontuzí mozku v anamnéze, u něhož, byť i s dlouhou latencí po úraze, propuklo psychotické onemocnění v netypickém věku. Postkontuzní syndrom se také může pojít s posttraumatickou stresovou poruchou. U pacientů, kteří byli v roce 1981 léčeni na regionální jednotce pro úrazy hlavy, přežili akutní trauma, ale zemřeli do poloviny roku 2002, hrál největší roli alkohol, sebevraždy a úrazy, z nichž některé také patrně souvisely s alkoholem (1).

TERAPIE

1. To základní je poskytnout pacientovi relevantní informace a uklidnit ho. Relevantní informací je např. skutečnost, že existuje velká pravděpodobnost postupného zlepšování stavu. Lze také uvést, že síť nervových buněk se dokáže přeorganizovat nebo že v některých oblastech mozku se prokázal vznik nových nervových buněk.
2. Častou depresivní symptomatologii lze léčit antidepresivy ze skupiny SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors), byl například s dobrými výsledky použit fluoxetin (Prozac) či sertalin (Zoloft). V případě nasazení antidepresiv je třeba pacienta předem upozornit na možné vedlejší účinky a informovat ho o tom, že antidepresivní efekt se objeví patrně až po 10 až 20 dnech. V této indikaci se podávají i stabilizátory nálady jako karbamazepin nebo valproát. Antidepresiva jsou užitečná i při léčbě s úrazem hlavy někdy související posttraumatické poruchy.
3. Existují zprávy svědčící o příznivém efektu nootropik (piracetam) a kognitiv (donepezil) na kognitivní funkce u těchto pacientů. Při léčbě psychotických poruch se osvědčila atypická antipsychotika jako risperidon či olanzapin. Klasická antipsychotika nejsou vhodná. Je třeba začít polovinou či třetinou obvyklé počáteční dávky a jen pomalu zvyšovat („start-low, go-slow“) (2). Žádoucí je multidisciplinární přístup v léčbě a rehabilitaci.
4. Kognitivně behaviorální terapie, případně v kombinaci s meditační technikou se osvědčila u postkontuzního syndromu jako takového i v prevenci vzniku posttraumatické stresové poruchy po úraze hlavy (3, 4). To nepřekvapuje, uvážíme-li, že kognitivně behaviorální terapie se osvědčila při léčbě posttraumatické stresové poruchy.
5. Lze použít i relaxační techniky a biofeedback, mírní se tak třes, zlobné afekty (5) i poruchy spánku.
6. Prospěšný je trénink kognitivních funkcí. Boman et al. (6) popsali dobré výsledky u programu probíhajícího v domácím prostředí. Program sestával z devíti hodinových sezení v průběhu 3 týdnů. Prvních 20 minut probíhal nácvik pozornosti (např. signalizovat objevení se určeného slova ve zvukové nahrávce), další část sezení sestával z generalizace na situace každodenního života (např. na základě předchozího nácviku dokáže pacient lépe odhadnout, jak dlouho je schopen udržet pozornost). Posledních 20 minut sezení sestávalo z diskuze o vnitřních i zevních strategiích kompenzace deficitu.
7. Existují i pozitivní zkušenosti se skupinovou a hromadnou terapií s podobně postiženými (7), rodinnou terapií (8) a muzikoterapií (9).
8. V případě rizikového nebo škodlivého užívání alkoholu, by měl lékař jakéhokoliv klinického oboru provést krátkou intervenci (např. doporučit zdrženlivost vůči alkoholu nebo abstinenci a zdravotně to zdůvodnit, poskytnout svépomocné materiály (10), pracovat s motivací atd. V případě závislosti by pak měl lékař navrhnout souběžnou protialkoholní léčbu. To je důležité i v prevenci úrazů hlavy. K řadě úrazů dochází pod vlivem alkoholu, navíc intoxikace alkoholem snižuje pravděpodobnost nasazení ochranné helmy u cyklistů nebo motocyklistů (11).

LITERATURA

1. Pentland, B., Hutton, L. S., Jones, P. A.: Late mortality after head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, 76, s. 395-400.
2. Arciniegas, D. B., Harris, S. N., Brousseau, K. M.: Psychosis following traumatic brain injury. *Int. Rev. Psychiatry*, 2003, 15, s. 328-340.
3. Ouellet, M. C., Morin, C. M.: Cognitive behavioral therapy for insomnia associated with traumatic brain injury: a single-case study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2004, 85, s. 1298-1302.

MUDr. Karel Nešpor, CSc.
 Oddělení léčby závislostí (muži) – Psychiatrická léčebna Bohnice
 181 02 Praha 8, Ústavní 91
 fax: 284 016 279, e-mail: nespor@plbohnice.cz
 www.plbohnice.cz/nespor nebo www.muweb.cz/veda/nespor

4. **Bedard, M., Felteau, M., Mazmanian, D. et al.:** Pilot evaluation of a mindfulness-based intervention to improve quality of life among individuals who sustained traumatic brain injuries. *Disabil. Rehabil.*, 2003, 25, s. 722-731.
5. **Guercio, J. M., Ferguson, K. E., McMorrow, M. J.:** Increasing functional communication through relaxation training and neuromuscular feedback. *Brain Inj.* 2001, 15, s. 1073-1082
6. **Boman, I. L., Lindstedt, M., Hemmingsson, H., Bartfai, A.:** Cognitive training in home environment. *Brain Inj.*, 2004, 18, s. 985-995.
7. **Hibbard, M. R., Cantor, J., Charatz, H. et al.:** Peer support in the community: initial findings of a mentoring program for individuals with traumatic brain injury and their families. *J. Head. Trauma Rehabil.*, 2002, 17, s. 112-131.
8. **Kreutzer, J. S., Kolakowsky-Hayner, S. A., Demm, S. R., Meade, M. A.:** A structured approach to family intervention after brain injury. *Head. Trauma Rehabil.*, 2002, 17, s. 349-367.
9. **Formisano, R., Vinicola, V., Penta, F. et al.:** Active music therapy in the rehabilitation of severe brain injured patients during coma recovery. *Ann. Ist. Super. Sanita*, 2001, 37, s. 627-630.
10. **Nešpor, K.:** Jak překonat problémy s alkoholem. *Sportpropag pro MZd ČR, Praha*, 2004, s. 124. Volně ke stažení na adrese: www.plbohnice.cz/nespor nebo www.mujiweb.cz/veda/nespor
11. **Nelson, D., Sklar, D., Skipper, B., McFeeley, P. J.:** Motorcycle fatalities in New Mexico: the association of helmet nonuse with alcohol intoxication. *Ann. Emerg. Med.*, 1992, 21, s. 279-283.

Další mozaikový kamínek k funkci dendritických buněk v atopii

Je známo, že u atopiků monocyty, Langerhansovy buňky i další dendritické buňky exprimují receptory pro FcεRI.

Kontrolují tak imunitní reakci a klíčem je asi TGF-β1.

FcεRI na DC je modifikován koncentrací TGF-β1 v mikroprostředí a mohlo by být významnou součástí atopické choroby.

Literatura:

Allan, J.-P., Klein, E., Bieber, T. et al.: Transforming growth factor-β1 regulates the expression of the high-affinity receptor for IgE on CD34⁺ stem cell-derived CD1a⁺ dendritic cells *in vitro*. *Experimental Dermatology*, 2004, 13/9, s. 676-682

P. Barták

Etika versus výzkum

Na první pohled se zdá samozřejmé, že by americká federální vláda měla podporovat výzkum kmenových buněk, který pomůže léčit nemoci, jako je Alzheimerova choroba, Huntingtonova choroba, diabetes mellitus či poškození míchy. Americká vláda však finanční dotace tohoto výzkumu zastavila. Jaké jsou důvody tohoto kroku? Kritici výzkumu kmenových buněk uvádí dvě námítky:

1. I když výzkum má správný cíl, je cesta k cíli zásadně špatná, protože ničí lidská embrya.

2. I kdyby záhuba lidských embryí nebyla špatná sama o sobě, vede k cestě na šikmou plochu nehumánních praktik, jakým je klonování dětí či používání fétů jako zdrojů náhradních dílů.

První zásadní otázkou je, zdali destrukce lidského embrya znamená zabití lidské bytosti. Odpůrci experimentů s kmenovými buňkami namítají, že odnětí kmenových buněk z blastocysty je ekvivalentem odnětí orgánů dítěti za účelem záchrany lidských životů (tzv. embryo objection). Jde o názor sdílený s věřícími, kteří jsou přesvědčeni, že lidská duše se v lidském zárodku objeví ve chvíli jeho početí.

Úvaha odpůrců klonování z filozofických pozic je asi tato: Nelze určit období v etapě od početí do porodu, které by méně hodnotné, a tedy vhodné ke klonování.

Autor článku takové uvažování odmítá. Uvádí vztah semene a rostliny, kdy není rovněž možno semeno považovat za plnohodnotný strom, paralelu vyvinuté živé lidské bytosti. Navíc závažnost aplikací respektuje význam embrya jako možné budoucí lidské bytosti, takže se jistě nebude uvažovat o aplikaci kmenových buněk např. v kosmetice.

Jako argument lze odpůrcům též uvést, že při asistované reprodukci vzniká přebytek embryí, která nejsou-li použita, jsou podle současné praxe de facto znehodnocena.

Při tom ve vztahu k danému problému není velký rozdíl mezi asistovanou reprodukcí a výzkumem kmenových buněk, pokud jde o konečný osud embryí. Konečně i při přirozeném početí dochází k odumírání embryí, které je procentuálně dokonce vyšší než při asistované reprodukci.

Celá věc je argumentačně velmi složitá, neboť zastánci „embryo objection“ mohou namítnout, že ani přirozená dětská mortalita neospravedlňuje

zabíjení dětí. Na druhé straně ani v náboženských společenstvích, které vehementně hájí představu, že se embryo rovná kompletní bytosti, nejsou neorganizovány pohřby či jiné smuteční rituály, dojde-li k potratu.

Konečně sám fakt, že americké federální úřady výzkum kmenových buněk nezakazují, ale pouze zastavují federální peněžní fondy na jeho dotaci, ukazuje váhavost a nejistotu odpůrců experimentů v postoji k tomuto výzkumu.

Je jistě třeba pečlivě naslouchat těm, kteří varují před šikmou plochou bezuzdného přetechnizování metod kolem kmenových buněk, ale existují jiné prostředky, které tomuto riziku zabrání, nežli podvázání dotací na výzkum. Lze např. vyjít z legislativy Velké Británie, která připravila účelné regule, např. že embryo nesmí být starší 14 dní a další.

Literatura:

Sandel, M. J.: Embryo Ethics – The Moral Logic of Stem-Cell Research. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 207-208.

O. Louthan

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Profylaxe žilní trombózy po operaci proximálního femuru u starých osob

Kudrnová Z.

Centrální hematologické laboratoře a Trombotické centrum VFN, Praha

SOUHRN

Pacienti, kteří se podrobí operaci kyčelního kloubu, ať již pro zlomeninu, nebo elektivně, patří do skupiny nemocných s nejvyšším rizikem vzniku tromboembolické nemoci, což je do značné míry vylučitelná příčina morbidity a mortality. Ačkoliv vztah mezi těmito operacemi a rizikem vzniku žilního tromboembolizmu je znám již mnoho let, je v profylaxi žilního tromboembolizmu v klinické praxi stále mnoho nejasností. Cílem tohoto článku je ozřejmit výskyt a rizikové faktory hluboké žilní trombózy a plicní embolie po operacích proximálního femuru a poskytnout na důkazech založená doporučení vycházející ze 7. konference Americké akademie plicních lékařů.

Klíčová slova: žilní tromboembolizmus, profylaxe, operace proximálního femuru.

SUMMARY

Kudrnová Z.: Prophylaxis of Venous Thromboembolic Disease in Patients after the Proximal Femoral Surgery

Patients undergoing elective hip replacement and surgery for hip fracture are at increased risk of venous thromboembolic disease, a potentially preventable cause of mortality and morbidity. Although the association between these operations and venous thromboembolism has been recognized many years ago, there is still great variability in the clinical practices with respect to prophylaxis. This article aims to clarify the incidence and risk factors for deep venous thrombosis and pulmonary embolism after hip operations, and give evidence-based recommendations for prophylaxis adopted from the Seventh American College of Chest Physicians Conference (ACCP).

Key words: venous thromboembolic disease, prophylaxis, proximal femoral surgery.

Ku.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 455–458.

Zilní tromboembolizmus je běžnou komplikací chirurgických výkonů a přispívá nejen k prodloužení hospitalizace, ale i ke zvýšení morbidity a mortality (1). Riziko žilního tromboembolizmu u chirurgických pacientů je dáno jednak predisponujícími faktory, které se vyskytují u postiženého jedince, a jednak faktory, které vyplývají z operace samotné (2).

Obzvláště rizikovou skupinou pro rozvoj tromboembolické nemoci představují pacienti, kteří se podrobí operaci proximálního femuru (3). U těchto pacientů se kumulují rizikové faktory predisponující nemocné ke vzniku žilního tromboembolizmu. Je to především pokročilý věk, u žen užívání hormonální substituční terapie, trauma, samotný chirurgický výkon, cévní poranění, imobilita (nad 72 hodin), anamnéza již prodělané žilní trombózy a přidružené choroby, které nejsou ve vyšším věku výjimkou (srdeční selhání, malignita, chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc, diabetes mellitus, ischemická choroba dolních končetin, onemocnění jater a ledvin) (4).

Z tohoto hlediska jsou závažným problémem zejména zlomeniny horního konce stehenní kosti, které patří k nejčastějším důvodům hospitalizace traumatologicky nemocných (3). Rozhodující část takto nemocných je starších 60 let (tab. 1), navíc má počet hospitalizací pro zlomeniny proximálního femuru stále stoupající trend. Například v roce 2002 bylo evidováno v České republice 19 186 hospitalizací na uvedené zlomeniny a tento počet představuje historické maximum (tab. 2) (5).

Bez profylaxe je incidence objektivně potvrzené žilní trombózy u hospitalizovaných pacientů po velkých ortopedických operacích 40–60 %. V jedné čtvrtině až jedné třetině trombóza postihuje proximální žíly, kde je pravděpodobnost rozvoje plicní embolizace daleko vyšší než při postižení distálních hlubokých žil. Výskyt plicní embolie je mnohem méně zmapován, ale podle 7. konference American College of Chest Physicians (ACCP) dochází k plicní embolizaci až u 28 % pacientů v průběhu dvou týdnů od provedené operace velkých kloubů dolních končetin (artroplastika kyčelního nebo kolenního kloubu). Fatální plicní embolie je pak daleko častější u pacientů operovaných pro zlomeninu (až 7,5 %) než u elektivních operací kyčelního kloubu (6).

Bohužel poměrně častý je výskyt asymptomatické hluboké žilní trombózy, která při absenci profylaxe postihuje až 50 % pacientů (6, 7). Většina těchto němých trombů se rozpustí bez následků, avšak u některých pacientů přítomnost trombu, přetrvávající žilní poranění, imobilita a následná stáza krve dovolí narůstání trombu. Ten se pak projeví okluzí cévy nebo přímo plicní embolií (6).

Většina symptomatických tromboembolických (TE) komplikací postihne pacienta zejména po propuštění z nemocnice a bývá nejčastější příčinou znovupřijetí k hospitalizaci (6, 8). Přerušení tromboprofylaxe po propuštění z nemocnice může vést k narůstání trombu přítomného již po operaci a nebo ke vzniku nové trombózy během rekonvalescence.

Tab. 1. Hospitalizace pro zlomeniny proximálního femuru v nemocnicích ČR v letech 2000-2002 (převzato z UZIS ČR (5))

Rok	počet případů hospitalizace		
	muži	ženy	celkem
2000	5279	11 902	17 181
2001	5157	12 531	17 688
2002	5803	13 383	19 186

Zdá se, že riziko vzniku tromboembolické nemoci (TEN) přetrvává déle, než se původně očekávalo, a to přinejmenším 2 měsíce od chirurgického výkonu (3, 9).

V současné době neexistuje způsob jak identifikovat pacienty, u kterých dojde k rozvoji symptomatické TEN. Z toho důvodu je tromboprolaxe doporučena u všech pacientů, kteří podstoupí velký ortopedický výkon na dolních končetinách. I když včasná vertikalizace pacientů po operaci je efektivní ve snižování rizika vzniku TEN, profylaktické podávání antikoagulancií je nezbytné u všech těchto pacientů (6).

Následující doporučení profylaxe TEN vycházejí z evidence based guidelines 7. konference ACCP (6). Doporučení jsou rozdělena do dvou stupňů. Stupeň 1 (silné doporučení) znamená, že výhody terapeutického postupu převyšují/nepřevyšují rizika a/nebo náklady. Pokud je poměr výhod k rizikům nejednoznačný, je daný postup ohodnocen stupněm 2 (slabší doporučení). Stupeň metodologické kvality, ze které doporučení vychází je označen písmeny A, B, C a C+:

- stupeň A – randomizované klinické studie se shodnými výsledky;
- stupeň B – randomizované klinické studie s většími metodologickými nedostatky;
- stupeň C – observační studie nebo zobecněné závěry randomizovaných klinických studií;
- stupeň C+ – zobecnění z randomizovaných studií je bezpečné; přesvědčivé observační studie.

DOPORUČENÍ PROFYLAXE TEN PO ELEKTIVNÍCH OPERACÍCH KYČELNÍHO KLOUBU

Nízkomolekulární heparin

Nízkomolekulární heparin (LMWH) poskytuje jak vysoce efektivní, tak bezpečnou profylaxi TEN. Podává se v adjustovaných dávkách k váze pacienta v několika možných režimech: 12 hodin před operací nebo 12–24 hodin po operaci a nebo 4–6 hodin po operaci v poloviční dávce se zvýšením dávky následující den (doporučení 1A).

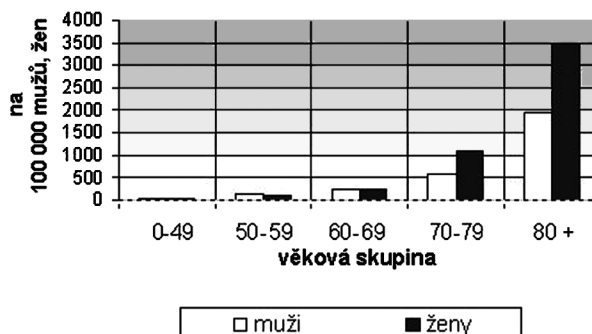
Fondaparín

Syntetický pentasacharid fondaparín selektivně inhibuje aktivovaný faktor Xa a je vysoce efektivní v profylaxi TEN. Podává se 6–8 hodin po operaci v dávce 2,5 mg (doporučení 1A).

Adjustované dávky warfarinu

Perorální antikoagulancia se profylakticky používají zejména v Severní Americe. Warafin se nasazuje již před operací nebo večer po operaci (vždy spolu s heparinem) v dávkách, které prodlouží INR na 2,5; rozmezí 2–3 (doporučení 1A).

LMWH a fondaparín jsou v porovnání s perorálními antikoagulanciemi efektivnější v profylaxi hospitalizační symptomatické i asymptomatické TEN. Vyšší efektivnost, ale i lehce vyšší riziko



Obr. 1. Specifická hospitalizovanost pro zlomeniny proximálního femuru v roce 2002 (převzato z UZIS ČR (5))
Specifická hospitalizovanost je počet hospitalizací na 100 000 obyvatel příslušné věkové skupiny a pohlaví.

krvácení je přičítáno rychlejšímu nástupu účinku LMWH a fondaparínu oproti warfarinu (6).

Jako jedinou metodu profylaxe není doporučeno užívat aspirin, nefrakcionovaný heparin, mechanické pomůcky (doporučení 1A).

DOPORUČENÍ PROFYLAXE TEN PO OPERACI PRO ZLOMENINU PROXIMÁLNÍHO FEMURU

V porovnání s elektivními operacemi bylo u operací proximálního femuru pro zlomeninu provedeno mnohem méně studií týkajících se profylaxe TEN.

Doporučené možnosti profylaxe TEN zahrnují pentasacharid fondaparín (doporučení 1A), nízkomolekulární heparin v adjustovaných dávkách k váze pacienta (doporučení 1C+), nefrakcionovaný heparin (doporučení 1B) a adjustované dávky warfarinu s cílovým INR 2,5; rozmezí 2–3 (doporučení 2B).

Opět není doporučeno užívat aspirin jako jedinou metodu profylaxe (doporučení 1A).

Protože riziko vzniku žilní trombózy vzniká hned po úrazu, mělo by se s profylaxí TEN začít již před operací, a to zvláště tehdy, předpokládáme-li odložení operačního výkonu. Doporučen je nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární heparin (doporučení 1C+).

Mechanické pomůcky, jako je intermitentní pneumatická komprese nebo graduovaná komprese, jsou doporučeny samostatně používat pouze u pacientů, u kterých je antikoagulační terapie kontraindikována kvůli vysokému riziku krvácení (doporučení 1C+).

DOBA PROFYLAKTICKÉHO PODÁVÁNÍ ANTIKOAGULANCIÍ

Většina pacientů, kteří podstoupí velký ortopedický výkon na dolních končetinách, je profylakticky antikoagulována. Obvykle je však tato profylaxe ukončena při propuštění z nemocnice. Existují důkazy o tom, že u pacientů se zlomeninou krčku snižuje dlouhodobá prevence s LMWH nebo warfarinem riziko žilního tromboembolizmu o 50 % (4).

Podle 7. konference ACCP by u všech pacientů po operaci proximálního femuru měla být profylaxe prodloužena do 28.–35. dne po operaci (doporučení 1A). U elektivních operací je doporučeno LMWH, adjustované dávky warfarinu (doporučení 1A) nebo fondaparín (doporučení 1C+). Po operacích pro zlomeninu je doporučen fondaparín (doporučení 1A) nebo LMWH či adjustované dávky warfarinu (doporučení 1C+).

NEFARMAKOLOGICKÉ METODY PROFYLAXE TEN

Bylo prokázáno, že preoperačně a pooperačně dochází ke snížení rychlosti proudu krve v žilách o 50 %. Operace přispívá ke zpomalení krevního proudu nejen nehybností pacienta, ale i relaxací nemocného a vyřazením svaloviny jako žilní pumpy. Stázu lze ovlivnit elevací končetiny, cvičením a co nejrychlejší mobilizací pacienta po operaci (3). I když je v současnosti užívání elastické komprese samozřejmostí, jsou mechanické metody profylaxe TEN obecně považovány za méně účinné (3, 6). Častá je nízká compliance pacientů. Intermitentní pneumatická komprese navíc prodlužuje dobu, kdy musí být pacient v klidu na lůžku, ačkoli pohyb je důležitým faktorem prevence TEN.

Ze současných doporučení vyplývá, že mechanické metody profylaxe by měly být primárně používány pouze u pacientů s vysokým rizikem krvácení (doporučení 1C+) nebo jako doplňková metoda k profylaxi s antikoagulancii (doporučení 2A).

DISKUZE

V České republice je k profylaxi tromboembolické nemoci po operacích proximálního femuru stále často používán nefrakcionovaný heparin či dokonce aspirin. Ačkoliv se v některých studiích ukázala být profylaxe žilní trombózy s aspirinem účinná (10, 11), není jeho užívání ve výsledcích 7. ACCP konference doporučeno. Ve studii Paiementa a Schutzera zahrnující 855 pacientů po artroplastice kyčelního kloubu nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ve výskytu žilní trombózy u pacientů, kterým byl podán aspirin v porovnání s placebem (12). Dalším důkazem je i metaanalýza Freedmana a Brookenthala, do které bylo zahrnuto 10 929 pacientů z 52 studií. Riziko vzniku TEN při profylaxi s nefrakcionovaným heparinem či aspirinem bylo sice nižší než u pacientů bez profylaxe, ale obě farmaka měla nižší účinnost v profylaxi TEN než warfarin či LMWH (13).

Použití nefrakcionovaného heparinu je v závěrech 7. ACCP konference doporučeno k profylaxi pouze u pacientů operovaných pro zlomeninu. Důvodem je zřejmě to, že u této skupiny pacientů bylo provedeno mnohem méně studií, které by podporovaly lepší účinnost nízkomolekulárního heparinu tak, jako je tomu u elektivních operací (14). V jedné malé randomizované studii uváděné v 7. ACCP konferenci byla dokonce prokázána lepší účinnost nefrakcionovaného heparinu v dávce 5000 U 3x denně než účinnost LMWH (konkrétně dalteparinu) ve fixní dávce 5000 U subkutánně 1x denně (15). Tento výsledek však může znamenat, že LMWH nebyl podáván v dávkách, které by měly dostačující profylaktický efekt.

Ačkoliv se nefrakcionovaný heparin ukázal být účinný i u elektivních operací, zejména v adjustovaných dávkách (APTT na horní hranici normy), je jeho použití nepraktické, zejména kvůli nutnosti monitorování jeho účinnosti (16).

Profylaxe adjustovanými dávkami warfarinu je podle 7. ACCP konference vhodná jak u pacientů operovaných pro zlomeninu, tak po elektivních operacích. I přesto, že účinnost a bezpečnost warfarinu byla prokázána v mnoha studiích (13, 17–20), je v České republice užívání warfarinu neoblíbené zejména pro variabilní odpověď u různých pacientů a pro obavy z krvácivých komplikací. K efektivní a bezpečné profylaxi warfarinem je zapotřebí pečlivé sledování a kontroly INR po propuštění z nemocnice, což vyžaduje nejen spolupráci pacienta, ale i praktického lékaře.

Pacienti, kteří podstoupí operaci, obvykle užívají dlouhodobě nesteroidní antirevmatika a sama operace je pro ně stresující faktor. Za těchto podmínek může vzniknout okultní žaludeční léze, která se při zahájení profylaxe perorálními antikoagulancii může stát zdrojem krvácení.

V obou skupinách operovaných je doporučeným profylaktickým lékem pentasacharid fondaparin. Jeho účinnost a bezpečnost byla ověřena několika multicentrickými randomizovanými studiemi jak u pacientů po zlomenině (PENTHIFRA), tak u pacientů po elektivních operacích (Ephesus and Pentathlon 2000) proximálního femuru. Riziko vzniku žilního tromboembolizmu bylo zredukováno až o 50 % v porovnání s Enoxaparinem (21, 22). Další dvojité slepá randomizovaná studie PENTHIFRA PLUS ukázala, že prodloužení profylaxe fondaparinem na 4 týdny může snížit výskyt žilní trombózy z 35 % na 1,4 % (23). V USA se stal fondaparin jediným schváleným lékem u pacientů po operaci zlomeniny proximálního femuru (24).

Po vstupu České republiky do Evropské unie mohou být do oběhu uváděny i léky registrované Evropskou lékovou agenturou, tzv. centralizovaně registrované léky, mezi něž patří i fondaparin. Jeho dostupnost však bohužel bude zatím v České republice obtížná, neboť jeho hrazení zdravotní pojišťovnou je možno pouze se schválením revizního lékaře. Navíc bude muset být lék objednan a dovezen ze země výrobce, což se samozřejmě odrazí i na ceně léku.

I přesto, že v oblasti profylaxe žilního tromboembolizmu po operaci proximálního femuru bylo již provedeno velké množství studií, není ani zdaleka výzkum u konce. Nedořešenou otázkou stále zůstává, jak dlouho po operaci přetrvává riziko tromboembolizmu a kdy je tedy bezpečné profylaxi ukončit. Další oblastí je i vývoj nových antikoagulancií. Pro dlouhodobou profylaxi trombózy při jejím zvýšeném riziku jsou vhodné zejména orální přípravky antikoagulancií. K dispozici je pouze jediný lék, a to warfarin. Terapeutická odpověď k warfarinu je nestandardní z řady důvodů a monitorování léčby stanovením INR činí léčbu warfarinem značně komplikovanou. Neoddiskutovatelně je tedy zapotřebí lék, který by byl účinný, s dostatečnou terapeutickou šíří bez nutnosti laboratorní monitorace antikoagulačního účinku. Nadějný v tomto smyslu by mohl být ximelagatran, přímý inhibitor trombinu, který je v současnosti mohutně zkoumán.

ZÁVĚR

Velkým problémem současné praxe je stále podceňování významu tromboembolické nemoci a nedostatečné využívání současných farmakologických možností. Nadměrná obava z hemoragických komplikací vede k častému poddávkování antikoagulační léčby, a tím ke snížení její účinnosti. V mnoha případech se nepochybně uplatňuje i ekonomický tlak. Profylaxe TEN je však finančně náročná jen zdánlivě, protože léčba komplikací je nesrovnatelně náročnější (3, 8). Vzhledem k současnému rozvoji poznatků o možnostech a způsobech preventivních opatření, která snižují pravděpodobnost vzniku tromboembolických komplikací, by mělo být nevyužití perioperační profylaxe TEN považováno za postup non lege artis (25).

Zkratky

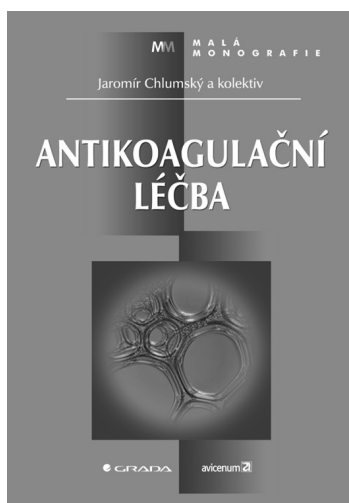
ACCP	– Americká akademie plicních lékařů (American College of Chest Physicians)
INR	– mezinárodní normalizační poměr (international normalized ratio)
LMWH	– nízkomolekulární heparin
TE	– tromboembolický
TEN	– tromboembolická nemoc

LITERATURA

1. Turpie, A. G., Chin, B. S., Lip, G. Y.: ABC of antithrombotic therapy: Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *Br. Med. J.*, 2002, 325, s. 887-890.

2. **Agnelli, G.:** Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation*, 2004, 110, (Suppl. 1), s. IV4-IV12
3. **Kudrna, K., Krška, Z., Kvasnička, J. et al.:** Prevence tromboembolické nemoci u operací pro zlomeninu horního konce stehenní kosti. In: *Sborník lékařský*, Praha, Universita Karlova, 2002, 103, s. 203-212.
4. **Kvasnička, J.:** Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha, Grada Publishing, 2003.
5. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky: Aktuální informace č. 35, 2004.
6. **Geerts, W. H., Pineo, G. F., Heit, J. A. et al.:** Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126 (Suppl. 3), s. 338-400.
7. **Kwong, L. M.:** Hip fracture and venous thromboembolism in the elderly. *J. Surg. Orthop. Adv.*, 2004, 13, s. 139-148.
8. **Oster, G., Ollendorf, D. A., Vera-Llonch, M. et al.:** Economic consequences of venous thromboembolism following major orthopedic surgery. *Ann. Pharmacother.*, 2004, 38, s. 377-382.
9. **Dahl, O. E., Gudmundsen, T. E., Bjornara, B. T., Solheim, D. M.:** Risk of clinical pulmonary embolism after joint surgery in patients receiving low-molecular-weight heparin prophylaxis in hospital: a 10-year prospective register of 3,954 patients. *Acta Orthop. Scand.*, 2003, 74, s. 299-304.
10. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*, 2000, 355, s. 1295-302;
11. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. Br. Med. J.*, 1994, 308, s. 235-246.
12. **Paiement, G. D., Schutzer, S. F., Wessinger, S. J., Harris, W. H.:** Influence of prophylaxis on proximal venous thrombus formation after total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 1992, 7, s. 471-475.
13. **Freedman, K. B., Brookenthal, K. R., Fitzgerald, R. H. Jr. et al.:** A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *Bone Joint Surg. Am.*, 2000, 82-A, s. 929-938.
14. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement: A randomized trial. The German Hip Arthroplasty Trial (GHAT) Group. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.*, 1992, 111, s. 110-120.
15. **Monreal, M., Lafoz, E., Navarro, A. et al.:** A prospective double-blind trial of a low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *J. Trauma.*, 1989, 29, s. 873-875.
16. **Horbach, T., Wolf, H., Michaelis, H. C. et al.:** Fixed-dose combination of low molecular weight heparin with dihydroergotamine versus adjusted-dose unfractionated heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Thromb. Haemost.*, 1996, 75, s. 246-250.
17. **Lieberman, J. R., Wollaeger, J., Dorey, F. et al.:** The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1997, 79, s. 319-325.
18. **Gross, M., Anderson, D. R., Nagpal, S., O'Brien, B.:** Venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a survey of Canadian orthopedic surgeons. *Can. J. Surg.*, 1999, 42, s. 457-461.
19. **Nurmohamed, M. T., Rosendaal, F. R., Buller, H. R. et al.:** Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet*, 1992, 18, 340, s. 152-156.
20. **Powers, P. J., Gent, M., Jay, R. M. et al.:** Randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch. Intern. Med.*, 1989, 149, s. 771-774.
21. **Eriksson, B. I.:** Improvements in the prevention of postoperative venous thromboembolism in hip fracture patients. *Orthopedics*, 2003, 26 (Suppl. 8), s. 851-858.
22. **Turpie, A. G.:** Setting a standard for venous thromboembolism prophylaxis. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2001, 58 (Suppl. 2), s. 18-23.
23. **Turpie, A. G.:** Venous thromboembolism prophylaxis: role of factor xa inhibition by fondaparinux. *Surg. Technol. Int.*, 2004, 13, s. 261-267.
24. **Andersen, J. C.:** Advances in anticoagulation therapy: the role of selective inhibitors of factor Xa and thrombin in thromboprophylaxis after major orthopedic surgery. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2004, 30, s. 609-618.
25. **Chlumský, J. et al.:** Antikoagulační léčba. Praha, Grada Publishing, 2005.

Práce byla podpořena grantem VZ MZČR 64 165.



ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA

J. Chlumský a kolektiv

Kniha pojednává o antikoagulační léčbě: heparinem, nízkomolekulárním heparinem a warfarinem. V knize je obsažena farmakologie a farmakokinetika těchto preparátů a základy koagulační kaskády a koagulačního monitorování. Velký důraz je kladen na klinické indikace antikoagulační léčby se stručným klinickým popisem jednotlivých chorob, u kterých je léčba indikována, praktické vedení antikoagulační léčby a komplikace. Zmíněny jsou i lékové a potravinové interakce. Zaměřením se jedná o praktickou postgraduální učebnici. Autorský kolektiv je složen ze 6 pracovníků interní kliniky FN Motol Praha.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 80-247-9061-0, 224 stran, 265 Kč.

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

PŮVODNÍ PRÁCE

Epidemiologická studie hypotyreózy jako kardiovaskulárního rizika v populaci

Mayer O. Jr, Šimon J., Hrbková J., ¹Pikner R., ¹Topolčan O.
Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF UK, Plzeň
¹*Oddělení imunologické diagnostiky FN, Plzeň*

ABSTRAKT

Východisko. Prevalence hypotyreózy (HT) mezi jednotlivými populacemi výrazně kolísá. Cílem naší analýzy bylo stanovit prevalenci jednotlivých forem HT v české populaci a stanovit asociaci s konvenčními kardiovaskulárními rizikovými faktory.

Metody a výsledky. Celkem 1240 subjektů (629 mužů, 611 žen; průměrný věk 52,3 roků – náhodný populační vzorek) bylo analyzováno v deskriptivní studii. Použity byly následující limity tyroidálních parametrů: tyreostimulační hormon (TSH) 0,58–3,65 mU/l, volný tyroxin (fT4) 9–22 pmol/l a protilátky proti tyroidální peroxidáze (TPOAb) ≤14 IU/l. Celková prevalence hypotyreózy činila v souboru 6,8 % u mužů a 13,8 % u žen (p<0,0001); subklinická HT (vyšší TSH, ale normální fT4) byla nalezena u mužů a žen ve 3,0 % a 8,0 %, manifestní – neléčená (vyšší TSH, nízké fT4) u 3,2 % a 3,0 % a manifestní – léčená u 0,6 % a 2,8 %, resp. (p<0,001). U eutyroidních osob byla navíc zjištěna u 4,6 % mužů a 9,3 % žen pozitivita TPOAb (p<0,001). Adjustované relativní riziko HT bylo signifikantně vyšší u mužů s manifestní vaskulární chorobou (odds ratio 3,48 (1,56–7,74)), u žen ve věku ≥55 let (2,08 (1,29–3,36)), s hypertenzí (1,80 (1,03–3,13)), a dále u mužů i žen s pozitivitou TPOAb (5,81 (2,57–13,13) a 5,92 (3,38–10,36), resp.)

Závěry. HT byla nalezena v obecně české populaci vysoce prevalentní a přispívá signifikantně ke kardiovaskulárnímu riziku.

Klíčová slova: štítná žláza, dysfunkce, populace, epidemiologie, kardiovaskulární riziko.

ABSTRACT

Mayer O. Jr, Šimon J., Hrbková J. et al.: Epidemiological Study of Hypothyroidism as Cardiovascular Risk in Population

Background. Prevalence of hypothyroidism (HT) markedly differs among various populations. We aimed to establish the prevalence of HT in the Czech population and to assess its association with conventional cardiovascular risk factors.

Methods and Results. 1240 subjects (629 m, 611 f; mean age 52.3); a random, population-based sample were evaluated. Cut-off points for thyroid parameters were defined as follows: thyreostimulating hormone (TSH) 0.58–3.65 mU/l, free thyroxine (fT4) 9–22 pmol/l and thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) ≤14 IU/l. The overall prevalence of HT was 6.8 % in males and 13.8 % in females (p<0.0001); subclinical HT (high TSH, normal fT4) was found in 3.0 % and 8.0 %, overt-untreated (high TSH, low fT4) in 3.2 % and 3.0 % and overt-treated HT in 0.6 % and 2.8 % of males and females, respectively. Moreover, in euthyroid subjects, 4.6 % of males and 9.3 % of females showed positive TPO-Ab (p<0.0001). The adjusted relative risk of hypothyroidism was significantly increased in males with manifest vascular disease (odds ratio 3.48 (1.56–7.74)), in females aged ≥ 55 years (2.08 (1.29–3.36)) or hypertension (1.80 (1.03–3.13)), and moreover, in males and females with positive TPOAb (5.81 (2.57–13.13) and 5.92 (3.38–10.36), resp.)

Conclusions. Hypothyroidism was found in Czech population highly prevalent and it can contribute to the coronary risk, produced by conventional factors.

Key words: thyroid, dysfunction, population, epidemiology, cardiovascular risk.

Ma.

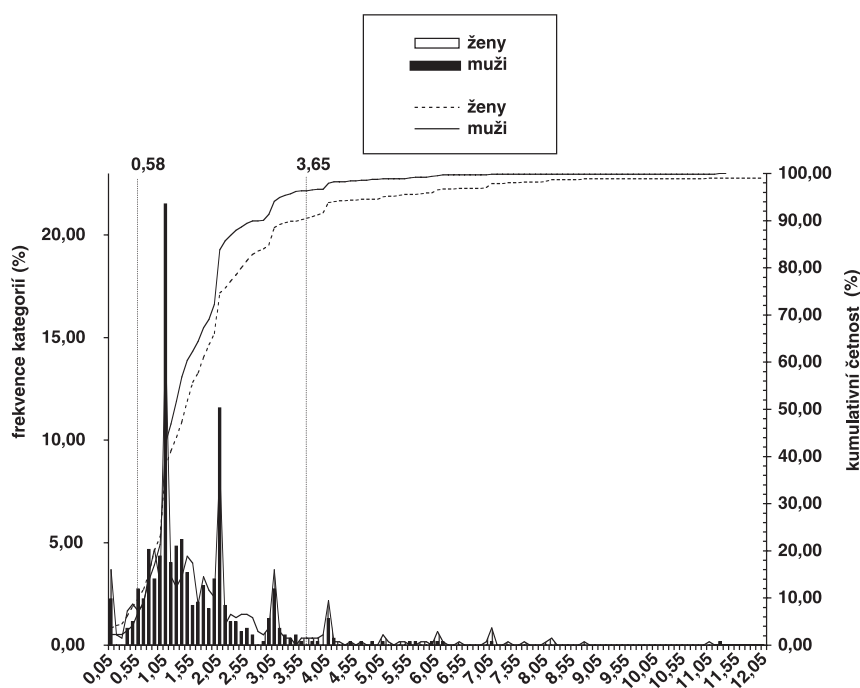
Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 459–464.

Dysfunkce štítné žlázy je nejčastější endokrinopatií. V poslední době přibývá dokladů o prospěšnosti skríninku tyroidálních onemocnění, a to alespoň u některých, obzvláště rizikových skupin populace. Zdůvodnění každého skríninku musí vycházet z tzv. úvahy „cost-benefit“, tedy zdali se investované prostředky nějakým způsobem vrátí v podobě snížení mortality, morbidit či zlepšení kvality života postižených jedinců či skupiny populace. Základní podmínkou každého uvažovaného skríninku je znát epidemiologickou situaci příslušné choroby v konkrétním regionu.

Existuje řada důkazů podporujících hypotézu, že hypotyreóza i hypertyreóza jsou potenciálními rizikovými faktory kardiovasku-

lárních chorob, a to jak u manifestní, tak i subklinické poruchy. V mnoha studiích byla prokázána asociace hypotyreózy s celou řadou jak konvenčních rizikových faktorů (zejména s celkovým a LDL cholesterolem), tak i s některými novějšími, jako jsou endoteliální dysfunkce, oxidabilita lipoproteinů, homocystein, C-reaktivní protein, lipoprotein Lp(a) či některé koagulační faktory (1–7). Z hemodynamických ukazatelů může hypotyreóza také ovlivňovat srdeční výdej, konzumaci kyslíku v myokardu i periferní vaskulární rezistenci, hemodynamiku ovlivňuje negativně i hypertyreóza (8–11).

Cílem naší studie bylo stanovit prevalenci jednotlivých forem



Graf 1. Distribuční křivka hodnot tyreostimulačního hormonu u mužů a žen v souboru obecné populace (vyznačena použitá rozmezí normálních hodnot)

dysfunkce štítné žlázy v obecné populaci a pokusit se identifikovat eventuální rizikové faktory.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Pro studii byl použit survey náhodného populačního vzorku obyvatel města Plzně a blízkého okolí ve věku 25–75 let, realizovanou v průběhu let 2000–2003 podle standardního protokolu, response k vyšetření neklesla pod 60 %. Anamnestická data zahrnovala kromě jiného osobní anamnézu vaskulárních a metabolických chorob, aktuální léčbu, údaje o kouření a příjmu alkoholu. Antropometrická vyšetření zahrnovala měření tělesné výšky s přesností na 0,5 cm a hmotnosti v lehkém oblečení s přesností na 0,1 kg, použita byla váha SECA 707 s připojeným měřidlem. Obvod v pase a přes boky byl měřen krejčovskou mírou s přesností na 1 cm. Krevní tlak byl měřen rtuťovým sphygmomanometrem s přesností na 2 mmHg, při obvodu paže širším 35 cm bylo použito široké manžety; pro hodnocení bylo použito průměru ze dvou měření. Anamnestický údaj aktuálního kuřáctví byl ověřen pomocí přístroje Smokerlyser EC 50 (Bedfont Scientific, Upchurch, U.K), přičemž jako hranice verifikující aktuální kouření byla použita hranice 10 částic CO v cm² vydechaného vzduchu.

Žilní krev byla odebrána z venepunkce po alespoň 12 hodinovém lačnění. Hladiny celkového cholesterolu, HDL, triglyceridů a glykémie byly stanoveny z čerstvé krve pomocí komerčně dostupných kitů (Unimate, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo) na analyzátoru ROCHE, LDL cholesterol byl vypočten pomocí Friedewaldovy rovnice (pro osoby s TG <5 mmol/l). Sérové hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH), volného tyroxinu (fT4), protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb), homocysteinu, folátu a vitamínu B12 byly stanoveny v sériích ze vzorků zamražených na teplotu -80 °C, pomocí FPIA kitů fy Abbott Diagnostics (Wiesbaden, Německo) na analyzátoru AxSYM. Intraindividuální variabilita těchto stanovení byla méně než 1,8 %. Opakovaným stanovením těchto vzorků byl rovněž testován vliv zamražení, zjištěno bylo, že skladování nezměnilo významně sledované parametry.

Pro určení normálních hodnot tyreoidálních parametrů jsme v naší předcházející studii použili metodiku podle recentních guidelines americké National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) (12). Pro určení normálních hodnot TSH bylo použito rozložení v rámci 90% konfidenčních limitů u souboru 120 zdravých, TPOAb negativních dobrovolníků mladších 30 let (60 mužů a 60 žen – dobrovolných dárců krve); podobně byly stanoveny normální hodnoty TPOAb u 120 mužů mladších 30 let, s negativní osobní či rodinnou anamnézou autoimunitního onemocnění, bez hmatné

strmy a s TSH v rozmezí 0,5–2 mIU/l. Rozmezí fT4 bylo převzato z těchto guidelines mandatorně. Použitá rozmezí normálních hodnot tyreoidálních parametrů tedy činila 0,58–3,65 mIU/l, fT4 9,0–23,0 pmol/l a TPOAb >14 IU/l. Manifestní dysfunkce štítné žlázy (hypo či hypertyreóza) byla definována jako současné zvýšení či snížení TSH a fT4 zároveň či léčba tyreoidálními hormony nebo tyreostatiky. Subklinická dysfunkce byla definována jako zvýšení či snížení TSH při hladině fT4 v rozmezí normálních hodnot. Základní kardiovaskulární rizikové faktory byly kategorizovány na základě nejnovějších společných guidelines ESC a dalších odborných společností (tzv. 3rd Joint Task Force) (13) – bližší viz příslušná sekce.

Statisticky byla data testována pomocí software STATA 6, kromě deskriptivní statistiky bylo použito Mann-Whitneyova U testu, Fisherova χ^2 testu a mnohočetné logistické regrese. Studie byla realizována podle principů Správné klinické praxe, protokol byl předložen lokální Etické komisi FN v Plzni, od všech vyšetřených osob byl získán písemný informovaný souhlas a data byla zpracována a jsou skladována v souladu se Zákonem na ochranu osobních údajů.

VÝSLEDKY

Ve studii bylo vyšetřeno celkem 1240 osob, 629 mužů a 611 žen, průměrného věku 52,3 let. Distribuční křivku hodnot TSH (percentuální četnost kategorií a jejich kumulativní distribuci) udává graf 1. Distribuce vykazuje gaussovský tvar s protažením směrem k vyšším hodnotám. Tabulka 1 udává prevalenci jednotlivých forem dysfunkce štítné žlázy (SŽ), celkově bylo 10,3 % probandů hypotyreózních, 7,9 % hypertyreózních a 81,8 % eufunkčních (definice viz metodika). Hypotyreóza byla signifikantně častější u žen, které při posouzení podle subkategorií poruchy vykazovaly rovněž vyšší prevalenci subklinické hypotyreózy a byly častěji léčeny tyreoidální substituční. Podobně byla u žen nalezena signifikantně vyšší prevalence hyperfunkce a u eufunkčních žen proporcionálně častější výskyt pozitivitu TPOAb.

Základní průřezová data celého souboru po rozdělení podle přítomnosti hypotyreózy a podle pohlaví udává tabulka 2. Hypotyreózní muži byli statisticky významně starší, měli větší obvod pasu a vyšší hladinu homocysteinu než eutyroidní. U hypotyreózních žen byl nalezen významně vyšší věk, systolický i diastolický krevní tlak a častější anti-diabetická léčba.

Tab. 1. Prevalence jednotlivých forem dysfunkce štítné žlázy u mužů a žen (n (%))

	Celý soubor	muži	ženy	p
eutyroidní	1012 (81,8 %)	547 (87,0 %)	468 (76,6 %)	–
TPOAb – negativní	926 (74,9 %)	518 (82,4 %)	411 (67,3 %)	<0,0001 ^b
TPOAb – pozitivní	86 (6,9 %)	29 (4,6 %)	57 (9,3 %)	~
hypothyroidní	127 (10,3 %)	43 (6,8 %)	84 (13,8 %)	<0,0001^a
subklinicky	68 (5,5 %)	19 (3,0 %)	49 (8,0 %)	<0,01 ^b
manifestně–neléčení	38 (3,1 %)	20 (3,2 %)	18 (3,0 %)	~
manifestně–léčení	21 (1,7 %)	4 (0,6 %)	17 (2,8 %)	~
hyperthyroidní	98 (7,9 %)	39 (6,2 %)	59 (9,6 %)	<0,01^a
subklinicky	90 (7,3 %)	39 (6,2 %)	51 (8,3 %)	0,06 ^b
manifestně–neléčení	3 (0,2 %)	0 (0 %)	3 (0,5 %)	~
manifestně–léčení	5 (0,4 %)	0 (0 %)	5 (0,8 %)	~

^a – pohlavní rozdíly v prevalenci hypo- či hyperthyreozy, ^b – pohlavní rozdíly v proporcí subkategorií (χ^2 test)
použité normální hodnoty parametrů štítné žlázy: tyreostimulační hormon 0,58–3,65 mU/L, volný tyroxin 9–22 pmol/L, aTPO <14 IU/L

Tab. 2. Základní parametry a profil konvenčních kardiovaskulárních rizikových faktorů souboru (průměr±SEM)

	celý soubor	Muži			p	celý soubor	ženy			p
		euthyroidní	hypothyroidní*				euthyroidní	hypothyroidní*		
věk (roků)	52,9±0,48	52,6±0,51	56,7±1,61	<0,03	51,7±0,45	50,7±0,52	55,3±1,04	<0,001		
body mass index (kg/m ²)	28,0±0,16	27,9±0,17	28,6±0,64	0,27	27,2±0,20	27,0±0,24	28,4±0,56	0,42		
obvod pasu (cm)	97,7±0,41	97,4±0,44	100,7±1,49	<0,003	85,8±0,51	85,3±0,58	89,7±1,40	0,22		
systolický krevní tlak (mmHg)	131,5±0,67	131,4±0,72	135,3±2,39	0,71	125,7±0,72	124,5±0,77	131,6±2,11	<0,02		
diastolický krevní tlak (mmHg)	84,6±0,38	84,4±0,40	86,3±1,69	0,16	79,9±0,38	79,2±0,42	83,4±1,09	<0,05		
tepová frekvence (pulz/min)	69,0±0,39	68,6±0,42	72,4±1,67	0,53	70,8±0,38	70,8±0,41	71,2±1,11	0,37		
antihypertenzní léčba (%)	27,1	27,4	23,3	0,36	22,6	21,4	29,8	0,09		
celkový cholesterol (mmol/l)	5,75±0,04	5,75±0,04	5,84±0,17	0,60	5,82±0,05	5,81±0,05	5,96±0,11	0,74		
HDL cholesterol (mmol/l)	1,31±0,02	1,32±0,02	1,32±0,06	0,30	1,64±0,02	1,65±0,02	1,62±0,05	0,70		
LDL cholesterol (mmol/l)	4,04±0,04	4,03±0,04	4,13±0,16	0,57	3,87±0,04	3,88±0,05	3,98±0,11	0,35		
triglyceridy (mmol/l)	1,86±0,04	1,86±0,05	1,96±0,16	0,30	1,47±0,03	1,44±0,04	1,72±0,04	0,08		
hypolipidická léčba (%)	12,4	11,9	18,6	0,20	11,6	10,6	16,7	0,11		
glykémie (mmol/l)	5,81±0,05	5,80±0,06	6,08±0,28	0,84	5,42±0,04	5,38±0,04	5,63±0,13	0,70		
antidiabetika (%)	2,5	2,4	4,7	0,36	1,4	0,4	7,1	<0,001		
celkový homocystein (μmol/l)	12,7±0,22	12,6±0,23	13,24±0,64	<0,03	11,2±0,15	11,2±0,17	11,4±0,42	0,78		
sérový folát (ng/ml)	5,86±0,12	5,96±0,14	4,97±0,29	0,35	5,80±0,13	5,89±0,15	5,34±0,35	0,11		
sérový B12 (pg/ml)	309,3±7,12	310,0±7,38	300,9±37,1	0,81	316,6±6,66	317,9±7,76	303,0±14,9	0,45		
tyreostimulační hormon (mU/l)	1,81±0,19	1,49±0,03	7,29±2,67	<0,001	2,23±0,19	1,58±0,08	7,2±1,27	<0,001		
volný tyroxin (pmol/l)	12,7±0,08	12,8±0,08	10,5±0,44	<0,001	12,6±0,10	12,6±0,08	11,6±0,30	<0,001		
protitlátky pro tyroidální peroxidázu (IU/l)	16,8±3,14	11,4±2,43	80,4±30,7	<0,001	59,3±7,10	32,7±5,25	214,5±35,4	<0,001		

Mann-Whitney U test či χ^2 test (pro kategorické proměnné), eutyroidní vs. hypothyroidní, *subklinická či manifestní (viz metoda)

Tabulka 3 udává prevalenci hypothyreózy a významnost asociace podle kategorizovaných rizikových faktorů (hypertyreózní osoby byly z této analýzy vyřazeny). U mužů byla signifikantně vyšší prevalence hypothyreózy a významná pozitivní asociace nalezena pouze u jedinců s anamnesticky udávaným manifestním vaskulárním

postižením. Po adjustaci na možné spolupodílející se faktory bylo zjištěno, že riziko přítomnosti hypothyreózy je asi 3,5x vyšší. U žen byla nalezena vyšší prevalence hypothyreózy u jedinců ve věku ≥ 55 let, obezitě (BMI ≥ 30 kg/m²), zvětšeném objemu pasu (≥ 88 cm), zvýšeném krevním tlaku ($\geq 140/90$ mmHg) a při hypertriglycerid-

Tab. 3. Prevalence hypothyreózy (subklinickou či manifestní), v podskupinách podle kategorizovaných rizikových faktorů (%) a její adjustované relativní riziko (odds ratio a 95% konf. intervaly) (mnohočetná logistická regrese) u mužů a žen

	faktor přítomen	Muži faktor nepřítomen	relativní riziko faktoru	faktor přítomen	ženy faktor nepřítomen	relativní riziko faktoru
věk ≥55 let	8,8	5,8	1,56 (0,83–2,96)	20,2	10,8**	2,08 (1,29–3,36)
aktuální kouření	8,7	6,8	1,46 (0,73–2,91)	12,6	15,9	0,82 (0,45–1,52)
nadváha nebo obezita ^a	9,6	6,5	1,24 (0,62–2,61)	21,5	13,0**	1,30 (0,74–2,30)
zvětšený obvod pasu ^b	9,4	6,3	1,35 (0,69–2,65)	19,8	12,1**	1,32 (0,77–2,27)
zvýšený krevní tlak ^c	7,7	7,1	0,98 (0,50–1,92)	23,2	13,2**	1,80 (1,03–3,13)
hypercholesterolemie ^d	6,3	4,6	1,56 (0,64–3,83)	16,6	10,9	1,96 (0,89–4,34)
hypertriglyceridemie ^e	7,9	7,0	1,20 (0,61–2,34)	22,8	13,5**	1,76 (0,97–3,21)
nízké HDL ^f	8,2	7,5	0,87 (0,3–2,29)	18,3	14,6	1,42 (0,77–2,63)
hyperglykémie ^g	6,3	7,4	0,57 (0,16–2,10)	24,1	14,9	0,80 (0,23–2,83)
hyperhomocysteinémie ^h	8,4	7,3	0,50 (0,17–1,46)	15,2	15,4	0,99 (0,39–2,48)
pozitivní TPOAb ⁱ	27,5	5,8***	5,81 (2,57–13,13)	42,0	9,4***	5,92 (3,38–10,36)
manifestní ateroskleróza postižení ^j	17,6	5,9***	3,48 (1,56–7,74)	16,0	15,2	0,86 (0,27–2,72)

** p<0,01; *** p<0,001 (χ² test)

^a – BMI ≥30 kg/m²; ^b – obvod pasu ≥102 cm u mužů či 88 cm u žen; ^c – systolický krevní tlak ≥5 mmol/140 mmHg nebo diastolický krevní tlak ≥90 mmHg; ^d – celkový cholesterol ≥5 mmol/l; ^e – triglyceridy ≥2 mmol/l; ^f – HDL <1,0 mmol/l u mužů a 1,2 mmol/l u žen; ^g – sérová glykémie >6,5 mmol/l; ^h – celkový homocystein ≥15 μmol/l; ⁱ – TPOAb >14 IU/l; ^j – prodělaný akutní koronární syndrom nebo koronární intervence; manifestní ICHS, ischemická choroba dolních končetin, prodělaná cerebrovaskulární příhoda či ateroskleróza jiné lokalizace;

^a – adjustováno na věk; ^b – adjustováno na věk a léčbu tyroxinem; ^c – adjustováno na věk, BMI, léčbu tyroxinem a antihypertenzivy; ^e – adjustováno na věk, léčbu tyroxinem a hypolipidemiky; ^h – adjustováno na věk, léčbu tyroxinem a antidiabetiky; ⁱ – adjustováno na věk, koncentraci folátů, B12, léčbu tyroxinem a fibráty; ^j – adjustováno na věk, léčbu tyroxinem a všechny výše uvedené kategorizované rizikové faktory

mii (≥2 mmol/l). Po adjustaci na možné spolupodílející se faktory bylo nalezeno, že pravděpodobnost hypothyreózy byla více než 2x vyšší u žen starších 54 let a asi o 80 % vyšší u žen se zvýšeným krevním tlakem. Pozitivita TPOAb byla nalezena u hypothyreózních subjektů statisticky významně častěji u mužů i žen a po adjustaci zvyšovala relativní riziko hypothyreózy cca 6x.

DISKUZE

V našem náhodném souboru subjektů z obecné populace jsme našli 10,3 % prevalenci hypothyreózy. Jak se dalo očekávat, celková prevalence hypothyreózy byla zhruba dvojnásobná u žen než u mužů (13,8 vs. 6,8 %), přičemž tento rozdíl lze přičíst zejména vyššímu výskytu subklinické formy hypothyreózy u žen (8 % vs. 3 %). Zanedbatelná však není ani prevalence manifestní hypothyreózy, která činila 3,8 % u mužů a 5,8 % u žen a která naopak vykazovala daleko menší pohlavní rozdíly.

Prevalence hypothyreózy, udávaná v literatuře, jeví výrazné distribuční rozdíly nejen dle věku a pohlaví, ale také výraznou geografickou závislost, zřejmě v důsledku rozdílného příjmu jodu. V publikovaných epidemiologických studiích se prevalence poruch funkce štítné žlázy v různých populacích pohybovala v širokém rozmezí, od 0,6–10,3 % se vzestupem na 7–26 % u osob starších 60 let (2, 14–18, 21). Subklinická hypothyreóza, definovaná jako hodnoty TSH >4 IU/l, ale ještě normální hladiny hormonů štítné žlázy, byla ve vyšetřené vzorku milánské populace zjištěna ve 4,7 % (3,4 % u mužů a 6,1 % u žen) (14). U žen starších 65 let narůstala v této studii až na 11,3 %. Ve studii Bindelse et al.: (2) byla prevalence subklinické hypothyreózy ve středním věku 1,9 % a 7,6 %, u mužů a žen, resp. tato prevalence narůstala u žen v nejvyšším stratu hladin cholesterolu (>8 mmol/l) až na 10,3 %, zatímco u mužů nebyla na hladinách cholesterolu závislá. V jiné, rovněž populačně zaměřené studii (16), byla naopak prevalence subklinické hypothyreózy pouze 1,1 %, rozdíl mezi hyper- a normocholesterolemickou

populací byl minimální (1,4 % oproti 0,8 %). Značné regionální rozdíly prokázaly i dvě prozatím největší epidemiologické studie. Studie NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) (17) z USA zahrnovala více než 16 000 subjektů, starších 12 let. Subklinická hypothyreóza (jako limit TSH zde byla použita hodnota 4,5 mU/L) byla nalezena u 4,3 % probandů (3,4 % mužů a 5,4 % žen), zatímco manifestní forma pouze u 0,3 % probandů. Prevalence hypothyreózy štítné žlázy rovněž výrazně stoupla s věkem; z cca 2 % ve věku 30–39 let na více než 6 % ve věku 60–69 let a více než 12 % ve věku 70–79 let. Podobně rozsáhlá studie Colorado (18) našla u více než 25 000 subjektů TSH vyšší než 5,1 u 9,5 % probandů, přičemž prevalence po 65 roce věku činila více než 10 % u mužů a 16 % u žen, a po 74 roce věku se dokonce zvýšila na 16 % u mužů a 21 % u žen. Prevalence hypothyreózy byla tedy ve studii Colorado zhruba dvojnásobná (a to i přes méně striktní kritéria) než ve studii NHANES III, přestože se by se teoreticky mělo jednat o srovnatelnou (severoamerickou) populaci. Podobné regionální diference můžeme najít i v evropské populaci. Dvě výše zmíněné populačně zaměřené studie (oblast Milána a Leidenu) (14, 15) našly subklinickou hypothyreózu u 1,9–3,4 % mužů a 6,1 až 7,6 % žen, zatímco jiná studie (oblast Vídně) (16) našla přes podobná kritéria a složení vzorku subklinickou hypothyreózu pouze u 1,1 % screenované populace. Z těchto studií tedy kromě jiného vyplývá, že nelze extrapolovat data jedné populace na druhou.

Poměrně rozsáhlá data o prevalenci hypothyreózy v české populaci nám dává podstudie projektu post-MONICA z roku 2000 (19). Prevalence subklinické hypothyreózy (TSH >4,2 mU/L) v náhodném populačním vzorku 9 okresů při průměrném věku 45 let činila 2,2 % u mužů a 5,6 % u žen, zatímco manifestní hypothyreóza (fT <12 pmol/l) 0,4 % a 1,8 %. Námí zjištěná data tedy ukazují, že plzeňská populace vykazuje sice zhruba stejnou prevalenci subklinické hypothyreózy jako populace celé České republiky, ale daleko vyšší prevalenci manifestní hypothyreózy (léčené i neléčené). Na druhé straně naše recentní data korespondují s předcházející epidemiologickou studií na identické populaci (studie PILS II), kde byla

prevalence TSH >4,5 mIU/l u mužů 4,9 % a u žen 14,7 % (tj. subklinická i manifestní hypothyreóza) (20). Při srovnání našich dat s epidemiologickými studiemi v jiných zemích lze konstatovat, že prevalence hypofunkce štítné žlázy je v české populaci (a v západoevropské zvláště) poměrně vysoká a potenciálně může představovat závažný zdravotnický problém.

Jedním z cílů naší studie bylo identifikovat rizikové skupiny pro přítomnost hypothyreózy. Významně zvýšené riziko hypothyreózy (více než 2x) jsme v souladu s dalšími studiemi našli pro ženy starší 54 let a dále u žen s krevním tlakem >140/90 mmHg. Významně vyšší prevalence hypothyreózy byla nalezena rovněž u žen s hypercholesterolemií a hypertriglyceridemií. Přestože prediktivní hodnota asociace u těchto faktorů v naší studii klesá po adjustaci na možné spolupodílející se faktory, pohybuje se pro oba tyto faktory těsně pod hranici statistické významnosti ($p=0,06$). U mužů se jako významný prediktivní faktor ukázala být pouze přítomnost manifestního vaskulárního postižení, které zvyšovalo riziko přítomnosti subklinické či manifestní hypothyreózy asi 3,5x. Vztah mezi hypothyreózou a krevním tlakem je poměrně dobře prokázán, u hypothyreózních pacientů byl jako systémový hemodynamický účinek pozorován kromě jiného i vzestup periferní vaskulární resistance o více než 50 % (9), jehož klinickým projevem je vzestupem diastolického tlaku. Rovněž hyperlipidémie patří klasicky do klinického obrazu hypothyreózy. Z epidemiologických dat bylo stanoveno, že vzestup TSH o 1 mU/L je spojen se zvýšením celkového cholesterolu o 0,09 mmol/l u mužů a 0,16 mmol/l u žen (15). Je zajímavé, že vztah mezi hypothyreózou a těmito rizikovými faktory byl nalezen pouze u žen, podobný poznatek byl získán i v naší předcházející studii u kardiaků (český vzorek studie EuroAspire II). Ženy zřejmě, kromě výrazně vyšší prevalence, vykazují také vyšší afinitu k metabolickým či vaskulárním účinkům hypothyreózy. Naopak přítomnost manifestního vaskulárního postižení se ukázala být asociována s hypothyreózou pouze u mužů. To může být pravděpodobně dáno věkovým složením vzorku, neboť u mužů se vaskulární choroba klinicky manifestuje v průměru o 10 let dříve než u žen. Na druhé straně prevalence hypothyreózy v souboru žen s klinicky manifestovanou ischemickou chorobou srdeční v české části studie EuroAspire II činila asi 24 % při věkovém průměru asi 62 let, což při srovnání s touto studií dávalo zhruba o 60–80 % vyšší relativní riziko. Podobně, recentní case-control studie Hakové a kolektivu prokázala u žen se subklinickou hypothyreózou více než dvojnásobné riziko ischemické choroby srdeční a více než trojnásobné za spolupřítomnosti pozitivivity TPOAb (21).

V naší studii jsme našli rovněž poměrně rozsáhlé zastoupení osob s naopak sníženými hladinami TSH. Celkem 6,2 % mužů a 8,3 % žen mělo hladiny TSH nižší než 0,58 mIU/l, ale ještě normální hladinou fT4, či-li stav označitelný jako subklinická hypertyreóza. Ve studii Parleho vykazovaly osoby s TSH nižším než 0,5 mIU/l zhruba dvojnásobné riziko úmrtí z kardiovaskulární příčiny než zbytek sledované kohorty (22). Přestože je z klinického hlediska patrně sporné činit diagnózu hypertyreózy na základě jednoho měření a prozatím nemáme k dispozici žádný důkaz o prospěšnosti léčby tyreostatiky u subklinické hypertyreózy, měly by se tyto osoby přinejmenším dlouhodobě sledovat.

O hranici normálních hodnot tyroidálních parametrů není jednoznačný konsenzus. Jak vyplývá z výše citovaných publikací, za obvyklou horní hranici TSH se považuje rozmezí 4–5,2 mIU/l. Existují však práce doporučující snížení horního limitu na hodnotu 3,5 mIU/l. Z analýzy Wickhamské kohortové studie vyplynulo, že osoby s TSH přes 2,5 mají signifikantně vyšší riziko vzniku manifestní hypothyreózy než osoby s TSH 0,5–2,5 (23). V práci Lekakise a kolegů bylo zjištěno, že osoby s TSH mezi 2,0 a 4,0 mIU/l (tzv. vyšším-normálním TSH) vykazovaly významně vyšší stupeň endotelální dysfunkce (měřeno metodou flow-mediated vasodilation) než osoby s TSH 0,5–2,0 (7). Podobně byly již

u osob s vyšším – normálním cholesterolem nalezeny vyšší hodnoty LDL cholesterolu (2).

Námi použita horní hranice normálních nebyla převzata mandatorně, ale byla stanovena na základě metodiky NACB, která doporučuje zejména zohlednit použitou laboratorní metodiku. Na základě naší předcházející studie normálních hodnot tyroidálních parametrů odpovídá horní hranice TSH 3,65 mIU/l (použitá v této studii) při stanovení metodou FPIA (Abbott) hodnotě 4,57 mIU/l při stanovení téhož parametru metodou IRMA (radioimmunoassay fy Immunotech), která je nejobvyklejší metodou rutinního stanovení.

Hodnota TPOAb byla sice rovněž stanovena na základě metodiky NACB, ovšem oproti obvykle používaným hranicím (60 až 100 IU/l) pozitivita je výrazně nižší. Použití této nižší hodnoty do určité míry podporuje fakt, že muži i ženy, kteří v naší studii tuto hranici přesahovali, vykazovali cca 6x vyšší relativní riziko přítomnosti hypothyreózy. K přijetí nižší hranice pozitivity TPOAb dosud však chybí důkaz získaný prospektivní studií.

Lze tedy shrnout, že prevalence dysfunkce štítné žlázy je v plzeňské a potažmo i v české populaci poměrně vysoká. Cílovou skupinou skríninku v obecné populaci se jeví být ženy starší 55 let a pacientky s vysokým krevním tlakem a zřejmě i hyperlipidemií, a dále pak muži s manifestní vaskulární chorobou.

Zkratky

fT4	– volný tyroxin
HDL	– high density lipoprotein
HT	– hypothyreóza
LDL	– low density lipoprotein
Lp (a)	– lipoprotein (a)
NACB	– National Academy of Clinical Biochemistry
TPOAb	– protilátky proti tyroidální peroxidáze
TSH	– tyreostimulační hormon

LITERATURA

1. Michalopoulou, G., Alevizaki, M., Piperinos, G. et al.: High serum cholesterol levels in persons with 'high normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.*, 1998, 138, s. 141–145.
2. Bindels, A. J., Westendorp, R. G., Frolich, M. et al.: The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin. Endocrinol.*, 1999, 50, s. 217–220.
3. Christ-Crain, M., Meier, C., Guglielmetti, M. et al.: Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*, 2003, 166, s. 379–386.
4. Morris, M. S., Bostom, A. G., Jacques, P. F. et al.: Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*, 2001, 155, s. 195–200.
5. Diekmann, T., Demacker, P. N., Kastelein, J. J. et al.: Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, s. 1752–1755.
6. Kung, A. W., Pang, R. W., Janus, E. D.: Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.*, 1995, 43, 445–449.
7. Lekakis, J., Papamichael, C., Alevizaki, M. et al.: Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid*, 1997, 7, s. 411–414.
8. Forfar, J. C., Wathen, C. G., Todd, W. T. et al.: Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *QJ Med.*, 1985, 57, s. 857–865.
9. Foldes, J., Istvanfy, M., Halmagyi, M. et al.: Hypothyroidism and the heart. Examination of left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Acta Med. Hung.*, 1987, 44, s. 337–347.

10. **Arem, R., Rokey, R., Kiefe, C. et al.:** Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: Effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid*, 1996, 6, s. 397-402.
11. **Biondi, B., Fazio, S., Carella, C. et al.:** Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with with levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 77, s. 334-338.
12. **Baloch, Z., Carayon, P., Conte-Devolx, B. et al.:** Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 2003, 13, s. 3-126.
13. **De Backer, G., Ambrosioni, E., Borch-Johnsen, K. et al.:** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, s. 1601-1610.
14. **Rivolta, G., Cerutti, R., Colombo, R. et al.:** Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J. Endocrinol. Invest.*, 1999, 22, s. 693-697.
15. **Parle, J. V., Franklyn, J. A., Cross, K. W.:** Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentration in the elderly in the United Kingdom. *Clin. Endocrinol.*, 1991, 34, s. 77-83.
16. **Pirich, C., Müllner, M., Sinziger, H.:** Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J. Clin. Epidemiol.*, 2000, 53, s. 623-629.
17. **Hollowell, J., Staehling, N. W., Flanders, W. D. et al.:** Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III.) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, s. 489-499.
18. **Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G. et al.:** The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, s. 526-534.
19. **Cífková, R., Zamrazil, V., Škodová, Z. et al.:** Tyreopatie a dyslipidemie u reprezentativního vzorku české populace. *DMEV*, 2004, 7 (Suppl. 3), s. 13.
20. **Hrbková, J., Mayer, O. Jr., Šimon, J. et al.:** Epidemiologická studie subklinických forem dysfunkce štítné žlázy v plzeňské populaci. *DMEV*, 2002, 5 (Suppl. 3), s. 16.
21. **Hak, A. E., Pols, H. A. P., Visser, T. J. et al.:** Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women. The Rotterdam study. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, s. 270-278.
22. **Parle, J. V., Maisonneuve, P., Sheppard, M. C.:** Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*, 2001, 358, s. 861-865.
23. **Tunbridge, W. M. G., Evered, D. C., Hall, R. et al.:** The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin. Endocrinol.*, 1977, 7, s. 481-493.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ 7534-3.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Mayer O. Jr., Šimon J., Hrbková J., Pikner R., Topolčan O. „Epidemiologická studie hypotyreózy jako kardiovaskulárního rizika v populaci“

Autor úvodem pozitivně vyzdvihuje skrínink tyreoidálních onemocnění u rizikových skupin obyvatel, který vychází jednak z přínosu záchrany či zlepšení kvality života, ale i z finančního zdůvodnění. Včasná diagnostika tyreoidální dysfunkce ještě před výskytem klinických projevů v době, kdy je léčitelná a nepůsobí komplikace celkového zdravotního stavu, je cílem skríninku. Mnoho publikací podporuje myšlenku provádět tyreoidální skrínink (1, 2, 3), ale chybí jednotnost výběru cílových skupin a dále stanovení norem sledovaných ukazatelů.

Na náhodném vzorku plzeňské populace 1240 subjektů ve věku 25–75 let autor analyzuje výskyt tyreopatií a epidemiologicky zpracovává dysfunkce štítné žlázy s ohledem na rizika kardiovaskulárního aparátu. Zastoupení mužů a žen stejným poměrem 1:1 je dostatečný reprezentativní soubor k zhodnocení oblasti. Věkové rozložení je poměrně široké, zasluhovalo by rozdělení na užší věkové kategorie u obou pohlaví.

Průkaz manifestní i subklinické hypotyreózy ve vyšetřovaném souboru byl nalezen u 10,3 % probandů. Byl 2x vyšší (díky i častějšímu výskytu subklinické hypotyreózy) u žen než u mužů a stoupá ve vyšších věkových kategoriích. Stejný průkaz u nás byl publikován (4).

Ve výčtu publikovaných epidemiologických studiích se prevalence dysfunkcí štítné žlázy pohybovala v širokém pásmu a vzájemně jevíla velkou geografickou diferenciací. Jak správně autor uvádí, data nelze vzájemně srovnávat. Zásobením jodem, genetická výbava jedince, věk, hormonální stav, vlivy zevního prostředí a imunologická výbava jedince jsou příčiny funkčních tyreoidálních poruch a jsou závislé na geografické poloze země. Naše země svoji vnitrozemskou polohou jeví určitá specifika než přímořské státy.

Cílem práce bylo stanovit prevalenci jednotlivých forem dysfunkce štítné žlázy a pokusit se identifikovat eventuální rizikové skupiny. V uvedené studii se udává 2x zvýšené riziko hypotyreózy pro ženy starší 54 let, s vyšším krevním tlakem nad 140/90, u mužů se jako významný prediktivní faktor ukázalo být manifestní vaskulární postižení.

Starší populace je nejpočetnější rizikovou skupinou, které by se měl tyreoidální skrínink týkat, hypotyreóza je diagnostikována u 10–15 % žen nad 65 let, u mužů méně.

Názory, od kdy doporučit skrínink žen se různí. Některé odborné společnosti v USA doporučují již od 35 let, jiné od 40; 50; 55; 60 či 65 let. Nejdůležitější skupinou, kde dále doporučují provádět skrínink, jsou těhotné ženy a ty, které plánují graviditu.

MUDr. Marcela Dvořáková
Endokrinologický ústav
116 94 Praha 1, Národní třída 8
fax: 224 905 325, e-mail: mdvorakova@endo.cz

Další rizikovou skupinou s možným výskytem tyreoidálních poruch bez ohledu na pohlaví a věk jsou osoby vyšetřovány a sledovány pro jiná onemocnění – diabetes mellitus I. typu, LADA, polyglandulární autoimunní syndrom, systémová autoimunitní onemocnění, perniciozní anémie a další autoimunitní hematologické choroby, sprue, vitiligo, myastenia gravis, Sjögrenův syndrom a blízcí příbuzní osob s tyreoidálními autoimunitními chorobami. Kromě těchto onemocnění by pozornosti mělo být věnováno i osobám po ozáření hlavy, krku, hrudníku, nálezem perikardiálního výpotku, bradykardie, fibrilace, nejasné anémie, deprese, před zahájením léčby pro poruchy lipidového metabolismu, před zahájením léčby amiodaronem, cytokyiny (zvl. interferonem), imunomodulancii, lithiem a v průběhu léčby, dále s laboratorními nálezy hypercholesterolemie, zvýšenou hladinou kraetinkinázy, hyponatrémie.

Stanovení norem sledovaných ukazatelů tyreoidální funkce – TSH je častým diskutovaným tématem. Hladina TSH kolísá během 24 hodin minimálně, závislost na věku a pohlaví není.

Z uvedených publikací je horní hranice TSH mezi 3,5–5,2 mIU/l. Populace pro vypracování norem představuje dosti pečlivý výběr věkových skupin včetně starších mužů a žen, klinické vyšetření, sonografické vyšetření včetně stanovení protilátek. Stoupá počet publikací požadujících snížení horní hranice na 3,5 mIU/l. Stathatos et al. (5), Spencer (6) předvídají normu TSH 0,4 – 2,5 mIU/l.

Naskýtají se otázky: Léčit subklinickou hypotyreózu? Zkušenosti s léčbou u starší populace nejsou jednotné. U těch pacientů, kde dominují obtíže psychické, únava, ztráta energie je u 1/3 léčených pacientů popisován profit z léčby.

Hypotyreóza je kardiovaskulárním rizikem. Kromě uváděných změn popisovaných autorem ve studii byl prokázán příznivý vliv substituce tyreoidálních hormonů u osob se subklinickou hypofunkcí štítné žlázy na lipidový profil a zmenšení tloušťky intimy v a. carotis interna úměrně změně TSH a lipidům (7). Existují doklady o pozitivní korelaci zvýšených hodnot TSH a hladin homocysteinu (8).

Včasný záchyt tyreoidálních poruch zavedením skřínku u rizikových skupin populace je velmi důležitý a nezbytný, neboť s prodlužujícím se věkem naší populace se dá očekávat větší výskyt onemocnění zhoršujících kvalitu života a větší náklady na zdravotní péči.

Práce je přínosná, podporuje návrhy České endokrinologické společnosti k zavedení skřínku funkčních tyreoidálních onemocnění v naší republice u dalších rizikových skupin obyvatelstva kromě již zavedeného a úspěšně prováděného novorozeneckého skřínku kongenitální hypotyreózy.

S tím souvisí celá řada následných opatření, stanovení algoritmu jednotlivých vyšetření a v jakých intervalech, interdisciplinární spolupráce odborníků v péči o pacienty s cílem zlepšení jejich zdravotního stavu.

LITERATURA

1. **Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G. et al.:** The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch. Intern. Med., 2000, 160, S. 526-534.
2. **Kanaya, A. M., Harris, F., Volpato, S. et al.:** Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. Arch. Intern. Med., 2002, 162 s. 773-779.
3. **Límanová, Z., Zamrazil, V.:** Má být zaveden screening funkčních tyreoidálních onemocnění u dospělých v České republice? DMEV, 2004, 7, s. 124-129.
4. **Stárka L.:** Preklinická hypotyreóza. Revue Endokrinologie, 1997, 2, s. 7-9.
5. **Stathatos, N., Wartofsky, L.:** Managing subclinical thyroid disease in women: the importance of identification and treatment. Womens Health Primary Care, 2002, 5, s. 239-246.
6. **Spencer, C. A.:** Thyroid testing for the new millenium. Thyroid, 2003, 13, s. 2-126.
7. **Monzani, F., Caraccio, N., Dardano, A. et al.:** Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double blind placebo - controlled study European Thyroid Association Meeting, Edinburg International Conference Centre, Scotland, 2003, ETA 2003, Abstracts, 120, P25.
8. **Lien, E. A., Nedrebo, B. G., Varhaug, J. E. et al.:** Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism. J. clin. endocrinol. Metab., 2000, 85, s. 1049-1053.

Západonilský virus

Západonilský virus, moskyty přenášený flavivirus, byl poprvé izolován v Ugandě v roce 1937. V roce 1999 byl překvapivě prokázán v New Yorku. Ve Spojených státech amerických byl vytvořen elektronický varovný systém ArboNet, který mapuje šíření infekce Západonilských virem u lidí a zvířat v USA. Do října 2004 byla hlášena virová infekce u 58 druhů moskytů, u 284 ptačích druhů a 6690 případů neuroinvasivního onemocnění u lidí (meningitid, encefalitid či akutní chabé obrny). Výsledky sérologických sledování ukazují, že symptomy se objeví u 20 % infikovaných a neuroinvasivní podoby nemoci se vyskytují u 1 osoby ze 140 infikovaných. Riziko neuroinvasivní

formy nemoci vzrůstá s věkem a bývá významně vyšší u příjemců orgánových transplantátů. ArboNet registroval 629 případů úmrtí a konstatoval, že mnoho osob, které přežilo neuroinvasivní formu, trpí dlouhodobým fyzickým postižením. Naprostá většina onemocnění pochází od moskytů, byly ale popsány i případy přenosu prostřednictvím transplantátů, krevních transfuzí anebo transplacentárně. Probíhá výzkum týkající se problematiky kongenitální infekce zmíněným virem.

I když plná třetina případů neuroinvasivních forem hlášených v roce 2004 pochází z Arizony a Kalifornie, bylo riziko infekce disperzně rozloženo po celém území USA.

Riziko neuroinvasivní nemoci je poměrně nízké a oblasti s vyšší incidencí se mění. Je zajíma-

vé, že šíření nemoci směrem do Karibské oblasti a do Latinské Ameriky je velmi slabé, což je překvapující, uvážíme-li vhodné klimatické podmínky pro tuto chorobu v tamním prostředí.

Je obtížné předvídat budoucí způsob přenosu. Moskyti zůstávají hlavním rezervoárem tohoto viru a v USA proto probíhají programy s cílem omezení výskytu moskytů. Probíhají rovněž preventivní zdravotní programy.

Literatura:

Petersen, L. R., Gates, E.: Westward Ho? – The Spread of West Nile Virus. N. Engl. J. Med., 2004, 351, s. 2257-2259.

O. Louthan

PŮVODNÍ PRÁCE

Diagnostické aspekty familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie

¹Stibůrková B., ^{1,2}Šebesta I., ^{1,3}Kmoch S.

¹Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK, Praha

²Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha

³Centrum aplikované genomiky, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakteristické hyperurikémií, dnou a progresivním renálním selháním. Autoři předkládají popis onemocnění a přehled klinických a biochemických příznaků u pacientů s familiární juvenilní hyperurikemickou nefropatií v české populaci.

Metody a výsledky. Na základě rodinné anamnézy byly vytvořeny rodokmeny 3 českých rodin s familiární juvenilní hyperurikemickou nefropatií. Celkem u 57 jedinců byl odebrán biologický materiál pro biochemická vyšetření a izolaci genomové DNA (krev, moč). Byly vyšetřeny koncentrace kyseliny močové a kreatininu v séru a moči a určeny hodnoty exkreční frakce kyseliny močové a Kaufmanova indexu. Na základě vyšetření purinového metabolismu byla potvrzena či nově určena diagnóza familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie celkem u 19 pacientů, 1 pacientka byla diagnostikována na podkladě vazebné analýzy.

Závěry. Familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie je onemocnění sdílicí nespecifické klinické a biochemické nálezy se skupinou familiárních renálních onemocnění. Diagnostika onemocnění je ztížena heterogenitou familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie a omezenou možností molekulárně genetické diagnostiky. Nezbytné je určení detailní rodinné historie, biochemické vyšetření a podrobné vyšetření purinového metabolismu v rodinách s nálezem hyperurikémie a/nebo dny (především u dítěte či mladé ženy) a/nebo familiárního renálního onemocnění.

Klíčová slova: familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie, hyperurikémie, dna, renální selhání, exkreční frakce kyseliny močové, uromodulin.

ABSTRACT

Stibůrková B., Šebesta I., Kmoch S.: Diagnostic Aspects of Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy

Background. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy (FJHN) is a genetic disorder with the autosomal dominant mode of heritability; characterized with hyperuricemia, gout and progressive renal disease. Characterization of the disease together with clinical and biochemical findings in patients of Czech population is described.

Methods and Results. The bloodlines of three Czech families with FJHN were set up on the basis of their family history. The specimens of blood and urine were taken from 57 family members for biochemical investigations and isolations of genomic DNA. Blood and urinary concentrations of the uric acid and creatinine together with values of excretion fraction of uric acid and Kaufman's index were determined. Based on these results diagnosis of FJHN was established or confirmed in 19 patients. One additional patient was diagnosed on the results of linkage analysis.

Conclusions. FJHN is a disorder sharing non-specific clinical and biochemical signs with the group of familial renal disorders. The effective diagnosis is difficult due to the heterogeneity of the disorder and limited availability of molecular genetic analysis. Detailed purine metabolic investigation together with precise family history is thus necessary and very important in family members with hyperuricemia and/or gout (particularly in childhood or young women) as well as in patients with familial renal disease.

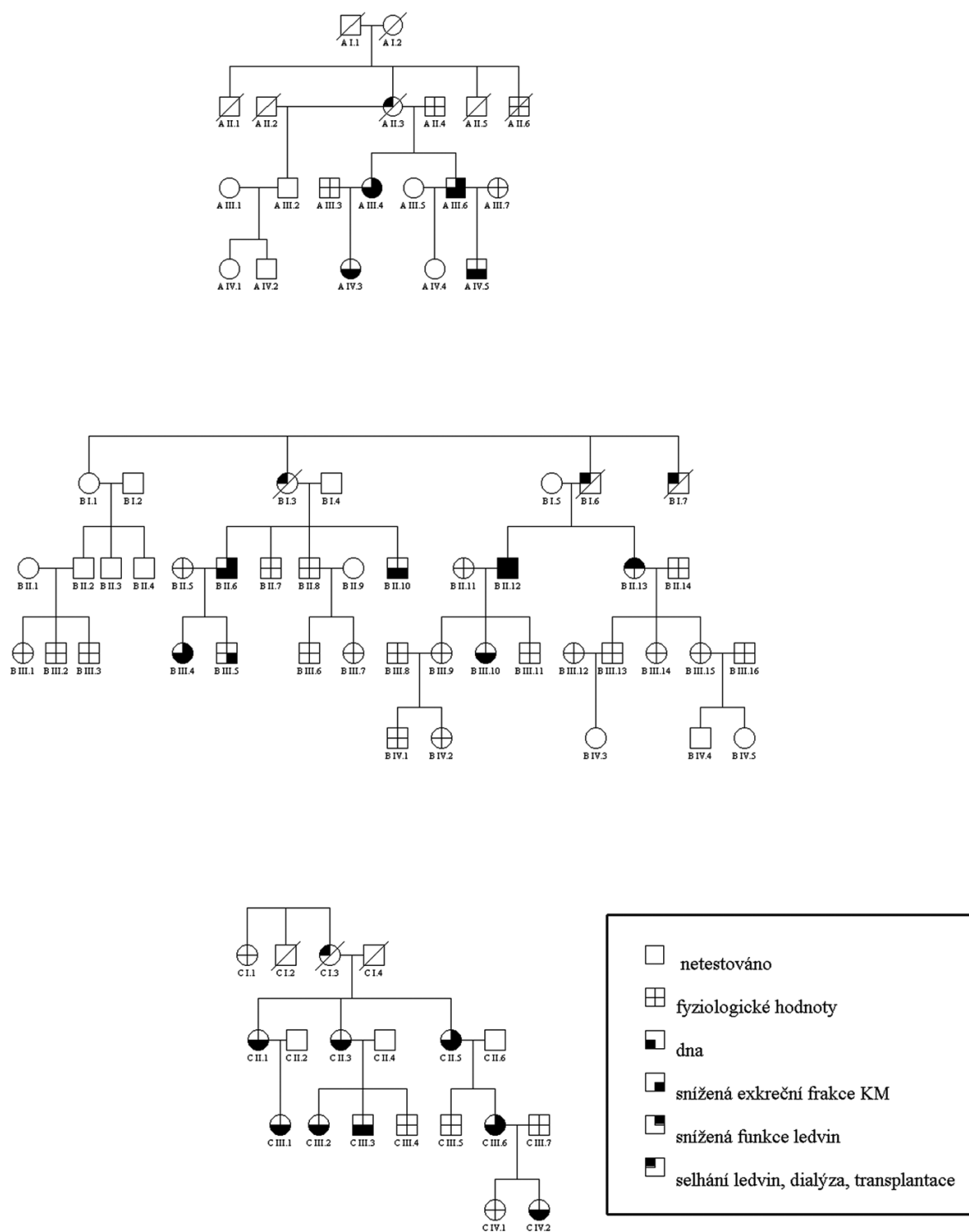
Key words: familial juvenile hyperuricemic nephropathy, hyperuricemia, gout, renal failure, excretion fraction of uric acid, uromodulin. *St.*

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 466–471

Hyperurikémie, zvýšená koncentrace kyseliny močové v séru >340 μmol/l u žen a >420 μmol/l u mužů, je poměrně častým biochemickým nálezem. Populační studie uvádí prevalenci hyperurikémie u mužů mezi 24–29 %, u žen podstatně nižší – 2,6–20 %. Studie se shodují na vysokém podílu hyperurikemických mužů, avšak počet žen s nadlimitní hodnotou kyseliny močové v séru je opakovaně nalézán výrazně nižší v evropské populaci – 2,6 až 4 % (1–5). Přestože většina pacientů s hyperurikémií nemá, alespoň zpočátku, klinické obtíže, je hyperurikémie dlouhodobě spojena s kardiovaskulárními a renálními onemocněními.

Přes vysokou prevalenci hyperurikémie je poměrně neobvyklý familiární výskyt hyperurikémie, zejména u mladých žen a dětí, spojený s onemocněním ledvin. Jednou z možných příčin je familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie (FJHN, OMIM 162000). FJHN je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakteristické časným nástupem hyperurikémie, progresivním renálním selháním a častým výskytem dnové artritidy. Od prvního popisu onemocnění, v roce 1960, bylo definováno okolo stovky FJHN rodin v rozdílných etnických skupinách.

FJHN je zvláštní nosologickou jednotkou tzv. předčasně dny



Obr. 1. Rodokmeny 3 českých rodin s FJHN

s progresivním postižením ledvin (nespecifická intersticiální nefropatie), časným nástupem klinických projevů a rovnoměrným výskytem u mužů a žen. Biochemickým markerem je hyperurikémie pravděpodobně zapříčiněná redukovanou exkrecí kyseliny močové. Přes poměrně časté výjimky, způsobené heterogenitou onemocnění, se postižení urátové exkrece projevuje již před pubertou, nástup hyperurikémie a dny začíná po adolescenci. Pacienti jsou postiženi nekomplikovanou dnou, která na rozdíl od klasické dny rychle progreduje k onemocnění ledvin. Výskyt dny nemusí být konstantní. Progredující postižení ledvin se objevuje mezi 20–40 rokem věku. Ultrazvukové studie ukázaly u většiny pacientů s FJHN zmen-

šenou velikost ledvin, parenchymatickou atrofii a abnormální echogenitu (9–11). Histologická vyšetření prokázala nespecifickou tubulointersticiální nefropatii, výjimečně se vyskytující depozici urátů a apoptózu epiteliálních buněk proximálních tubulů.

K léčbě hyperurikémie u pacientů s FJHN se užívá urikosurických látek nebo inhibitorů xanthin oxidázy, a to zejména allopurinolu (4-hydroxypyrazol [3,4-d] pyrimidin), který jako analog hypoxanthinu snižuje koncentraci kyseliny močové v krvi i moči. Léčba allopurinolem oddaluje postižení kloubů i rozvoj lithiázy a urátové nefropatie, efekt závisí na stavu renálních funkcí v době zahájení terapie allopurinolem.

Tab. 1. Popis klinických příznaků u pacientů s FJHN

Pacient	ročník	klinické příznaky/nástup			biochemické nálezy v séru, min. a max. hodnoty					
		hyperurikémie	dna	postižení ledvin	kyselina močová, $\mu\text{mol/l}$	allopurinol	allopurinol	allopurinol	EF _{KM} , %	
A III.4	1953	-	+ /18	+ /19	-	302	-	202	-	2,6
A III.6	1950	-	+ /20	+ /20, transplantace 2004	-	262-429	-	134-277	-	3,9-14,8
A IV.3	1983	+ /8	-	-	-	323-366	-	126-137	-	2,1-8,9
A IV.5	1980	+ /12	-	-	400-584	307-482	87-120	104-196	3,7-4,5	0,5-9,9
B II.6*	1952	-	+ /24	+ /35	382-694	-	200-275	-	2,3-28,3	-
B II.10	1966	-	+ /18	-	555	-	115	-	3,1	-
B II.12	1950	-	+ /23	+ /23, transplantace 1978, 1991	459	384	125	130	2,2	3,3
B II.13	1952	-	-	+ /40, transplantace 1994	380	-	107	-	6,8	-
B III.4*	1974	-	+ /17	+ /21	-	367-564	-	153-172	-	2,1-4,3
B III.5*	1977	-	-	+ /18	487-573	311-533	106	110-116	2,9	0,6
B III.10	1978	+ /10	-	-	406	352	123	128	6,3	3,4
B III.14	1976	+ /28	-	-	303-408	343	76-109	122	5,0-12,3	6,4
C II.1	1949	-	+ /15	-	336-405	-	118-119	-	3,4-4,9	-
C II.3	1947	-	+ /15	-	336-374	-	118-184	-	3,4-6,8	-
C II.5	1946	-	+ /16	+ /50	118-374	218-773	125-205	79-213	0,6-6,8	1,9-5,9
C III.1	1981	+ /17	-	-	358-489	-	87-111	-	1,4-3,1	-
C III.2	1978	+ /20	-	-	548-564	-	92-116	-	2,5-3,4	-
C III.3	1979	+ /19	-	-	584-672	-	114-129	-	1,1-3,4	-
C III.6	1967	-	+ /18	+ /30	309-398	-	105-112	-	2,7-3,2	-
C IV.2	1992	+ /5	-	-	277-525	-	61-69	-	3,5-7,2	-

*popis klinických projevů (37)

Problematika diagnostiky FJHN spočívá v několika aspektech. Projevy FJHN mohou být vzhledem k širokému spektru fenotypických projevů přičteny neobvyklé formě klasické dna nebo k projevům skupiny renálních chorob, mezi které patří familiární juvenilní nefronóza typ 1 (2q13), polycystické ledviny typ 1 (16p13.3) a typ 2 (4q21-23). Nález hyperurikémie bez posouzení exkrece kyseliny močové může být v praxi nefrologem interpretován jako sekundární při jiném onemocnění ledvin a tento defekt pak může být nesprávně diagnostikován jako familiární nefritida. Pacienti s FJHN nemají příznaky dědičného onemocnění ledvin, kde hyperurikémie může předcházet selhání ledvin, jako například cystické choroby ledvin nebo fokální tubulointerstiální nefropatie. Nespecifická interstiální nefropatie u těchto pacientů není výsledkem urátové depoziční nefropatie.

Diagnostiku FJHN založenou především na detailním vyšetření purinového metabolismu v současnosti nahrazuje, případně doplňuje molekulárně genetická diagnostika. Vazebné studie lokalizovaly gen pro FJHN, společně s genem pro medulární cystické ledviny typ 2 (MCKD2, OMIM 603860) do překrývajících se oblastí 16p11-13 a prokázaly genetickou heterogenitu onemocnění (16-21). FJHN a MCKD2 patří do skupiny dědičných renálních onemocnění se shodným typem dědičnosti a klinickými rysy, jako je polyurie, progresivní renální selhání, hyperurikémie a dna. Obě onemocnění jsou spojena s interstiální fibrózou. Výskyt kortikomedulárních cyst je obvyklý u MCKD2, jejich výskyt u FJHN je vzácnější. Variabilita výskytů a projevů primárních klinických rysů u MCKD2 a FJHN ztěžuje diagnostiku, zejména u mírnějších průběhů onemocnění. FJHN a MCKD2 byla považována za samostatná onemocnění s mutacemi v rozdílných genech. Recentní studie, které našly u části rodin s FJHN a MCKD2 příčinu v mutaci genu pro uromodulin, ukazují alelickou podstatu obou onemocnění (22-27). Uromodulin (Tamm-Horsfall protein), známý přes 50 let, je nejhojnějším proteinem v lidské moči (50-100 mg/den) s lokalizací

v tlusté vzestupné větvi Henleovy kličky. Hraje důležitou roli v ledviněm transportu solí a vody, urátovém metabolismu, formaci renálních kamenů a v imunitní ochraně renálního traktu (28). Přímý dopad mutací v genu pro uromodulin na rozvoj FJHN není objasněn.

Diagnostiku FJHN je možné stanovit na základě klinických a biochemických markerů, a/nebo na základě nálezu mutace v genu pro uromodulin, a/nebo u rodin s FJHN na základě vazebné analýzy (potvrzení genetické vazby v oblasti 16p11-13).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Během let 1993-1998 byly diagnostikovány 3 české rodiny s FJHN. Na základě výsledků pohovorů s členy jednotlivých rodin byly zkompletovány jednotlivé rodokmeny (obr. 1). Byly uskutečněny hromadné náběry, zjištěna rodinná anamnéza a odebrán biologický materiál (krev, moč). Celkem bylo vyšetřeno 57 jedinců.

Byla vyšetřena kyselina močová v séru a moči (KM, fotometricky, URIC ACID Iquicolor PLUS, firma Human) a stanoven kreatinin v moči a séru (KREATININ KIN STATIMTEST 100, firma Pliva-Lachema). Byla stanovena exkreční frakce kyseliny močové (EF_{KM}: podíl clearance kyseliny močové a clearance kreatininu vyjádřený v procentech) a Kaufmanův index, který charakterizuje vylučování KM (vztah mezi koncentrací KM a kreatininu v moči). Metodou vysokoučinné kapalinové chromatografie byly stanoveny metabolity purinů v moči (15). U většiny osob byla fotometricky vyšetřena koncentrace 3-OH butyrátu, laktátu a pyruvátu v moči a v supernatantu krevního deproteinátu.

U pacientů s hyperurikémií byly měřeny aktivity enzymů hypoxanthin-guaninfosforibozyl transferázy (HPRT) a fosforibozylpyrofosfát syntetázy (PRPPs) v erytrocytech (15). U vybraných probandů z každé rodiny bylo provedeno vyšetření karyotypu v transformovaných lymfocytech. Od 57 jedinců byla připravena genomová DNA z 5 ml nesrážlivé krve. Pro celogenomové genotypování bylo vybráno 45 informativních jedinců, konkrétní postup a výsledky publikovány (16).

VÝSLEDKY

Na základě fyziologických výsledků vyšetření aktivity HPRT a PRPPs byla u jednotlivých pacientů vyloučena hyperurikémie z důvodů nadprodukce kyseliny močové jako důsledku případného deficitu HPRT či superaktivity PRPPs. Vyšetření karyotypu bylo provedeno s normálním nálezem. Nebyla nalezena významná odchylka v exkreci 3-OH butyrátu, laktátu a pyruvátu u pacientů a normourikemických jedinců.

Na základě biochemických vyšetření byla potvrzena či nově určena diagnóza u 19 pacientů. Na základě vazebné analýzy byla určena diagnóza u asymptomatické pacientky B III.14. Mutační analýza genu pro uromodulin u českých pacientů je v procesu.

Klinické příznaky pacientů a výsledky vybraných biochemických vyšetření jsou shrnuty v tabulce 1. Klinické údaje získané při zjišťování rodinné anamnézy ukazují velmi časný nástup hyperurikémie, dnavé artritidy a postižení ledvin (nespecifická intersticiální nefropatie) u pacientů s FJHN. U pacienta BIII.5 byla provedena biopsie prokazující intersticiální fibrózu v 18 letech. Nález nejasné hyperurikémie a/nebo dnavé artritidy v mladém věku (často již současně s postižením ledvin), zejména u žen, je velmi suspektní pro FJHN a tyto projevy jsou zcela jasnou indikací k detailnímu vyšetření purinového metabolismu ve specializované laboratoři.

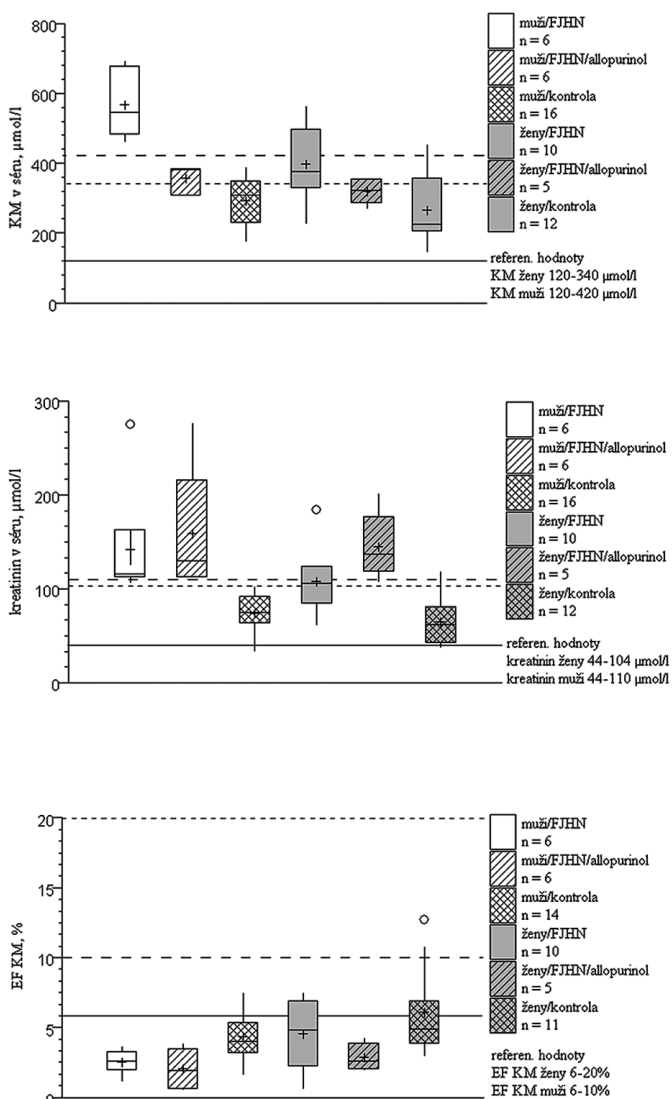
Biochemické výsledky jsou shrnuty v grafu 1 (sérová hladina KM, sérová hladina kreatininu a EF_{KM}). Podkladem grafu jsou hodnoty získané při posledním vyšetření pacientů, případně při prvním vyšetření bez allopurinolové terapie – část pacientů s FJHN byla již před určením finální diagnózy léčena vzhledem k riziku rozvoje klinických projevů hyperurikémie. Graf ukazuje průměrnou hodnotu u jednotlivých onemocnění směrodatnou odchylku a maximální a minimální hodnoty v souboru pacientů.

Graf 1a – sérová hladina KM. Všichni muži s FJHN dosahují patologických hodnot urikémie, zatímco hodnoty u souboru žen hraničí s horním limitem normy. Podání allopurinolu u mužů vedlo ke snížení urikémie do středu referenčního rozmezí, zatímco u souboru žen jsou hodnoty posunuty k hornímu limitu referenčního rozmezí. Graf 1b demonstruje patologické hodnoty sérového kreatininu u celého souboru mužů před léčbou, zatímco u žen byla část hodnot v referenčním rozmezí. Podání allopurinolu u obou skupin nesnížilo hodnoty kreatininu, naopak jsme naměřili patologické hodnoty v obou souborech – k výraznějšímu posunu došlo u žen.

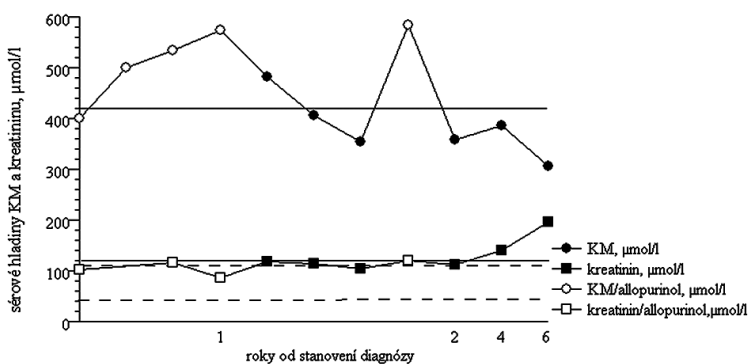
Graf 1c – EF_{KM} u mužů je výrazně snižena, zatímco hodnoty u souboru žen částečně zasahují do referenčního rozmezí. Snižování EF_{KM} u obou souborů při podávání allopurinolu je pravděpodobně důsledkem progresu onemocnění. Hodnoty u kontrol byly získány z biochemických vyšetření zdravých rodinných příslušníků, což mohlo ovlivnit výslednou hodnotu. Výsledky byly podnětem k revizi referenčních rozmezí (připraveno k publikování).

Uvedené nálezy mohou být pravděpodobně způsobeny:

- a) malou velikostí souboru,
- b) stanovením uvedených biochemických vyšetření v různém stádiu progresu onemocnění,



Graf 1. Biochemické výsledky pacientů a jejich rodinných příslušníků



Graf 2. Příklad vlivu allopurinolu na sérovou hladinu kyseliny močové, pacient A IV.5

- c) genetickou heterogenitou onemocnění a možnou compliancí ze strany pacientů,
- d) stanovením EF_{KM} na podkladě jednorázových ranních vzorků moče – sběry z praktických důvodů nebyly k dispozici,
- e) výrazně patologickými hodnotami sérového kreatininu (ovlivnění výpočtu EF_{KM}).

Z grafu 2 vyplývá jednoznačný vliv podávání allopurinolu na sní-

žení hladiny KM v krvi. Při vysazení allopurinolu po dosažení fyziologických hodnot KM došlo k opětovnému patologickému nálezu. Poslední vyšetření ukázala trend vzestupu sérového kreatininu (do patologických hodnot) i přes udržované fyziologické hodnoty KM, což souvisí s progresí onemocnění.

DISKUZE

Nález hyperurikémie je poměrně častý a zvýšená hladina kyseliny močové může být způsobena celou řadou faktorů, jako je např. nadměrný rozpad buněk, snížené vylučování ledvinami, užívání některých léků (diuretika, kyselina acetylsalicylová) atd. Tuto sekundární hyperurikémii je třeba vyloučit při podezření na FJHN. K tomu přispívá zhodnocení vylučování KM močí. Nález výrazně zvýšených hladin KM v krvi (více než 600 $\mu\text{mol/l}$) a v moči (index dle Kaufmanna u dospělých $>1,5$) svědčí pro nadprodukcii danou enzymovými defekty purinového metabolismu.

Snížená exkreční frakce kyseliny močové je uváděna mezi hlavními biochemickými markery FJHN. Z grafu 1c však vyplývá výskyt snížené EF_{KM} také u zdravé populace. Tento fakt byl potvrzen studií, kde byla nalezena snížená $\text{EF}_{\text{KM}} < 5\%$ u několika rodinných příslušníků pacientů s FJHN i zdravých kontrol (24). Uvedené kontrolní hodnoty EF_{KM} byly získány vyšetřením menšího počtu příbuzných a rodinných příslušníků pacientů s FJHN, což může pravděpodobně ovlivnit výsledné snížení hodnot. Hodnoty EF_{KM} je tedy nutné posuzovat společně s dalšími kritérii, jako je sérová hladina kyseliny močové a kreatininu.

Znalosti genetického základu FJHN jsou pouze částečné. Mutace v genu pro uromodulin byla nalezena u části rodin s FJHN a MCKD2 a u pacienta s glomerulocystickým ledvinovým onemocněním (OMIM 137920, 32). Z této společné patogeneze vyplynula nová definice pro řadu renálních onemocnění – „uromodulinová střádavá onemocnění“ neboli „ledvinná onemocnění asociovaná s uromodulinem“. Zastoupení rodin s FJHN s nalezenou mutací v genu pro uromodulin se pohybuje v jednotlivých studiích mezi 40–83 % (17, 29, 30). Klinické charakterizace rodin s FJHN se odlišují, nehledě na to, zda byla či nebyla nalezena mutace v genu pro uromodulin. Genetickou heterogenitu FJHN rozšiřuje nedávné nalezení mutace v hepatocytárním jaderném faktoru-1 β u rodiny s FJHN a diabetem (31).

FJHN je definováno jako onemocnění s vysokou penetrancí. Na základě vazebných studií však byli nalezeni dospělí asymptomatictí pacienti (dokonce v šesté dekádě) v rodinách s typickými klinickými projevy FJHN (30). V našem souboru jsme diagnostikovali asymptomatickou mladou ženu, u které se v průběhu studie významně zvýšily hodnoty KM a kreatininu (16). Tyto nálezy naznačují fenotypickou expresi FJHN ovlivněnou dalšími genetickými vlivy či vnějším prostředím. Závěry vazebných analýz (založené na rekombinacích mezi zdravými rodinnými příslušníky) je tedy nutné uzavírat s určitou opatrností – vzhledem k možné neplatnosti předpokladu asymptomatický jedinec = zdravý jedinec. Prozkoumání biomarkerů potenciálně spojených s rozvojem FJHN (komponenty renin-angiotensin-aldosteronového systému, transformační růstový faktor beta 1, monocytární chemoatraktivní protein 1 a epidermální růstový faktor) by mohlo být cestou k odhalení postižených jedinců, u kterých ještě nejsou změněny biochemické charakteristiky.

Přes progres v poznání genetického podkladu FJHN/MCKD2 není stále známá patogeneze onemocnění. V nedávné době byly nalezeny různé typy mutací v genu pro uromodulin způsobující narušení terciární struktury a abnormální akumulaci uromodulinu v endoplazmatickém retikulu tubulárních buněk. Nicméně přímá příčina vzniku progredujícího renálního selhání u FJHN nebyla objasněna. Recentně byli nalezeni tři homozygoti pro FJHN

(s mutací v genu pro uromodulin), jejichž hladina kyseliny močové v séru nebyla vyšší než u heterozygotů. Liší se však časnějším nástupem hyperurikémie a rychlejší progresi renálního selhání. Tento fakt svědčí o nezapojení uromodulinu jako urátového transportéru v post-sekreční reabsorpci v tlusté vzestupné větvi Henleovy kličky a v proximální části distálních tubulů (33). Hyperurikémie a snížená exkreční frakce kyseliny močové mohou tedy být spíše způsobeny ztrátou uromodulinové role v solném a vodném ledvinovém transportu (18).

Nejasnosti ohledně patogeneze FJHN se přenáší i na oblast léčby. Existuje řada studií o pozitivním efektu allopurinolu u pacientů s FJHN (13, 14) i studie, kde prospěšnost této terapie nebyla potvrzena (34). Autoři rozsáhlé studie rodiny s FJHN (39 postižených členů, mutace v genu pro uromodulin) našli hyperurikémii u 92 % dospělých pacientů, s vyšší frekvencí i hodnotami kyseliny močové u mužů, avšak renální poškození u všech pacientů nad 20 let – bez závislosti na podávání allopurinolu. Autoři tedy předpokládají, že renální nedostatečnost není spojena s hyperurikémií (24).

Dlouhodobá studie zabývající se efektem allopurinolu u pacientů s FJHN však prokázala, že včasné zahájení terapie ve stavu normálních (či pouze mírně redukováných) ledvinových funkcí vede k zachování tohoto stavu, či k případnému zlepšení, a to na dekádu či déle. Zahájení podávání allopurinolu v období, kdy je funkce ledvin již snížená (zejména více než o polovinu), může odsunout konečnou fázi ledvinového selhání, avšak onemocnění rychle progreduje a následuje dialýza, případně transplantace (35). Studie desítek postižených rodin (8) prokázala důležitost včasné diagnostiky, kdy u více než poloviny postižených dětí byly nalezeny normální renální funkce – v porovnání s 10 % normálních renálních funkcí u dospělých. Byla popsána stabilizace renálních funkcí dvou pacientů s FJHN, u kterých allopurinol neměl vliv na EF_{KM} , po kombinované terapii allopurinolem a benzbromaronem (36). Vzhledem k příznivé antioxidantní funkci KM se doporučuje takové dávkování allopurinolu, kdy hladina KM v krvi klesá jen k horní hranici fyziologických hodnot. Na pracovišti autorů byla zavedena metoda pro dlouhodobé monitorování terapie allopurinolem. K rozvoji nežádoucích účinků dochází při hladinách v plazmě u oxipurinolu $>100 \mu\text{mol/l}$ a xanthinu $>40 \mu\text{mol/l}$. Úspěšnost léčby je závislá na včasné diagnostice, brzkém zahájení a dlouhodobém podávání allopurinolu.

Autoři se přiklání, vzhledem ke zkušenostem s českými pacienty, k podávání allopurinolu jako prostředku k zastavení/zpomalení renálního selhání. Je otázkou, zda tento přístup nebude revidován – studie zabývající se pozitivním efektem allopurinolu byly publikovány před objevem vztahu uromodulinu a FJHN. Heterogenita onemocnění v jednotlivých studiích tak může být hlavní příčinou, vedle dávkování či délky léčby, na odlišných přístupech k allopurinolu ve vztahu k FJHN.

Přes neznámou patogenezi a neúplně objasněnou molekulární podstatu familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie však máme dostatek biochemických a klinických ukazatelů k její diagnostice.

Zkratky

FJHN	– familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie
MCKD2	– medulární cystické ledviny typ 2
KM	– kyselina močová
EF_{KM}	– exkreční frakce kyseliny močové
HPRT	– hypoxanthin-guaninfosforibozyl transferáza
PRPPs	– fosforibozylpyrofosfát syntetáza

LITERATURA

1. **Chen, S. et al.:** The epidemiology study of hyperuricemia and gout in a community population of Huangpu District in Shanghai. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 1998, 111, s. 228-230.
2. **Gresser, U.:** Uric acid level in blood donors of southern Germany – almost constant since 1971. *Fortschr. Med.*, 1991, 109, s. 449.
3. **Kuntz, D. et al.:** Distribution and correlations of serum uric-acid in two French adult populations: 13,885 men and 6,861 women (author's transl). *Sem. Hop.*, 1979, 55, s. 241-248.
4. **Lin, K. C., Lin, H. Y., Chou, P.:** Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, s. 1045-1050.
5. **Chang, H. Y. et al.:** Hyperuricemia and gout in Taiwan: results from the Nutritional and Health Survey in Taiwan (1993-96). *J. Rheumatol.*, 2001, 28, s. 1640-1646.
6. **Duncan, H., Dixon, A. S.:** Gout, familial hypericaemia, and renal disease. *QJ Med.*, 1960, 29, s. 127-135.
7. **Cameron, J. S., Moro, F., Simmonds, H. A.:** Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr. Nephrol.*, 1993, 7, s. 105-118.
8. **McBride, M. B. et al.:** Presymptomatic detection of familial juvenile hyperuricaemic nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol.*, 1998, 12, s. 357-364.
9. **Prieto, C., Berrocal, T.:** Ultrasound imaging and colour Doppler studies in familial nephropathy associated with hyperuricemia (FNAH). The Spanish Group for the Study of FNAH. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1994, 370, s. 65-68.
10. **Sebesta, I. et al.:** Familial juvenile hyperuricaemic nephropathy in adolescents. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1994, 370, s. 73-76.
11. **Saeki, A. et al.:** Newly discovered familial juvenile gouty nephropathy in a Japanese family. *Nephron*, 1995, 70, s. 359-366.
12. **Lhotta, K. et al.:** Apoptosis of tubular epithelial cells in familial juvenile gouty nephropathy. *Nephron*, 1998, 79, s. 340-344.
13. **Moro, F. et al.:** Does allopurinol affect the progression of familial juvenile gouty nephropathy? *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1991, 309A, s. 199-202.
14. **McBride, M. B. et al.:** Efficacy of allopurinol in ameliorating the progressive renal disease in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN). A six-year update. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1998, 431, s. 7-11.
15. **Simmonds, H. A., Davies, P. M. et al.:** Analysis of Purines and Pyrimidines in Blood, Urine, and Other Physiological Fluids. In: *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A Laboratory Manual*, Wiley-Liss Inc., 1991, s. 397-424.
16. **Stiburkova, B. et al.:** Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: localization of the gene on chromosome 16p11.2 and evidence for genetic heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 66, s. 1989-1994.
17. **Stiburkova, B. et al.:** Familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN): linkage analysis in 15 families, physical and transcriptional characterisation of the FJHN critical region on chromosome 16p11.2 and the analysis of seven candidate genes. *Eu. J. Hum. Genet.*, 2003, 11, s. 145-154.
18. **Dahan, K. et al.:** Familial juvenile hyperuricemic nephropathy and autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2: two facets of the same disease? *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 12, s. 2348-2357.
19. **Hateboer, N. et al.:** Confirmation of a gene locus for medullary cystic kidney disease (MCKD2) on chromosome 16p12. *Kidney Int.*, 2001, 60, s. 1233-1239.
20. **Scolari, F. et al.:** Autosomal dominant medullary cystic disease: a disorder with variable clinical pictures and exclusion of linkage with the NPH1 locus. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, 13, s. 2536-2546.
21. **Kamatani, N. et al.:** Localization of a gene for familial juvenile hyperuricemic nephropathy causing underexcretion-type gout to 16p12 by genome-wide linkage analysis of a large family. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, s. 925-929.
22. **Hart, T. C. et al.:** Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J. Med. Genet.*, 2002, 39, s. 882-892.
23. **Turner, J. J. et al.:** UROMODULIN mutations cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, s. 1398-1401.
24. **Bleyer, A. J. et al.:** Clinical characterization of a family with a mutation in the uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) gene. *Kidney Int.*, 2003, 64, s. 36-42.
25. **Wolf, M. T. et al.:** Mutations of the Uromodulin gene in MCKD type 2 patients cluster in exon 4, which encodes three EGF-like domains. *Kidney Int.*, 2003, 64, s. 1580-1587.
26. **Dahan, K. et al.:** A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, 14, s. 2883-2893.
27. **Rampoldi, L. et al.:** Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum. Mol. Genet.*, 2003, 12, s. 3369-3384.
28. **Kumar, S., Muchmore, A.:** Tamm-Horsfall protein--uromodulin (1950-1990). *Kidney Int.*, 1990, 37, s. 1395-1401.
29. **Kudo, E. et al.:** Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: detection of mutations in the uromodulin gene in five Japanese families. *Kidney Int.*, 2004, 65, s. 1589-1597.
30. **Stacey, J. M. et al.:** Genetic mapping studies of familial juvenile hyperuricemic nephropathy on chromosome 16p11-p13. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, s. 464-470.
31. **Bingham, C. et al.:** Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int.*, 2003, 63, s. 1645-1651.
32. **Rampoldi, L. et al.:** Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum. Mol. Genet.*, 2003, 12, s. 3369-3384.
33. **Rezende-Lima, W. et al.:** Homozygosity for uromodulin disorders: FJHN and MCKD-type 2. *Kidney Int.*, 2004, 66, s. 558-563.
34. **Miranda, M. E.:** The influence of allopurinol on renal deterioration in familial nephropathy associated with hyperuricemia (FNAH). The Spanish Group for the Study of FNAH. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1994, 370, s. 61-64.
35. **Fairbanks, L. D. et al.:** Early treatment with allopurinol in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease. *Qjm*, 2002, 95, s. 597-607.
36. **Lhotta, K.:** Stopping progression in familial juvenile hyperuricemic nephropathy with benzbromarone? *Kidney Int.*, 2003, 64, s. 1920-1921.
37. **Pavelka, K. Jr. et al.:** Familial juvenile gouty nephropathy. *Čas. Lék. čes.*, 1996, 135, s. 668-671.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NE7046-3 a výzkumným záměrem MŠMT 0021620806.

PŮVODNÍ PRÁCE

Cílené tlumení exprese genu PCNA pomocí siRNA v leukemických buněčných liniích

Merkerová M., Bruchová H., Brdička R.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

ABSTRAKT

Východisko. U pacientů s chronickou myeloidní leukémií jsme detekovali zvýšenou hladinu exprese genu PCNA, který by se potenciálně mohl podílet na rozvoji onemocnění. Cílem této práce bylo nalézt vhodné podmínky pro transfekci molekul PCNA-siRNA do buněčných linií K562 a MOLM-7 s up-regulovaným PCNA a zvýšenou expresí tlumit.

Metody a výsledky. Klíčovými parametry úspěšného vnášení siRNA do buněk jsou typ a množství transfekčního činidla, koncentrace buněk a vnášené siRNA nebo doba inkubace transfekovaných buněk před analýzou exprese. Byla testována tato činidla: ExGene 500 (Fermentas), Metafectene (Biontex), Oligofectamine (Qiagen) a siPORT Amine (Ambion). Účinnost transfekce siRNA značených fluoresceinem byla sledována pomocí fluorescenční mikroskopie. Míra potlačení genové exprese na úrovni mRNA byla stanovována pomocí RT-PCR v reálném čase a na proteinové úrovni metodou western blotů. Jako nejvhodnější byl pro další pokusy vybrán Oligofectamine, pomocí kterého bylo dosaženo 70% poklesu hladiny mRNA genu PCNA. Dále byla zvolena 50 nM koncentrace siRNA, 1×10^6 buněk/ml a množství Oligofectaminu 4 μ l/ml transfekovaných buněk. Nejvhodnější doba kultivace buněk po transfekci byla 48 hodin.

Závěry. Na základě výsledků této práce byl navržen protokol pro vnášení siRNA do buněčných linií K562 a MOLM-7. Tuto techniku lze přenést i na další geny potenciálně přispívající k CML a sledovat dopad siRNA-inhibice genů na expresní profil takto ovlivněných buněk. siRNA proti některým z over-exprimovaných genů by navíc mohly být v budoucnu využity pro genovou terapii CML.

Klíčová slova: siRNA, chronická myeloidní leukémie, PCNA, genová exprese.

ABSTRACT

Merkerová M., Bruchová H., Brdička R.: Specific Silencing of PCNA Gene Expression in Leukemic Cell Lines Using siRNA

Background. Increased expression of PCNA gene was detected in chronic myeloid leukemia (CML) patients in our laboratory. The gene may participate in the disease development. The aim of the study was to develop appropriate conditions for PCNA-siRNA transfection into K562 and MOLM-7 cell lines (which both have the up-regulated PCNA gene) and to silence the increased expression.

Methods and Results. Key parameters of successful siRNA delivery into the cells are type and quantity of transfection reagent, cells and siRNA concentration or cultivation time before an expression analysis. Transfection reagents ExGene 500 (Fermentas), Metafectene (Biontex), Oligofectamine (Qiagen) and siPORT Amine (Ambion) were tested. Transfection efficiency was monitored by fluorescence microscopy of fluorescein labeled siRNA. Gene silencing was determined at mRNA level by real-time PCR and at protein level by western blots. As the most suitable reagent was chosen Oligofectamine, which achieved 70% decrease of PCNA mRNA level. Further, 50 nM siRNA concentration, 1×10^6 cells/ml and amount of Oligofectamine 4 μ l per 1 ml of transfected cells were selected. The best cultivation time after siRNA delivery was 48 h.

Conclusions. Based on the results of this study, transfection method for siRNA delivery into the K562 and MOLM-7 cell lines was proposed. The procedure can be transferred also on further selected genes potentially involved in CML and afterwards it will be possible to monitor the impact of siRNA-inhibition on expression profile. In the future siRNAs against some over-expressed genes would be used for gene therapy of CML.

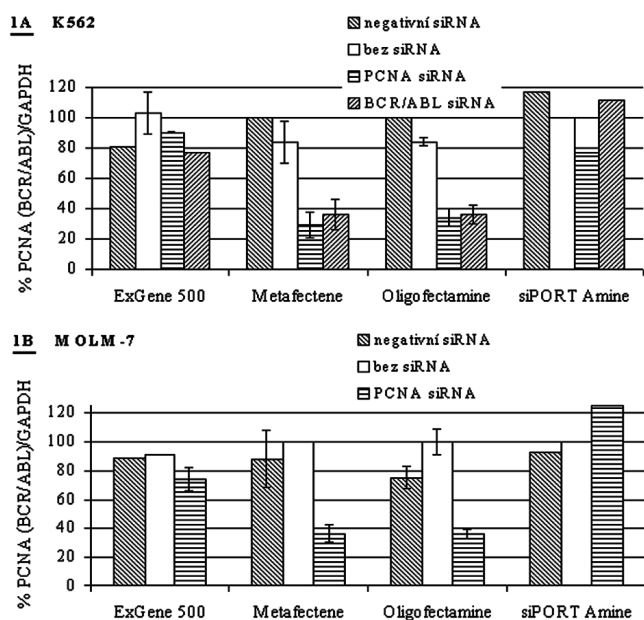
Key words: siRNA, chronic myeloid leukemia, PCNA, gene expression.

Me.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 472–475.

Small interference RNA (siRNAs) jsou meziproduktem RNA-interferenčního procesu zajišťujícího „umlcení“ genů na posttranskripční úrovni. RNA interference (RNAi) je mechanismus zprostředkovaný dsRNA, která indukuje sekvenčně specifickou

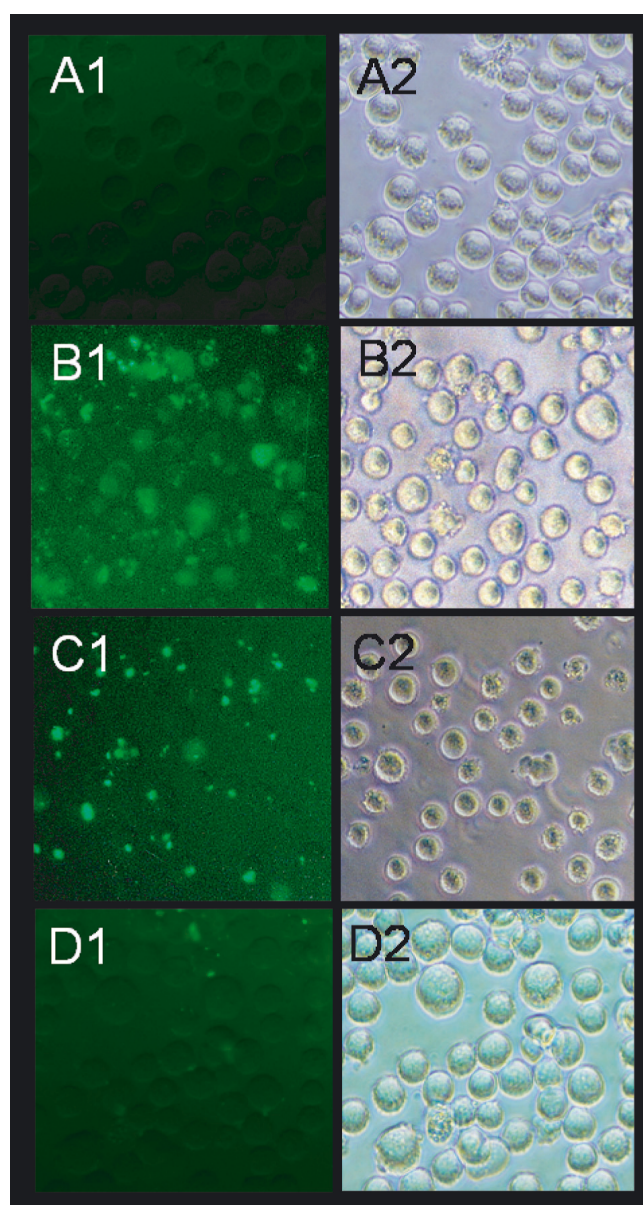
degradaci homologní mRNA. dsRNA je po vstupu do buňky štěpena enzymem Dicer na krátké siRNA duplexy o délce 21–22nt se symetrickými 2-nt 3' přesahujícími konci, tzv. siRNA. Ty jsou rozpoznány RISC komplexem (RNA-induced silencing complex), kte-



Graf 1. Pokles hladiny mRNA u buněčných linií K562 (A) a MOLM-7 (B) po transfekci siRNA za použití různých transfekčních činidel. Sloupce znázorňují relativní hladiny mRNA normalizované ke genu GAPDH. Hodnoty jsou vztaženy k PCNA/GAPDH vzorku neovlivněných buněk (stanoveno jako 100 %). Sloupec BCR/ABL siRNA v grafu 1A ukazuje množství mRNA genu BCR/ABL v pozitivní kontrole. Tento sloupec není v grafu 1B pro buněčnou linii MOLM-7 znázorněn, neboť u této linie je typ přestavby fúzního genu BCR/ABL b2a2, avšak siRNA byla navržena proti přestavbě b3a2. Hodnoty hladin mRNA jsou spočteny minimálně na základě dvou nezávislých pokusů.

ry zajišťuje specifické štěpení homologní mRNA. RNA interference byla pozorována u řady eukaryotních organismů včetně rostlin, hub, bezobratlých živočichů, obratlovců a v neposlední řadě v savčích buňkách. Avšak u somatických buněk savců dsRNA delší než 30 bp aktivuje antivirovou obranu a nespecifickou inhibici translace. Tento problém byl vyřešen přímým vnášením siRNA do buněk, což eliminuje nespecifickou odpověď. Do buněk mohou být vnášeny chemickou transfekcí, elektroporací či dalšími metodami. Pro úspěšnou transfekci siRNA do buněk je nutné najít vhodné podmínky. Leukocyty patří mezi těžko transfekovatelné buňky a ne všechna činidla jsou vhodná pro daný typ buněk. Kritickými parametry jsou kromě typu činidla také koncentrace siRNA, množství použitého činidla (případně poměr koncentrací činidla/siRNA), dále množství transfekovaných buněk a (ne)přítomnost séra v transfekčním roztoku. Je vhodné stanovit dobu kultivace buněk po vnesení siRNA, za kterou dojde k největšímu poklesu hladiny dané mRNA, neboť siRNA jsou v buňce postupně degradovány. Uvádí se, že k největšímu poklesu dochází mezi 2.–4. dnem od transfekce.

Rozvoj biočipových metod přispěl k odhalení mnoha genů expri-movaných během onkogeneze a siRNA představují užitečný nástroj pro studium funkce těchto genů. Námi provedené biočipové analýzy u CML pacientů vedly k identifikaci několika genů s výrazně zvýše-nou expresí v porovnání s kontrolními jedinci (1–3). Expresie těchto genů je zřejmě asociována s onemocněním a jejich siRNA inhibice by mohla na různých stupních regulace negativně ovlivnit růst maligních buněk. Velmi silná exprese u CML pacientů byla zjištěna v době sta-novení diagnózy u genu PCNA, který se účastní buněčné proliferace a jehož inhibice by mohla negativně zasahovat do růstu nádorových buněk. PCNA protein tvoří podjednotku DNA polymerázy δ a je tedy nezbytný pro replikaci DNA. Signifikantně zvýšenou expresí tohoto genu jsme pomocí expresních arrayů našli u všech testovaných CML pacientů. Vysoká exprese PCNA je charakteristická pro řadu lidských nádorů včetně leukémií (4, 5). Potlačení exprese genu pomocí



Obr. 1. Fluorescenčně značená siRNA. Transfekce pomocí ExGene 500 (A), Metafectenu (B), Oligofectaminu (C) nebo siPORT Aminu (D) do buněk K562. Mikroskopováno 24 h po transfekci 100 nM siRNA (zvětšeno 200x).

siRNA by bylo možné ovlivnit transformační proces buňky, a tím přispět k hlubšímu pochopení mezigenových vztahů u CML.

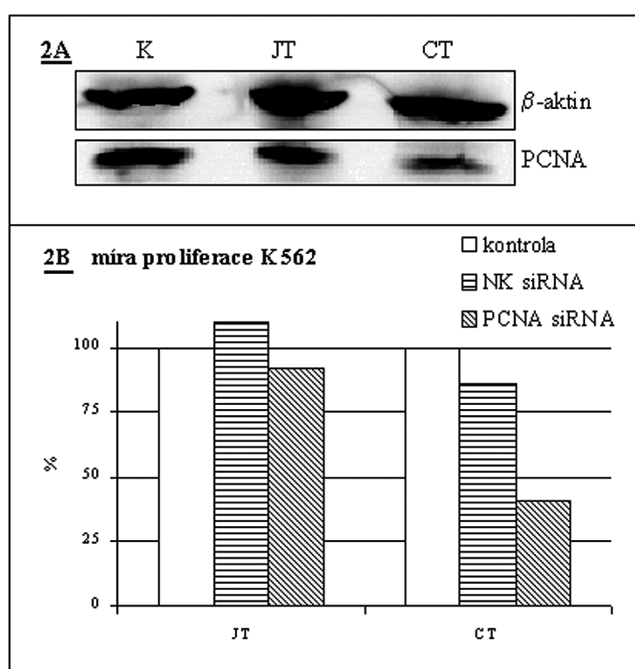
POUŽITÉ METODY

siRNA

Byly použity tyto siRNA: Silencer™ Validated siRNA PCNA (Ambion), Negative control siRNA (Qiagen) a siRNA pro gen BCR/ABL (Prologo), jejíž sekvenci publikoval Sherr et al. (6). Pro sledování účinnosti transfekce pomocí fluorescenční mikroskopie byly siRNA na 5'-konci senze vlákná značeny fluoresceinem.

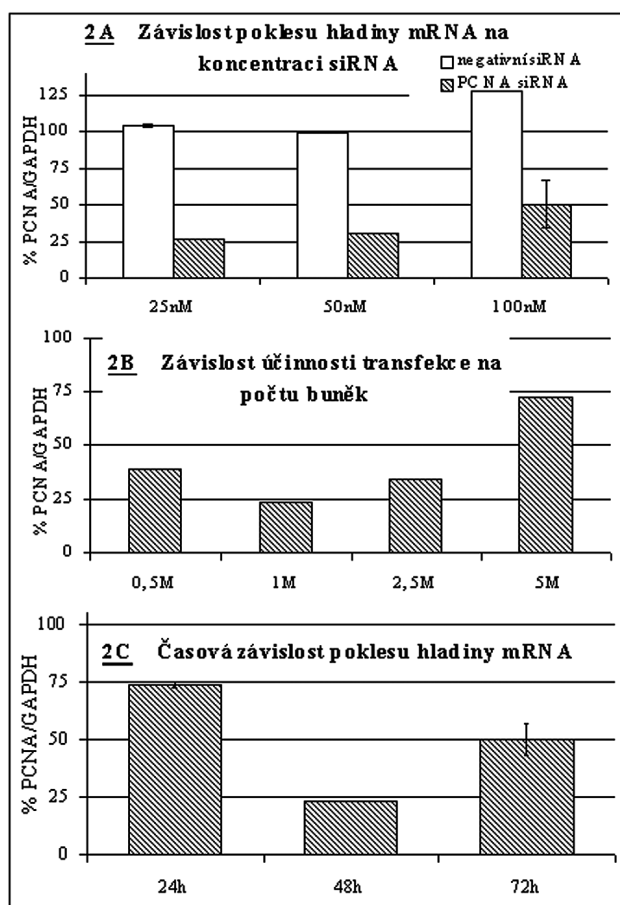
Kultivace buněk a transfekce siRNA

Buněčné linie K562 (ATCC) a MOLM-7 (poskytl RNDr. Stöckbauer, CSc., ÚHKT Praha) odvozené od CML byly kultivovány v RPMI 1640 médiu obohaceném 10% FBS a antibiotiky (100 U streptomycin/100 U penicilin) při 37 °C v 5% atmosféře CO₂. Všechna činidla – ExGene 500 (Fermentas), Metafectene (Biontex), Oligofectamine (Qiagen) a siPORT Amine (Ambion) – byla použita za podmínek doporučených výrobcí.



Obr. 2. Chronic treatment

A) Srovnání úbytku proteinu PCNA po jednoduché transfekci (JT) a po tzv. chronic treatment (CT) – western blot lyzátu buněk K562 transfekovaných PCNA-siRNA. V dráze označené K jsou buňky transfekované Negative Control siRNA. B) Míra proliferace buněk K562 po jednoduché transfekci a po chronic treatment. Proliferace buněk neovlivněných siRNA (sloupec Kontrola) byla určena jako 100 %.



Graf 2. Optimalizace parametrů transfekce

A) Vztah mezi koncentrací PCNA-siRNA transfekované do buněk K562 a poklesem hladiny PCNA mRNA po 48 h kultivaci. B) Závislost účinnosti transfekce na počtu buněk vyjádřená jako pokles hladiny mRNA genu PCNA. C) Časová závislost poklesu exprese genu PCNA od vnesení PCNA-siRNA. Hodnoty v grafech jsou vyjádřeny jako relativní pokles PCNA/GAPDH mRNA a jsou vztaheny ke kontrolním buňkám neovlivněným siRNA (100% PCNA/GAPDH).

Izolace RNA a RT-PCR v reálném čase

Celková RNA byla izolována kyselou guanidinium thiokyanát/fenol:chloroform metodou (7). RT-PCR v reálném čase bylo prováděno na přístroji RotorGene RG-3000 (Corbett Research). PCR produkty byly detekovány pomocí SYBR Green I (Molecular Probes). Pro normalizaci byl využit gen GAPDH. Použité primery: PCNA-s 5'-CAGGGCTCCATCTCAAGAA-3'; PCNA-as 5'-TCTTCATTGCCGGCGCAT-3'; BCR/ABL-s 5'-ACAGATTTCGCTGACCATCAATAAG-3' a BCR/ABL-as 5'-TGTTGACTGGCGT-GATGTAGTTGCTTGG-3', GAPDH-s 5'-TGCACCACCAACTGCT-TAG-3' a GAPDH-as 5'-GATGCAGGGATGATGTTTC-3'.

Western blot

Western blot byl prováděn dle autorů Ausubel et al. (8) a byly použity monoklonální myši anti-PCNA protilátky (Santa Cruz) a anti-β-actin protilátky (Sigma), dále králičí protilátky proti myším IgG konjugované s křeno-ovou peroxidázou (Sigma). Detekce byla prováděna pomocí ECL Western Blotting Detection Kit (Amersham Bioscience).

VÝSLEDKY A DISKUZE

V současné době jsou na trhu siRNA pro specifické geny s ověřenou mírou inhibice. Návrh a zvolení správné sekvence siRNA patří mezi klíčové kroky a pro zavádění nové metody jsou vhodné takto ověřené sekvence. Pro naše účely byla využita Silencer Validated siRNA PCNA. Jako negativní kontroly byly testovány buňky neovlivněné a dále buňky transfekované Negative control siRNA. Její sekvence není homologní k žádnému úseku na lidské genomické DNA a neměla by tedy mít žádný efekt na buněčnou expresi. siRNA proti genu BCR/ABL byla použita jako pozitivní kontrola.

Všechna testovaná transfekční činidla byla porovnána z hlediska jejich schopnosti vnášet siRNA do buněčných linií K562 a MOLM-7. Jejich účinnost monitorovaná fluorescenční mikroskopii je dokumentována na obrázku 1. Graf 1 znázorňuje pokles

množství mRNA 48 h po vnesení siRNA do buněk K562, respektive MOLM-7, měřený RT-PCR v reálném čase. Jako zcela nevhodná se ukázala obě non-lipozomální činidla: ExGene 500 (polyetyleniminové činidlo) a také siPORT Amine (polyaminové činidlo), při jejichž použití (5–6,5 μl ExGene 500/1 ml transfekovaných buněk, respektive 5 μl siPORT Amine/1 ml buněk) klesala hladina mRNA genu PCNA u obou buněčných linií maximálně o 20 %. Pomocí Oligofectaminu (kationický lipid výrobcem doporučovaný zvláště pro transfekci oligonukleotidů) bylo u obou linií dosaženo poklesu exprese genu PCNA okolo 70 %. Jako nejúčinnější se ukázalo množství činidla 4 μl/1ml buněk a transfekce bez přítomnosti séra. Metafectene (na bázi polykationických lipidů) dosahuje stejné účinnosti transfekce siRNA jako Oligofectamine, je však zapotřebí vysoká dávka (7,5 μl Metafectenu/1 ml buněk, při použití 50 nM koncentrace siRNA), která je pro buňky již částečně toxická (pokles viability buněk o 20–30 %). Z testovaných činidel byl tedy pro transfekci buněčných linií K562 a MOLM-7 vybrán Oligofectamine. Přestože se v poslední době na trhu více prosazují non-lipozomální činidla, podle výsledků této studie se sloučeniny na bázi lipidů naopak jeví jako vhodnější pro transfekci oligonukleotidů do leukemických buněčných linií.

Součástí optimalizačních pokusů je titrace siRNA – je třeba nalézt takovou koncentraci, která je schopna v co nejvyšší míře degradovat homologii mRNA, ale která zároveň nepůsobí nespecificky. Jako vhodná koncentrace pro počáteční pokusy je obvykle uváděna

100 nM siRNA. Z grafu 2A je patrné, že rozmezí koncentrací 25–100 nM je dostatečné pro úspěšnou inhibici exprese genu PCNA. Pro další pokusy byla zvolena 50 nM koncentrace. Dále se stanovuje optimální množství buněk pro vnesení siRNA. To bylo odvozeno z pokusu znázorněného v grafu 2B. Z koncentrací buněk K562 $0,5\text{--}5 \times 10^6/\text{ml}$ došlo k největší redukci hladiny mRNA genu PCNA při vnesení siRNA do 1×10^6 buněk/ml. S dále se zvyšující koncentrací buněk se míra degradace mRNA postupně snižuje. Analýza exprese je zpravidla prováděna 24–72 hodin od počátku transfekce buněk. Optimální čas je závislý na typu buněk, aktivitě promotoru tlumeného genu či produktu exprese. Z grafu 2C je patrné, že k největšímu poklesu hladiny PCNA mRNA dochází po 48 h od počátku transfekce, poté začíná být siRNA v buňce degradována a tlumicí efekt se postupně snižuje. Doba kultivace transfekovaných buněk před analýzou kvantity mRNA byla tedy stanovena na 48 h. Linie K562 i MOLM-7 se chovají při transfekci podobně, z pokusů nebyl patrný významnější rozdíl mezi oběma liniemi.

Na základě western blotů provedených z lyzátů buněk s tlumeným genem PCNA bylo zjištěno, že zatímco hladina PCNA mRNA klesá po 48 h o 70 %, hladina proteinu zůstává nezměněna. Tento jev je v literatuře známý a byl publikovaný například u fúzního genu BCR/ABL (9). Efekt lze vysvětlit vysokou hladinou proteinu v buňkách či jeho pomalým odbouráváním, navíc jedna nedegradovaná molekula mRNA může být opakovaně translatována. Aby byl zaručen dostatek času pro odbourání mRNA a následný zřetelný úbytek proteinu, užívá se tzv. chronic treatment (opakovaná transfekce siRNA vždy po 48 h). Na western blotu provedeném po 3x opakované transfekci 50 nM PCNA-siRNA (obr. 2) je redukce hladiny proteinu PCNA patrná a dosahuje přibližně 50 %. S úbytkem proteinu, který je patrný až po retransfekci, souvisí také pokles míry proliferace inhibovaných buněk. Po prvním vnesení PCNA-siRNA toto snížení příliš výrazné není (cca o 10 %), avšak po retransfekcích je proliferace buněk nižší – po třetí transfekci až o 60 %.

ZÁVĚR

Na základě provedených experimentů byly navrženy vhodné podmínky pro vnášení siRNA do leukemických linií K562 a MOLM-7. Pomocí daného protokolu bylo možné dosáhnout výrazného poklesu hladiny mRNA genu PCNA. Tento postup byl úspěšně převeden i na další námi sledované geny. Je ale otázkou, zda budou dané podmínky vhodné i pro transfekci primárních leukemických buněk, které se v mnoha biologických aspektech od immortalizovaných linií odlišují. Přestože buněčné linie představují vhodné systémy pro optimalizaci metodik, *in vivo* situaci odpovídají pouze částečně. Proto by důsledky inhibice up-regulovaných genů měly být sledovány také u primárních kultur.

Testováním několika transfekčních činidel jsme došli k závěru, že pro leukemické linie jsou vhodnější činidla na bázi lipidů. Mezi oběma studovanými liniemi nebyly nalezeny žádné významné rozdíly v transfekci siRNA. Ze studie vyplývá, že

siRNA proti genu PCNA dokáže specificky tlumit jeho expresi v míře, která se odráží na snížení proliferace buněk. Geny ovlivněné inaktivací PCNA by mohly představovat další cíle pro siRNA inhibici, čímž by bylo možné objasnit mezigenové vztahy v leukemogenezi. V případě účinného zásahu do transformačního procesu by bylo možné siRNA využít na poli genové terapie leukémií i jako doplněk ke stávajícím léčebným postupům.

Zkratky

CML	– chronická myeloidní leukémie
IgG	– imunoglobulin G
PCNA	– proliferating cyclic nuclear antigen
RNA	– ribonukleová kyselina
RNAi	– RNA interference
siRNA	– small interference RNA

LITERATURA

1. **Bruchová, H., Klamová, H., Brdička, R.:** Genová exprese bílých krvinek u chronické myeloidní leukémie. *Čas. Lék. čes.*, 2000, 139, s. 655–659.
2. **Bruchová, H., Borovanová, T., Brdička, R.:** Gene expression in patients with chronic myeloid leukemia. *BIOforum International*, 2001, 5, s. 259–261.
3. **Bruchová, H., Borovanová, T., Klamová, H., Brdička, R.:** Gene expression profiling in chronic myeloid leukemia patients treated with hydroxyurea. *Leukemia and Lymphoma*, 2002, 43, s. 1289–1295.
4. **Del Giglio, A., O'Brien, S., Ford, R. J. Jr. et al.:** Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk. Lymphoma*, 1993, 10, s. 265–271.
5. **Ball, L. M., Pope, J., Howard, C. V. et al.:** PCNA Ki-67 dissociation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. An immunofluorescent laser confocal scanning microscopical study. *Cell Biol. Int.*, 1994, 18, s. 869–874.
6. **Sherr, M., Battmer, K., Winkler, T. et al.:** Specific inhibition of bcr-abl gene expression by small interfering RNA. *Blood*, 2003, 101, s. 1566–1569.
7. **Chomczynsky, P., Sacchi, N.:** Single step method of RNA isolation by acid guanidinium-isothiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.*, 1987, 162, s. 156–159.
8. **Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E. et al.:** *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, 1994–1998, USA.
9. **Zhelev, Z., Bakalova, R., Ohba, H. et al.:** Suppression of bcr-abl synthesis by siRNA or tyrosine kinase activity by Glivec alters different oncogenes, apoptotic/antiapoptotic genes and cell proliferation factors (microarray study). *FEBS Lett.*, 2004, 570, s. 195–204.

Za poskytnutí linie MOLM-7 děkují autoři článku RNDr. Petru Stöckbauerovi, CSC. z ÚHKT Praha.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR: NR 7989-3.

Inhibitory hyaluronové syntézy v terapii psoriázy?

Hyperproliferační provází nadbytek hyaluronanu a je porušena terminální diferenciace keratinocytů. Proto by inhibice hyaluronanové syntézy 4-MU mohla ovlivnit keratinocyty.

4-MU a další ekvivalenty podobných inhibi-

torů hyaluronové syntézy může být použito pro supresi epidermální aktivity hyperproliferace.

Literatura:

Kirsi, R. et al.: The hyaluronan synthesis inhibitor 4-methylumbelliferone prevents keratinocyte activation and epidermal hyperproliferation induced by epidermal growth factor. *Experimental Dermatology*, 2004, 13/9, s. 708–714.

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Výdutě břišní aorty – výsledky chirurgické léčby v letech 1992–2003*

Táborský J., Novotný K., Maresch M.

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie I. FL UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. V letech 1992–2003 bylo operováno celkem 142 nemocných s výdutí břišní aorty.

Metody a výsledky: Elektivně operovaných bylo 106 (74 %), zbývajících 36 nemocných bylo operováno akutně jako krvácející výdutě. Mortalita operovaných v plánovaném označeném programu za posledních 40 let klesla z 19,5 % na současných 4,7 %. Mortalita nemocných operovaných pro krvácející výdutě se ve stejném období zásadně nemění (50 % v letech 1960–1980 a v současné době je to 41,5 %).

Závěry. Špatné operační výsledky krvácejících výdutí mají jednoho společného jmenovatele, je jim faktor času. V průměru je interval mezi prvními známkami krvácení a operací 22 hodin. Prodleva je způsobena časově náročnými vyšetřeními a složitým rozhodovacím procesem. Bohužel dosud není obecně sdíleným názorem, že takový nemocný patří bez odkladů přeložit na specializované cévně-chirurgické pracoviště.

Klíčová slova: výdutě břišní aorty.

ABSTRACT

Táborský J., Novotný K., Maresch M.: Abdominal Aortic Aneurysm. Results of Surgical Therapy during 1992–2003

Background. Total of 142 procedures for abdominal aortic aneurysm were performed over the 1992–2003 period.

Methods and Results. Among this group, 106 patients (74 %) underwent elective surgical procedure and 36 patients (26 %) required urgent surgical treatment for acute ruptured aneurysm. The surgical mortality of the first group decreased from 19,5 % to 4,7 % over the past 40 years. On the other hand, in the same period, there is no significant change in surgical mortality rate for bleeding aneurysm (50 % over the 1960–1980 and 41,6 over the 1992–2003).

Conclusions. The average time between the first sign of rupture and the onset surgery is approaching 22 hours. The delay results form the time for necessary examination and for the complicated determinations of the diagnosis. Patients with the ruptured aortic abdominal aneurysm should be immediately transferred to the specialised vascular surgical clinics.

Key words: abdominal aortic aneurysm.

Tá.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 476–477.

Výdutě břišní aorty jsou rozšířeným onemocněním. Předpokládaná incidence této klinické jednotky je mezi 20–30 novými výskyty na 100 000 obyvatel a jeden rok. Od roku 1970 se výskyt ztrojnásobil. Stoupající počty výdutí jsou skutečné, nejsou jen odrazem stárnoucí populace a zlepšených diagnostických možností (1).

Incidence a prevalence kolísá v závislosti na sledovaném vzorku populace. Je nejnižší v neselektovaném vzorku, stoupá u nemocných s dalším postižením tepenného řečiště. U nemocných s ischemickou chorobou srdeční se výdutě vyskytují až u 5 % nemocných. Naproti tomu ve vzorku populace bez výběru jen u tří procent (2, 3).

K základní charakteristice výdutí břišní aorty patří jejich zvětšování a život ohrožující ruptury. V USA umírá ročně na rupturu výdutí 150 000 pacientů a jsou tak na 10. místě příčin úmrtí u mužů (2). Výdutě břišní aorty jsou nejen rozšířeným onemocněním, ale také zůstávají typickým chirurgickým onemocněním. Nic na tom nemění ani jiné, méně invazivní postupy.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Od května 1992 do konce roku 2003 jsme přijali a operovali 142 nemocných s výdutí břišní aorty. Elektivně jsme operovali 106 nemocných, zbývajících 36 bylo operováno akutně jako krvácející výdutě. Do skupiny akutně operovaných jsme zařadili nemocné, u kterých již z klinického vyšetření bylo vysloveno vážné podezření z ruptury a krvácení (a peroperačně byla nalezena krev v dutině břišní nebo v retroperitoneu) i nemocné, kde nálezy krve v retroperitoneu přesně nekorespondoval s klinickým obrazem.

V souboru dominovali muži, žen bylo pouze 16, tj. 11,4 % z celkového počtu. Věk nemocných je jedním z faktorů rozhodujících o mortalitě a morbiditě. Přesvědčivá většina nemocných byla ve věkové kategorii nad 60 let: 42 % nemocných s výdutí byla ve věkovém rozmezí 61–70 let, 44 % nemocných v době operace bylo mezi 71–80 lety a pouze 14 % nemocných bylo mladších 60 let.

Elektivně jsme operovali nemocné, kde výdutě byla náhodným nálezem buď při rutinním fyzikálním vyšetření, nebo zjištěna při sonografickém nebo rentgenologickém vyšetření provedených z jiných příčin. Ve shodě s dosud platným konsenzem jsme indikovali nemocné k operaci, kde výdutě dosáhla velikosti 4,5 až 5 cm. Všichni nemocní byli komplexně vyšetřeni a individuálně posouzeno operační riziko.

U akutních stavů způsobených krvácením nebo hrozbou ruptury jsme neprováděli časově náročná vyšetření a po transportu na operační sál byli pacienti operováni jen s nezbytnou přípravou, která mnohdy zahrnovala jen intubaci, žilní přístup a zavedení močové cévky.

Vlastní postup operace se v posledním desetiletí zásadně nezměnil. Většina cévních chirurgů je s ním dostatečně obeznámena. Princip operace spočívá v incizi vaku výdutě, v odstranění koagul a trombotických hmot a v ošetření krvácejících lumbálních tepen na spodině aorty. Kontinuitu aorty obnovujeme implantací umělé cévní protězy, tzv. inkluzivní technikou. Operační postup je shodný pro elektivní i krvácející výdutě s jednou výjimkou u krvácejících výdutí, kde nepodáváme během operace heparin (4).

VÝSLEDKY A DISKUZE

Rozhodnutí o operační léčbě asymptomatických výdutí břišní aorty je dáno prognózou nemocných, která je infaustní. Přesto se vlastní indikace k elektivním operacím podřizují určitým pravidlům. Jedním z nich je velikost výdutě. K plánovaným operacím indikujeme výdutě, kde příčný rozměr přesahuje 4,5 cm. Pravděpodobnost ruptury takové výdutě je 10,2 % za jeden rok (5). Dalším, tentokrát nepsaným pravidlem je mortalita na elektivní operace. V našem souboru operovaných je hospitalizační mortalita 4,7 %. Úmrtnost plánovitě operovaných má v posledních 40 letech klesající trend, který je patrný při srovnání našich výsledků z let 1992–2003 s výsledky dvou předcházejících dekád, tak jak to publikoval Vaněk et al. (6).

V letech 1960–1970 zemřelo na elektivní operaci výdutí 19,5 % operovaných, v letech 1971–1980 klesla mortalita na 8,9 % a v posledních desíti letech to je zmíněných 4,7 %. Je to přímý důsledek trvalé pozornosti na problematiku výdutí, dále díky standardizované operační technice a zlepšené předoperační přípravě a zejména pooperační péči.

Diametrálně odlišné jsou výsledky operační léčby nemocných, operovaných akutně pro krvácející výduť. V sestavě našich pacientů z let 1992–2003 byla úmrtnost 41 %. V již uvážené publikaci Vaňka et al. z roku 1981 je zřejmé, že úmrtnost na akutní operace pro krvácející výduť se bohužel nemění: v letech 1960–1980 to bylo plných 50 % operovaných. Žádný z těchto výsledků nebyl dobrý v době svého vzniku a nejsme s ním spokojeni ani nyní.

Problém výdutí není v diagnostice, není ve způsobu léčby, je v odhadu, kdy a kterou výduť operovat. I přes nesporné pokroky jsme jakoby na začátku cesty. Chybí nám klinická nebo laboratorní známka blížící se ruptury a krvácení. Z nedostatku jiného příznaku je jediným „měřitelným“ kritériem velikost výdutě. Bohužel ani toto neplatí absolutně. Ze statistik je zřejmé, že pravděpodobnost krvácení existuje i u „malých“ výdutí pod 4,0 cm, i když riziko je jen 2,1 % ruptur za jeden rok (5).

V posledních dvou letech se letalita u našich operovaných v elektivním programu blíží dvěma procentům. Domníváme se, že nám to umožní změkčit pravidla a začít indikovat k elektivním operacím i nemocné s výdutěmi menšími než 4 cm.

Věk je důležitý činitel, který spolurozhoduje o výsledku operační léčby výdutí. Nejde ani tak o absolutní hodnotu jako o skutečnost, že vyšší věk je spojen s dalšími komorbiditami.

Porovnáme-li podíl našich operovaných v jednotlivých dekádách z let 1992–2003 s obdobným souborem z let 1971–1980, ukazuje se, že ve věkovém rozmezí mezi 60–70 roky se podíl nemocných s výdutěmi ve dvou sledovaných obdobích nemění. V letech 1971–1981 byl podíl nemocných mezi 61–70 lety 41 % a v letech 1992–2003 42 %. Výrazně klesl podíl operovaných do 60 let. V uplynulé dekádě (1992–2003) je to pouze 14 % z celkového počtu oproti 35 % z let 1971–1982. Naproti tomu se zvýšilo pro-

cento nemocných ve věkovém rozmezí 71–80 let z 24 % (1971–1982) na 44 % (1992–2003).

Nedobré výsledky akutně operovaných pro rupturu mají i další souvislosti. Společným jmenovatelem je faktor času. Je-li jednou vysloveno podezření na krvácející výduť břišní aorty, je jen jediný způsob jak postupovat. Bez odkladu nemocného přeložit na specializované cévně-chirurgické pracoviště. Je chybou pokoušet se často časově náročnými vyšetřeními upřesňovat diagnózu, nebo se pokoušet „stabilizovat“ hemodynamiku. Tím se jen ztrácí drahocenný čas. Je obecnou, ale nedocenenou zkušeností, že většina ruptur výdutí je dvoudobá. První porce krevní ztráty spojená jen s přechodným kolapsovým stavem a hypotenzí je vážným varováním. Další krvácení již může být fatální. Interval mezi oběma krváceními je různě dlouhý, často i několik hodin, a nesmí se promarnit.

Z rozboru našich operovaných ve stadiu krvácení je zřejmé, že doba mezi prvními příznaky a začátkem operace byla v průměru 22 hodin. Je nade vše pochybnost, že téměř padesátiprocentní mortalita jde z větší části na vrub prodlevám, které vznikají při vyšetřování a rozhodování nad obtížemi nemocných s krvácením z výdutě. Jde o obecně sdílenou zkušenost i z jiných pracovišť (7).

Indikace pro emergentní operaci se týká všech nemocných buď s prokázanou rupturou, nebo suspektní bez ohledu na velikost výdutě či věk nemocných. Emergentní nebo akutní operace jsou indikovány i u symptomatických výdutí i bez zjevných známek ruptury. Je často nemožné rozlišit, zda v daném okamžiku jde již o rupturu výdutě, nebo zda jde jen o zvětšování výdutě.

Elektivní operace pak indikujeme u asymptomatických výdutí o velikosti 4,5 až 5 cm. Domníváme se, že dobré operační výsledky z posledních dvou let nám dovolují indikovat k operační léčbě i nemocné s tzv. malými výdutěmi, to je pod 4,5 cm za příčným průměrem. U těch nemocných, kde riziko není nezanedbatelné z důvodu dalších onemocnění nebo pro věk, doporučujeme výduť kontrolovat v půlročních intervalech. Zvětší-li se výduť o 0,5 cm za 6–12 měsíců, je indikována k resekci a náhradě bez ohledu na její velikost. Zvětšování výdutě musíme považovat za projev nestability cévní stěny výdutě.

LITERATURA

1. Collin, J., Araujo, L., Walton, J., Linsdell, D.: Oxford screening programme for abdominal aortic aneurysm in men aged 65 to 74 years. *The Lancet*, 1988, 10, s. 613-615
2. Thurmond, A. S., Semler, H. J.: Abdominal aortic aneurysm: Incidence in a population at risk. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1986, 27, s. 457-460.
3. Alan, R., Scott, P., Tisi, P. V., Ashton, H. A.: Abdominal aortic aneurysm rupture rates: A 7 - year follow-up of the entire abdominal aortic aneurysm population detected by screening. *J. Vasc. Surg.*, 1998, 28, s. 124-128.
4. Hollier, L. H., Wisselink, W.: Abdominal aortic aneurysm: In: Haimovici, H., Aster, E., Hollier, L. H. et al., editors. *Haimovici's vascular surgery* 4th ed. Cambridge, Mass: Blackwell Science, 1996, s. 797-827.
5. Hartman, D. T. A., Fisher, C. M., Patel, M. I. et al.: Ruptured abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.*, 1996, 23, s. 123-129.
6. Vaněk, I., Kočandrl, V., Kramář, R. et al.: Současný stav chirurgického léčení výdutí břišní aorty. *Rozhl. Chir.*, 1986, 65, s. 596-601.
7. Šebesta, P., Klika, T., Zdrázał, P. et al.: Aneurysma aortae abdominalis cruens. *Rozhl. Chir.*, 1996, 75, s. 422-428.

*Práce byla ve zkráceném znění přednesena na Divišově večeru Spolku lékařů českých v Praze dne 22. listopadu 2004.

PŮVODNÍ PRÁCE

Posouzení frekvence výskytu metabolického syndromu

Horáková D., Čížek L., ¹Koutná J., ²Beška F., ²Lorenc J., Janout V.*Ústav preventivního lékařství LF UP, Olomouc**¹Onkologické oddělení, M – VIA NOVA Ltd., Zábřeh**²Krajské pracoviště Národního onkologického registru FN, Ostrava*

ABSTRAKT

Východisko. Metabolický syndrom dnes představuje onemocnění s velmi vysokou prevalencí, které významně zvyšuje riziko kardiovaskulární mortality a morbidit. Cílem předložené práce je odhad frekvence metabolického syndromu v okrese Šumperk v letech 1979–1981 na základě analýzy rozsáhlé databáze preventivních prohlídek, provedených v tomto období.

Metody a výsledky. Pro vyhodnocení přítomnosti metabolického syndromu byla použita databáze preventivních onkologických prohlídek šumperského regionu, která zahrnuje 40 099 osob sledovaných v letech 1979–1981. Tato databáze byla využita ke zhodnocení frekvence výskytu dostupných faktorů, svědčících pro přítomnost metabolického syndromu v tomto časovém období v okrese Šumperk a srovnání se současným stavem v české populaci. Odhad frekvence metabolického syndromu u osob z databáze okresu Šumperk v letech 1979–1981 se pohyboval od 2,2 % do 8,4 % v závislosti na zvolených kritériích. Pro stanovení diagnózy byl brán v úvahu diabetes mellitus 2. typu nebo glykémie nad 6,1 mmol/l, hypertenze systolická nebo diastolická podle kritérií WHO a BMI vyšší než 30,0 kg/m². Při posouzení frekvence metabolického syndromu podle věku je zřejmé, že se zvyšujícím se věkem stoupá i frekvence výskytu metabolického syndromu, a to u mužů i u žen. Současně bylo zjištěno, že 27,5 % osob výrazně predisponovalo k onemocnění metabolickým syndromem.

Závěry. Z předložených výsledků je možno se domnívat, že frekvence metabolického syndromu v posledních desetiletích stoupla. Vzhledem k významu tohoto syndromu jako prediktoru dalších závažných kardiovaskulárních a metabolických nemocí je urgentně nutné zaměřit pozornost na jednoduché a v praxi použitelné metody jeho rychlé detekce a včasné zavedení účinných preventivních opatření.

Klíčová slova: metabolický syndrom, prevalence, rizikové faktory, nárůst.

ABSTRACT

Horáková D., Čížek L., Koutná J. et al.: Assessment of the Incidence of Metabolic Syndrome

Background. Metabolic syndrome represents a disease with high prevalence and influence on the cardiovascular morbidity and mortality. The aim of this study is to estimate frequency of metabolic syndrome in the district Šumperk, in years 1979–1981 based on the analysis of large Preventive check-ups database.

Methods and Results. Database of Preventive oncologic check-ups from Šumperk district comprising 40 099 subjects with follow up in years 1979–1981 has been used to assess the metabolic syndrome prevalence. Incidence of the risk factors of the metabolic syndrome have been calculated and compared with current situation in the Czech Republic. The estimated incidence of metabolic syndrome ranged from 2.2 % to 8.4 %, according to the selected criteria. As risk factors diabetes type II or glycaemia higher than 6.1 mmol/l, systolic or diastolic hypertension and BMI higher than 30.0 kg/m² were considered. It has been found that metabolic syndrome is increasing with increasing age in both male and female population.

Conclusions. It is possible to assume, based on the results of this study that the incidence of the metabolic syndrome is increasing in the last decades. It is necessary to focus our attention on the simple and practical methods for early detection of metabolic syndrome. Important is also the prevention because metabolic syndrome plays important role as a predictor of serious cardiovascular and metabolic diseases.

Key words: metabolic syndrome, prevalence, risk factors, increase.

Ho.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 478–481.

Metabolický syndrom dnes představuje onemocnění s velmi vysokou prevalencí, které významně zvyšuje riziko kardiovaskulární mortality a morbidit (1). Kardiovaskulární nemoci jsou u nás i ve většině vyspělých zemí světa hlavní příčinou úmrtí, výrazně se podílejí na invaliditě a nemocnosti populace a ve stále větší míře i na rostoucích nákladech na zdravotní péči zejména pak tam, kde populace stárne (2). Výskyt nejvýznamnějších rizikových faktorů kardiovaskulární mortality a morbidit je kauzálně spojen s inzulínovou rezistencí, tj. sníženou citlivostí tkání na inzulín a se sníženými

metabolickými účinky inzulínu. Vzniká tak syndrom X neboli metabolický syndrom inzulínové rezistence, jehož typickými projevy jsou hyperinzulinémie, hyperlipidémie určitého typu (růst TAG a pokles HDL), obezita, arteriální hypertenze, hyperurikémie a intolerance glukózy, která postupně přerůstá v diabetes mellitus 2. typu. Vzhledem ke společnému patogenetickému základu těchto projevů (inzulínové rezistenci) mají uvedené symptomy tendenci se shlukovat a mnohonásobně tak zvyšovat kardiovaskulární riziko, neboť negativní účinek rizikových faktorů se nesčítá, ale v řadě případů i násobí (3).

V současné době nejsou v České republice jednotná diagnostická kritéria pro detekci metabolického syndromu, ale je možné využít buď kritérií Světové zdravotnické organizace (SZO) z roku 1998 nebo doporučení Národního vzdělávacího cholesterolového programu (USA) z roku 2001 (4, 5). Definici metabolického syndromu podle kritérií Světové zdravotnické organizace z roku 1998 ukazuje tabulka 1. Také hlášení a evidence metabolického syndromu neexistuje, v desáté revizi Mezinárodní klasifikace nemocí není uveden jako samostatná klinická jednotka (1) a k dispozici jsou pouze odhady z jednotlivých studií.

Cílem předložené práce je odhad frekvence metabolického syndromu v okrese Šumperk v letech 1979–1981 podle dostupných rizikových faktorů, na základě analýzy rozsáhlé databáze preventivních prohlídek provedených v tomto období.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Pro vyhodnocení přítomnosti metabolického syndromu byla použita databáze preventivních onkologických prohlídek šumperského regionu, která zahrnuje 40 099 osob sledovaných v letech 1979–1981. Prohlídky byly původně zaměřeny na vyhledávání počátečního stadia nádorových onemocnění, avšak na samém počátku jejich provádění byly rozšířeny i o laboratorní a klinická vyšetření pro detekci hypertenze, diabetu, obezity a dalších onemocnění. Cíle a metody použitých preventivních prohlídek jsou popsány v jiné publikaci (6). Na prohlídku byly pozvány všechny osoby z okresu Šumperk ve věku 30–64 let. V této věkové skupině bylo celkem 24 286 mužů a 25 160 žen. Z nich 18 055 mužů a 22 044 žen se k prohlídce dostavilo a bylo vyšetřeno, což představuje respondenci (response rate) 74,34 % a 87,61 %.

Součástí preventivních prohlídek bylo mimo jiné:

- anamnestické vyšetření zahrnující osobní, rodinnou a pracovní anamnézu,
- laboratorní vyšetření hladin glykémie, celkového cholesterolu, kyseliny močové a určení krevní skupiny,
- stanovení BMI, tepové frekvence a systolického a diastolického tlaku a onemocnění diabetem.

Tato databáze byla využita ke zhodnocení frekvence výskytu jednotlivých faktorů, svědčících pro přítomnost metabolického syndromu v tomto časovém období v okrese Šumperk a srovnání se současným stavem v české populaci. Protože při retrospektivním posouzení byly k dispozici údaje pouze o některých složkách metabolického syndromu, je odhad výskytu tohoto syndromu pouze orientační.

VÝSLEDKY

V databázi z okresu Šumperk byla vyhodnocena frekvence jednotlivých rizikových faktorů metabolického syndromu, které byly k dispozici (tab. 2). Proporce osob s diabetes mellitus 2. typu (1,2 %) byla nižší než celostátní průměr v těchto letech, který se pohyboval okolo 3,0–3,2 % ze všech obyvatel. Také při srovnání s výskytem diabetu podle věkových kategorií v souboru z Prahy v roce 1993 (7) byl výskyt diabetes mellitus 2. typu v souboru z okresu Šumperk podstatně nižší (tab. 3). Hladina glykémie nalačno vyšší než 6,1 mmol/l byla zjištěna u 8,4 % osob.

Systolický tlak mělo vyšší než 160 mmHg 11,7 %, diastolický vyšší než 90 mmHg 47,2 %, obě hodnoty vyšší současně 10,8 % a zvýšení systolického nebo diastolického tlaku nad uvedené hodnoty 48,0 % osob.

BMI svědčící pro obezitu byl zjištěn u 22,3 % osob, z toho v 17,2 % u mužů a v 26,5 % u žen.

Celkový cholesterol byl vyšší nebo roven hodnotě 5,2 mmol/l u 66,9 %.

Pro odhad diagnózy metabolického syndromu pro účely této studie však byly použity jen dostupné rizikové faktory:

- diabetes mellitus 2. typu nebo glykémie nad 6,1 mmol/l (jako hlavní faktor),

Tab. 1. Definice metabolického syndromu dle WHO (1998)

hlavní	Rizikový faktor další
diabetes mellitus nebo porucha regulace glukózy	zvýšený krevní tlak ($\geq 160/\geq 90$ mmHg) zvýšené triglyceridy ($\geq 1,7$ $\mu\text{mol/l}$) nebo HDL-cholesterol ($< 0,9$ mmol/l u mužů a $< 1,0$ $\mu\text{mol/l}$ u žen)
inzulinová rezistence	centrální obezita (index pas/boky $> 0,90$ u mužů a $> 0,85$ u žen a/nebo BMI ≥ 30 mikroalbuminurie (≥ 20 $\mu\text{g/min}$)

Pro stanovení diagnózy MS je nutná přítomnost jednoho hlavního rizikového faktoru a nejméně dvou dalších rizikových faktorů.

- hypertenze systolická nebo diastolická podle kritérií WHO (jako další faktor),
- BMI vyšší než 30,0 kg/m^2 (jako další faktor).

Pomocí výše uvedených rizikových faktorů byl proveden pokus o stanovení frekvence metabolického syndromu u osob z databáze okresu Šumperk v letech 1979–1981. Pokud byla vzata v úvahu pouze přítomnost diabetes mellitus 2. typu nebo vyšší hladiny glykémie nalačno jako hlavního faktoru pro stanovení diagnózy metabolického syndromu, pak těchto osob bylo 8,4 % (tab. 4). Přidáním systolické nebo diastolické hypertenze jako jednoho z dalších faktorů se snížilo procento osob na 5,3 % a přítomnost všech dostupných rizikových faktorů metabolického syndromu (diabetes mellitus nebo vyšší glykémie, hypertenze a obezita) byla pouze u 2,2 % osob (tab. 5). Při posouzení frekvence metabolického syndromu podle věku je zřejmé, že se zvyšujícím se věkem stoupá i frekvence výskytu metabolického syndromu a to u mužů i žen (tab. 5).

DISKUZE

V současné době je uváděno, že prevalence metabolického syndromu se pohybuje v hodnotách kolem 25–30 % u bělošské populace, přičemž velmi záleží na šíři jeho definice a na stanovených diagnostických kritériích. V roce 2003 byla publikována epidemiologická studie, která hodnotila výskyt metabolického syndromu u bělochů v USA u 8608 dospělých jedinců ve věku nad 20 let. Stanovená prevalence metabolického syndromu byla 25,1 % dle diagnostických kritérií WHO a 23,9 % podle Národního cholesterolového programu, přičemž 86,2 % osob splňovalo oba způsoby diagnostiky (8). U nás zatím přesná data o výskytu metabolického syndromu publikována nebyla. Existují pouze nepublikovaná data o prevalenci metabolického syndromu v české populaci v rámci studie MONIKA na vybraném vzorku 3000 osob ve věku 25–64 let, kdy prevalence dosahovala u mužů 32 % a u žen 24,4 % v letech 2000–2001. Z tohoto pohledu se zdá, že se vzhledem k výsledkům dosaženým v této práci frekvence metabolického syndromu v našich podmínkách zvyšuje.

Vzhledem k častému souběhu diabetes mellitus 2. typu a obezity (9) byla tato skutečnost analyzována i v předložené studii. Přítomnost diabetu nebo vyšší glykémie současně s obezitou mělo překvapivě jen 3,2 % osob. Pokud byly u osob v souboru hodnoceny dostupné rizikové faktory (diabetes nebo vyšší glykémie nebo obezita) samostatně, bylo takových osob již 27,5 % (tab. 4) a tyto osoby významně predisponovaly k onemocnění metabolickým syndromem v následném období. Jelikož se dá předpokládat, že jedinci s hypercholesterolémií, kterých je ve studovaném souboru 66,9 %, a také jedinci s BMI nad 30, kterých je 22,3 %, mohli prav-

Tab. 2. Frekvence jednotlivých rizikových faktorů

Faktor	kritérium	počet pozitivních	počet vyšetřených	% pozitivních Šumperk 1979–1981	výskyt v % současnost ČR (ÚZIS 2004)
diabetes mellitus 2. typu	–	492	40 099	1,2	6,0
glykémie nalačno	≥6,1 mmol/l	3 352	39 897	8,4	
systolický tlak	≥160 mmHg	4 634	39 613	11,7	
diastolický tlak	≥90 mmHg	18 683	39 613	47,2	
systolický nebo diastolický tlak		19 020	39 613	48,0	14,0
BMI	muži ≥30 kg/m ²	3 070	17 831	17,2	21,0
	ženy ≥30 kg/m ²	5 638	21 273	26,5	31,0
cholesterol	≥5,2 mmol/l	26 857	40 119	66,9	40,0*

*údaj z projektu MONICA (>6,5 mmol/l)

Tab. 3. Prevalence diabetes mellitus 2. typu podle věkových kategorií

Věk	DM 2. typu %	
	Šumperk 1979–1981	pražský registr 1993
18–29	0,00	0,11
30–39	0,18	0,32
40–49	0,84	1,43
50–59	1,51	4,81
60–69	2,17	11,09
70–79	7,69	15,23
80 a více	0,00	17,08

Tab. 4. Frekvence rizikových faktorů pro metabolický syndrom a jejich kombinace

Rizikové faktory	frekvence v %
DM 2. typu nebo zvýšená glykémie	8,4
DM 2. typu nebo zvýšená glykémie a hypertenze	5,3
DM 2. typu nebo zvýšená glykémie a obezita	3,2
DM 2. typu nebo zvýšená glykémie a hypertenze a obezita	2,2
DM 2. typu nebo zvýšená glykémie nebo obezita	27,5

děpodobně mít triglyceridy a HDL cholesterol v patologických hodnotách definice metabolického syndromu, byl by celkový odhad výskytu tohoto onemocnění ve sledované populaci okresu Šumperk daleko vyšší.

Některí autoři uvádí, že v našich podmínkách metabolický syndrom může dnes postihovat až přes 50 % populace, vzhledem k velmi časté koincidenci obezity, porušené glukózové tolerance, dyslipidémii a hypertenze, především ve vyšších věkových kategoriích (9).

Diabetes mellitus 2. typu u nás postihuje okolo 6 % z celé populace, ale genealogické studie ukazují, že v nejstarších věkových skupinách je u nás až 25 % diabetiků. Diabetes mellitus 2. typu je považován za jakési vyvrcholení metabolického syndromu, ale ne každý pacient dospěje do tohoto stadia, jelikož zemře z jiné příčiny, a to celkový výskyt syndromu snižuje. Ve studovaném souboru byla zjištěna frekvence diabetes mellitus 2. typu jen 1,2 %, tedy 2–3x nižší než frekvence v celé České republice v tomto období. To může částečně vysvětlit i nižší výskyt metabolického syndromu v okrese Šumperk v uvedeném období, protože přítomnost diabetes mellitus 2. typu je považována za jednu z hlavních součástí tohoto syndromu.

Obezitou u nás trpí přes 31 % žen a 21 % mužů, pokud počítáme obezitu i s nadváhou dohromady je výskyt u nás ještě hrozivější – ženy 68 %, muži 72 %. Výskyt obezity kulminuje ve věku 50–60 let. V předložené práci je frekvence obezity přibližně v souladu s celostátními čísly, uváděnými v posledních letech.

Hypertenze je známá svou těsnou vazbou na diabetes mellitus 2. typu a obezitu a je součástí metabolického syndromu od jeho první definice. Hypertenze postihuje u nás okolo 14 % populace a v nejvyšších věkových skupinách je přítomna i u více než 60 % populace. Ve studované populaci okresu Šumperk byl výskyt hypertenze vysoký (48 %) ve srovnání se současnou situací

v populaci České republiky. Z toho lze usuzovat, že v dnešní době je lepší časná detekce a léčba hypertenze než v minulém období.

Typický pacient s metabolickým syndromem nemá hypercholesterolémii, ale do obrazu metabolického syndromu patří hypertriglyceridémie a dále bývá nižší hladina HDL cholesterolu. Vzhledem k častému výskytu familiární hypercholesterolémie a současně metabolického syndromu je častá spíše náhodná kombinace obou poruch nebo společná dietní indukce smíšené hyperlipidémie – zvýšení celkového cholesterolu i triglyceridů (9). U našeho souboru byla zjištěna vysoká prevalence hypercholesterolémie, pohybující se kolem 67 %, značně převyšuje údaje z projektu MONICA, jež dosahují necelých 40 %. Tento rozdíl zapříčiňuje do jisté míry rozdílná metodika posuzování zvýšené hladiny cholesterolu. V naší analýze jsou za normální považovány hodnoty celkového cholesterolu nižší než 5,2 mmol/l, zatímco v projektu MONICA jsou za normální cholesterolemii považovány hodnoty do 6,5 mmol/l. Vzhledem k tomu, že celková hypercholesterolémie není pro metabolický syndrom typická, nebyla zavzata ani do naší zvolených kritérií pro tuto diagnózu.

V předložené práci byly mimo frekvenci metabolického syndromu hodnoceny také základní rizikové faktory, které jsou s ním historicky spojovány. Toto hodnocení navazuje na analýzu těchto faktorů, která byla již publikována (10). Nižší proporce diabetu než celostátní průměr ve sledovaném období je jednou z příčin nízké frekvence metabolického syndromu v tomto souboru. Také hodnocení pouze glykémie nalačno jako hlavního rizikového faktoru lze považovat za nedostatečné, protože je známo, že řada jedinců s poruchou glukózové tolerance může mít hodnoty lačné glykémie normální. Proto je lépe využívat postprandiální glykémie, která je rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality (11). Ve srovnání s projektem MONICA (12) je výskyt hypertenze v souboru okresu Šumperk více než 2x vyšší. Pokud jde o hodnocení obezity pomocí BMI jako rizikového faktoru metabolického

Tab. 5. Frekvence metabolického syndromu

Věk	metabolický syndrom			počet vyšetřených			metabolický syndrom %		
	muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem
30–39	47	41	88	5630	7791	13 421	0,8	0,5	0,7
40–49	91	120	211	6063	6153	12 216	1,5	2,0	1,7
50–59	138	287	425	4892	5926	10 818	2,8	4,8	3,9
60 +	55	104	159	1649	1866	3 515	3,3	5,6	4,5
Celkem							1,8	2,5	2,2

kého syndromu, je vhodnější použít obvod pasu, který lépe vystihuje přítomnost abdominální obezity. Tento ukazatel však ve sledovaném souboru nebyl k dispozici.

Kromě již výše uvedených typických součástí metabolického syndromu se syndrom postupně rozrůstá o další biochemické a klinické projevy, jako jsou poruchy hemokoagulace, endotelální dysfunkce a zvýšení ukazatelů zánětlivé aktivity, nealkoholická steatohepatitida, ovariální hyperandrogenismus a hirsutismus, hyperhomocysteinémie a další. Proto stanovení jednotných diagnostických kritérií pro vyslovení diagnózy metabolického syndromu se jeví jako nanejvýše žádoucí nejenom pro možnost objektivního zhodnocení prevalence tohoto syndromu, ale i následnou intervenci u osob s tímto syndromem.

Z praktického hlediska je nejobtíznější průkaz stupně inzulínové rezistence, u které je možné použít různé metody stanovení. Nejpřesnější standardní metodou ke stanovení citlivosti na inzulín je metoda euglykemického clampu nebo minimální model, ale jde o vyšetření náročná, invazivní a také drahá, a proto se v běžné klinické praxi téměř neprovádí. Pro epidemiologické potřeby byla opakovaně doložena validita tzv. homeostatických modelů posuzování inzulínové rezistence – index HOMA IR a index QUICKI (13). Inzulínová rezistence je prokazována při hodnotách indexu HOMA IR větší než 2,68. U indexu QUICKI hodnoty pod 0,357 jsou typické pro jedince s inzulínorezistencí.

Metabolický syndrom nebo syndrom inzulínové rezistence je soubor mnoha symptomů a stanovení výskytu tohoto onemocnění velmi záleží na šíři jeho definice. Je zřejmé, že pro posuzování změn výskytu metabolického syndromu v jednotlivých populacích a v různých obdobích je nutné zvolit jednotná kritéria. Námí prezentovaný odhad frekvence tohoto onemocnění v šumperské populaci v letech 1979–1981 je pouze orientační, provedený ve snaze poukázat na skutečnost, že se prevalence metabolického syndromu u nás zvyšuje.

ZÁVĚR

Z předložených výsledků je možné se domnívat, že frekvence metabolického syndromu v posledních desetiletích stoupla. Vzhledem k významu tohoto syndromu jako prediktoru dalších závažných kardiovaskulárních a metabolických nemocí je urgentně nutné zaměřit pozornost na jednoduché a v praxi použitelné metody jeho rychlé detekce a včasné zavedení účinných preventivních opatření.

Zkratky

- BMI – body mass index
- DM – diabetes mellitus
- HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě (high density lipoproteins)
- SZO (WHO) – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

LITERATURA

1. **Peláková, T.:** Metabolický syndrom. Vnitř. Lék., 2003, 12, s. 900 až 906.
2. **Šimon, J., Bruthans, J., Chaloupka, V. et al.:** Epidemiologie a prevence ischemické choroby srdeční. Praha, Grada, 2001, s. 17.
3. **Horáková, D.:** Význam včasné diagnostiky inzulínové rezistence. Dizertační práce, LF UP Olomouc, 2004.
4. **Alberti, K. G., Zimmet, P. Z.:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. Diabetic Medicine, 1998, 15, s. 539-553.
5. National Institutes of Health: Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). Washington DC, US Govt. Printing Office, 2001 (NIH publ. no. 01-3670).
6. **Máchová, L., Janout, V., Koutná, J. et al.:** Preventive oncologic check-ups in the district Šumperk, 1975-1986: the description of a database. Biomedical Papers, 2002, 146, s. 99-101.
7. **Perušičová, J. et al.:** Diabetes mellitus 2. typu. Praha, Galén, 1996, s. 23.
8. **Ford, E. S., Giles, W. H.:** A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. Diabetes Care, 2003, 26, s. 575-581.
9. **Svačina, Š.:** Metabolický syndrom. Praha, Triton, 2001, s. 18-19.
10. **Máchová, L., Janout, V., Čížek, L. et al.:** Rizikové faktory nádorových, kardiovaskulárních a metabolických nemocí u populace okresu Šumperk. Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 90-93.
11. DECODE Study Group : Two-hour post-challenge glucose concentrations are better predictors of mortality than fasting glucose alone : the DECODE study. Lancet, 1999, 354, s. 617-621.
12. **Škodová, Z., Píša, Z., Vojtíšek, P. et al.:** Changes in the cardiovascular risk profile of the population of the Czech Republic – MONIKA 1992. Čas. Lék. čes., 1994, 133, s. 624-626.
13. **Hřebíček, J., Janout, V., Malinčíková, J. et al.:** Detection of Inzulín Rezistence by Simple Quantitative Inzulín Sensitivity Check Index QUICKY for Epidemiological Assessment and Prevention, J. Clin. Endocrin & Metabolism, 2002, 87, s. 144-147.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NC7286-3/2002.

KOMENTÁŘ

K práci autorů Horáková D. a spol. „Posouzení frekvence výskytu metabolického syndromu“

Autoři z Olomouce, Zábřehu a Ostravy se věnují velmi zajímavému tématu. Otázka, proč dnes a zda skutečně přibývá některých metabolických onemocnění, je velmi zajímavá. A je otázkou, zda zodpovězena být může. Metabolický syndrom je onemocnění definované Reavenem koncem 80. let minulého století (podrobně např. 1), ale zcela jistě to není onemocnění nové. Již například na starověkých sochách a středověkých obrazech vidíme typické rysy metabolického syndromu. Právě potřeba epidemiologicky srovnávat vedla pak v 90. letech minulého století k přesným definicím metabolického syndromu. Definice WHO byla klinicky nepoužitelná pro problematičnost měření inzulínové rezistence v populaci. Naopak se všeobecně používá definice NCEP III, kterou použili i autoři. Individuálně nesprávnější je jistě široká definice alespoň jedna složka metabolického syndromu, protože výskyt jedné složky zvyšuje pravděpodobnost výskytu dalších složek.

Málokde existují tak zajímavá epidemiologická data stará čtvrt století jako v souboru autorů. Je pochopitelné, že z hlediska současných definic metabolického syndromu jsou data nekompletní. V 70. letech minulého století se málo měřily triglyceridy a HDL cholesterol a neměřil se i obvod pasu. Nemá proto smysl definici metabolického syndromu na data ze 70. let aplikovat. Je prakticky jisté, že další velká část pacientů, která měla patologii uvedených tří parametrů a reálný výskyt metabolického syndromu, byla jistě někde blízko 15–20 %. V tomto smyslu je publikování tabulky 5 matoucí a zbytečné.

Práce není tedy schopna odpovědět na otázku, k jakému vzestupu výskytu metabolického syndromu došlo od 70. let minulého století. Škoda, že se autoři zbytečně zaměřili právě na tuto otázku. Práce odpovídá na jiné zajímavé otázky.

Došlo k vzestupu jednotlivých složek metabolického syndromu proporcionálně? Přibývá proporcionálně diabetiků, hypertoniků a obézních? Právě na tyto otázky odpovídá práce jasně, a to že nikoliv. Diabetiků přibylo pravděpodobně 2–3x, obézních o třetinu a hypertoniků dokonce ubylo. Toto poslední tvrzení je jistě také metodickou chybou, ale je pravděpodobné, že hypertoniků nepřibylo tolik.

Práce tedy potvrzuje patogenetickou heterogenitu metabolického syndromu. Současný způsob života s absencí pohybu a přejídáním je určitě nejvíce diabetogenní, na obezitu má asi mírně menší vliv a ještě méně působí na hypertenzi. V případě obezity je však třeba dodat, že absolutní vzestup není důležitý, i vzestup hmotnosti o několik kilogramů může mít zásadní význam. I změna spektra přijímaného tuku o 2–5 % může být výrazně diabetogenní (např. viz 2). Podrobně prozkoumanou populací jsou například tzv. PIMA indiáni, kteří před 100 lety nebyly obézní, neměli diabetes mellitus a dnes obezitou a diabetem trpí až 90 % z nich (2). Populace našich okresů se pravděpodobně nemohou tolik lišit, ale určité rozdíly mezi okresy mohou existovat. V tomto smyslu by bylo zajímavé porovnat nepochybně existující data dalších okresů.

Publikovaná práce je zajímavá a kdyby došlo k vylepšení metodiky a jinému položení otázky, mohla by být i ve světovém písemnictví poměrně ojedinělou.

LITERATURA

1. Svačina, Š., Owen K.: Syndrom inzulínové rezistence. Praha, Triton, 2003.
2. Svačina, Š.: Prevence diabetu. Praha, Galén, 2003.

PŮVODNÍ PRÁCE

Porovnání standardních prognostických faktorů u pacientů s mnohočetným myelomem s delecí 13q14 stanovenou metodou interfázni fluorescenční *in situ* hybridizace na separovaných a neseparovaných buňkách kostní dřeně

¹Smejkalová J., ⁴Vranová V., ³Oltová A., ⁴Kuglík P., ³Filková H., ¹Heinigová J.,
¹Kovářová L., ²Adam Z., ²Krejčí M., ²Pour L., ^{1,2}Büchler T., ⁵Svobodník A.,
²Vostřejšová S., ²Kalábová V., ²Vorlíček J., ¹Penka M., ^{1, 2}Hájek R.

¹Laboratoř experimentální hematologie a buněčné imunoterapie, Oddělení klinické hematologie FN, Brno

²Interní hematoonkologická klinik FN, Brno

³Oddělení lékařské genetiky FN, Brno

⁴Katedra genetiky a molekulární biologie, Přírodovědecká fakulta MU, Brno

⁵Centrum biostatistiky a analýz LF MU, Brno

ABSTRAKT

Východisko. Cytogenetické abnormality chromozómu č. 13 patří k důležitým prognostickým faktorům mnohočetného myelomu a jsou asociovány se špatnou prognózou.

Metody a výsledky. U 40 pacientů s mnohočetným myelomem jsme určovali prognostický význam delece oblasti q14 na chromozómu č. 13 na separovaných a neseparovaných plazmatických buňkách kostní dřeně v závislosti na standardních prognostických faktorech. Zjišťovali jsme, zda metoda interfázni fluorescenční *in situ* hybridizace detekující delecí RB1 genu na buňkách získaných imunomagnetickou separací je více citlivá než na buňkách neseparovaných. U neseparovaných vzorků byla delecce nalezena v 25,0 % případů, u obohacené suspenze v 62,5 % případů. Byla zjištěna negativní korelace mezi hodnotou fluorescenční *in situ* hybridizace a albuminu jak u separovaných (p=0,003), tak u neseparovaných (p=0,010) buněk. Nebyl zjištěn rozdíl v celkovém přežití pacientů sledované delece na separovaných a neseparovaných buňkách (p=0,830; p=0,260), stejně tak v případě léčebné odpovědi pacientů a u pacientů po transplantaci na obohacených buňkách (p=0,880; p=0,520) i na kostní dřeni (p=0,370; p=0,190).

Závěry. Použitím interfázni fluorescenční *in situ* hybridizace u imunomagneticky separovaných buněk lze zvýšit záchyt delece oblasti 13q14 v plazmatických buňkách mnohočetného myelomu. Byla nalezena korelace mezi hodnotou fluorescenční *in situ* hybridizace a hodnotou albuminu u obou typů buněk.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, imunomagnetická separace, interfázni fluorescenční *in situ* hybridizace, delece oblasti 13q14, prognostické faktory.

ABSTRACT

Smejkalová J., Vranová V., Oltová A. et al.: Comparison of Standard Prognostic Factors with the Deletion of 13q14 Detected by Interphase Fluorescence in Situ Hybridization on Separated and Unseparated Bone Marrow Cells in Multiple Myeloma

Background. Cytogenetic abnormalities of chromosome 13 are emerging as important prognostic factors in multiple myeloma and have been associated with poor prognosis.

Methods and Results. The occurrence of 13q14 deletion and other standard laboratory parameters were determined in 40 patients with multiple myeloma. We found that interphase fluorescence in situ hybridization using a locus specific probe for RB1 gene on immunomagnetically selected myeloma cells was more sensitive than non selected cells. The 13q14 deletion was found in 10 of 40 (25,0%) of bone marrow samples without cell selection and in 25 of 40 (62.5%) of samples with CD138+ enriched myeloma cells. Negative correlation was found between albumin and the 13q14 deletion in separated (p=0,003) as well as in cells without selection (p=0,010). No significant correlation was found in overall survival of separated and unseparated cells (p=0,830; p=0,260) and a similar result was obtained for treatment response after transplantation of separated cells (p=0,520) or non-separated cells (0,190).

Conclusions. Our results confirm that immunomagnetic selection of CD138+ cells increases the probability of detection of the 13q14 deletion in bone marrow samples. The correlation was found between albumin and the 13q14 deletion in both of type of cells.

Key words: multiple myeloma, magnetic-activated cell separation, interphase fluorescence in situ hybridization, 13q14 deletion, prognostic factors. *Sm.*

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 483–488.

Za uznávané prognostické faktory mnohočetného myelomu (MM) je považována hodnota β_2 mikroglobulinu (β_2M), C reaktivního proteinu (CRP), albuminu a proliferační aktivita plazmatických buněk (labeling index; LI) (1, 2). Detekce abnormálního karyotypu koreluje se vzrůstajícím labeling indexem a nepříznivou prognózou (3).

Klasická cytogenetická analýza u mnohočetného myelomu je ovšem velice náročná. Důvodem je nízký počet plazmatických buněk v kostní dřeni a jejich nízká proliferační aktivita. Cytogenetické nálezy jsou typu komplexních chromozómových aberací (4, 5).

K získání co nejpřesnějšího karyotypu myelomových buněk se proto používají metody, které umožňují selekci této buněčné populace z buněk kostní dřene. Jedná se o imunomagnetickou separaci (MACS) (6) nebo fluorescenční *in situ* hybridizaci s imunoglobulinovým značením (cIg-FISH) (7).

Mezi specifické strukturální a numerické aberace patří translokace zahrnující těžký imunoglobulinový řetězec na chromozómu 14 v oblasti q32 a monozomie chromozómu č. 13 nebo delece oblasti 13q14. Tyto aberace byly zjištěny jak konvenčním cytogenetickým vyšetřením, tak interfázni fluorescenční *in situ* hybridizací (I-FISH) (8–10). Většina autorů považuje aberaci za velmi špatný prognostický ukazatel (1, 11–14).

Gen RB1, který je lokalizován na chromozómu č. 13 v oblasti q14, je tumor supresorový gen a hraje důležitou roli v růstu a diferenciaci buněk. Produkt (pRb) tohoto genu suprimuje G1-S fáze buněčného cyklu inhibicí E2F zprostředkovanou transaktivací různých genů v počátku syntézy deoxyribonukleové kyseliny (DNA). pRb také suprimuje transkripci interleukinu-6, který je nejdůležitější cytokin u mnohočetného myelomu. U mnoha hematologických malignit je popsána tato inaktivace RB1 genu a ztráta pRb (15).

Klonální chromozómové aberace se podle údajů v odborné literatuře vyskytují při konvenční cytogenetické analýze asi u 30,0–50,0% nemocných s MM (16–20). Po zavedení moderních molekulárně-cytogenetických metod a zejména interfázni fluorescenční *in situ* hybridizace se ukázalo, že frekvence chromozómových abnormalit u nemocných s MM je ve skutečnosti mnohem vyšší a dosahuje až 90,0 % (20).

Tab. 1. Charakteristika pacientů

IgA, IgG, IgM, Bence-Jones – typy monoklonálního paraproteinu, stadium D-S – stadium dle Durie-Salmon, stadium ISS – stadium dle International Staging System

Počet pacientů	40
ženy	19
muži	21
IgA	9
IgG	26
IgM	1
Bence-Jones nesekreční	2
stadium D-S I	3
II	6
III	27
nezařazeno	4
stadium ISS I	19
II	8
III	6
nezařazeno	7
věk	průměr 54 rozsah 27–71

Cílem této studie bylo určit, zda metoda I-FISH detekující deleci RB1 genu na separovaných myelomových buňkách je citlivější než na buňkách neseparovaných a zda doba do relapsu (EFS – event free survival), celková doba přežití (OS – overall survival) a jednotlivé prognostické faktory, jako jsou hodnota laktát dehydrogenázy (LDH), hodnota C-reaktivního proteinu, labeling index, hodnota β_2 mikroglobulinu, hemoglobinu (Hb), trombocytů a albuminu jsou v určité korelaci s cytogenetickým nálezem delece oblasti 13q14 na separovaných a neseparovaných buňkách.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Soubor pacientů a protokol studie

Kostní dřeň byla získána od 40 pacientů s mnohočetným myelomem. Dvacet šest pacientů bylo nově diagnostikovaných, 10 bylo v relapsu onemocnění, 1 pacient vykazoval maximální léčebnou odpověď a 3 pacienti měli doutnající myelom. Klinická stadia byla stanovena podle Durie and Salmon a dle International Staging System (ISS) kromě pacientů s doutnajícím myelomem. Charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 1. Jedná se o rozšířený soubor pacientů v návaznosti na pilotní práci Fišerová et al. (6). Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

Jeden mililitr kostní dřene byl zpracován standardním postupem pro genetické vyšetření, následovalo G-pruhování chromozómů a vyšetření metodou I-FISH.

Současně bylo odebráno 60–80 ml kostní dřene pro imunomagnetickou separaci myelomových buněk (6). K vyšetření pomocí metody I-FISH bylo použito 200 tis. myelomových buněk, zbylé separované buňky byly uloženy do Myelomové banky vzorků pro další výzkumné účely.

Imunomagnetická selekce

Odebraná kostní dřeň byla přenesena do Iscovees Modified Dulbeccoes Medium (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), doplněna 100 UI/ml heparinem a 100 UI/ml DNase (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN, USA). Mononukleární buňky kostní dřene byly získány denzitní gradientovou centrifugací na Histopaque-1077 (Sigma-Aldrich). Poté byly myelomové buňky separovány imunomagnetickou separací podle firemního protokolu výrobce (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany). Negativní buňky prošly kolonou, pozitivní buňky byly eluovány po odstranění kolony z magnetického pole. Byl stanoven počet buněk, jejich morfologie a imunofenotypizace (6).

Morfologické hodnocení

Z nátěru kostní dřene obarveného metodou May-Grünwald-Giemsa bylo stanoveno procento myelomových buněk. Ze separovaných buněk metodou MACS byly připraveny cytospinové preparáty a obarveny May-Grünwald-Giemsa. Bylo stanoveno procento plazmatických buněk z 250 jaderných buněk.

Buněčná kultivace a příprava skel pro genetické vyšetření

Vzorky byly připraveny podle stávajících cytogenetických metod. Vzorky byly kultivovány v médiu RPMI 1640 (Sigma-Aldrich) doplněné 20 % inaktivovaného fetálního séra 24 hodin při teplotě 37 °C s 5% CO₂.

G-pruhování chromozómů

Sklíčka byla ošetřena trypsinem (Sigma-Aldrich) a obarvena Giemsovým barvivem (G-pruhování). Chromozómy byly sestaveny do karyogramu podle nomenklatury ISCN 1995 (21). Za abnormální klon byl označen nálezy dvou a více metafází se stejnou strukturální abnormalitou nebo se stejnými nadpočetnými chromozómy a nebo nálezy tří metafází s chybějícím stejným chromozómem.

Interfázni fluorescenční *in situ* hybridizace

Pro vyšetření pomocí I-FISH metody byla použita sonda LSI 13/RB-1 Spectrum Orange Probe (Vysis – Abbott), která specificky hybridizuje k sekvencím RB1 genu v oblasti 13q14 chromozómu 13 a referenční sonda LSI 13q34 Spectrum Green Probe (Vysis – Abbott). Obraz byl snímán CCD kamerou Cohu 9410 a analyzován pomocí software LUCIA G4.61-FISH (Laboratory Imaging, Prague, Czech Rep.). Technika I-FISH byla provedena podle firemního protokolu. V experimentech bylo hodnoceno 50 až 100 interfázni jader.

Statistická analýza

Byla provedena deskriptivní statistická analýza dat (výpočet průměru, SD a mediánu pro spojitá data a frekvence nastání jevů pro data kategoriální a binární). Hodnoty určující čistotu frakcí při imunomagnetické separaci a četnosti buněk s chromozomálními abnormalitami zjištěnými metodou I-FISH byly vyjádřeny v procentech.

Pro hodnocení vztahu mezi spojitými prognostickými faktory a výsledky interfázni FISH (bez nemocných s doutnajícím myelomem, hodnoceno jako binární kategorie) byl použit Mann-Whitney test. Celkové přežití pacientů bylo hodnoceno dle metody Kaplan-Meier a rozdíly v přežití mezi skupinami pacientů byly analyzovány prostřednictvím Log-rank testu. Vztah mezi hodnotou I-FISH a léčebnou odpovědí před a po transplantaci byl testován Kruskal-Wallis ANOVA testem. Korelace mezi spojitými hodnotami prognostických faktorů a hodnotou I-FISH byly analyzovány Spearmanovým korelačním koeficientem. Všechna data byla analyzována na hladině významnosti $\alpha=5\%$ a všechny použité statistické testy byly oboustranné.

VÝSLEDKY

Stanovení delece 13q14 metodou G-pruhování a pomocí techniky I-FISH

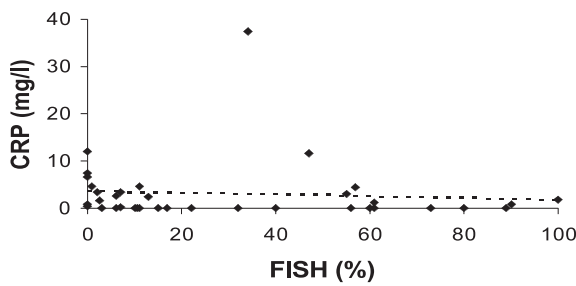
Výsledky G-pruhování a I-FISH (získané specifickou sondou LSI 13/RB-1 Spectrum Orange Probe a referenční sondou LSI 13q34 Spectrum Green Probe) na neseparovaných a separovaných myelomových buňkách jsou uvedeny v tabulce 2. Hraniční hodnota pro přítomnost delece 13q14 zjištěná metodou I-FISH (cut off level) byla stanovena na základě kontrolních experimentů (průměru ± 3 SD (směrodatná odchylka)) ve shodě s údaji v odborné literatuře na 9 % (6).

Analýzou G-pruhování byly zjištěny numerické a strukturní aberace, především se jedná o aneuploidii respektive o derivované a deletované chromozómy.

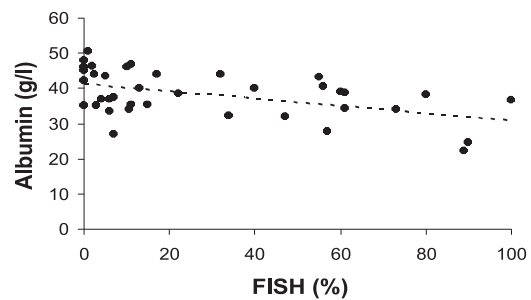
Tab. 2. Výsledky cytogenetického vyšetření

Pořadové číslo	diagnóza (dg.)	MACS del 13q14 (%)	sign. a/n	KD del 13q14 (%)	sign. a/n	karyotyp
1	nová dg.	3,0	n	4,0	n	46,XY(16)
2	nová dg.	40,0	a	10,0	a	nehodnotitelné
3	nová dg.	13,0	a	negat.	n	46,XX(19)
4	nová dg.	6,0	n	negat.	n	nehodnotitelné
5	nová dg.	4,0	n	negat.	n	46,XY(4)
6	nová dg.	47,0	a	18,0	a	46,XY(6)
7	nová dg.	11,0	a	negat.	n	46,XY(3)
8	max.od.	10,5	a	negat.	n	46,XY(7)
9	nová dg.	89,0	a	30,0	a	46,XX(16)
10	nová dg.	15,0	a	7,5	n	nehodnotitelné
11	relaps	32,0	a	negat.	n	46,XX(18)
12	relaps	36,0	a	6,0	n	nehodnotitelné
13	nová dg.	11,0	a	negat.	n	46,XY(20)
14	relaps	10,0	a	negat.	n	46,XY(15)
15	nová dg.	negat.	n	negat.	n	46,XY(20)
16	nová dg.	61,0	a	negat.	n	46,XX(10)
17	relaps	57,0	a	negat.	n	46,XY(19)
18	relaps	22,5	a	10,0	a	46,XY(4)/43,XY,-1,-10,der(11),-13,del(14q)(3)
19	nová dg.	56,0	a	negat.	n	46,XY(14)
20	relaps	negat.	n	negat.	n	nehodnotitelné
21	relaps	73,0	a	60,0	a	41,XX,-X,der(1),-4,der(5),-6,der(6),der(9),der(13),der(15),-22,-22
22	relaps	60,0	a	3,5	n	46,XY(5)
23	doutn. m.	5,1	n	2,0	n	46,XY(5)
24	nová dg.	6,0	n	3,0	n	46,XX(5)
25	nová dg.	90,0	a	15,5	a	46,XX(7)
26	nová dg.	55,0	a	21,0	a	46,XX(4)/45,XX,+3,del(6q),del(10q),-13,-16(3)
27	doutn. m.	2,5	n	4,0	n	46,XX(4)
28	nová dg.	7,0	n	1,0	n	46,XX(3)/46,XX, del(13q)(2)
29	nová dg.	80,0	a	7,0	n	46,XX(14)
30	nová dg.	100,0	a	3,5	n	46,XY(13)/49,XY,+der(1),+der(4),+9,-13,+20(3)
31	nová dg.	7,0	n	1,0	n	46,XX(19)
32	relaps	17,0	a	5,0	n	46,XY(3)
33	nová dg.	2,0	n	0,0	n	46,XY(8)
34	doutn. m.	1,0	n	2,0	n	46,XX(9)
35	nová dg.	negat.	n	negat.	n	46,XX (10)
36	nová dg.	negat.	n	negat.	n	46,XX (8)/46,XX, t(11;14) (2)
37	relaps	negat.	n	negat.	n	46,XY (15)
38	nová dg.	34,0	a	11,0	a	46,XY (20)
39	nová dg.	61,0	a	23,0	a	46,XX (16)
40	nová dg.	22,0	a	11,0	a	46,XY (20)

doutn. m. – doutnající myelom, MACS del 13q14, KD del 13q14 – I-FISH na separovaných mononukleárních buňkách (MACS del 13q14) a neseparovaných mononukleárních buňkách (KD del 13q14), sign. ano/ne – signifikance výsledků při cut off level získaných metodou I-FISH, karyotyp – výsledky G-pruhování



Graf 1. Vztah mezi hodnotami CRP a delecí 13q14 na separovaných buňkách
Byla prokázána nízká, ale statisticky významná negativní korelace parametrů ($R_s = -0,34$; $p = 0,04$).



Graf 2. Vztah mezi hodnotami albuminu a delecí 13q14 na separovaných buňkách
Byla prokázána statisticky významná negativní korelace parametrů ($R_s = -0,47$; $p < 0,01$).

Průkaz delecí oblasti 13q14 pomocí I-FISH na neseparovaných buňkách byl signifikantní (procento pozitivních buněk je vyšší než hodnota cut off level) v 25,0 % (10/40), na separovaných myelomových buňkách v 62,5 % (25/40). U pacientů 3, 7, 8, 10–14, 16, 17, 19, 22, 29, 30, 32 bylo vyšetření na separovaných buňkách hodnoceno jako signifikantní oproti vyšetření provedeným na neseparovaných buňkách. U pacientů 2, 6, 9, 18, 21, 25, 26, 38–40 byl signifikantní výsledek stanoven jak na neseparovaných, tak na separovaných buňkách. U ostatních pacientů bylo vyšetření negativní jak u separované, tak u neseparované kostní dřeně.

U pacientů 18, 21, 26 se ve vyšetření karyotypu vyskytla změna na chromozómu č. 13, což koreluje s výsledky I-FISH na separovaných i neseparovaných buňkách. U pacienta 28 se v karyotypu vyskytl klon s nálezem delecí 13q14, avšak ve vyšetření I-FISH tato změna byla zaznamenána v nižším procentu než stanovená 9% hranice pro cut off level. Pacient 30 měl v karyotypu nalezeno mimo jiné změnu chromozómu č. 13, která byla ve 100,0 % potvrzena metodou I-FISH na separovaných buňkách, ale na neseparovaných buňkách se vyskytla pod hodnotu cut off level.

Korelace prognostických faktorů s delecí 13q14

Analýza výsledků metody I-FISH ve formě podílu pozitivních buněk ve vzorku na separovaných i neseparovaných buňkách neprokázala statisticky významný rozdíl mezi stadii dle Durie-Salmon ($p = 0,110$, resp. $p = 0,460$). Nález delecí chromozómu 13q14 metodou I-FISH měli nejčastěji pacienti ve stadiu II dle Durie-Salmon jak na separovaných, tak neseparovaných buňkách

(100,0 % (6/6), resp. 50,0 % (3/6)). Nenalezli jsme statisticky významný rozdíl v podílu pacientů s přítomností či nepřítomností delecí 13q14 metodou I-FISH mezi stadii dle ISS na selektovaných buňkách ($p = 0,272$), ale na neseparovaných buňkách tento rozdíl byl prokázán ($p = 0,033$). Delecí 13q14 byla přítomna nejčastěji ve stadiu III dle ISS jak na separovaných, tak neseparovaných buňkách (83,3 % (5/6), resp. 50,0 % (3/6)). Při hodnocení vztahu mezi nálezem sledované delecí na separovaných buňkách a léčebnou odpovědí pacientů po indukční léčbě a po transplantaci nebyl zjištěn významný vztah ($p = 0,880$, resp. $p = 0,520$), podobně platilo i pro neseparované buňky ($p = 0,370$, resp. $p = 0,190$). Nejvíce pacientů s pozitivním nálezem delecí 13q14 metodou I-FISH na separovaných i neseparovaných buňkách dosáhlo parciální remise po léčbě (70,6 %; 100,00 %) i po transplantaci kostní dřeně (92,3 %; 66,7 %). Průměrná doba sledování pacientů byla 996 dnů. V našem souboru pacientů nebyl nalezen rozdíl v celkovém přežití pacientů s přítomností a nepřítomností delecí 13q14, která byla detekovaná metodou I-FISH na separovaných a neseparovaných buňkách ($p = 0,830$; $p = 0,260$). Na obohacených buňkách byly překvapivě zjištěny statisticky významně nižší hodnoty CRP u pacientů s nálezem delecí 13q14 metodou I-FISH ($p = 0,040$) a statisticky významná negativní korelace mezi hodnotami albuminu a delecí 13q14 ($p = 0,003$) (graf 1, 2). Na neseparovaných buňkách byla statisticky významná negativní korelace mezi hodnotami albuminu a delecí 13q14 ($p = 0,010$), korelace s hodnotami CRP nebyly statisticky významné. Nebyl zjištěn signifikantní vztah mezi delecí 13q14 a hodnotami β_2M , LDH, Hb a trombocytů na separovaných a neseparovaných buňkách (tab. 3).

Tab. 3. Korelace laboratorních hodnot s výsledky I-FISH

Parametr	N	průměrná hodnota	hodnota p	
			separované b.	neseparované b.
CRP	38	3,180	0,040	0,520
β_2M	38	4,750	0,410	0,350
LDH	38	6,170	0,860	0,170
albumin	38	38,320	0,003	0,010
Hb	39	151,650	0,090	0,430
trombo	39	253,280	0,860	0,560
LI 1	0	2,910	0,670	0,980

N – počet vyšetřených pacientů, průměrná hodnota – průměrná hodnota laboratorních výsledků, separované b. - hodnota p na separovaných buňkách, neseparované b. - hodnota p na neseparovaných buňkách.

DISKUZE

U 40 pacientů s mnohočetným myelomem jsme zjišťovali, zda metoda I-FISH pro delecii RB1 genu na separovaných myelomových buňkách je citlivější než na buňkách neseparovaných a zda doba do relapsu, celková doba přežití a jednotlivé prognostické faktory, jako jsou hodnota laktát dehydrogenázy, hodnota C-reaktivního proteinu, labeling index, hodnota β_2 mikroglobulinu, hemoglobinu, trombocytů a albuminu, jsou v určité korelaci s cytogenetickým nálezem delecce oblasti 13q14 na separovaných a neseparovaných buňkách.

Základní cytogenetické vyšetření, G-pruhování, je nezbytným vstupním vyšetřením, které v případě pozitivitu poskytuje důležitou prognostickou informaci. Bohužel jeho limitací je velký počet nehodnotitelných nebo negativních výsledků. Přitom je známé, že u téměř všech nemocných s MM se vyskytují nějaké chromozomální aberace. Při použití G-pruhování je zachyceno 10 a více numerických a strukturních aberací u 40,0 % pacientů s MM. Vzhledem k nízké proliferaci myelomových buněk jsou změny v karyotypu touto metodou zachyceny pouze v 30,0–40,0 % případů (17). Proto se I-FISH jeví jako vhodná metoda pro detekci určitých chromozomálních abnormalit. Při použití pouze myelomových buněk vzrůstá dále citlivost této metody. Metodou G-pruhování jsme našli patologické karyotypy v 15,0 % (6/40) sledovaných pacientů. Jednalo se o strukturní a numerické aberace. Sawyer v souboru 200 pacientů zachytil abnormální klony v 32,0 % případů (22). Strukturní přestavby bývají spojovány se špatnou prognózou (23).

Předpokládali jsme, že obohacené vzorky kostní dřeně mohou poskytnout více informací o daných cytogenetických změnách než vzorky připravované klasickým postupem a že u některých prognostických faktorů nalezneme korelaci s nálezem delecce v oblasti 13q14 pomocí metody I-FISH.

U vzorků připravených klasickou technikou jsme delecii na chromozómu č. 13 v oblasti q14 našli u 25,0 % případů a v 62,5 % u separovaných vzorků. Data jsou ve shodě s naší pilotní studií z roku 2002 (6), kde byl záchyt patologie podobný (38,5 % respektive 69,2 %). Byly zaznamenány rozdíly mezi výskytem delecce u pacientů v době stanovení diagnózy a ve stadiu relapsu, kdy pacienti s novou diagnózou měli menší záchyt sledované delecce (61,5 %, resp. 80,0 %). Podobné výsledky zaznamenal i Zojer, který publikoval záchyt této delecce použitím sondy pro lokus rb-1 v 13q14 u 46,2 % pacientů s novou diagnózou a u 73,3 % pacientů v relapsu (24).

Vzhledem k stále limitujícímu počtu nemocných nedosáhla řada pozorovaných změn statistické významnosti, přestože v některých případech bylo možné pozorovat trendy v rozdílnosti výskytu korelací mezi prognostickými faktory a výsledky I-FISH ze vzorků připravených klasickou technikou oproti vzorkům ze separovaných myelomových buněk. Největší záchyt delecce 13q14 měli pacienti ve stadiu II dle Durie-Salmon a ve stadiu III dle ISS. Jen na separovaných buňkách byl také prokázán statisticky významný rozdíl mezi stadii dle ISS. Zojer uvádí výskyt delecce 13q14 i u pacientů ve stadiu I. Jiné studie potvrzují výskyt této delecce v plazmatických buňkách u pacientů s monoklonální gamapatií nejasného původu. Chromozómové aberace jsou pozorovatelné už v časně patogenezí maligních chorob postihující plazmatické buňky (24).

Na obou typech buněk byly zjištěny statisticky významné negativní korelace mezi hodnotou albuminu a delecí 13q14 určenou pomocí metody I-FISH ($p=0,003$) a překvapivě statisticky významně nižší hodnoty CRP u pacientů s nálezem delecce 13q14 zjištěnou metodou I-FISH ($p=0,040$) na separovaných buňkách (graf 1, 2). Pro tuto neočekávanou korelaci nemáme jasné vysvětlení. Především stále může jít o vliv malého počtu vyšetření. Skutečností rovněž je, že i na našich větších souborech nedosahu-

je CRP prognostické významnosti, zatímco albumin dnes patří mezi klíčové prognostické faktory. Je základem pro určení stadia dle ISS a tyto dva výsledky se tedy navzájem ovlivňují (25). V neposlední řadě je i význam delecce 13q14 FISH na selekované populaci myelomových buněk pro prognózu stále předmětem diskuzí a upřesňování oproti prognosticky silnějšímu faktoru delecce 13q14 FISH na plné dřeni (26).

Nebyl zjištěn signifikantní vztah mezi hodnotou I-FISH a hodnotami β_2 M, LDH, Hb a trombocytů na separovaných a neseparovaných buňkách. Jiní autoři uvádí změnu chromosomu č. 13 stanovenou pomocí metody FISH jako velmi silný faktor spojený se zkrácenou dobou přežívání, pokud je asociován s vyšší hladinou β_2 M (11, 25). Jiná studie uvádí, že přítomnost monoalelické delecce genu RB1 neovlivňuje progresi nádoru nebo délku přežívání, a tudíž ani prognózu. Tyto delecce jsou asociovány s normální genovou transkripcí a nezpůsobují deregulaci interleukinu-6. Význam monoalelické delecce RB1 genu zůstává nevyjasněn (15). Při hodnocení vztahu mezi delecí 13q14 zjištěnou metodou I-FISH a léčebnou odpovědí pacientů po léčbě a po transplantaci nebyl zjištěn významný vztah. Nejvíce pacientů s nálezem delecce 13q14 metodou I-FISH dosáhlo parciální remise po léčbě i po transplantaci kostní dřeně. Nebyl zjištěn rozdíl v celkovém přežití pacientů s přítomností a nepřítomností delecce 13q14 určené metodou I-FISH. Přes medián sledování souboru kolem 3 let jsou počet nemocných i medián sledování doposud limitujícími faktory pro přesnější analýzu.

V rámci vývoje nových metod jsme u 14 pacientů z našeho souboru porovnali výsledky záchytu delecce oblasti 13q14 metodou I-FISH na separovaných buňkách a metodou cIg-FISH. Záchyt sledované delecce oběma metodami byl velmi shodný (57,0 % vs. 64,0 %). Obě metody lze použít pro stanovení sledované delecce a v případných analýzách očekávat podobné výsledky, respektive je pravděpodobně možné data podobných metodik slučovat, aniž by byla ohrožena věrohodnost výsledků.

ZÁVĚR

Cytogenetická analýza u mnohočetného myelomu je náročná z důvodu nízkého počtu plazmatických buněk v kostní dřeni s nízkou proliferací aktivitou. Po zavedení moderních molekulárně-cytogenetických metod a zejména I-FISH se ukazuje, že frekvence chromozómových aberací u nemocných s MM je ve skutečnosti mnohem vyšší. Naše výsledky potvrzují, že použitím I-FISH u imunomagneticky separovaných buněk vzrůstá záchyt delecce oblasti 13q14 oproti vyšetření plné dřeně stejnou metodou asi 2,5x. Tato vyšší citlivost se na našem souboru neodrazila v jiné distribuci korelací se standardními prognostickými faktory, kromě netypické korelace s CRP.

Zkratky

β_2 M	– β_2 mikroglobulin
cIg-FISH	– fluorescence <i>in situ</i> hybridization and cytoplasm immunoglobulin staining; fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace s imunoglobulinovým značením
CRP	– C reaktivní protein
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
EFS	– doba od transplantace do relapsu (event free survival)
Hb	– hemoglobin
I-FISH	– interfázni fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
ISS	– International Staging System
LDH	– laktát dehydrogenáza
LI	– proliferační aktivita plazmatických buněk (labeling index)
MACS	– imunomagnetická separace
MM	– mnohočetný myelom
OS	– celková doba přežití (overall survival)

pRB – produkt genu RB1
SD – směrodatná odchylka

LITERATURA

1. **Peréz-Simón, J. A., García-Sanz, R., Tabernero, M. D. et al.:** Prognostic value of numerical chromosome aberrations in multiple myeloma: A FISH analysis of 15 different chromosomes. *Blood*, 1998, 91, s. 3366-3371.
2. **Greipp, P. R., Miguel, J. F., Durie, B. G. et al.:** New International Staging System (ISS) for multiple myeloma from the International Myeloma Working Group. *Blood*, 2003, 102, s. 190a.
3. **Richardson, P. G., Anderson, K. C.:** Multiple Myeloma. *Remedica*, 2004, 11, 4 s.
4. **Nishida, B. K., Tamura, A., Nakazawa N. et al.:** The Ig heavy chain gene is frequently involved in chromosomal translocation in multiple myeloma and plasma cell leukemia as detected by in situ hybridization. *Blood*, 1997, 90, s. 526-534.
5. **Freinman, R., Sawyer, J., Hardin J. et al.:** Cytogenetics and molecular genetics in multiple myeloma. *Multiple Myeloma*, 1997, 11, s. 1-25.
6. **Fišerová, A., Hájek, R., Holubová, V. et al.:** Detection of 13q abnormalities in multiple myeloma using immunomagnetically selected plasma cells. *Neoplasma*, 2002, 49, s. 300-306.
7. **Ahmann, G. J., Jalal, S. M., Juneau, A.L. et al.:** A Novel Three-Color, Clone-Specific Fluorescence In Situ Hybridization Procedure for Monoclonal Gammopathies. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1998, 101, s. 7-11.
8. **Harrison, C. J., Mazzulo, H., Cheung, K. L. et al.:** Cytogenetics of multiple myeloma: interpretation of fluorescence in situ hybridization results. *British Journal of Haematology*, 2003, 120, s. 944-952.
9. **Juneau, A. L., Kaehler, M., Christensen, E. R. et al.:** Detection of RB1 deletions by fluorescence in situ hybridization in malignant hematologic disorders. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1998, 103, s. 117-123.
10. **Jarošová, M., Ščudla, V., Indrák, K. et al.:** Cytogenetické vyšetření u mnohotného myelomu. I. Chromozomální nálezy u 56 nemocných. *Vnitř. Lék.*, 1990, 36, s. 1072-1080.
11. **Facon, T., Avet-Loiseau, H., Guillermin, G. et al.:** Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β_2 microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood*, 2001, 97, s. 1566-1571.
12. **Shaughnessy, J., Tian, E., Sawyer, J. et al.:** Prognostic impact of cytogenetic and interphase fluorescence in situ hybridization - defined chromosome 13 deletion in multiple myeloma: early results of total therapy II. *British Journal of Haematology*, 2003, 120, s. 44-52.
13. **Avet-Loiseau, H., Daviet, A., Brigaudeau, Ch. et al.:** Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence *in situ* hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myélome and the Groupe Français de Cytogénétique. *Blood*, 2001, 97, s. 822-825.
14. **Shaughnessy, J., Tian, E., Sawyer, J. et al.:** High incidence of chromosome 13 deletion in multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH. *Blood*, 2000, 96, s. 1505-1511.
15. **Carlebach, A., Amiel, A., Gaber, E., Radnay, J. et al.:** Multiple Myeloma: Monoallelic Deletions of the Tumor Suppressor Genes TP53 and RB1 in Long -Term Follow-Up. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2000, 117, s. 57-60.
16. **Gutierrez, N.C., Camps, J., Hernandez, J.M. et al.:** Multicolor fluorescence in situ hybridization studies in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematol J.*, 2003, 4(1), s. 67-70.
17. **Liebisch, P., Viardot, A., Bassermann, N. et al.:** Value of comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization for molecular diagnostic in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 2003, 122, s. 193-201.
18. **Scudla, V., Jarosova, M., Kapustova, M. et al.:** Karyotypic abnormalities and their clinical aspects in multiple myeloma. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med.*, 1991, 129, s. 69-79.
19. **Chang, H., Bouman, D., Boerkoel, C. F. et al.:** Frequent monoallelic loss of D13S319 in multiple myeloma patients shown by interphase fluorescence in situ hybridization. *Leukemia*, 1999, 13, s. 105-109.
20. **Smadja, N. V., Bastard, C., Brigaudeau, C. et al.:** Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*, 2001, 98, s. 2229-2238.
21. **Mitelman, F.:** An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel, Karger, 1995.
22. **Sawyer, J. R., Waldron, J. A., Jagannath, S. et al.:** Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet.*, 1995, 82, s. 41-49.
23. **Fonseca, R., Blood, E. A., Oken, M. M. et al.:** Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood*, 2002, 99, s. 3735-3741.
24. **Zojer, N., Königsberg, R., Ackermann, J. et al.:** Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood*, 2000, 95, s. 1925-1930.
25. **Krejčí, M., Hájek, R., Svobodník, A.:** Autologous peripheral blood stem cell transplantation in 158 multiple myeloma patients. Single-centre experience. In: *Book EBMT, Barcelona, Spain, 2004*, 33 (Suppl. 1), abstract R1244.
26. **Kaufmann, H., Kromer, E., Nosslinger, T.:** Both chromosome 13 abnormalities by metaphase cytogenetic and deletion of 13q by interphase FISH only are prognostical relevant in multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 2003, 71, s. 179-183.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT č. 0021622415.

KNIHY

Mourek, J.: FYZIOLOGIE, UČEBNICE PRO STUDENTY ZDRAVOTNICKÝCH OBORŮ

Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, 202 s.,
cena neuvedena. ISBN 80-247-1190-7.

Fyziologie (člověka) je bezpochyby jednou ze základních disciplín i pro studenty bakalářských a magisterských výukových programů zdravotně sociálních fakult, případně vyšších zdravotnických škol. Jedním z největších úkolů pedagogiky fyziologie člověka je pak překlenutí stále se

zvětšující mezery mezi molekulárně-biologickým a behaviorálním přístupem. Jednoduše řečeno zvážít, co v učebním textu zdůraznit a co spíše zamlčet. Koncentrovaný výklad jednotlivých kapitol fyziologie, zvolený profesorem Mourkem, je pedagogicky velmi výhodný. Předpokládá, že zaručí zvládnutí látky nejen ke zkoušce, ale i zachová trvalou přehlednou informaci v mysli studenta.

Předností této stručné učebnice je, že autor v ní obsáhl ve zhuštěném výrazu všechny systémy fyziologie člověka a poskytl tak studentům ucelené dílo. Text je v naprostém souladu s běžným standardem vzdělávání i s učeb-

ním plánem. Koncepce díla má logickou stavbu i členění, redakční úpravou (desetinným tříděním) je zajištěna přehlednost. Didaktické zpracování učiva je přiměřené mentálnímu rozvoji studentů. Specifikem díla jsou úvody k jednotlivým kapitolám a nenásilné používání medicínských výrazů.

Věřím, že studenti pochopí hodnotu tohoto vysokoškolského učebního textu a naleznou v předložené učebnici vhodný typ díla, které patří do osobní knihovny každého z nich.

Stanislav Trojan
128 00 Praha 2, Albertov 5

KAZUISTIKA

Jaterní abscesy s portální a mezenterální flebotrombózou v kombinaci s pozdní manifestací apendicitidy

Márová K., Chochola M., Golář L., Křivánek J., Aschermann M.

II. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Pyogenní jaterní abscesy jsou v méně než v 10 % zapříčiněny apendicitidou. Také ascendentní septický zánět portální žíly (pylephlebitis) může být vážnou komplikací intraabdominální infekce. Ačkoli pylephlebitida v dnešní době není častou diagnózou, její mortalita i morbidita zůstává stále vysoká. Kazuistika popisuje případ mladého muže vyšetřovaného pro febrilie a bolesti břicha, u něhož byly zjištěny mnohočetné jaterní abscesy. Po ústupu obtíží při antibiotické terapii došlo po dvou týdnech k recidivě bolesti v souvislosti s nově vzniklou trombózou portální a mezenterické žíly. Příčina jaterních abscesů ani trombózy nebyla při dimisi zcela jasná. O dva měsíce později byla nemocnému provedena apendektomie pro nález akutní flegmono-gangrenózní apendicitidy. Od té doby je pacient bez klinických obtíží.

Klíčová slova: jaterní abscesy, portální a mezenterická trombóza, apendicitis.

SUMMARY

Márová K, Chochola M, Golář L. et al.: Liver Abscesses with Portal and Mesenteric Vein Thrombosis in Combination with Late Onset of Appendicitis

Pyogenic liver abscesses are caused by appendicitis in less than 10 %. Also the ascending septic inflammation of portal vein (pylephlebitis) could be a serious complication of intra-abdominal infection. Although pylephlebitis is not frequent today, its mortality and morbidity rates remain high. We describe a case of young man with fever, abdominal pain, and multiple hepatic abscesses. After the symptomatic relief due to antibiotic therapy the pain returned as a result of the development of portal and mesenteric vein thrombosis. The cause of either hepatic abscesses or thrombosis was not clear at the time of dismissal. 2 months later the patient underwent acute abdominal revision with appendectomy for acute phlegmonous and gangrenous appendicitis. Since that time he has been without any clinical symptoms.

Key words: liver abscess, portal and mesenteric thrombosis, appendicitis.

Má.

Čas. Lék. čs., 2005, 144, pp. 489–493.

Spojitosť apendicitidy s jaternými abscesy bola popsána již v predminulém stolytí (1). Rovněž septické záněty břišních žil mohou být dávány do souvislosti s intraabdominální infekcí. Tyto flebitidy nebývají časté, pro vysokou mortalitu a morbiditu (2) však zůstávají vážnou hrozbou, vyžadující cílenou diagnostiku a okamžitou léčbu.

KAZUISTIKA

Třicetiletý muž byl přijat na II. interní kliniku 1. LF UK pro febrilní stav a bolesti břicha. Čtyři dny předtím se u něho v nočních hodinách objevily bolesti břicha v epigastriu bez nauzey či průjmu. Druhý den byl vyšetřen praktickým lékařem, který naordinoval střešní desinficiens. Pro přetrvávající obtíže byl vyšetřen chirurgem, který po vyloučení náhlé příhody břišní odeslal nemocného k hospitalizaci na II. interní kliniku 1. LF UK.

Nemocný nikdy vážněji nestonal. Pouze v roce 1999 utrpěl tupé trauma levého hypochondria (jen povrchové zranění) a od ledna roku 2004 byl ve sledování gastroenterologa pro pyrózu. Pracoval

jako instalatér a v roce 2002 se účastnil úklidových prací po povodni. Při přijetí byl febrilní (39,2 °C), kardiopulmonálně kompenzovaný (krevní tlak 160/90, tepová frekvence 88/min) a na EKG pouze známky inkompletní blokády pravého Tawarova raménka. Fyzikálním vyšetřením byla přítomna pouze mírná palpační citlivost v epigastriu a v levém hypochondriu. Z laboratorních vyšetření dominovala leukocytóza ($17\,000 \times 10^9/l$) s neutrofilii a elevace dalších zánětlivých markerů (CRP 256 mg/l, FW 66/96) bez elevace jaterních enzymů. Zvažovali jsme tedy diferencální diagnózu febrilního stavu s bolestmi břicha, zahrnující onemocnění podjaterní krajiny, chirurgické příhody, choroby ledvin, infekční nemoci, nádorová a systémová onemocnění.

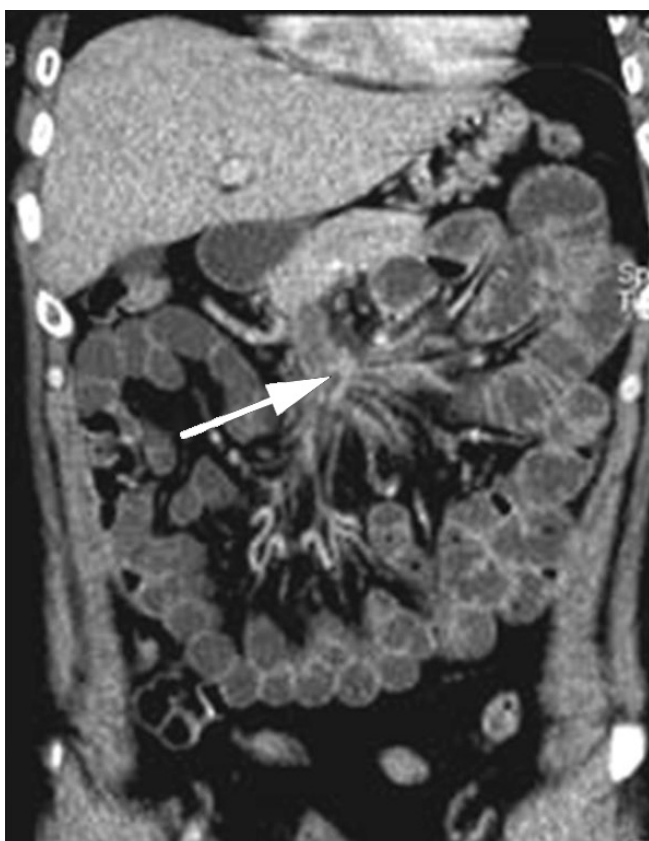
V prvních dnech hospitalizace byla provedena celá škála zobrazovacích vyšetření. Nativní RTG břicha a RTG hrudníku neprokázaly patologický nález, echokardiografické vyšetření vyloučilo bakteriální endokarditidu. Při fibroskopii byla zjištěna refluxní ezofagitida II. stupně. Sonografické vyšetření břicha prokázalo v pravém jaterním laloku četná nehomogenní ložiska s hypoechoogenitami, bez vaskularizace. Pro atypický obraz, který nevylučoval biliární cholangitidu ani vrozenou malformaci žlučových cest, jsme



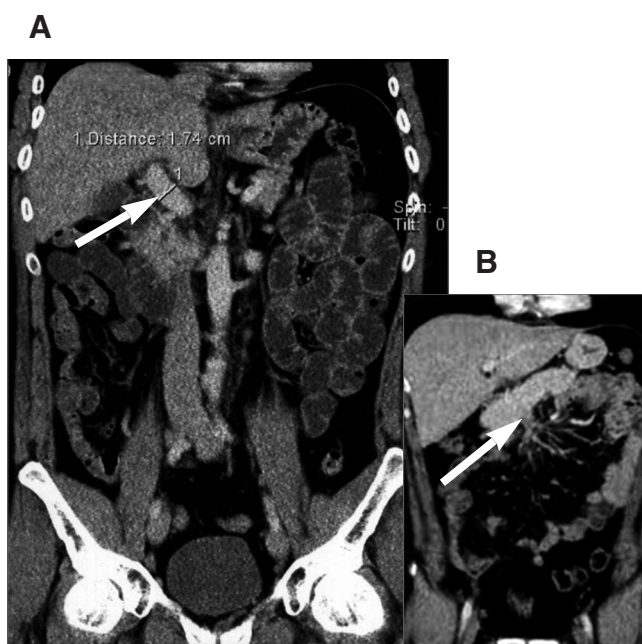
Obr. 1. CT břicha (axiální projekce)
V jaterním parenchymu vpravo četné okrouhlé hypodenzity (šipka) s naznačeným hyperechogenním lemem charakterem odpovídajícím mnohočetným abscesům



Obr. 2. CT břicha
Trombóza části hlavního kmene a obou hlavních větví portální žíly (šipka)



Obr. 3. CT břicha (rekonstrukce)
Trombóza hlavního kmene a větvi v. mesenterica superior (šipka)



Obr. 4. CT břicha (koronární rekonstrukce)
Rekanalizace a obnovení průtoku jak v hlavního kmene portální žíly (A), tak v horní mezenterické žíle (B)

indikovali ERCP. Ta neprokázala souvislost ložisek se žlučovým systémem ani jinou jeho abnormitu. Na CT břicha byl potvrzen nález mnohočetných, ostře ohraničených, okrouhlých hypodenzit, difúzně rozložených v pravém jaterním laloku a zvětšené lymfatické uzliny v retroperitoneu (obr. 1).

V průběhu hospitalizace byla dále provedena tato vyšetření (vše s negativními nálezy): kultivační vyšetření moči a opakované

hemokultury, sérologický panel (*Borrelia Burg.*, chlamydie, *Neisseria Gonorrhoeae*, EBV, CMV, HAV, HBV, HCV, HIV), trombofilní stavy, koloskopie, CT enteroklyza, leukocytární scan. Elektroforéza krevních bílkovin zachytila 2M komponentu v oblasti gamaglobulinu a imuno-elektroforézou moči byla prokázána IgG gamapatie řetězců kappa i lambda. Následná sternální punkce však vyloučila plazmocytom. V průběhu hospitalizace došlo k mírné elevaci sérových transamináz (max. hodnoty ALT 3,42 μ kat/l, AST 1,62 μ kat/l, GMT 1,53 μ kat/l).

Pacient byl léčen beta- laktamovými antibiotiky piperacilin (4,5 g a 8 hod. i.v.), pro suspektní záchyt streptokoků podávány krátkodobě vankomycin (1,5 g a 12 hod. i.v.) v kombinaci s amikacinem (1 g a 12 hod. i.v.). Pro alergickou reakci vankomycin zamě-

něn za teicoplanin (200 mg a 12 hod. i.v.) a v dalším průběhu ještě cefalosporiny II. generace (Zinnat 500 mg tbl. a 12 hod.). Postupně došlo k poklesu teplot i laboratorních markerů zánětu. 18. den hospitalizace bylo pro recidivu bolestí břicha provedeno kontrolní CT břicha, které zobrazilo regresi jaterních abscesů a překvapivě rozsáhlou trombózu portální a mezenterické žíly (obr. 2, 3).

Při následné léčbě nízkomolekulárním heparinem (Clexane 1,0 ml a 12 hodin) došlo k postupnému zlepšení stavu a nemocný převeden na chronickou antikoagulační léčbu. Při dimisi byl nemocný afebrilní a zcela asymptomatický. Diagnóza při propuštění byla: trombóza portální a mezenterické žíly, febrilie při mnohočetných jaterních abscesech a refluxní ezofagitida II. stupně. Za možnou příčinu trombózy byly považovány jaterní abscesy, případně v minulosti prodělané tupé břišní trauma. Příčina jaterních abscesů zůstala i přes extenzivní vyšetření nezjištěna. Pacient byl objednan na kontrolní CT břicha za 3 měsíce.

O 2 měsíce později byl nemocný pro 3 dny trvající bolesti v pravém podbřišku hospitalizován na I. chirurgické klinice 1. LF UK. Pro vysoké zánětlivé markery (CRP 200 mg/l, leukocytóza $12\,000\,10^9/l$) a známky peritoneálního dráždění v pravé jámě kyčelní byla provedena laparotomie s nálezem flegmono-gangrenózní apendicitidy retrocekálně. Nemocný byl 11. pooperační den propuštěn v dobrém stavu domů. CT břicha v odstupu 3 měsíců od operace neprokázalo patologické změny a došlo k rekanalizaci a obnovení průtoku jak v hlavním kmeni portální žíly, tak v horní mezenterické žíle (obr. 4). V současné době je nemocný bez jakýchkoli klinických příznaků.

DISKUZE

Souvislost mezi apendicitidou a jaterními abscesy byla poprvé popsána v roce 1898 (1). Na patogenezi abscesů se podílí zánět a následná flebitida apendikulárních cév, která může progredovat ileocékálně, dále do horní mezenterické a portální žíly a vyústit sep-

tickými emboly jater. Pyogenní jaterní abscesy se vyskytují vzácně (incidence nižší než 0,03 %) a zapříčiněné apendicitidou jsou v méně než 10 % (3) (tab. 1) Ačkoli apendicitida ve spojení se zánětem a trombózou portální žíly (pyleflebitis), mezenterickou trombózou nebo jaterními abscesy je v dnešní době velmi vzácná, je každý rok popsán nejméně jeden případ, kdy apendicitida souvisí s alespoň jednou z výše zmíněných komplikací (4–6).

Septická tromboflebitida jaterní a horní mezenterické žíly je dnes, vzhledem k moderní antibiotické terapii a pokročilým chirurgickým technikám, velmi vzácná (7, 8). Trombóza v. *mesenterica superior* (MVT) je zřídka, ovšem často letální formou intestinální ischemie. Poprvé byla popsána Eliottem v roce 1895 (9). MVT, jež zapříčiňuje 10–15 % všech případů mezenterické ischemie, se může vyskytnout v každém věku, nejčastěji však v šesté a sedmé dekádě, s mírnou převahou u mužů (10, 11).

Je popsána řada stavů, které jsou s MVT spojeny. Primární MVT, kdy predisponující faktory vzniku trombózy nejsou známy, tvořily v dřívějších studiích 25–50 % případů. Recentní studie však, zejména díky zlepšené diagnostice hyperkoagulačních stavů, poukazují na mnohem nižší incidenci primární MVT (12). Nejčastější příčinou MVT je předchozí břišní operace a prokoagulační stavy, zejména mutace faktoru V. Leiden (2, 13–16). Souvislost s užíváním hormonální kontracepce tvoří 4–5 % případů MVT (17). Mezi další příčiny patří zánětlivá onemocnění dutiny břišní jako např. pankreatitida, divertikulitida, apendicitida či cholecystitida (18, 19), portální hypertenze (20, 21), stavy spojené se splenektomií, splenomegalií (13), malignitou a s hypoperfučním syndromem (10) (tab. 2). V případě našeho pacienta dáváme přítomnost portální a mezenterické trombózy do souvislosti s chronickým zánětem apendixu. Trombofilní stav byl provedenými vyšetřeními vyloučen.

Symptomy pyleflebitidy či jaterních abscesů mohou být jen mírné a značně nespecifické. Téměř vždy jsou přítomny horečka a třesavka, peritoneální příznaky bývají, vzhledem k celkovému stavu nemocného, poměrně mírné. V krevním obraze se nejčastěji vyskytuje leukocytóza. Přítomny mohou být též nauzea se zvrace-

Tab. 1. Příčiny jaterních abscesů

cholangitida při zpomalené drenáži žluči nádorem, jizvou či konkrémentem
stavy po enterobiliárních spojkách
sekundární infikované intraparenchymatózní hematomy jaterní
pyleflebitida
apendicitida
metastatické bakteriální emboly při septických stavech
iatrogeně podmíněné abscesy po punkcích, excizích nebo drenážích jaterní tkáně
infekční endokarditida
infekce ledvin
pneumonie
šíření per continuitatem z okolí

Tab. 2. Nejčastější příčiny mezenterické žilní trombózy

předchozí břišní chirurgická operace
tupé trauma
hyperkoagulační stavy
trombofilie, hyperfibrinogenemie, myeloproliferační sy,
neoplazma, periferní žilní trombóza, těhotenství, hormonální antikoncepce
záněty
divertikulitis, cholecystitis, pankreatitis, intraabdominální absces,
zánětlivá onemocnění střeva
portální hypertenze

ním, hepatosplenomegalie a ikterus sklér. Až čtvrtina nemocných může mít podobné obtíže déle než měsíc (22). Podobně nenápadný průběh jsme pozorovali u našeho nemocného, který měl několik dní trvající horečky s třesavkou, značnou leukocytózu, bolesti břicha byly zpočátku víceméně v pozadí a jiné gastrointestinální příznaky nebyly vyjádřeny vůbec. Funkce jater bývají často normální, někdy jen s mírnou elevací jaterních enzymů, tak jako u našeho nemocného. Rovněž hemokultury mohou být negativní. Pokud ne, jsou nejčastějšími původci *Escherichia coli*, *Bacillus fragilis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter species*.

Diagnóza je nejčastěji stanovena pomocí CT, které dokáže identifikovat postižené oblasti v dutině břišní či malé pánvi a zobrazit přítomné tromby. Ultrazvukové vyšetření rovněž umožní vizualizaci trombu v portální žíle. Dopplerovsky lze prokázat částečnou průchodnost žíly a verifikovat průtoky. Diagnosticky přínosné jsou rovněž venózní fáze arteriografie a nukleární magnetická rezonance břicha a pánve. V našem případě jsme diagnózu stanovili na základě ultrasonografie a CT angiografie břicha. Pozornosti však unikl chronický zánět apendixu, zejména díky jeho sub a retrocekálnímu uložení. Negativní byl i výsledek leukocytárního skenu.

Jakmile je diagnóza tromboflebitidy stanovena, musí být okamžitě zahájena odpovídající léčba. Vysoká mortalita při septické tromboflebitidě portální či mezenterické žíly je často způsobena opožděnou léčbou. Léčba spočívá v chirurgické eradikaci zdroje infekce nebo perkutánní drenáži jaterních abscesů. Při absenci k drenáži vhodných abscesů nezbyvá než jen zahájit razantní systémovou antibiotickou terapii (6, 23, 24). V případě našeho nemocného jaterní abscesy regredovali při antibiotické terapii. Následně se však objevila portální a mezenterická žilní trombóza, která naštěstí nebyla sdružená se známkami ischemie v dutině břišní a pacient mohl být léčený antikoagulační terapií.

Pokud je MVT sdružená s ischemií střeva, je mortalita velmi vysoká. Je zajímavé, že jen asi 5 % případů vede k nekroze, kterou je třeba řešit resekci postižené části střeva (25). Léčba heparinem snižuje riziko následné propagace nekrozy ze 30–40 % na 3–5 % (26). Nicméně v literatuře je role antikoagulační terapie stále kontroverzní (27, 28). Nemocní s vrozenými poruchami koagulace zřejmě potřebují celoživotní antikoagulační léčbu. Někteří autoři doporučují antikoagulační léčbu u nemocných s perzistující horečkou a při extenzi trombu do portální žíly (27). V našem případě jsme antikoagulační terapii úspěšně aplikovali po dobu 3 měsíců.

V léčbě střevní ischemie může být účinná i perkutánní terapie. Intravenózní trombolýza v léčbě portální trombózy byla poprvé použita v roce 1971 (29). Infuzní katetr může být zaveden během chirurgického výkonu do horní mezenterické žíly, nebo je možné jej zavést cestou femorální stehenní tepny do horní mezenterické tepny. Další možné přístupy jsou transhepatický a transjugulární (např. při transjugulárním intrahepatickém portokaválním zkratu). Nejobávanějším rizikem trombolytické léčby je gastrointestinální krvácení. U vysoce rizikových pacientů (stran krvácení) je popisováno užití mechanických metod rekanalizace (AngioJet) (30).

ZÁVĚR

Jaterní abscesy a tromboflebitida portální a mezenterické žíly jsou v éře antibiotik již řídkou komplikací hnisavé infekce oblasti drénované těmito žilami. Při jejím výskytu se však stále jedná o potenciálně fatální komplikaci. Při podezření na tuto vážná onemocnění je třeba je včas verifikovat pomocí CT a při hledání příčiny neopomenout apendicitidu a jiné hnisavé afekce dutiny břišní.

Zkratky

ALT	– alaninaminotransferáza
AST	– aspartátaminotransferáza
CMV	– cytomegalovirus
CT	– výpočetní tomografie
EBV	– Epstein-Barr virus
GMT	– gama-glutamyltransferáza
HAV	– virus hepatitidy A
HBV	– virus hepatitidy B
HCV	– virus hepatitidy C
HIV	– virus lidské imunodeficiency
IgG	– imunoglobulin G
MVT	– trombosa mesenteria superior

LITERATURA

1. Dieulafoy, G.: Le foie appendiculaire absces du foie consecutifs a l'appendicite. *Semaine Med.*, 1898, 18, s. 449.
2. Rhee, R. Y., Gloviczki, P., Mendonca, C. T. et al.: Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the in the 1990s. *J. Vasc. Surg.*, 1994, 20, s. 688-697.
3. Ochsner, A., DeBakey, M., Murray, S.: Pyogenic abscess of the liver. *Am. J. Surg.*, 1938, XL, s. 292-319.
4. Scully, R. E., Mark, E. J., McNeely, W. F. et al.: Case records of the Massachusetts General Hospital, Case 22, 1991. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, s. 575-584.
5. Slovis, T. L., Haller, J. O., Cohen, H. L. et al.: Complicated appendiceal inflammatory disease in children: Pylephlebitis and liver abscess. *Radiology*, 1989, 171, s. 823-825.
6. Kader, H. A., Baldassano, R. N., Harty, M. P. et al.: Ruptured; retrocecal appendicitis in an adolescent presenting as portal-mesenteric thrombosis and pylephlebitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. and Nutr.*, 1998, 27, s. 584-588.
7. Plemmons, R. N., Dople, D. P., Longfield, R. N.: Septic thrombophlebitis of the portal vein (pylephlebitis): Diagnosis and management in the modern era. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, s. 1114 až 1120.
8. Lim, H. E., Cheong, H. J., Woo, H. J. et al.: Pylephlebitis associated with appendicitis. *Korean J. Intern. Med.*, 1999, 14, s. 73-76.
9. Elliot, J. W.: The operative relief of gangrene of intestine due to occlusion of the mesenteric vessels. *Ann. Surg.*, 1895, 21, s. 9-23.
10. Anane-Sefah, J. C., Blair, E., Reckler, S.: Primary mesenteric venous occlusive disease. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1975, 141, s. 740-742.
11. Clavien, P. A., Durig, M., Harder, F.: Venous mesenteric infarction: a particular entity. *Br. J. Surg.*, 1988, 75, s. 252-255.
12. Harward, T. R. S., Green, D., Bergan, J. J. et al.: Mesenteric venous thrombosis. *J. Vasc. Surg.*, 1989, 9, s. 328-333.
13. Abdu, R. A., Zakhour, B. J., Dallis, D. J.: Mesenteric venous thrombosis – 1911 to 1984. *Surgery*, 1987, 101, s. 383-388.
14. Wilson, C., Walker, I. D., Davidson, J. F. et al.: Mesenteric vein thrombosis and antithrombin III deficiency. *J. Clin. Pathol.*, 1987, 40, s. 906-908.
15. Inaga, H., Sakakibara, O., Miyaike, H. et al.: Mesenteric venous thrombosis in familiar free protein S deficiency. *Am. J. Gastroenterol.*, 1993, 88, s. 134-138.
16. Heresbach, D., Pagenault, M., Gueret, P. et al.: Leiden V mutation in four patients with small bowel infarctions. *Gastroenterology*, 1997, 113, s. 322-325.
17. Reed, D. L., Coon, W. W.: Thromboembolism in patient receiving progestational drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1963, 269, s. 622-623.
18. Krummen, D. M., Mannova, J., Schreiber, H.: Conservative management strategy for pancreatitis associated mesenteric venous thrombosis. *Am. Surg.*, 1996, 62, s. 432-435.
19. Crowe, P. M., Sagar, G.: Reversible superior mesenteric vein thrombosis in acute pancreatitis - the CT appearance. *Clin. Radiol.*, 1995, 50, s. 628-633.
20. Johnson, C. C., Baggenstoss, A. H.: Mesenteric vascular occlusion study of 99 cases of occlusion of veins. *Mayo Clin. Proc.*, 1949, 24, s. 628-636.
21. Cuschieri, A., Brearly, R., Bradly, J. et al.: Recurrent venous thrombosis and portal hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1972, 287, s. 1083.

22. Sabiston, D. C., Branum, G. D., Meyers, W. C.: Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Saunders, Philadelphia, PA, 1997, s. 1061-1067, 1755-1756.
23. Seeto, R., Rockey, D.C.: Pyogenic liver abscess: Changes in etiology, management, and outcome. Medicine, 1996, 75, s. 99-113.
24. Branum, G. D., Tyson, G. S., Branum, M. A. et al.: Hepatic abscess: Changes in etiology, diagnosis, and management. Ann. Surg., 1990, 212, s. 655-662.
25. Chen, M.-C., Brown, M. C., Wilson, R. A. et al.: Mesenteric venous thrombosis. Dig. Dis., 1996, 14, s. 382-389.
26. Greenfield, L. J., Zelenock, G.B.: Surgery: Scientific Principles and Practice. Lipincott – Raven, Philadelphia, PA, 1997, s. 1776-1778, s. 2081-2082.
27. Duffy, F. J., Milan, M. T., Schoetz, D.J., Larsen, C. R.: Suppurative pylephlebitis and pylethrombosis: the role of anticoagulation. Am. Surg., 1995, 61, s. 1041-1044.
28. Condat, B., Pessione, F., Helene, D. M. et al.: Recent portal or mesenteric thrombosis: increased recognition and frequent recanalisation on anticoagulant therapy. Hematology, 2000, 32, s. 466-470.
29. McManimon, S., Ryu, R. K., Durham, J. D.: Mesenteric venous thrombosis. Tech. Vasc. Intervent. Radiol., 1998, 1, s. 209-215.
30. Sze, D. Y., Vestring, T., Liddell, R. P. et al.: Recurrent TIPS failure associated with biliary fistulae: treatment with PTFE-covered stents. Cardiovasc. Intervent. Radiol., 1999, 22, s. 298-304.

Předoperační dynamika hodnot PSA a riziko úmrtí na karcinom prostaty po radikální prostatektomii

Studie realizovaná na několika amerických pracovištích zahrnovala 1095 mužů s lokalizovanou rakovinou prostaty zkoumala, zdali tempo nárůstu hodnot prostatického specifického antigenu (PSA), tedy dynamika PSA, Gleasonovo skóre pro karcinom prostaty a klinické stadium onemocnění mohou predikovat dobu do úmrtí na rakovinu prostaty po radikální prostatektomii.

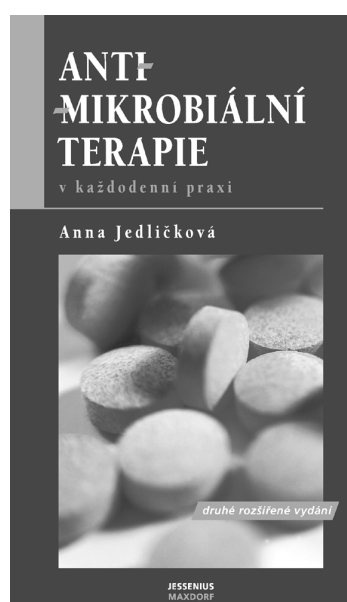
Hladiny PSA byly hodnoceny rok před diagnózou v rámci prevence a v době diagnózy tumoru. Roční nárůst PSA o více než 2,0 ng/l byl spojen se signifikantně kratší dobou do úmrtí na karcinom prostaty ($P < 0,001$) a dobou do úmrtí z jiné příčiny ($P = 0,01$). Dobu do úmrtí na karcinom prostaty také predikuje zvýšená hladina PSA v době diagnózy, Gleasonovo skóre 8, 9 a 10 ($p = 0,02$) a klinické stadium T2 ($p < 0,001$). U mužů s ročním nárůstem PSA o > 2 ng/l odhady rizika úmrtí na karcinom prostaty a úmrtí z jiné příčiny 7 let po radikální prostatektomii byly také ovlivněny hladinou PSA, stadiem nádoru a Gleasonovým skóre v době diagnózy.

Lze uzavřít, že muži, u nichž došlo k nárůstu PSA o > 2 ng/l během roku před diagnózou karcinomu prostaty, mají relativně vysoké riziko úmrtí na tento nádor přes provedenou radikální prostatektomii.

Literatura:

D'Amico, A. V., Chen, M. H., Roehl, K. A., Catalona, W. J.: Preoperative PSA Velocity and the Risk of Death from Prostate Cancer after Radical Prostatectomy. N. Engl. J. Med., 2004, 351, s. 125-135

O. Louthan



ANTIMIKROBIÁLNÍ TERAPIE (2. vydání)

Anna Jedličková

Od zavedení prvního a dodnes nejznámějšího antibiotika – penicilinu – uplynulo více než 50 let. Dnes dosáhl počet běžně užívaných antibiotik několika set a je možné bez nadsázky říci, že lze najít antibiotikum proti každé bakterii. Velký počet dostupných antibiotik však klade před lékaře zvýšené nároky na výběr, neboť užití nesprávného antibiotika přináší značná rizika. Publikace naší přední odbornice v oblasti antimikrobiální terapie klade důraz na praktičnost a rychlou orientaci.

Vydal Maxdorf v roce 2004, edice Jessenius, formát 110 x 190 mm, váz.
ISBN 80-85912-63-5, 356 str., cena 395 Kč

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

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Minulost, současnost a budoucnost genomiky

Bernardi G.

Překlad a úprava se souhlasem autora: Brdička R.

Text je překladem článku, uveřejněného v Elsevier Genomic Newsletter. Autorovi se podařilo na jedné stránce textu popsat současný pohled na genom jak z hlediska historického vývoje tohoto, dnes tak často používaného termínu včetně proměn jeho obsahu, tak z hlediska očekávaného směřování poznávání této biologicko-filozofické kategorie.

MINULOST

Termín **genom** začal být ražen v roce 1920 Hansem Winklerem, profesorem botaniky na Universitě v Hamburku, k označení haploidní chromozómové sady. Po dlouhotrvajícím pozapomnění tato čistě pragmaticky zavedená definice (od počátku spojená s eukaryontními organizmy) byla v letech 1950–1960 nahrazena obsahem podle vzoru prokaryont, názorem, že genom je sumou všech genů.

Zjištění, že eukaryotický genom obsahuje značné množství repetitivních sekvencí koncem 60. let minulého století znovu vedla ke změně v definici na celkovou sumu všech kódujících a nekódujících sekvencí.

V 70. letech byly objeveny nové vlastnosti eukaryotického genomu v jeho celistvosti (1). Týkaly se:

1. skladebných vzorů (isochory) na „dlouhé vzdálenosti“;
2. genomových fenotypů, odrážejících skutečnost, že skladebné vzory (isochory) vypadají různě u různých tříd obratlovců i rostlin;
3. skladebných vztahů, které platí mezi kódujícími a přílehlými nekódujícími oblastmi. Výsledkem těchto poznatků byl pohled na genom jako na integrovaný, koordinovaný soubor, namísto „lusku“ naplněném geny. Jinými slovy to znamenalo, že jednoduché sčítání vlastností bylo nahrazeno kooperujícími vlastnostmi jako základní charakteristikou genomu.

Nadto izochorová mozaika má jasný funkční význam, neboť geny jsou nahromaděny v GC-bohatých izochorách (malé jádro genomu) a nečetné v GC-chudých izochorách (převažující poušť genomu). Tyto dva „genové prostory“ byly charakterizovány rozdíly v replikaci, transkripci a rekombinaci.

V předcházejících řádcích popsané vlastnosti genomu mají evoluční význam. Nemohou však být vysvětleny ani na základě klasické selekční teorie, ani na základě teorie náhodných mutací s driftem (Kimurova neutrální teorie molekulární evoluce). To vedlo k návrhu neo-selekcionistického modelu evoluce genomu, který se vrací k neutrální teorii (většina změn v genomu je zřejmě neutrální), s dominantní rolí přírodní selekce (1).

SOUČASNOST

Jaké problémy jsou spojeny s výzkumem genomu dnes? Několik příkladů ukáže na současné směry.

Na jedné straně máme problémy s interpretací genomových sekvencí. Opravdu máme problémy s jedním z nejjednodušších úkolů – identifikací genů, což lze doložit faktem, jak v roce 2004 poklesl jejich počet ve srovnání s rokem 2001, kdy vyšel první nástin jeho celkové sekvence. Dalším, v současnosti řešeným, otevřeným problémem je identifikace regulačních úseků v rozsáhlých oblastech ne-kódujících sekvencí. Není třeba zdůrazňovat, že srovnávací a evoluční genomika hraje stále významnější roli v interpretaci smyslu sekvence.

Na druhé straně je genová exprese na úrovni RNA a bílkovin vyšetřována pomocí mikrošiků a jiných nových přístupů. Řečeno obecněji, je celá oblast funkční genomiky předmětem intenzivního výzkumu. To současně ovlivňuje vývojovou biologii, kde sekvence genomu ježovky (bude dokončena v několika měsících) bude cenná pro porozumění nejranějších stadií vývoje embrya a dovolí zhodnotit dosud nahromaděné poznatky v této oblasti.

BUDOUCNOST

Hlavní výzva nadcházejících let bude spočívat v pohybu od klasického jedno-rozměrového pohledu vyplývajícího z klasické molekulární biologie k troj-rozměrovému pohledu na genom. Bude to zásadní krok k pochopení funkce genomu. V případě funkčních interakcí budou problémy ještě složitější, neboť tří-rozměrový problém se stane problémem sítě. Je zřejmé, že jde jen o jeden příklad obecného problému komplexnosti v biologii.

Velice důmyslné sítě metabolických cest a vývojových procesů představují jiné příklady, aniž bychom zmiňovali klasické problémy biologické komplexnosti, jako jsou ekologie a mozek. Nicméně nemusíme věřit tomu, co se někdy prohlašuje, že tyto problémy nebudou vyřešeny a nebudou nám umožňovat plné pochopení toho, jak jsou živé organizmy tvořeny a jak fungují.

LITERATURA

1. **Bernardi, G.:** Structural and Evolutionary Genomics. Natural Selection in Geonome Evolution, Elsevier, Amsterdam, 2004.

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Dvě stopadesátiletá výročí: Claude Bernardovo vnitřní prostředí a Addisonova nemoc

Schreiber V.

III. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Letos slavíme dvě stopadesátiletá výročí, která obě zásadním způsobem ovlivnila vývoj moderní medicíny. Francouzský fyziolog Claude Bernard na Collège de France vydal dílo „Přednášky o pokusné fyziologii, aplikované na medicínu“ a britský lékař T. Addison popsal nedostatečnost kůry nadledvin, dnes známou jako Addisonova nemoc. **Klíčová slova:** výročí medicíny, Claude Bernardovo vnitřní prostředí, Addisonova nemoc.

SUMMARY

Schreiber V.: Two 150 Years Anniversaries: Claude Bernard's Internal Environment and Addison Disease

In 2005 two 150 years anniversaries, which essentially influenced the development of modern medicine will be celebrated. French physiologist Claude Bernard from Collège de France published his work "Lectures on Experimental Physiology, applied to medicine" and British medical doctor T. Addison described insufficiency of adrenal cortex, today known as Addison disease.

Key words: medical anniversaries, Claude Bernard's internal environment, Addison disease.

Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 495–496.

CLAUDE BERNARDOVO VNITŘNÍ PROSTŘEDÍ

Claude Bernard (1813–1878) v době vrcholu své práce byl členem „Institut de France“ (Académie des Sciences) a „L'Académie impériale de Médecine“, profesorem medicíny na prestižní „Collège de France“, profesorem obecné fyziologie na „Faculté des Sciences“, byl členem „Royal Society“ v Londýně, Akademie věd v Petrohradě a Akademie věd v Berlíně. Jeho život a dílo u nás zasvěceně popsal O. Poupá (1). V roce 1848 Bernard popsal přítomnost cukru v játrech a v roce 1857 přítomnost glykogenu. Vyslovil domněnku o tom, že krev při průchodu orgány z orgánů přijímá jejich produkty – to je předpověď vnitřní sekrece. V roce 1880 vyvolal diabetes mellitus vpichem do IV. komory mozkové a v roce 1851 objevil vazomotorické centrum v prodloužené míše. Hlavně však vytvořil základy experimentální vědecké medicíny a rozebral vztahy vnitřního a zevního prostředí živých organizmů (2). Jako součást vnitřního prostředí tak zahrnoval již i humorální regulace a je nepochybné, že tím položil základy k vývoji nauky o žlázách s vnitřní sekrecí, endokrinologie. Kromě toho se významně podílel na podpoře díla L. Pasteura, jiného z velikánů francouzské i světové vědy.

Nejprve připomeňme nadpis jedné kapitoly z jeho fundamentálního díla (3):

„Projevy vlastností živých těl jsou vždy vázány na existenci jistých fyzikálních a chemických jevů, které řídí jejich výskyt“. Pak praví: „Místo abychom viděli po způsobu vitalistů jakýsi protiklad a neslučitelnost mezi podmínkami života a podmínkami projevu fyzikálních a chemických, musíme tedy naopak konstatovat mezi

oběma řády jevů úplnou souběžnost a vztahy přímé a nutné“. Bernard tak založil nauku o vnitřním prostředí a o jeho regulaci, i o vztahu k prostředí zevnímu, kterému se dostalo vyvrcholení v učení H. Selye (4). I když pojem hormon (z řeckého *ormao* = budím) zavedl až začátkem minulého století Hardy, Claude Bernard stál nepochybně u základů endokrinologie.

Ale nejen to, Claude Bernard má i dnes aktuální význam. Jak už bylo řečeno, v jednom ze svých objevů vyvolal cukrovku vpichem do dna IV. komory mozkové. To je slavná „pique diabétique“, které se dnes dostává zcela mimořádné pozornosti (5). Odedávna se soudilo, že mozek je co do energetického metabolismu na inzulínu nezávislý, že nemá inzulínové receptory. Je to však jinak: Neuronové systémy, které regulují příjem a výdej energie a regulují i tvorbu glukózy, reagují na homeostatické změny (příjem a výdej energie, hladina glukózy) a jejich defekty mohou představovat spojení mezi obezitou a diabetes mellitus 2. typu – v současnosti jedné z nejrozšířenějších nemocí moderního člověka. Mozek je tkání, která – jako všechny ostatní – je citlivá na inzulín, obsahuje inzulínové receptory.

ADDISONOVA NEMOC

Rok 1855 je historicky významný také proto, že Thomas Addison (1793–1860) popsal nedostatečnost kůry nadledvin (6). Thomas Addison byl anglický lékař na Bright and Guyes Hospital a popsal též perniciózní anémii. Ta byla „addisonskou anémií“ nazývána až v roce 1909; nyní se již tohoto názvu neuzívá. Addison však už

i tuto anémii spojoval s nadledvinami. Hlavně však popsal syndrom adynamie, hypotenze, hyperpigmentace (dnes víme, že ji působí zpětnovazebný kompenzační nadbytek sekrece ACTH), chátřání a ztrát sodíku – nemoc se nazývala též bronzová nemoc či melasma suprarenale.

Znalost nadledvin se ovšem datuje už do roku 1563, kdy velký renesanční anatom Bartholomeus Eustachius Scantoseverinatus nadledviny anatomicky popsal (7). O funkci nadledvin tehdy nebylo nic známo. Casper Bartholin a jeho syn Thomas v roce 1641 předpokládali, že „černá žlučová šťáva (humor)“ se v nadledvinách mění tak, aby mohla být vylučována ledvinami (7). V roce 1896 už Meckel popsal fatální následky odstranění nadledvin u zvířat a vyslovil teorii, že nadledviny se podílejí na respiračních a metabolických funkcích. Ale až Addison (6) popsal u člověka pro život nezbytnou funkci nadledvin a svrchu zmíněný syndrom, vznikající po jejich zničení. Řada vědců pak z nadledvin izolovala adrenalin, ale ten – k všeobecnému zklamání – následky nedostatečnosti kůry nadledvin neléčil. Až v roce 1927 Hartman et al. (7) a pak další připravili výtažky z kůry nadledvin, které následky zničení kůry léčily. Výtažky byly velice drahé, a tak byli nemocní s Addisonovou nemocí léčeni nadbytkem sodíku a omezením draslíku. Až v dalších desetiletích Kendall a Grolman (8) a pak Reichstein (7) objevili kortikosteron, v roce 1937 Steiger a Reichstein syntézovali deoxykortikosteronacetát a později Savret (7) kortizol.

Je zajímavé, že ve starších přehledech se jako příčina adrenokortikální nedostatečnosti často neuvádí tuberkulóza (i když Addison o ní věděl), ale mnohé jiné infekce, traumata, stres a hlavně trombóza: Už v roce 1951 byla známa „fulminantní purpura“ s krvácením do nadledvin při meningokokové sepsi (Waterhouseův-Friderichsenův syndrom) (7).

A přece většina addisoniků před 50 lety měla tuberkulózní kaseifikaci nadledvin, dnes převažuje autoimunitní adrenalitis.

Zbývá ještě dodat, že Addisonův objev a vůbec poznání korových hormonů otevřely cestu k Selyeho studiím o stresu a obecném adaptačním syndromu (4) a zejména k poznání protizánětlivého a imunosupresivního působení glukokortikoidů a jejich syntetických derivátů. Za objevy těchto účinků obdrželi E. C. Kendall, T. Reichstein a P. S. Hench v roce 1950 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. Bylo to rekordně rychle – už za rok potom, co objevili léčbu revmatoidní artritidy kortizolem.

LITERATURA

1. **Poupa, O.:** Život Claude Bernarda. In: Bernard Claude, život a dílo. Praha, Státní zdrav. nakl., 1961.
2. **Bernard, C.:** Lecons de physiologie expérimentale, appliqué a la medecine. Paris, Bailliére et fils, 1854.
3. **Bernard, C.:** Introduction a l'étude de la médecine expérimentale. Paris, Bailliére et fils, 1865.
4. **Selye, H.:** The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. J. Clin. Endocrinol., 1946, 6, s. 117.
5. **Schwarz, M. W., Porte, D. Jr.:** Diabetes, obesity, and the brain. Science, 2005, 307, s. 375.
6. **Addison, T.:** On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London, D. Higley, 1855.
7. **Thorn, G. W.:** Diseases of the adrenal glands. Introduction. In: Cecil, R. L., Loeb, R. F.: A Textbook of Medicine. Philadelphia and London, Saunders, 1951.
8. **Kendall, E. C.:** The influence of adrenal cortex on the metabolism of water and electrolytes. Vitamins and Hormones, 1948, 6, s. 278.

Lékaři a mučení

Autor článku se zamýšlí na podílu a vině některých lékařů na špatném zacházení a mučení zajatců. Je k dispozici vzrůstající počet svědectví o tom, že někteří příslušníci amerického zdravotnického personálu všech stupňů měli spoluvinu na mučení a dalších metodách nehumánního zacházení v Iráku, v Afganistánu a na Guantanámu. Je známo, že zdravotnický personál neohlásil příslušným úřadům případy poranění, která byla evidentně způsobena mučením a že nepodnikl kroky, které by zamezily dalším případům protizákonného zacházení se zajatci. Navíc zdravotníci předávali zdravotní dokumentaci vyšetřovatelům, kteří pak mohli využívat různých zdravotních hendikepů zajatců k efektivnějším výslechům. Existuje i podezření o falšování ohledacích listů u osob, které zemřely v důsledku mučení. Též se popisují případy kamuflování příčin úmrtí formou vykonstruovaného připsování příčiny smrti kardiiovaskulárnímu onemocnění apod. V amerických masmédiích, např. novinách New York Times a Washington Post se objevují první konkrétní

svědectví o těchto nezákonnostech. Deklarace Světové lékařské asociace (World Medical Association Declaration) z roku 1975 formulovaná v Tokiu zakazuje týrání lidí a zakazuje je i Hippokratova přísaha.

Práce vojenského lékaře v uvedených podmínkách v sobě zahrnuje potenciální morální konflikt na jedné straně mezi pocitem povinnosti léčit lidi a na druhé straně mezi pocitem odpovědnosti vůči vojenské hierarchii a velitelským strukturám. Zdravotníci ve jmenovaných lokalitách vnesli medicínskou komponentu do prostředí, které autor článku, psychiatr, nazývá „atrocitý-producing situation“ neboli situace vyvolávající krutost, která je tak strukturovaná, že se v jejím rámci mohou i obyčejní lidé rychle zapojit do krutostí vůči bezbranným osobám. I když zdravotníci nejsou přímo zapojeni do mučení, lékaři mohou přispět k socializaci takových excesů a váhou lékařské autority mohou přispívat k jejich udržení. Autor zjistil, že participace na zneužívání postavení může vytvořit zdání legitimity a dokonce vytvořit iluzi, že probíhá řádné ošetřování a léčení. Prostředí ukrutností dovedli do extrému nacističtí lékaři, z nichž

někteří se přímo podíleli na zabíjení lidí, až nakonec ve vyhlazovacích táborech se funkce zdravotníků transformovala do vedoucí úlohy v procesu usmrcování lidí.

Úlohu zdravotníků v mučení lidí lze bohužel vystopovat i v řadě dalších zemích: v Chile v období puče v roce 1973, v Jihoafrické republice v období apartheidu, kdy někteří bílí lékaři falšovali úmrtní listy černošských aktivistů, kteří zemřeli na následky policejních mučení. Podobné případy najdeme v saddámovském Iráku. Dobře známa je historie zneužití psychiatrie v bývalém Sovětském svazu. Na případech zneužití úlohy lékařů je zřejmé, že proti podobným deformacím nejsou imunní ani demokratické státy. Důkladné vyšetřování a zajištění nápravy je nezbytným předpokladem k rehabilitaci amerického vojenského zdravotnictví.

Literatura:

Lifton, R. J.: Doctors and Torture. N. Engl. J. Med., 2004, 351, s. 415-416.

O. Louthan

DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK

Potřebujeme (také) vysokoškolsky vzdělané sestry? Vztah lékařů a sester v nových právních normách

Pacovský V., ¹Jurásková D.

III. interní klinika I. LF UK a FVN, Praha

¹Ústav teorie a praxe ošetrovatelství I. LF UK, Praha

Ošetrování nemocných je odedávna považováno za neoddělitelnou součást medicíny. Dějinami lékařství se táhne jako červená nit spolupracující vztah těch, kteří nemoci diagnostikují a léčí (tj. lékařů), a těch, kteří o pacienty pečují, starají se o ně. Postupně vzniklo ošetrovatelství jako profese a za její typické reprezentantky jsou považovány sestry (použijeme-li zjednodušenou terminologii). Vzájemný vztah lékařů – sester je mnohorozměrný a pochopitelně se mění, jak se mění společenské podmínky i sama klinická medicína (1). Prolínání činností obou profesních skupin však v různých formách trvá. Lékaři i sestry mají ovšem také své specifické problémy koncepční, teoretické i praktické a řeší je svými metodami a postupy. Lékaři i sestry by měli mít základní informace o dění ve druhé oblasti, aby je s porozuměním chápali. Zkušenosti ukazují, že o aktuálních otázkách v lékařských profesích jsou (z různých důvodů) informovány mnohem více sestry než naopak. Jedním ze základních problémů současného ošetrovatelství je vzdělávání a kvalifikační příprava sester. Proto jsme svou úvahu nabídli jako informaci a eventuální podnět k diskusi lékařskému časopisu. Problematiku jsme úmyslně zúžili na zdánlivě okrajový, ale přesto – s ohledem na diskuze v mnoha státech i v České republice – zásadní problém: na vysokoškolské vzdělání sester.

Nejdůležitější postavení v ošetrovatelství zaujímají **všeobecné sestry**. Jejich vzdělávání (včetně nástupního věku, délky studia atd.) je upraveno několika právními předpisy, které jsou v souladu s požadavky na vzdělání tzv. regulovaných povolání Evropské unie. Nejdůležitější je nový zákon č. 96/2004 Sb.¹ o podmínkách získávání způsobilosti k výkonu nelékařských zdravotnických povolání. Všeobecných sester se týká zvláště § 5 tohoto zákona, který stanoví, že odborná způsobilost k výkonu povolání všeobecné sestry se získává absolvováním nejméně tříletého akreditovaného zdravotnického bakalářského studijního oboru pro přípravu všeobecných sester nebo nejméně tříletého studia v oboru diplomovaná všeobecná sestra na vyšších zdravotnických školách. Všechny tyto možnosti jsou v našich právních normách nové. Dříve se požadovalo „pouze“ studium na středních zdravotnických školách, ukončené maturitou (studijní obor zdravotní sestra, dětská sestra, ženská sestra nebo porodní asistentka), absolvování těchto programů zakládá i nadále odbornou způsobilost k výkonu povolání sestry. Pokud způsobilost k výkonu povolání získá muž, je oprávněn používat označení odbornosti **všeobecný ošetrovatel**. Objevuje se nová kategorie zdravotnického pracovníka: **zdravotnický asistent**. Ten bude připravován (zpravidla na SZŠ příslušného směru) tak, aby mohl vykonávat základní ošetrovatelskou

péči a část odborné ošetrovatelské péče, ovšem pouze pod vedením všeobecných sester. Zákon také poprvé definuje pojmy, jako je výkon povolání bez odborného dohledu, pod odborným dohledem, na základě indikace lékaře atd. Je vhodné zdůraznit, že činnosti všeobecných sester se rozšířily, zejména v oblasti aktivit, prováděných bez indikace lékaře a bez jeho odborného dohledu. Tyto nové kompetence sester jim umožňují v plném rozsahu identifikovat (s užitím standardizovaných škál) a saturovat (indikovat opatření) základní potřeby nemocných, tedy plně realizovat základní ošetrovatelskou péči (2). Zákon poprvé upravuje pravidla pro celoživotní vzdělávání sester, tzv. registraci (3, 4, 9), ta by měla garantovat veřejnosti odbornost a profesionalitu sester. Podmínky k získání tzv. registrace, přesněji podle zákona „osvědčení k výkonu povolání bez odborného dohledu“, jsou přísné a opravňují sestry právě k činnostem bez odborného dohledu a indikace lékaře. Tato skupina sester, pod jejichž vedením budou pracovat ostatní ošetrovatelská povolání, by měla být v budoucnu vysokoškolsky vzdělaná. Registrace sester také zvyšuje jejich cenu na trhu práce v rámci EU.

V popředí odborných diskuzí jsou v současné době úvahy o vysokoškolském vzdělání sester a o problémech s ním spojených.

Pod pojmem **vysokoškolské vzdělání** rozumíme kvalifikační a rozšiřující studia bakalářská, navazující magisterská i doktorandská, získaná absolvováním akreditovaných studijních programů na vysoké škole. Vysokoškolská erudice sestry je tedy odstupňovaná, diferencovaná ve studijních programech, délce studia, metodách výuky. Bakalářské studium ošetrovatelství je zaměřeno nejobecněji, magisterské studium je již specializované (např. na manažerství, učitelství, intenzivní péči atd.). Nejvíce bude jistě bakalářské ošetrovatelství, doktorandské studium bude naopak spíše výjimečnou formou. Bylo by však nesmyslné a nerealizovatelné požadovat, aby všechny sestry měly vysokoškolskou kvalifikaci, ta by ani nemohla být využita. Česká asociace sester (ČAS) – v souladu s některými zahraničními představami stavovských organizací – chce, aby poměr vysokoškolsky vzdělaných sester k ostatním všeobecným sestram (včetně zdravotních asistentů) byl asi 30:70 %. Tato čísla ověří praxe.

Proč naše zdravotnictví (a zejména současná klinická medicína) potřebuje také vysokoškolsky vzdělané sestry?

Prvním důvodem je **stále vzrůstající význam vzdělání jako obecné hodnoty**. V žebříčku hodnot zaujímá vzdělání přední místo, získalo vysokou společenskou prestiž. Společnost uznává

¹Zákon č. 96/2004 ze dne 4. února 2004 o podmínkách získávání a uznávání způsobilosti k výkonu nelékařských zdravotnických povolání a k výkonu činností souvisejících s poskytováním zdravotní péče a o změně některých souvisejících zákonů (zákon o nelékařských zdravotnických povoláních) (11).

nejen poznávací a hodnototvornou stránku vzdělání, ale vytyčuje například také kvalifikační požadavky pro výkon povolání, na zastávání určitých odborných funkcí, což je právě pro zdravotnictví typické. Vzdělání obohacuje člověka jako jedince a snaha po vzdělání je kulturní potřebou. Společnost ovšem musí dát lidem šanci adekvátní vzdělání získat a takovou nabídku nelze upřít ani sestřím².

Dalším důvodem, proč potřebujeme také vysokoškolsky vzdělané sestry, je jejich nepostradatelný **podíl na úrovni medicíny a ošetrovatelství**, udržování a zvyšování jeho úrovně „vlastními silami“ sester. Vyzdvihujeme především to, co lze nazvat **tvůrčí odborností**. Tu bychom měli očekávat především od magister ošetrovatelství. Znamená to kreativitu v myšlenkovém koncipování a prosazování moderního pojetí ošetrovatelství, garanci jeho odborné úrovně. Tvořící odbornost spočívá také ve schopnosti vyhledávat nové poznatky z medicíny a jiných oborů, jejich hodnocení z pohledu potenciální užitečnosti a využitelnosti v ošetrovatelské praxi.

Dnešní **klinická medicína** je založena na důkazech, faktech (evidence based medicine), opírá se o vědecké principy. **Klinická věda** ovšem neznámá pouze znalost faktologie, důležité je také umění jak s věděním zacházet. Vysoká škola není jen učilištěm pro získávání znalostí a dovedností, ale i dílnou ducha. Má dávat návod k myšlení (1, 7). Ideálním cílem je, aby se absolventky studia ošetrovatelských oborů na univerzitách lišily svým způsobem myšlení od jiných sester, což ovšem není požadavek vůči jiným sestřím nijak degradující.

Klinická věda, o níž se ošetrovatelství opírá, má některé zvláštnosti. Má „lidskou tvář“. Ošetrovatelství překračuje hranice klasické medicíny, patří také do humanitárních oborů, což respektují i studijní programy vysokoškolského studia. Klinická věda se také vyznačuje neoddelitelností teorie a praxe. Učíme teorii a demonstrujeme praxi. Úkolem praktikujících akademicky vzdělaných sester je také spoluvytvářet **teorii ošetrovatelství**. Teoretickou základnu musí mít každý klinický obor, tedy i péče o nemocné (5, 6, 10). Mezioborová a meziprofesionální spolupráce při tvorbě teorie ošetrovatelství je nutná a studentky by k ní měly být vychovávány.

Nezanedbatelným důvodem k potřebě vysokoškolsky vzdělaných sester je **zvyšování prestiže sesterských profesí**, vážnosti, důstojnosti a dobrého jména sester jako sociální skupiny, která působí uvnitř zdravotnictví. Prestiž sester musí být v souladu s vývojovými trendy celé klinické medicíny, v jejím zájmu. Společnost sice v současnosti vnímá péči o nemocné jako obecně prospěšnou činnost, ale na povolání sester se dívá zúženým pohledem, často je akceptuje pouze jako užitečné pomocníky a asistenty jiných, především lékařů. Laici a často i zdravotníci si neuvědomují, že medicína se neustále mění, má nové funkce, což vyžaduje také permanentní přestavbu úkolů jednotlivých členů stále členitějšího zdravotnického týmu. Mění se samozřejmě také odborné aktivity sester, jejich **kompetence**, tedy soubor jejich oprávnění k různým činnostem, povinnostem a zároveň odpovědnostem. Sestra se stává stále více samostatným odborníkem, specialistou na uspokojování potřeb nemocného (5, 7). Není již pouze úkolována jinými, je rovnocenným a platným členem nadprofesionální duchovní aliance. S tím vším souvisí požadavek vysokoškolské kvalifikace. Ta je v současnosti považována za samozřejmou u jiných lékařských i nelékařských profesí (8) a je překvapivé, že to nevnímají ani někteří zdravotníci (včetně lékařů).

Vysokoškolské vzdělání sester je samozřejmě spojeno s různými problémy. Můžeme se zmínit pouze o některých. Snad nás k tomu opravňuje ojedinělá a dlouhodobá zkušenost naší fakulty (8) s různými formami vysokoškolského studia sester.

Vysokoškolské vzdělání sester mohou poskytovat **pouze k tomu akreditované vysoké školy**, nejlépe univerzitního typu (12). Synonymem pro toto vzdělání je tedy „studium univerzitní“ eventuálně akademické, jak se označuje v některých německy mluvících zemích. Je v zájmu důvěry v tento typ vzdělání, aby akreditační řízení nebylo formální. Při dodržování obecných zásad však nic nebrání tomu, aby vzniklo na jednotlivých univerzitách „konkurenční prostředí“. Považujeme za důležité, aby byl dostatek času (léta!) k tomu, aby univerzita vysokoškolské studium ošetrovatelství s přesvědčením přijala za své, aby mohly vzniknout jednotlivé „školy“. Neméně důležitá je příznivá atmosféra univerzity či fakulty, společenství různých zasvěcených odborníků, kteří se vzájemně myšlenkově ovlivňují a také korigují. Mentální a organizační izolace ošetrovatelských studijních oborů může být škodlivá. Rozhodující úlohu při realizaci studia mají **učitelé**. Ti musí být o významu univerzitního vzdělání sester dobře informovaní a být přesvědčeni o jeho užitečnosti. I učitelé musí vyvíjet již zmíněnou tvořící odbornost. Potřebujeme vytvořit podmínky, které by vyhovovaly cílům jednotlivých forem vysokoškolského studia. Každý učitel musí být ve své profesionální sféře skutečným odborníkem a musí v ní aktivně působit. Je nutno počítat s nárůstem vysokoškolských učitelů z řad nejkvalifikovanějších sester. Nelze podceňovat kvalifikační strukturu učitelského sboru. Je mylnou představou, že v univerzitním studiu ošetrovatelských oborů mohou působit ti nejméně zkušený a kvalifikovaní, protože „jde přece jen o nějaké sestřičky“.

Zkratky

ČAS – Česká asociace sester

LITERATURA

1. **Pacovský, V.:** O klinické medicíně. Praha, Univerzita Karlova, 1989.
2. **Jurásková, D.:** Náplň činnosti sestry. Informace pro lékařské praxe, 2001, č. 4/01, s. 14.
3. **Jurásková, D.:** Otázky nelékařských povolání. Zdravotnické noviny, 2004, 53, č. 30/04, s. 22-23.
4. **Jurásková, D., Staňková, M., Kilián, K.:** Jak se připravoval registrační systém. Sestra, 2001, 11, č. 6, s. 15.
5. **Pacovský, V.:** Klinická medicína a ošetrovatelství. Terapie nebo péče? Sborník lékařský, 1995, 96, s. 395-398.
6. **Staňková, M.:** Základy teorie ošetrovatelství. Praha, Karolinum, 1996.
7. **Pacovský, V.:** O moderním ošetrovatelství. Praha, Avicenum, 1. vyd. 1975, 2. vyd. 1981.
8. **Neklanová, A.:** Historie a další vývoj ošetrovatelských bakalářských oborů. Sborník k 10. výročí trvání bakalářského studia ošetrovatelství na lékařské fakultě v Hradci Králové. Editoři Mareš, J., Pečenková, J. Praha, Univerzita Karlova, 2003 s. 35-38.
9. **Jurásková, D., Staňková, M.:** Jak dál v registraci sester? Sestra 10, 2000, s.10.
10. **Staňková, M.:** Nursing studies at university level in Czechoslovakia. Intern. Nurs. Review, 1987, 34, s. 72-74.
11. **Jurásková, D.:** Jak číst zákon. Sestra, 2004, 14, č. 5, s. 9-11.
12. **Jurásková, D., Pacovský, V.:** Vysokoškolsky vzdělané sestry. Sestra, 2004, 14, č. 6, s. 39 (Z konference Dny Marty Staňkové, Praha 29. 4. 2004. Redakčně upraveno a zkráceno.).

²Vysokoškolské studium sester probíhá na Karlově univerzitě v Praze již 45 let (!). Na tehdejší Fakultě všeobecného lékařství UK (dnešní 1. LF UK) bylo ve spolupráci s Filozofickou fakultou UK zahájeno jako externí učitelství odborných ošetrovatelských předmětů a psychologie, první promoce se konaly roce 1964 (podle dnešní nomenklatury magisterské). Od akademického školního roku 1980/81 probíhalo denní studium pedagogika – péče o nemocné. V letech 1987–1994 organizovala UK dva vysokoškolské kurzy jednooborového studia ošetrovatelství. Bakalářské studium ošetrovatelství probíhá na 1. LF UK od školního roku 1992/93.

KOMENTÁŘ

K článku autorů V. Pacovského a D. Juráskové „Potřebujeme (také) vysokoškolsky vzdělané sestry?“

Ze starého Egypta se nám dochovalo slovo „khenmet“, které vyjadřovalo již před cca 4000 lety pojem „ošetřovatelka“. Tato ošetřovatelka poskytovala podporu, péči a pomoc lidem, kteří onemocněli a potřebovali v průběhu onemocnění zajistit jak základní, tak i vyšší životní potřeby. „Khenmet“ poskytovala péči lidem s onemocněními, o jejichž původu a důvodu vzniku jí nebylo nic známo. Přesto dokázala odhadnout a zajistit potřeby nemocných a bezmocných tak, aby zbytečně nestrádali nebo netrpěli.

Není důležité, která vědní disciplína v historii lidstva vznikla dříve zda ošetřovatelství, či medicína, nicméně důležitým faktem zůstává, že se jedná o dvě autonomní, vzájemně synergicky propojené vědní disciplíny. V anglosaské terminologii je synonymem pro ošetřovatelské obory pojem „Care“, pro medicínské obory pojem „Cure“.

Rozvoj medicínských oborů zaznamenal za staletí dynamický vývoj, který kulminoval ke konci minulého století v období tzv. „heroické medicíny“. Od té doby se vlivem zejména ekonomických faktorů odbor medicíny sebekriticky transformoval a orientoval se více na efektivitu a kvalitu.

Obor ošetřovatelství, přestože se harmonicky rozvíjel a vždy měl ve vyspělých zemích vědecké úspěchy i rozměr, nikdy nedosáhl u nás v očích laické, ale i odborné veřejnosti takového ohlasu jako medicínské obory. Zejména v zemích bývalého Východního bloku nebyl vnímán jako vědní disciplína, která si zaslouží zvláštní pozornosti, a tedy i odpovídající kvalitativní úrovně vzdělání jejích reprezentantů.

Zamyšlení Vladimíra Pacovského a Dany Juráskové je zaměřeno na jednu z dominujících odborností reprezentujících obor ošetřovatelství – všeobecné sestry.

Ošetřovatelství je vícevrstvá vědní disciplína a žádná z jejích složek, z hlediska celkové kvality poskytované ošetřovatelské péče, na které se podílí celá škála zástupců jednotlivých vrstev působících v oboru, není dle mého úsudku „nejdůležitější“!

Bez kvalitně poskytnuté základní ošetřovatelské péče, která se zabývá saturací zejména základních biologických potřeb, nelze uspokojivým způsobem saturovat ani potřeby vyšší, v oblasti psychické, či sociální.

Autorská dvojice se zabývá zejména novým systémem vzdělávání jednotlivých disciplín v oboru ošetřovatelství, který je definován v dle zákona č. 96/2004 Sb., o podmínkách získávání způsobilosti k výkonu nelékařských zdravotnických povolání. Moderní a flexibilní vzdělávací systém v oboru ošetřovatelství obsahuje:

- kompetentní a diferencovaný postup při poskytování adresné a individualizované ošetřovatelské péče,
- rozvoj a aplikaci vědních poznatků z oboru ošetřovatelství do praxe,
- zlepšení kvality, rozsahu a dostupnosti diferencované ošetřovatelské péče.

Zákon akcentuje dosažené vědecké poznatky v oboru ošetřovatelství a proto posunuje úroveň vzdělávání zejména u profese – všeobecných sester a porodních asistentek – na takovou kvalitativní úroveň, která odpovídá současným světovým trendům v oblasti kvality a rozsahu ošetřovatelské péče.

Cyklické obhajoby kompetence reflektují na dynamiku rozvoje vědeckých poznatků v oboru ošetřovatelství a mimo odbornost a profesionalitu jsou orientovány zejména na kvalitativní úroveň ošetřovatelské péče. Sestry a porodní asistentky jsou motivovány zákonem k aktivní i pasivní účasti na vzdělávacích aktivitách, k zapojení do průzkumu či výzkumu tak, aby získáním 40 kreditů v cyklu 3, 4, nebo 5 let obhájily svou registraci v Národním registru a získaly tak na další období „Osvědčení k výkonu povolání bez odborného dohledu“.

Registrace všeobecných sester a porodních asistentek harmonizuje české právní prostředí s právním prostředím Evropské unie a není zaměřena primárně na „zvyšování ceny na trhu práce“, ale bezprostředně souvisí se zásadou upravující volný pohyb osob v rámci Evropské unie. V konečném důsledku pro naše všeobecné sestry a porodní asistentky toto opatření znamená, že mohou po splnění zásadních kritérií, které jsou stanoveny diferencovaně pro působení v rámci oboru členskými zeměmi Evropské unie, poskytovat ošetřovatelskou péči bez nostrifikace.

Profese všeobecných sester a porodních asistentek patří mezi tzv. „chráněná povolání“.

Chráněná povolání proto, že jak jednotlivec, tak komunita by měli mít v rámci členských zemí Evropské unie zajištěnu právními normami deklarovanou, adekvátní úroveň ošetřovatelské péče.

Dále autoři polemizují s představou o vysokoškolském vzdělávání u všech sester.

Tato polemika má své opodstatnění, neboť obor ošetřovatelství nereprezentují jen sestry, jak by se z obsahu spoluautorů článku mohlo zdát, ale i další asistující či kooperující profese působící v oboru ošetřovatelství, jejichž doménou je poskytování zejména základní ošetřovatelské péče.

Pro výkon těchto asistujících a kooperujících profesí v oboru ošetřovatelství existuje celá škála kvalifikačních programů od odborných akreditovaných kurzů až ke studiu na středních odborných školách.

Poměr vysokoškolsky vzdělaných sester v České republice nelze prospektivně určit.

Autoři logicky správně uvádí, že i poměr, který prosazuje Česká asociace sester 30 % vysokoškolsky vzdělaných všeobecných sester ku 70 % ostatního ošetřovatelského personálu, ověří až samotná praxe.

Vzdělávání v oboru ošetrovatelství by mělo být orientováno nejen na oblast medicínských oborů a zaměřeno na úroveň multidisciplinární spolupráce v systému zdravotní péče, ale musí se současně rozvíjet a koexistovat i s jinými vědními disciplínami a získat tak v budoucnosti transdisciplinární rozměr, harmonizující ekologii vnitřního prostředí jedince s ekologií vnějšího prostředí. Nejnovejší definice ošetrovatelství hovoří ve zkratce o „saturaci bio-psycho-sociálních a ekologických potřeb jedince a komunity“.

Pro obor ošetrovatelství je definován společností nový rozměr i cíl, kterého lze dosáhnout jen kvalitním systémem vzdělávání nejen sester, ale i všech dalších profesí působících v rámci oboru. Současná společenská objednávka je zaměřena na cíl, který souvisí s očekávanou zvyšující se potřebou kvalitní a maximálně dostupné ošetrovatelské péče, zejména pro klienty třetího věku.

Stárnutí populace, košatění stromu života zejména u generací, které se stávají částečně či plně odkázané na pomoc druhé osoby, je pro tvůrce koncepcí systémů zdravotní, ale i sociální péče výzvou, jejíž řešení je bezprostředně spojeno s nutným rozvojem oboru ošetrovatelství.

Kvalitní systém vzdělávání sester s sebou nese vysoké nároky nejen na studující, ale zejména na pedagogy. Vzdělávání sester u nás probíhá transformací a vyžaduje si citlivý přístup, který musí být zaměřen zejména na očekávaný benefit, který vyšší úroveň vzdělávání sester přinese našim klientům.

Z tohoto důvodu je nutné pečlivě posuzovat, schvalovat a kontinuálně kultivovat vzdělávací programy vysokých škol zaměřené na obor ošetrovatelství a odpovědně vybírat kvalitní a kompetentní pedagogický sbor.

Plně souhlasím s autory, že proces akreditačního řízení při schvalování vzdělávacích programů nesmí být formalizován, stejně tak, jako jsem pro navození liberálního, konkurenčního prostředí mezi vzdělávacími programy zejména na nezávislé univerzitní půdě.

Zdálo by se, že obor ošetrovatelství má takové postavení v naší společnosti, jaké si zaslouží.

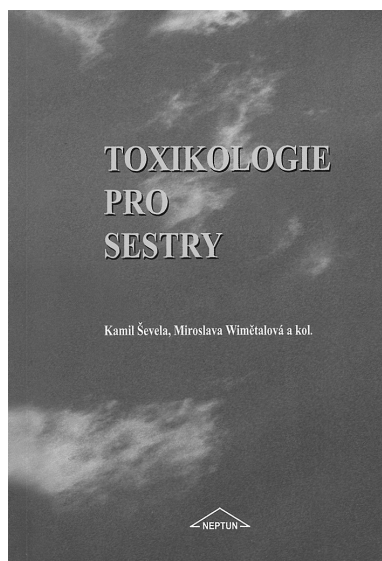
Českých sester si u nás i v zahraničí nesmírně vážíme, ale jejich společenské postavení a ohodnocení není odpovídající jejich společenskému přínosu.

Nelze očekávat od naší společnosti, která je nyní dominantně materiálně orientována, posun k vnímání a přijímání vyšších hodnot, jako je péče o zdraví, pomoc a podpora v období nemoci.

A tak do doby, než si naše společnost uvědomí důsledky svého počínání, budou všichni ti, kteří zdraví podporují či navrací, čekat na odpovídající ohodnocení.

K emancipaci českého ošetrovatelství nedojde v průběhu jednoho dne, týdne či roku, nepřispějí k němu jen nové právní normy a změny díky stávajícím právním norem, ale vyžaduje si systematický a odpovědný postoj všech reprezentantů oboru, který bude zaměřen na kultivaci oboru zejména v oblasti aplikované vědy a výzkumu orientovaného pro praxi.

Naše společnost by si měla uvědomit, že posunutím kvalitativní úrovně vzdělávání sester nedává šanci jen sestřám, ale dává šanci svým malým, nemocným a bezmocným na vyšší kvalitu ošetrovatelské péče.



TOXIKOLOGIE PRO SESTRY

Kamil Ševela, Miroslava Wimětalová a kol.

Prakticky se jedná o formu „minimum do kapsy z toxikologie“. Příručka obsahuje definici otrav, příčiny a rozdělení otrav, krevní jedy, lokální a celkový účinek jedů atd. V další části jsou popsány klinické příznaky otrav, předlékařské ošetření otrav, postup při péči o pacienta, popis otrav jednotlivými látkami (např. benzínem, benzenem, toluenem apod.). V poslední kapitole jsou uvedeny obecně platné zásady léčení otrav.

Vydalo Nakladatelství Neptun v roce 2002, ISBN 80-902896-3-0, 99 str., cena 150 Kč.

Publikaci můžete objednat na adrese:

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

SJEZDY

Výuka humanitních věd na lékařských fakultách v ČR**(V. sympozium lékařských fakult ČR, Praha, 16. února 2005)**

Letos proběhlo ve Faustově domě v Praze již páté (!), a tedy i trochu jubilejní setkání učitelů lékařských fakult věnované výuce humanitních předmětů. Sympozium uspořádal Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK v Praze (přednosta prof. PhDr. Jan Vymětal) ve spolupráci s Psychiatrickou klinikou lékařské fakulty UK a FN Plzeň (přednosta doc. MUDr. Jiří Beran, CSc.). Nad sympoziem převzal záštitu prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, děkan 1. LF UK v Praze.

Cílem pravidelných setkání v inspirujícím prostředí Akademického klubu ve Faustově domě je vedle prezentace odborných sdělení též rozvíjení osobních kontaktů mezi pedagogy fakult.

Letošní setkání bylo věnováno dvěma tématům: 1. Psychologický přístup k pacientovi a jeho rodině, 2. Výuka humanitních předmětů na lékařských fakultách v ČR.

Souhry hlavních sdělení předkládáme níže.

Vůdcovství dnes**Šebek M.***Ústav lékařské etiky a humanitních základů medicíny 2. LF UK, Praha*

Krise autority v současném západním světě probíhá plíživě již několik století a mění kvalitativně vztah mezi vůdci a vedenými. Oslabení autority zasahuje vůdcovství jako sociálně-psychologický fenomén, který se projevuje nejen oslabením moci, ale také ve formách vůdcovství, které se vynořují z kořenů kolektivního i individuálního nevědomí. Vedle archaických forem totalitního vůdcovství se objevují erotizující, klamající nebo „sourozene-

cké“ formy vůdcovství. V současné medicíně vrcholí krize paternalismu jako totalitní formy „vůdcovství“ a nastupuje tzv. partnerský model vztahu mezi lékařem a pacientem, který má v sobě erotizující a sourozenecké elementy a je současně reakcí na „klamající“ roli lékaře, která existuje do jisté míry nezávisle na dosluhujícím paternalismu.

Vztah lékař-pacient ve světle psychosomatických projevů**Bob P.***Ústav pro humanitní studia v lékařství a Psychiatrická klinika 1. LF UK, Praha*

Informace o psychosomatických jevech vyvstávají ve dvojitěm ohledu z hlediska přístupu k pacientovi. V prvním případě jde o psychologický vliv na pacientovu bezradě, či na straně druhé v podpoře neúnavné vytrvalosti v boji s nemocí, které mají svůj psychoneuro-imunologický a endokrinologický korelát. Ve druhém

případě jde o podrobnější informaci pacienta o tom, že jeho psychický stav není „pouze psychický“, ale má vliv zejména v případech zvládnání či nezvládnání stresové situace na jeho imunitní a endokrinní funkce.

Zpráva o organizaci psycho-sociální pomoci při postižení českých turistů v oblasti zasažené vlnou Tsunami (prosinec 2004 – leden 2005)**Čepická B., ¹Vymětal Š., ²Baštecká B., ³Sotolářová M.***Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK, Praha**¹OPS OPe MV ČR,**²Katedra psychologie FFUP, Olomouc**³MV-GŘ HZS ČR, Praha*

Příspěvek informuje o tom, jak probíhala a jak byla organizována konkrétní psycho-sociální pomoc pro občany zasažené velkou přírodní katastrofou v Asii. Na této pomoci se sešly psychologické složky MV ČR, Asociace klinických psychologů ČR a Psychosociální intervenční týmy. Koordinaci provádělo oddělení

psychologických služeb MV ČR. Na základě této spolupráce byla vytvořena příručka pro české občany a jejich blízké, které katastrofa postihla.

Příspěvek chce informovat o této mezioborové spolupráci a její konkrétní podobě.

Možnosti, meze a zvláštnosti psychoterapie u onkologicky nemocných

Bendová M., ¹Honzák R.

Pracoviště reprodukční medicíny FN, Brno

¹*Katedra psychiatrie IPVZ, Praha*

Autoři přinášejí svou zkušenost (výsledky Grantového úkolu) se zařazením psychoterapeutické léčby u pacientek s ca ovaria. Současně je sledována úroveň kvality života léčených pacientek v jednotlivých stádiích onemocnění. Jsou také vymezovány indikace pro jednotlivé postupy. Ze závěrů 4letého sledování autoři předkládají další, nové možnosti psychoterapie, které vycházejí z výsledků výzkumného úkolu. Bylo prokázáno, že psychoterapeutické působení je skutečně efektivní, je-li poskytováno stále systematicky od okamžiku sdělení diagnózy až po stadia terminální. Bylo prokázáno, že účinnost psychoterapie poskytovaná v nemocničních zařízeních významně klesá po propuštění pa-

cientek domů do běžných životních podmínek. Proto autoři navrhnou nový typ psychoterapeutické péče pomocí telefonu, který podle autorů může překlenout klinicky významné úskalí a odstranit jednu z hlavních příčin psychického a následně i fyzického dyskomfortu nejen u pacientky samotné, ale i u její rodiny.

Autoři připojují návod „Doporučení pro partnery onkologicky nemocných, aby byli svým blízkým skutečně prospěšní“ pro přítomné účastníky.

Součástí práce je i videokazeta „Vůle k životu“, která byla v průběhu konference promítnuta.

Komplexní geriatrické hodnocení (CGA) – jaký rozsah psychologických aspektů má být implementován do klinické praxe?

Kalvach Z.

III. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

Komplexní geriatrické hodnocení (comprehensive geriatric assessment – CGA) je označení multidisciplinárního přístupu ke geriatrickým pacientům. Tento přístup může být realizován erudovaným geriatrem či geriatrickým týmem a umožňuje bio-psycho-sociální pochopení pacienta – nejen jeho nozologických diagnóz, ale především jeho prognózy, limitací, rizik, přání a potřeb. Současně umožňuje individualizovaný, zdůvodněný a účelný přístup ke stále početnějším křehkým pacientům/klientům služeb zdravotnických a zdravotně-sociálních.

Metoda CGA vychází z tradice britské geriatrické školy (Warrenová M., 40. léta 20. století), byla rozpracována především v USA v 70. letech 20. století (Rubenstein L.) a v současnosti je využívána v různé podobě a v různém rozsahu v mezinárodní geriatrické praxi, zvláště v USA, Kanadě, Velké Británii, Itálii,

Skandinávii či v Nizozemsku. Významně přispěla k restrukturalizaci geriatrických služeb s rozvojem oddělení GEM (geriatric evaluation and management).

Implementace CGA do klinické medicíny v ČR vyžaduje kromě jiného ujasnění a ověření účelného rozsahu tzv. perignózy, tedy informací o pacientovi a okolnostech jeho stonání nad rámec rozpoznávání diagnózy jako víceméně heterochtonní nozologické jednotky. Tyto otázky se významně týkají i psychologických a psychosomatických aspektů, které by měly být předmětem mezioborové diskuze. Příkladem je již samo vymezování typického geriatrického pacienta, respektive kritérií tohoto vymezování (věk?, soběstačnost?, křehkost?). Zvláště klíčový pojem křehkost (frailty) může nabývat výrazně psycho-sociální povahy a odkrývat až nečekaný význam geriatrické psychoterapie.

Jak zjišťovat proměny kvality života u téhož jedince

Mareš J.

Ústav sociálního lékařství LF UK, Hradec Králové

Přehledový referát připomněl, že mnohé dosavadní výzkumy zabývající se kvalitou života vycházely ze zjednodušeného předpokladu: Změny v jedincem vnímané kvalitě života (a odborníkům sdělované prostřednictvím dotazníku či rozhovoru) souvisejí převážně se změnami v jedincově zdravotním stavu. Proto se u jedince tytéž proměnné měřily opakovaně stejnou metodou. Přibývá však výzkumů, které upozorňují, že pod vlivem různých životních událostí i cílených intervencí se mění také jedinec sám. Nelze tedy mechanicky počítat rozdíl mezi posttestem a pretestem, neboť se mezitím mohly změnit jedincovy preference, standardy hodnocení apod.

Přehledový referát přiblížil dvě teorie, které se snaží tyto možné změny vysvětlit: implicitní teorii stability a změny – *implicit theory of stability and change* (Ross, 1989) a teorii posunu v jedincově odezvě – *response shift theory* (Sprangers, Schwartz, 1999,

2000). Detailněji pak rozebral druhou teorii. Teorie posunu v jedincově odezvě předpokládá, že dochází ke změnám ve třech oblastech: v jedincových vnitřních standardech (rekalibrace hodnotící škály), v hierarchii jedincových hodnot (reevaluace priorit) a konečně dochází i ke změně pojmů, klíčových oblastí charakterizujících kvalitu života (rekonceptualizace). Referát prezentoval teoretický model vztahů mezi základními proměnnými. Referující uvedl šest typů metod, které umožňují posun v jedincově odezvě diagnostikovat. Jsou to individualizované metody, preferenční metody, metody sekvenčního srovnávání, metody opírající se výzkumný projekt, statistické metody a konečně skupina kvalitativních metod. V závěru přednášky byly diskutovány možnosti a meze této teorie a byl připomenut její inspirativní potenciál pro longitudinální výzkumy obecně.

Některé otázky výuky lékařské etiky v zemích Evropské unie

Lajkep T., Vácha M.

Ústav lékařské etiky LF MU, Brno

Základní cíle výuky lékařské etiky jsou tři: 1) kognitivní cíle – zlepšovat teoretické znalosti v oblasti etických teorií, poukázat na základní bioetické problémy (genomika, eutanázie apod.), 2) praktické cíle – rozvíjet profesionální obratnost vykonavatelů lékařské péče (schopnost empatie, komunikace), 3) zaujetí postoje a vztahu k lékařské praxi (akceptace různorodosti mínění i vzhledem k medicínské racionalitě). V Evropě existuje titul European Master

in Bioethics – patří do systému postgraduálního vzdělávání, jedná se o dvouletý kurz, základem je týdenní seminář, celkový počet seminářů je 30. Je zdůrazněna evropská filozofická a náboženská tradice, interdisciplinární charakter, podporuje se účast zájemců z různých zemí Evropy (financováno Evropskou komisí – QLG6-CT-2002-30571). Akreditace doktorandského studia lékařské etiky na LF MU v Brně odpovídá evropskému kontextu výuky bioetiky.

Proměny české lékařské kultury

Křížová E.

Ústav lékařské etiky a ošetrovatelství 3. LF UK, Praha

Lékařská profese je vázána vysokými morálními požadavky a normami. Mezi ně patří především primární ohled na potřeby nemocného a kolegialita. Důraz na veřejnou prospěšnost lékařské činnosti je podle Goodea a Freidsona kompenzován vysokou mírou profesní autonomie a seberegulace. V posledních desetiletích se lékařská role proměňuje. Na základě rozhovorů s lékaři a lékařkami jsou popsány tři modely lékařské kultury v českém prostředí. Z hlediska intergeneračního se projevuje snížení pocitu oddanosti a obětavosti vůči profesi a nemocným a zesiluje akcent na uspokojování vlastních potřeb a přání. Jisté oslabení altruistického postoje

je nutno vnímat v souvislosti s dalšími proměnami společnosti a především v souvislosti s omezováním autonomie lékařů a lékařek ve stále složitějších organizačních a ekonomických celcích zdravotnických provozů. Jestliže je orientace na obecnou prospěšnost a potřeby druhých tradiční hodnotou lékařské profese a je vyvážena vysokou mírou korporativní autonomie, pak můžeme předpokládat i opačně, že omezování této profesní autonomie a nárůst externí kontroly ze strany plátců zdravotní péče, organizátorů zdravotnictví i masmédií může vést k oslabení této altruistické identity a posílení snahy o prosazení vlastních zájmů.

Možnosti výuky psychosomatiky u mediků a lékařů

Beran J.

Psychiatrická klinika FN a LF UK, Plzeň

V roce 1975 byla založena sekce pro studium psychosomatické medicíny Psychiatrické společnosti ČLS. Sekce stimulovala lékaře a klinické psychology k výzkumné, terapeutické a výukové činnosti v oblasti psychosomatické medicíny. Postupně se vytvořil tým lektorů, který byl v podstatě identický s týmem autorů první české monografie „Psychosomatická medicína“ (1983). První mimořádnou odbornou stáž uspořádala na jaře 1982 katedra psychiatrie IPVZ v Praze. Tato stáž dala podnět k organizování pravidelné výuky, kterou dosud realizují J. Baštecký a J. Beran s týmem lektorů. Bylo realizováno 23 stáží, jichž se zúčastnilo více než 140 lékařů různých klinických i teoretických oborů a 3 kliničtí psychologové. Katedra psychiatrie IPVZ v roce 2002 rozšířila svoji nabídku o kurz Úvod do psychosomatiky, na jehož programu se výrazně podílí psy-

chosomatická sekce PS ČLS JEP. Vedle toho autor sdělení soustavně spolupracuje s katedrou všeobecného lékařství IPVZ. Od roku 1984 organizuje kurzy pro praktické lékaře, v nichž se problematika psychosomatických onemocnění probírá. V poslední době pořádají jednodenní kurzy věnované psychosomatice J. Šavlík s J. Hnízdilem. Na lékařských fakultách v ČR není výuka samostatného předmětu věnovaného psychosomatice zavedena. Určitou alternativou však je předmět lékařská psychologie, který se stal povinnou součástí studijních programů. S psychosomatickou specializační atestací u nás ani do budoucna nelze počítat. Perspektivní možností se jeví získání osvědčení IPVZ o psychosomatickém vzdělání pro absolventy uceleného vzdělávacího programu pořádaného IPVZ.

O sympozium je mezi odborníky zájem. Bohatá diskuze k referátům je zde pravidlem. Sympozium navštěvují také postgraduální studenti studijního oboru Lékařská psychologie a psychopatologie na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Sympozium se koná bez jakékoli sponzorské podpory. Není pochyb o tom, že si našlo u odborné veřejnosti své místo. Za rok se uskuteční další.

*doc. MUDr. Jiří Beran, CSc.
PK FN a LF UK
323 00 Plzeň, Alej Svobody 80
e-mail: beran@fnplzen.cz*

*prof. PhDr. Jan Vymětal
Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK
128 08 Praha 2, Karlovo nám. 40
e-mail: vymej@lf1.cuni.cz*

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

VÁCLAV TREITZ

(9. 4. 1819 Hostomice – 27. 8. 1872 Praha)

Patologický anatom Václav Treitz poměrně málo publikoval, zemřel poměrně mlád, nicméně se zapsal do světové vědy. Treitzova kýla – hernia retroperitonealis – je od poloviny 19. století dodnes spojována v odborném písemnictví našem i zahraničním s jeho jménem.

Narodil se v Hostomicích u Berouna v rodině panského úředníka. Po absolvování piaristického gymnázia v Benešově pokračoval ve studiu na pražské univerzitě. Po povinných filozofických studiích se rozhodl pro lékařskou fakultu, na níž získal v roce 1846 doktorský titul. Poté pracoval jako externí lékař na různých odděleních všeobecné nemocnice. Na samém počátku roku 1849 získal místo asistenta patologicko-anatomického ústavu, a tím byla určena jeho životní vědecká specializace. V roce 1851 přijal místo prosektora patologické anatomie v Krakově a již v příštím roce zde byl jmenován řádným profesorem patologické anatomie. V březnu roku 1855 přešel v této funkci na pražskou fakultu. V Praze plně rozvinul svoji činnost vědeckou, pedagogickou i organizační.

Případl mu totiž mimo jiné nelehký úkol vybudovat v Praze patologicko-anatomický ústav. Až do jeho návratu do Prahy sídlil tento ústav v naprosto nevyhovujících prostorách v areálu všeobecné nemocnice, v těsné blízkos-

ti nemocničních pokojů. Treitz se velmi zasloužil o to, aby v roce 1856 byl zakoupen v bezprostřední blízkosti východního křídla všeobecné nemocnice pozemek pro vybudování nového ústavu. Následujícího roku byla zbořena vila, která stála na pozemku, a na jejím místě začal vyrůstat na svou dobu velkolepý ústav, v němž nalezla vedle patologicko-anatomického ústavu umístění i další dvě fakultní pracoviště – pro soudní lékařství a zoochemii. Od roku 1859 zde měl Treitz pro výuku i výzkumnou práci k dispozici jeden z nejmodernějších ústavů v monarchii s velkou, světlou a vzdušnou pitevnou, prostornou posluchárnou a velkým muzeem, jehož sbírky účelně uspořádal, zkatalogizoval a obohatil množstvím nových preparátů. Rozšířil a zkvalitnil výuku, přednášel nejen v zimním, ale i v letním semestru. Největší váhu kladl na patologicko-anatomické demonstrace, při nichž zdůrazňoval úzké vztahy mezi klinickým a anatomickým obrazem chorobných stavů a vyžadoval, aby se medicí soustavně cvičili v pitvání. O Treitzových pedagogických schopnostech máme řadu svědectví ve vzpomínkách jeho posluchačů. Ač v osobním styku spíše uzavřený, dovedl svými přednáškami přímo strhnout. Mnoho mediků je navštěvovalo mnohem častěji, než to předpovídaly studijní plány. Formální i obsahovou jasností přednášek prý Treitz předčil i legendárního vídeňského patologa českého původu – Karla Rokitanského. O jeho pedagogických

kvalitách svědčí i skutečnost, že řada jeho žáků se stala vysokoškolskými profesory. Jako národnostně česky smýšlející, jeden z prvních členů Spolku českých lékařů, prý slíbil napsat českou patologickou anatomii, k čemuž ovšem nedošlo.

Již v úvodu se objevila zmínka o tom, že Treitz velmi málo publikoval. Jeho bibliografie neobsahuje ani desítku titulů. Vedle jediné monografie – *Hernia retroperitonealis – ein Beitrag zur Geschichte inneren Hernien*, Prag 1857, která mu zaručila světovou proslulost, je nejvýše ceněna stať v časopisu pražské lékařské fakulty o změnách střeva při urémii.

V šedesátých letech 19. století se Treitz postupně soustředil pouze na výuku. Uvádí se to do souvislosti s jeho zdravotním stavem, kdy se začaly projevovat první příznaky onemocnění – melancholie.

Jako mnozí jeho kolegové – patologové, i Treitz se dostával do sporů s kliniky, později ale i s ostatními členy profesorského sboru. Na počátku roku 1872 požádal Treitz o dovolenou ze zdravotních důvodů, aby se pokusil bojovat se svou psychickou chorobou. V nerovném boji s ní ale podlehl – v srpnu 1872 ukončil sám svůj život požitím cyankali.

*doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1, LF UK
128 00 Praha 2, Kateřinská 32
e-mail: dejiny@lf1.cuni.cz*



*Dříve, než se zítřek stane včerejškem,
lidé často přehlédnou šance,
které jim nabízí dnešek.*

ČÍNSKÉ PŘÍSLOVÍ