

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146
2008, č. 1, s. 1-72
CLC EAL 147 (1)
1-72 (2008)

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

ROČNÍK 147/2008, č. 1

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

Prof. MUDr. 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

Aktuální téma

- Samlík J., Brát R.*: Předoperační příprava a vyšetření pacienta před plánovaným kardiochirurgickým výkonem 3

Přehledové články

- Štěpán J., Zima T., Petruželka L.*: Výpověď biochemických markerů remodelace kosti při nádorovém postižení skeletu 7
- Hulín I., Ďuriš I., Sapáková E., Paulis L., Mravec B.*: Esenciální hypertenzia ako syndróm alebo kompenzačný mechanizmus? 14
- Slabý O., Krekáč D., Hrstka R., Svoboda M., Vyzula R.*: Zapojení mikroRNA do patogeneze nádorových onemocnění a možnosti jejich využití v diagnostické a prediktivní onkologii 25

Původní práce

- Bošanská L., Lacinová Z., Roubíček T., Mráz M., Bártlová M., Doležalová R., Housová J., Křemen J., Haluzíková D., Matoulek M., Haluzík M.*: Vliv nízkokalorické diety na sérové koncentrace a expresi cytoadhezivních molekul v tukové tkáni u obézních žen 32
- Podracká L., Böör A., Šašinka M.*: Cyklosporin A versus cyklofosfamid v léčbě dětí s nefrotickým syndrómom 38
- Kopeček M., Štěpánková H.*: Psychomotorické tempo a rychlost vyhledávání v sémantické paměti 44

Speciální sdělení

- Hnilicová H., Vavrečková J., Dobiášová K.*: Migrační tendence u českých lékařů 49
- Křížek G. O.*: Politická korektnost a myšlení lékařů 55

Dějiny lékařství

- Tomíček D.*: Historicko-medická výročí v roce 2008 58

Sjezdy

- Michalová K.*: Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 40. výroční cytogenetická konference 62
- Sucharda P.*: Obezitologie 2007 64

Dopisy redakci

- 65

Zprávy

- 66

Osobní zprávy

- 67, 69

Knihy

- 13, 24, 37, 43

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

- 70

Laureáti Nobelovy ceny

- Mášová H.*: Thomas Hunt Morgan 72

CONTENTS

(No. 1, 3rd January 2008) Journal of Czech Physicians

Topic

- Samlík J., Brát R.*: Preoperative Preparation and Examinations Before Scheduled Cardiosurgical Intervention 3

Review Articles

- Štěpán J., Zima T., Petruželka L.*: Clinical Utility of Bone Markers in the Evaluation and Follow-up in Patients with Neoplastic Bone Diseases 7
- Hulín I., Ďuriš I., Sapáková E., Paulis L., Mravec B.*: Essential Hypertension – Syndrome, or Compensatory Mechanism 14
- Slabý O., Krekáč D., Hrstka R., Svoboda M., Vyzula R.*: Involvement of MicroRNAs in Cancer Biology and Possibilities of Their Application to Diagnostic and Predictive Oncolog 25

Original Articles

- Bošanská L., Lacinová Z., Roubíček T., Mráz M., Bártlová M., Doležalová R., Housová J., Křemen J., Haluzíková D., Matoulek M., Haluzík M.*: The Influence of Very-Low-Calorie Diet on Soluble Adhesion Molecules and Their Gene Expression in Adipose Tissue of Obese Women 32
- Podracká L., Böör A., Šašinka M.*: Cyclosporin A versus Cyclophosphamide in the Treatment of Nephrotic Syndrome in Children 38
- Kopeček M., Štěpánková H.*: Psychomotor Speed and Speed of Searching in Semantic Memory 44

Special Article

- Hnilicová H., Vavrečková J., Dobiášová K.*: Migration Trends of Czech Physicians 49
- Křížek G. O.*: The Political Correctness and the Medical Thinking 55

History of Medicine

- Tomíček D.*: Anniversaries in the History of Medicine for the Year 2008 58

Congresses

- Michalová K.*: National Meeting of the Society of Human Genetics of the Czech Medical Association J. Ev. Purkyně and XXXVIIth Annual Cytogenetic Conference 62
- Sucharda P.*: Obesityology 2007 64

Letters to the Editor

- 65

News

- 66

Personal News

- 67, 69

Books

- 13, 24, 37, 43

Instruction to the Authors

- 70

Nobel Prize Laureates

- Mášová H.*: Thomas Hunt Morgan 72

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2008

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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

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

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

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

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

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz
 Rukopis předán do výroby dne 31. 12. 2007. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otiskné 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 mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r. o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

AKTUÁLNÍ TÉMA

Předoperační příprava a vyšetření pacienta před plánovaným kardiologickým výkonem

Samlík J., Brát R.

Kardiologické centrum FN, Ostrava

SOUHRN

Článek informuje o kompletní přípravě pacienta a všech potřebných předoperačních vyšetřeních před plánovaným kardiologickým výkonem. Důležitou součástí předoperační přípravy pacienta je rovněž podrobné poučení o charakteru plánovaného operačního výkonu, způsobu jeho provedení a rizicích, které s sebou přináší. V závěru se věnuje poučení pacienta o typech chlopenních náhrad a o faktorech ovlivňujících výběr chlopenní náhrady pro konkrétního pacienta.

Klíčová slova: předoperační příprava, předoperační vyšetření, anamnéza, poučení pacienta, typy chlopenních náhrad.

SUMMARY

Samlík J., Brát R.: Preoperative Preparation and Examinations Before Scheduled Cardiosurgical Intervention

In our article we inform about complete preoperative preparation and about required examinations before the scheduled cardiosurgical procedure. Important part of the preoperative preparation is also detailed instruction about the character of the operation, a way of its realization and about the operation risks. In the end of this article we discuss the instruction of the patient about the types of the valvular prosthesis.

Key words: preoperative examinations, anamnesis, instruction the patient, the types of the valvular prosthesis. Sa.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 3–6.

Kardiologie je nejmladším chirurgickým oborem a její vznik se datuje od 50. let minulého století, kdy byl do klinické praxe zaveden mimotělní oběh. Při svém vzniku byla kardiologie malým oborem, omezeným na operace vrozených srdečních vad a některých získaných onemocnění srdečních chlopní. Zavedení koronarografie do diagnostiky ischemické choroby srdeční a aortokoronárního bypassu do způsobu její léčby vedlo v 70. letech minulého století k významnému rozvoji tohoto chirurgického oboru se vznikem mnoha nových kardiologických pracovišť. Poté se postupně oddělila i dětská kardiologie. V současné době je v České republice 1 pracoviště dětské kardiologie a celkem 12 kardiologických pracovišť pro dospělé (tj. více než 1 centrum na 1 milion obyvatel České republiky s frekvencí 800–1000 operačních výkonů ročně). Tím se Česká republika zařadila do skupiny vyspělých zemí světa, které jsou schopny poskytnout v tomto oboru péči všem nemocným, kteří jí skutečně potřebují. Náplní kardiologie dospělých tvoří ze 60–70 % léčba ischemické choroby srdeční (aortokoronární a mammarokoronární bypassy), ve 25 % případů následují operace srdečních chlopní a ve zbývajících 5–10 % se jedná o ostatní výkony – např. operace srdečních nádorů, výdutí, dále chirurgie ascendentní aorty

a aortálního oblouku, operační řešení dysrytmií, operace vrozených srdečních vad dospělých, apod. V poslední době se ale výrazněji rozšiřuje spektrum kombinovaných výkonů na chlopenních a věnčitých tepnách, jak odpovídá jejich incidenci ve stárnoucí populaci. Vzhledem k tomuto stoupajícímu počtu operačních výkonů v kardiologii bychom se rádi v tomto článku věnovali celkové předoperační přípravě a vyšetření pacienta před plánovaným operačním výkonem, které jsou nedílnou součástí operace a začínají již v ambulantních praktických lékařů a internistů.

Pacient je k plánovanému operačnímu výkonu indikován tzv. indikační komisí. U této komise indikuje pacienta k operaci téměř vždy lékař – invazivní kardiolog, který u nemocného provádí selektivní koronarografii (sKG), někdy ale i lékař – kardiolog provádějící u nemocného echokardiografické vyšetření, a to u pacienta s chlopenní vadou bez aterosklerotického postižení koronárního řečiště. Kardiolog prezentuje koronarografický, eventuálně echokardiografický nález většinou včetně kompletní dostupné dokumentace pacienta indikujícímu kardiologovi a eventuálně kardiologovi. Pokud je pacient k operačnímu výkonu indikován, je zařazen do tzv. „waiting listu“ a následně dostává termín přijetí do kardiologického centra dle

pořadí nebo naléhavosti operačního výkonu. O termínu je informován dopisem, který je zaslán cca 1 týden před nástupem k hospitalizaci. Čekací doba na plánovaný kardiologický výkon je nyní na kardiologických pracovištích České republiky v průměru 2–3 týdny. Pacient je po provedení diagnostické koronarografie propuštěn do domácí péče a poté přichází ke svému praktickému lékaři, kardiologovi nebo internistovi s žádostí o doplnění a provedení všech potřebných předoperačních vyšetření.

K základním předoperačním vyšetřením, která by měla být k dispozici při přijetí do kardiologického centra, patří především:

Základní odběry

Krevní obraz, sedimentace, eventuálně i čerstvý odběr C-reaktivního proteinu (pokud pacient 2–3 týdny před přijetím infekčně onemocněl);

- základní biochemie – iontogram, urea, kreatinin (při renální insuficienci eventuálně i hodnota glomerulární filtrace), jaterní testy, bilirubin, kreatinínáza a její MB frakce, glykémie;
- kompletní hemokoagulační vyšetření;
- HIV, HBsAg, krevní skupina, vyšetření chladových protilátek v séru;
- hormony T3, T4, TSH – u pacientů s chronickou fibrilací síní před plánovanou kryoablací levé síně.

Elektrokardiografie (EKG) – nejlépe kopii křivky 12svodového ekg, nebo alespoň přesný popis ekg křivky v předoperačním období (u fibrilace síní – paroxysmální nebo chronické; v dokumentaci je vhodný i údaj stran jejího stáří, její medikamentózní terapie, nebo provedení elektrické kardioverze, což chirurgovi pomůže v rozhodování o indikaci pacienta ke kryoablaci levé síně).

Rentgen srdce a plic – stačí popis v dokumentaci.

Echokardiografie – poměrně často se u pacientů setkáváme s jen velmi chudým popisem, nebo i podhodnocením hemodynamické významnosti některých chlopenních vad – především mitrálních regurgitací. Relativně často se stává, že pacient má na echokardiografickém nálezů popsanou dilataci levé síně a mitrální regurgitaci I.–II. stupně hodnocenou jako málo významnou, ale je symptomatický s výraznou námahovou dušností. Po přijetí k nám provedeme transtorakální a následně i jícnovou echokardiografii s nálezem hemodynamicky středně významné až významné mitrální regurgitace s následnou nutností doplnění indikace o plastiku nebo náhradu mitrální chlopně. Poté musíme doplnit potřebná vyšetření k vyloučení fokusů, eventuálně i jejich přeléčení, což znamená odložení plánovaného operačního výkonu nejméně o několik dnů. Proto je vhodné tyto nemocné s hraničními echokardiografickými nálezy na chlopních objednat k předoperačnímu echokardiografickému vyšetření přímo v příslušném kardiologickém centru, kde je dle nálezu následně rozhodnuto o nutnosti operačního zásahu na chlopních nemocného. Poté je možné všechna potřebná vyšetření doplnit v předstihu před přijetím k operaci.

Zátěžové testy (SPECT myokardu, ergometrie) – zpřesňují předoperačně diagnózu ischemie myokardu a posuzují funkční kapacitu. Zpravidla předcházejí provedení koronarografického vyšetření.

Selektivní koronarografie (sKG), levostranná ventrikulografie (LVG) – je nutná u všech pacientů starších 40 let

před plánovaným kardiologickým výkonem, i když se jedná o indikaci k chlopennímu výkonu. U nemocných s trikuspidální vadou a echokardiograficky prokázanými nepřímými známkami plicní hypertenze je vhodné předoperačně doplnit při provedení koronarografie a levostranné ventrikulografie i **pravostrannou srdeční katetrizaci** ke kvantifikaci závažnosti plicní hypertenze.

Spirometrie – u pacientů s významným postižením koronárního řečiště, ale bez významné chlopenní vady, indikovaných pouze k chirurgické revaskularizaci myokardu a dle spirometrie prokázanou středně těžkou až těžkou poruchou ventilace, se snažíme operační výkon provádět bez použití mimotělního oběhu – tzv. off pump. U pacientů s těžkou kombinovanou ireverzibilní poruchou ventilace je lépe spirometrický nález předem konzultovat s kardiologem stran zvažování indikace eventuálně i kontraindikace pacienta k plánovanému operačnímu výkonu.

Doppler karotid – pro diagnostiku aterosklerotického postižení karotického řečiště a naplánování eventuálního kombinovaného výkonu na srdci a karotidách. Vyšetření je nutné doplnit zejména u pacientů s diagnostikovanou aortální stenózou, kteří mají často přenesený kardiální šelest nad karotidami, ale fyzikálním vyšetřením nelze jednoznačně vyloučit i aterosklerotické postižení karotického řečiště. U dopplerem zjištěné hemodynamicky významné stenózy vnitřní krkavice nad 70–75 % jejího průsvitu je třeba předoperačně ještě doplnit **angioCT karotid** a snímky z tohoto vyšetření poslat na příslušné kardiologické pracoviště.

U elektivních chlopenních náhrad a plastik je nezbytné předoperačně pátrat po skrytých ložiscích infekce v organizmu, která by mohla být zdrojem osídlení protézy mikroorganizmy. Při nálezů infekce je nezbytná její předoperační eradikace (extrakce zubů, léčba antibiotiky) (1). Rutinně se provádí:

- **rentgen zubních čelistí a stomatologické vyšetření,**
- **rentgen paranazálních dutin a otorinolaryngologické (ORL) vyšetření** včetně kultivačního vyšetření stěru z krku,
- **u mužů urologické vyšetření včetně kultivačního vyšetření moči,**
- **u žen gynekologické vyšetření a rovněž kultivační vyšetření moči.**

U většiny výkonů na mitrální chlopně se jedná o plastiku této chlopně – u těchto výkonů považujeme za fokus ve stomatologické oblasti pouze jednoznačné akutní záněty, nikoliv např. chronickou paradentózu. Proto není vždy nutná u pacienta před plánovanou plastikou mitrální chlopně extrakce zubů. Samozřejmě něco jiného platí, pokud se jedná o indikaci jednoznačné náhrady chlopně, pak jsou kritéria stanovení fokusů ve výše uvedených oblastech a nutnosti jejich ošetření přísnější. V ORL oblasti je vždy nutné přeléčit veškeré bakteriální infekce při pozitivním kultivačním nálezů antibiotikem dle citlivosti, eventuálně po konzultaci s příslušným antibiotickým centrem. Stejně platí i o urologické nebo gynekologické infekci při pozitivním kultivačním nálezů.

K dalším doplňkovým vyšetřením patří:

- u pacientů s podezřením na defekt septa síní nebo komor je vhodné doplnit **radiokardiografické vyšetření** k průkazu levo-právěho nebo pravo-levěho zkratu;

- u pacientů s gastroduodenální vředovou chorobou exacerbovanou v předoperačním období je vhodné předoperačně doplnit čerstvou **endoskopií horního gastrointestinálního traktu** (hlavně u pacientů před plánovanými chlopními výkony, kde lze pooperačně očekávat nutnost antikoagulační terapie);
- u pacientů s chronickou žilní insuficiencí a kmenovými varixy dolních končetin, u kterých nelze očekávat použití vena saphena magna jako žilního štěpu, je vhodné provedení **Allenova testu** na horních končetinách, a pokud ani ten není průkazný, je vhodné doplnit ultrazvukové vyšetření průtoku krve v a. ulnaris a a. radialis obou horních končetin (tak, aby operující kardiochirurg mohl bez rizika odebrat a. radialis a použít ji jako tepenný štěp);
- u pacientů s maligním či hematologickým onemocněním je nutné předoperačně doplnit **konziliární onkologické vyšetření** (ke stanovení prognózy nemocného), resp. **konziliární hematologické vyšetření** před plánovaným operačním výkonem.

Při přijetí nemocného do kardiochirurgického centra se standardně provádí:

1. **anamnéza a fyzikální vyšetření;**
2. **základní odběry** – krevní obraz, sedimentace, iontogram, jaterní testy, bilirubin, urea, kreatinin eventuálně i glomerulární filtrace, glykémie, u diabetiků eventuálně glykemický profil, hemokoagulace;
3. **rentgen srdce a plic v zadopřední projekci vleže** – pro nutnost srovnávání rentgenových snímků v časném pooperačním období, kdy pacienta musíme snímkovat rovněž vleže;
4. **12svodová elektrokardiografie;**
5. **echokardiografické vyšetření** – transtorakální, eventuálně dle potřeby i jícnová echokardiografie;
6. **měření krevního tlaku, tepové frekvence a tělesné teploty;**
7. **měření výšky a váhy pacienta** – váha zejména pro srovnání v časném pooperačním období (bilance tekutin).

Anamnéza musí být podrobná a kromě základního onemocnění by měla být zaměřena také na jiná onemocnění, která by mohla ovlivnit průběh a výsledek operace. K nejdůležitějším patří **hypertenze, diabetes mellitus, prodělané cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin, kouření a plicní onemocnění, onemocnění jater, ledvin, trávicího ústrojí, hematologická onemocnění, poruchy koagulace, imunodeficience a infekce. U maligních onemocnění** je rozhodnutí o operaci určeno především aktuálním stavem probíhající malignity a prognózy pacienta. Indikace pacienta ke kardiochirurgickému výkonu bývá jednoznačně u nemocných s prokázanou remisí základního onemocnění a jeho dobrou prognózou. U těchto pacientů je nutná úzká spolupráce s onkology a jinými specialisty v daném oboru, což je základní podmínkou správného rozhodnutí a léčebné strategie u každého nemocného.

Důležitou součástí je rovněž **anamnéza alergií a farmakologická anamnéza**. U typických léků používaných k léčbě ischemické choroby srdeční (nitráty, beta-blokátory, kalciové blokátory, ACE inhibitory, sartany, diuretika, statiny, digitalis) upraví jejich dávkování před operací po přijetí nemocného do kardiochirurgického centra kardiolog nebo anesteziolog. U antiagregancií a antikoagulancií je ale nutné

vysazení již dříve, a to 5–7 dní před přijetím k plánovanému operačnímu výkonu.

Fyzikální vyšetření – nutno postupovat pečlivě podle pravidel interní a chirurgické propedeutiky, zejména se zaměřit na poslech srdce a plic, diferenciální diagnostiku ozev a šelestů i nad všemi poslechu přístupnými tepnami v organizmu, diagnostiku pleurálních výpotků, dále náplň krčních žil, přítomnost jugulárních pulzací, hepatomegalie, deformit hrudníku a páteře apod.

U všech pacientů s jakoukoli diagnózou, kteří mají podstoupit operaci srdce, hodnotí chirurg a kardioanesteziolog předoperační výsledky nezbytných vyšetření. Jejich analýza a zhodnocení rozhoduje o druhu a taktice plánované operace, o druhu a způsobu provedení anestezie, o vedení mimotělního oběhu, o léčebné taktice v peroperační a pooperační intenzivní péči. O druhu a taktice operace rozhoduje chirurg. O druhu anestezie rozhodne anesteziolog po vzájemné dohodě s chirurgem, s ohledem na charakter a taktiku plánované operace a na základní a přidružená onemocnění pacienta (1).

Úkolem předoperační přípravy na operační výkon jakéhokoliv druhu je připravit organizmus co možná nejlépe na zvládnutí operační zátěže a eventuálních komplikací, které s sebou nese charakter onemocnění, metodika operace a anesteziologické postupy. Podílí se na ní vždy společně chirurg, anesteziolog a kardiolog (1). Kvalita a rozsah předoperační přípravy ovlivňuje mortalitu a morbiditu nemocných, a proto je nezbytnou součástí perioperační péče. Její šířka je rozdílná v závislosti na tom, je-li operační výkon elektivní, urgentní nebo emergentní (1).

Operace představuje specifickou zátěž pro každého nemocného a pro její zvládnutí je velmi důležitá předoperační příprava, která musí zahrnovat všechny součásti: psychologickou, farmakologickou, hygienickou a rehabilitační (2).

Psychologicky je nesmírně přínosné, když je nemocný včas a podrobně seznámen s charakterem plánovaného výkonu, je poučen o riziku operace (2). Důraz bychom měli klást na důkladné poučení nemocného o průběhu operačního výkonu, zodpovězení jeho dotazů a rozptýlení jeho obav. Zvláště citlivě musí probrat celý perioperační průběh se svým pacientem chirurg a anesteziolog, kteří se mu budou věnovat na operačním sále a během pooperační intenzivní péče. Po tomto seznámení získáme od pacienta tzv. **informovaný souhlas**, který nemocný potvrdí svým podpisem (1). Strach a rozrušení doprovázené aktivací sympatoadrenergního systému nejen nepříznivě ovlivňují vlastní srdeční onemocnění, ale ztěžují i uvedení nemocného do anestezie. Zvládnutí předoperační stresové reakce snižuje výskyt perioperačních komplikací. Proto je nedílnou součástí předoperační přípravy i **medikamentózní složka – premedikace** (2).

Hygienická příprava zahrnuje řadu úkonů, které mají za cíl optimální pooperační hojení. Součástí je celková koupel, ošetření případných kožních afekcí, odstranění ochlupení a vyprázdnění tlustého střeva klyzmatem (2).

Důležitou součástí předoperační přípravy je i **rehabilitační příprava**. Návčik rehabilitačních, zejména dechových cviků, vlastní rehabilitace před operací a časná pooperační rehabilitace prováděná speciálně školenými fyzioterapeuty a časné opuštění lůžka snižuje mortalitu, morbiditu a délku hospitalizace kardiochirurgicky nemocných (1). Největší význam je rehabilitační přípravě přikládán u pacientů s ko-

existujícím plicním onemocněním a s anamnézou tromboembolické nemoci.

Pacienta indikovaného ke chlopenní náhradě je potřeba kromě výše uvedeného podrobně a včasné **poučít o typu chlopně**, která mu bude implantována, a o rozdílech mezi mechanickou a biologickou chlopenní náhradou. V poslední době se na základě dlouhodobých zkušeností s používáním jednotlivých typů chlopenních náhrad ustálila jistá pravidla pomáhající vybrat vhodný typ chlopně pro konkrétního pacienta. **Mechanické chlopenní náhrady** lze rozdělit na: kulíčkové, diskové a dvoulisté. V poslední době získaly největší oblibu chlopně dvoulisté, jejichž výhodou je téměř laminární krevní tok. Hlavní výhodou mechanické chlopenní náhrady je její neomezeně dlouhá funkce a její hlavní nevýhodou pak nutnost trvalé antikoagulační terapie s udržováním Quickova testu INR v rozmezí 2–3 (mechanické náhrady v aortální pozici) a 2,5–3,5 (mechanické náhrady v mitrální pozici). **Biologické chlopenní náhrady** mají zásadní výhodu v krátkodobé antikoagulační terapii (tříměsíční) s udržováním Quickova testu INR v rozmezí 2–3, poté postačí trvalá antiagregační terapie. Hlavním nedostatkem biologických chlopenních náhrad je riziko rozvoje degenerativních změn na chlopni. To může později (cca za 10–15 let) vést ke vzniku nové stenózy nebo insuficience a k nutnosti reoperace. Vznik degenerativních změn je individuální, nejvíce ale závisí na věku nemocného (pomalejší rozvoj degenerativních změn u starších pacientů). Vývoj nových typů biologických chlopní a závěry posledních studií ale ukazují, že otázka trvanlivosti těchto chlopenních náhrad, především ve vztahu k předpokládané délce života pacientů, je podhodnocována. Tyto poznatky spolu s největší výhodou biologických chlopní, kterou představuje výše uvedená absence nutnosti trvalé antikoagulační léčby, vedou ke snížení věkové hranice pro jejich implantaci pod 70 let a na některých pracovištích i pod 65 let věku. Kromě **věku pacienta** patří k dalším faktorům ovlivňujícím výběr chlopenní náhrady také : **zvýšené riziko tromboembolických příhod** nebo naopak **krvácení** při implantaci mechanické chlopenní náhrady a následné trvalé antikoagulační terapii, **sociální stav pacienta** (nízký intelekt, non-compliance antikoagulační léčby, abúzus alkoholu, apod.), pohlaví – u žen ve fertilním věku se spíše kloníme k implantaci biologické chlopenní náhrady i s jistotou následné reoperace (vzhledem k teratogennímu účinku antikoagulačních a také ke zvýšenému riziku akutní trombózy mechanické chlopenní náhrady). V neposlední řadě o druhu implantované chlopenní náhrady rozhoduje také **přání pacienta**. Pokud je vzácně nutné

implantovat trikuspidální chlopně, je shoda v tom, že by to měla být biologická chlopenní náhrada. Rozvoj degenerativních změn je vzhledem k malému namáhání trikuspidální chlopně v nízkotlakém systému pomalejší a bioprotéza v trikuspidální pozici navíc dovolí případné transvenózní zavedení elektrody trvalého kardiostimulátoru do pravé komory, což mechanická chlopenní náhrada neumožní. Navíc mechanické chlopenní náhrady v nízkotlakém systému často trombózuji.

Pooperačně je nutnost u všech chlopenních výkonů důsledně dodržovat prevenci infekční endokarditidy – antibiotické krytí všech bakteriálních infekcí, semiinvasivních a invazivních vyšetření a výkonů širokospektrálními antibiotiky.

Správný a uvážený výběr optimální srdeční chlopně k náhradě může přispět ke zlepšení kvality života operovaných, ke snížení výskytu komplikací v dlouhodobém pooperačním průběhu a k prodloužení doby přežití. Je to jedna z cest jak zlepšit dlouhodobé výsledky po náhradách srdečních chlopní.

Závěrem je třeba zdůraznit, že příprava pacienta k plánovanému kardiologickému operačnímu výkonu vyžaduje spolupráci praktického lékaře, rajónního specialisty – internisty nebo kardiologa, dále kardiioanesteziologa, chirurga a kardiologa příslušného kardiologického centra. Postup a rozsah předoperačních vyšetření je u každého nemocného zcela individuální, závisí na naléhavosti operačního výkonu, na kardiiovaskulárním riziku pacienta, na riziku kardiologického operačního výkonu a na funkční kapacitě pacienta. Všechna předoperační neinvazivní a invazivní vyšetření a předoperační přípravu je třeba provést v přiměřeném rozsahu tak, aby podle výsledků provedených testů a rozhovoru s pacientem mohla být vedena optimální peroperační a pooperační péče o nemocného.

Zkratky

EKG – elektrokardiografie
LVG – levostranná ventrikulografie
sKG – selektivní koronarografie

LITERATURA

1. **Vaněk, I. et al.:** Kardiiovaskulární chirurgie. Praha, Karolinum, 2002.
2. **Aschermann, M. et al.:** Kardiologie. Praha, Galén, 2004.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Výpověď biochemických markerů remodelace kosti při nádorovém postižení skeletu

Štěpán J., ¹Zima T., ²Petruželka L.

Revmatologický ústav, Praha

¹Ústav klinické chemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

²Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Biochemické markery kostní remodelace vypovídají o celotělové rychlosti novotvorby kosti a osteoresorpce, nikoli však o úrovni metabolismu v jednotlivých segmentech skeletu. Markery nemohou být užity pro stanovení klinické diagnózy kostního onemocnění (např. osteoporózy nebo určitého nádorového metastatického postižení skeletu), ale jsou cenným vodítkem při diferenciální diagnostice osteopatií. Významným uplatněním markerů je hodnocení rizika zlomenin a monitorování dynamiky kostních změn. V tomto ohledu jsou markery ověřeným nástrojem pro monitorování léčby metabolických a nádorových onemocnění skeletu a pro monitorování nežádoucích účinků některých léků na kostní metabolismus, například při adjuvantní léčbě selektivními inhibitory aromatázy třetí generace. Markery jsou v tomto přehledu charakterizovány a je uvedena jejich výpověď o metastatickém nádorovém postižení skeletu a výpověď při stratifikaci a monitorování protinádorové léčby. Všechny dnes doporučené markery jsou dostatečně specifické pro kost, ale je třeba respektovat jejich rozdílnou senzitivitu při různých osteopatiích. Klinické využívání markerů předpokládá jejich standardizaci a metodickou dostupnost.

Klíčová slova: skelet, metastázy, mnohočetný myelom, osteoporóza, markery, monitorování.

SUMMARY

Štěpán J., Zima T., Petruželka L.: *Clinical Utility of Bone Markers in the Evaluation and Follow-up in Patients with Neoplastic Bone Diseases*

The biochemical markers of bone remodeling reflect the rates of bone resorption and bone formation in the whole body rather than in segments of the skeleton. The markers cannot be used for a diagnosis of bone disease. However, they are a valuable tool in the differential diagnosis, in the assessment of fracture risk independent of bone mineral density and, in the monitoring treatments of metabolic and neoplastic bone diseases as well as the side effects of some drugs on bone (e.g., adjuvant treatment with selective inhibitors of aromatase). This review provides characteristics of the markers currently used to assess neoplastic bone diseases and, their clinical values for stratification and monitoring treatments. Currently used markers provide sufficient specificity. However, their sensitivities under various clinical situations have to be respected. The clinical utility of the markers requires their standardization and availability.

Key words: bone, metastasis, multiple myeloma, osteoporosis, markers, monitoring. Šť.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 7–13.

Metastatické postižení skeletu, časté zejména u nemocných s karcinomem prsu, prostaty, štítné žlázy, ledvin, močového měchýře a plic, stejně jako postižení skeletu při onemocnění mnohočetným myelomem, je příčinou obtížně těšitelných bolestí, hyperkalcémie, zlomenin obratlů a patologických neobratlových zlomenin, neurologických příznaků, chirurgických výkonů a radioterapie při kostních komplikacích. To vše výrazně snižuje kvalitu života pacientů a dobu přežití. Změny struktury a morfologie kosti v úsecích postižených metastatickým procesem umožňují diagnostiku zobrazovacími metodami, jako jsou radiografie, CT, MRI, kvantitativní scintigrafie pomocí

^{99m}Tc a pozitronová emisní tomografie. V časnějších stadiích procesu však mohou být morfologické změny a s tím i záchyt radionuklidu v postižených místech diskrétní, nespecifické, falešně pozitivní anebo zcela neprokazatelné. Navíc, zdaleka ne všechny zobrazovací metody jsou vhodné pro monitorování progresu metastatického procesu a případně odpovědi na léčbu (1). Nádorové markery až na vzácné výjimky neposkytují informaci o stupni postižení skeletu. Tuto informaci lze získat vyšetřením koncentrací biochemických markerů remodelace kosti (resorpce a novotvorby kosti), ať už v krevním séru, nebo v moči (tab. 1). Tyto koncentrace závisí na stupni tvorby marke-

Tab. 1. Přínos a omezení biochemických markerů kostní remodelace při nádorovém postižení skeletu

Patogeneze procesu	Zvýšený kostní obrat a nadměrná osteoresorpce jsou typickým projevem metastatického postižení skeletu. V okolí osteoplastického ložiska probíhá osteolýza.
Diagnostika	Při zvýšení koncentrace markerů o více než 50 % nad horní mez referenčního rozmezí je nutná dif. diagnostika nádorového postižení skeletu. Současné zvýšení markeru osteoresorpce a snížení markeru novotvorby kosti bývá při mnohočetném myelomu. Hyperkalcémie a hyperkalciurie při normálních koncentracích S-PTH je suspektní pro maligní postižení skeletu.
Prognóza a monitorování léčby	Přetrvávající zvýšení markeru svědčí pro progresi procesu. Pokles hodnot markeru osteoresorpce při léčbě bisfosfonáty vypovídá o efektu léčby včasněji než jiné metody. Úprava markeru resorpce při účinné léčbě je spojena s ústupem bolestí, snížením rizika zlomenin a zpomalením progresu nádorového procesu.
Limitace	Vzhledem k variabilitě markerů při nádorových kostních procesech zůstává výpověď změn koncentrace markeru u jednotlivých pacientů pouze doplňujícím vyšetřením.

rů, na jejich přestupu do tělních tekutin a na jejich metabolismu a clearance.

Kostní markery vznikají činností osteoklastů, osteoblastů, osteocytů a lining cells, které zajišťují tvorbu (modelaci) skeletu při tělesném růstu, remodelaci kosti během celého života, mechanické funkce kosti (udržení mikroarchitektury a kvality kostní tkáně) a spoluúčast kosti na homeostáze vápníku a úpravě poruch acidobazické rovnováhy. Kostní remodelace se sice uplatňuje při všech kostních onemocněních, ale spřažení funkce osteoklastů a osteoblastů může být porušeno v různém stupni. Při postižení kosti osteoplastickými nádory převažuje funkce osteoblastů nad osteoresorpcí, tvoří se nadbytek organické matrix, ale chaoticky uspořádaná kost je mechanicky málo odolná a láme se. Převaha osteoresorpce nad novotvorbou kosti při osteolytických metastázách vede k hyperkalcémii, úbytku, zhoršení kvality kostní hmoty a zlomeninám. Schopnost osteoblastů syntetizovat kostní matrix je porušena zejména při mnohočetném myelomu, ale může být porušena i v solidních kostních nádorech.

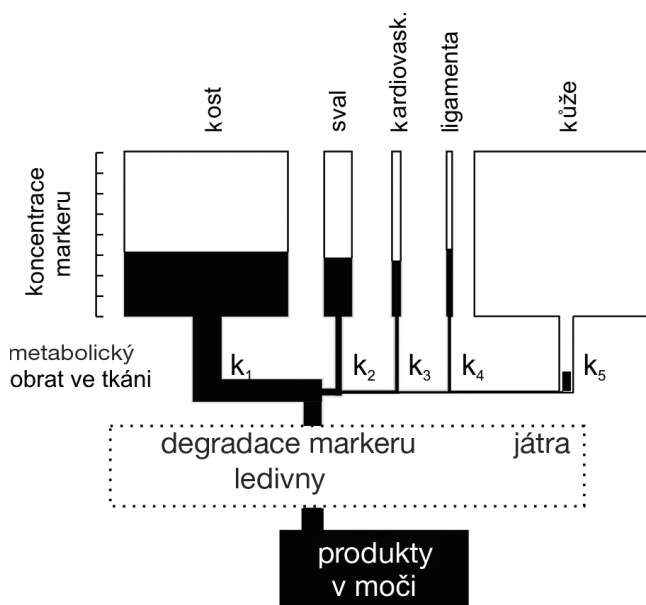
CHARAKTERISTIKY MARKERŮ KOSTNÍ REMODELACE (2, 3)

Biochemické markery kostní novotvorby jsou přímými nebo nepřímými produkty aktivních osteoblastů v různých fázích jejich vývoje. Vypovídají proto o různých aspektech funkce osteoblastů a tvorby organické kostní matrix. V praxi se osvědčilo měření sérových koncentrací kostní alkalické fosfatázy, osteokalcinu a propeptidu kolagenu typu I. Markery kostní resorpce vypovídají o počtu osteoklastů (osteoklastická kys. fosfatáza) a stupni degradace kostní organické matrix a zejména kostního kolagenu (telopeptidy kolagenu typu I).

Kostní alkalická fosfatáza (bALP) je specifická pro osteoblasty, tvoří asi 40 % celkové katalytické aktivity (ALP) v séru zdravých lidí, a protože je z krve očisťována játry, vypovídá o stupni kostní novotvorby i při nevratném selhávání ledvin. Enzym se v séru (S-bALP) stanovuje nejčastěji imunoanalýzou, protilátky však zčásti zkříženě reagují i s jaterní ALP. Enzym lze také stanovit na základě jeho selektivní termostability (termoinaktivace) a inhibovatelnosti (např. L-fenylalaninem) nebo po precipitaci lektiny. Metodou volby je elektroforéza séra, protože současně hodnotí

přítomnost jaterní, kostní, střevní a nádorové ALP. Současné hodnocení S-bALP a PSA u mužů s karcinomem prostaty zvyšuje diagnostickou senzitivitu pro metastatické postižení skeletu ve srovnání s muži, kteří trpí benigní hyperplazií prostaty (4).

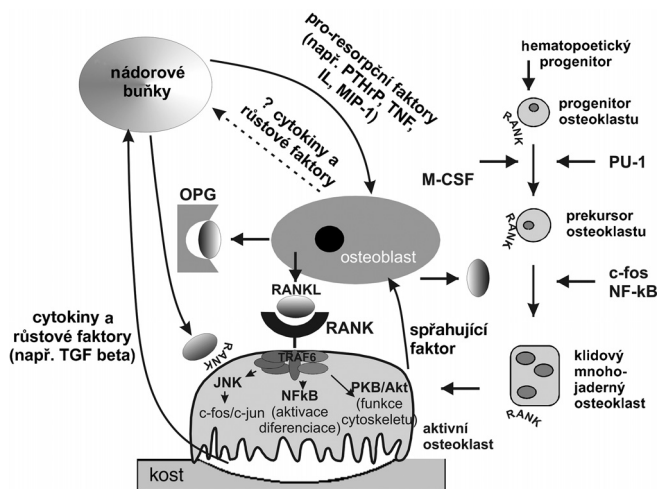
Osteokalcin (OC) je syntetizován převážně osteoblasty a odontoblasty. U dospělých osob je třetina S-OC tvořena intaktní molekulou (1–49), třetina velkým N-terminálním a středním fragmentem molekuly (1–43) a zbytek C-terminálním fragmentem. Fragmenty OC se rovněž uvolňují do oběhu během degradace kostní matrix při osteoresorpci. Proto je S-OC markerem kostní remodelace. Různé imunoanalýzy využívají protilátek nejen proti intaktnímu OC, ale také proti různým fragmentům OC, a proto není interpretace výpovědi tohoto jinak pro kosti velmi specifického sérového markeru jednotná. Protože S-intaktní OC je nestabilní, měří se zpravidla společně s poměrně stabilním fragmentem (1–43). Biologický poločas S-OC se uvádí v minutách. Hlavním místem očisťování plazmy od OC jsou ledviny (obr. 1).



Obr. 1. Schéma koncentrace biochemických markerů v oběhu v závislosti na jejich tvorbě v jednotlivých typech tkání a na clearance markerů (upraveno dle Robins, S. P. Bone Markers, Martin Dunitz, London, 2001, s. 51)

Propeptidy prokolagenu typu I – aminoterminální propeptid (PINP) a karboxyterminální propeptid (PICP) vznikají při syntéze kolagenu typu I, zejména v osteoblastech a fibroblastech. Kolagen typu I tvoří přes 90 % všech bílkovin organické kostní matrix, je však přítomen také v kůži, dentinu, rohovce, cévní stěně, chrupavce a šlachách, které mají u dospělých osob podstatně pomalejší metabolický obrat než kost. V mineralizované kosti se propeptidy neprokazují, a proto nevypovídají o stupni osteoresorpce. PINP je z oběhu eliminován jaterními endoteliálními buňkami, a vypovídá proto o funkci osteoblastů i u nemocných s poruchami ledvin. Marker lze stanovit radioimunoanalýzou nebo elektrochemiluminiscenční imunoanalýzou. PINP i PICP snášejí běžné skladování séra.

Osteoprotegerin (OPG) je tvořen v osteoblastech (obr. 2), ale není pro skelet zcela specifický (5). Rozdíly mezi různými



Obr. 2. Interakce mezi osteoblasty, osteoklasty a nádorovými buňkami

PTHrP – parathormone related peptide, TNF- α – tumor necrosis faktor alfa, MIP-1 – makrofágový zánětlivý protein 1 alfa, OPG – osteoprotegerin, RANK – receptor activating nuclear factor kappa B, RANKL – ligand pro RANKL, TGF- β – transformující růstový faktor beta

mi metodami stanovení koncentrace S-OPG v séru nemocných s mnohočetným myelomem nebo při metastatickém nádorovém postižení skeletu zatím nedovolují jednoznačné posouzení výpovědi tohoto markeru o aktivitě a rozsahu nádorového procesu (6). Nádorové buňky metastázující do kostí mohou potlačovat tvorbu OPG.

Telopeptidy kolagenu typu I a deoxypyridinolin (DPD, také lyzylpyridinolin) vznikají proteolytickou degradací zralého kolagenu a přecházejí do séra a do moči. Na rozdíl od U-hydroxyprolinu není jejich koncentrace ovlivněna degradací nově syntetizovaných kolagenů ani kolagenu z potravy. Proteolýzou kolagenu katepsinem vznikají aminoterminální telo-peptidy (NTX-I) a karboxyterminální telo-peptid (CTX-I), působením metaloproteinázy vzniká telo-peptid označovaný jako CTX-MMP (také ICTP). Telo-peptidy a volná spojka DPD se nacházejí převážně v kosti a dentinu (což neplatí pro pyridinolinovou spojku PYD). Koncentrace telo-peptidů v krvi i v moči jeví výrazný cirkadiánní rytmus s maximem

ráno a minimem odpoledne. Biologický materiál ke stanovení telo-peptidů je proto nezbytné odebrat standardně ráno nalačno. Stanovení DPD v moči se dnes nahrazuje měřením sérové koncentrace telo-peptidů jednak z metodických důvodů, jednak proto, že velký podíl volného DPD v moči vzniká v ledvinách degradací telo-peptidů (obr. 1).

Kostní sialoprotein (BSP) je fosforylovaný glykoprotein kostní matrix, tvořený osteoblasty, odontoblasty, ale také osteoklasty a buňkami karcinomu prsu, štítné žlázy a prostaty. Množství BSP v nádorové tkáni koreluje s tendencí nádoru metastázovat do kostí při karcinomu prsu (7) a při karcinomu prostaty (8).

Osteoklastická (tartarát-rezistentní) kyselá fosfatáza je na rozdíl od většiny tkáňově specifických kyselých fosfatáz rezistentní vůči inhibici vinanem a označuje se také jako ACP 5b (pátá elektroforetická forma, nejbližší ke katodě). Katalytickou aktivitu ACP 5b lze kvantitativně stanovit kolorimetricky v citrátové krevní plazmě, kde se aktivita ACP stabilizuje a kam neinterferují ACP z jiných krevních částic. Specifičtější je stanovení imunoanalýzou. Stanovení enzymu je vhodné i při nevratném selhání ledvin, protože plazma není od ACP 5b očišťována ledvinami. Výhodou markeru je také chybění významnějších diurnálních změn jeho koncentrací, a tedy možnost odebrat krev v kteroukoliv denní dobu.

RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) je cytokinem ze skupiny TNF (tumor necrosis factor), vypovídajícím o osteoklastogenezi. Buněčným receptorem pro RANKL je RANK, exprimovaný v prekurzorech osteoklastů a v osteoklastech. Vazbou RANKL na RANK se navozuje diferenciaci a zrání osteoklastů a aktivují se zralé osteoklasty k osteoresorpci (obr. 2). Do oběhu se dostává jednak secernovaná izoforma RANKL, jednak izoforma uvolňovaná enzymaticky (metaloproteinázami) z buněčné membrány. U nemocných s nádorovým onemocněním se výpověď měření RANKL po amplifikaci signálu ověřuje.

Preanalytické faktory a referenční hodnoty

Analytická přesnost jak manuálního, tak automatizovaného stanovení markerů je v současné době uspokojivá, výsledky však mohou značně záviset na preanalytických vlivech, jako jsou tepelná a proteolytická degradace (ACP, osteokalcin), UV záření (pyridinolin) nebo hemolýza (BSP, OC). Vzorok séra je nutné skladovat při -70°C a moč při -30°C . Většina markerů (kromě propeptidů a telo-peptidů kolagenu) je citlivá na opakované rozmrazení. Variabilitu výsledků měření lze snížit měřením vzorků odebraných v několika dnech, anebo měřením směšného vzorku. Laboratorní referenční hodnoty markerů je vhodné stanovit pro ženy před menopauzou (zdravé, s pravidelným cyklem ve věku 30–45 let) (9) a pro muže ve věku 40–60 let. Jako referenční by neměly být užívány výsledky zjištěné v jiné geografické oblasti.

DIAGNOSTICKÁ VÝPOVĚĎ MARKERŮ PŘI NÁDOROVÉM ONEMOCNĚNÍ SKELETU

Zvýšené hodnoty markerů mohou být vedoucím laboratorním příznakem u nemocných s metastatickým postižením skeletu, nejsou však příznakem specifickým, protože jejich hodnoty mohou být ovlivněny zejména deficitem pohlavních hormonů a léčbou.

Sérové koncentrace markerů novotvorby kosti (bALP, OC, PIGP a PINP) jsou zvýšené při metastatickém postižení skeletu u nemocných s karcinomem prsu, prostaty a plic (10). Zvýšené vylučování DPD močí bylo prokázáno u nemocných s karcinomem prsu, prostaty a plic s metastatickým postižením skeletu (11), ale také u pacientů bez metastáz (12). Podobně byla zjištěna významně zvýšená exkrece DPD močí u nemocných s pokročilým mnohočetným myelomem (stadium III), ale marker neodlišil pacienty v časném stadiu MM, pacienty s MGUS a ženy s postmenopauzální osteoporózou (13). Telopeptidy kolagenu typu I jsou citlivým markerem metastatického nádorového postižení skeletu při karcinomu prsu, prostaty, jícnu, pankreatu a plic (14). Vylučování telopeptidů koreluje s histomorfometrií a rozsahem kostního procesu při mnohočetném myelomu (15). Metodou volby při nádorovém postižení skeletu je CTX-MMP (ICTP), který vzniká při degradaci kolagenu metaloproteinázou, zatímco ve zdravé tkáni převažuje produktem degradace kolagenu typu I katepsinem (tvorba CTX-I a NTX-I). V soulasu s tím je výsledek pozorování, že S-ICTP má ve srovnání s U-NTX a S-bALP vyšší klinickou specificitu (91 %) při diagnostice metastáz do skeletu (16). U nemocných s mnohočetným myelomem koreluje koncentrace S-ICTP se stadiem onemocnění (17), s nálezem při MRI (18) a s prognózou onemocnění (19). Vysokou citlivost pro metastatické nádorové postižení skeletu mají také osteoklastická ACP (20) a BSP (7). V nádorech prsu, prostaty a štítné žlázy se tvoří BSP a zjišťuje se korelace sérových koncentrací PSA a BSP (21).

Za ukazatele špatné prognózy mnohočetného myelomu se považuje zvýšená koncentrace S-ICTP (22), S-BSP (23) a zvýšený poměr sRANKL/OPG (24). Zvýšené hodnoty markerů osteoresorpce při současně nízké koncentraci proteinů tvořených v osteoblastech, jako jsou S-OC, S-bALP nebo osteoprotegerin jsou příznačné pro mnohočetný myelom se špatnou prognózou (22, 25). Je to v soulasu s přítomností inhibitoru diferenciaci osteoblastů (Dickkopf1 proteinu) v myelomových buňkách (26), kde také vznikají faktory stimulující aktivitu osteoklastů (RANKL a cévní endoteliální růstový faktor VEGF). Myelomové buňky adheřují také k osteoklastům a podávání osteoprotegerinu, protilátek proti RANKL anebo bisfosfonátů brání destrukci kosti a interferuje s progresí myelomu (27).

Výsledky stanovení markerů nelze interpretovat přímo jako měřítko aktivity kostních buněk, resp. množství vytvářené nebo ztracené kostní hmoty, ale současně je nutné zvažovat stupeň syntézy markerů a způsob jejich uvolňování z kostních buněk a z kostí. V neposlední řadě je nutné také zvažovat biologickou variabilitu koncentrací markerů podmíněnou věkem, pohlavím, cirkadiálními rytmy, sezonními, etnickými a geografickými vlivy, fyzickou aktivitou, výživou, těhotenstvím a kojením, případně prodělanou zlomeninou (3). Výpověď markerů může být ovlivněna metabolickými změnami v jiných tkáních, zejména v játrech a ledvinách, kde jsou markery dále metabolizovány nebo eliminovány z oběhu. Některé markery jsou prokazatelné, byť v menším zastoupení, i ve tkáních jiných než kost a jejich sérové koncentrace mohou být ovlivněny metabolismem těchto tkání. I když koncentrace biochemických markerů kostní remodelace statisticky významně odlišují skupiny nemocných s prokázaným metastatickým nádorovým postižením skeletu od skupin nemoc-

ných bez metastáz, při časně diagnostice metastáz do skeletu zůstává výpověď zvýšené koncentrace markeru u jednotlivých pacientů pouze doplňujícím vyšetřením.

ČASNÁ VÝPOVĚĎ MARKERŮ O METASTATICKÉM NÁDOROVÉM POSTIŽENÍ SKELETU

Zvýšené sérové nebo močové koncentrace biochemických markerů resorpce kosti jsou v řadě studií metastáz nádorů do kostí prokazovány dříve než jinými metodami. Zvýšené koncentrace U-NTX v tomto ohledu predikovaly 2–3× vyšší riziko závažných kostních komplikací a 3–4× vyšší riziko úmrtí při metastázách karcinomu plic, prostaty a dalších solidních nádorů. U-NTX se při tom uplatňoval lépe než B-ALP, ať už nemocní byli nebo nebyli léčeni bisfosfonáty (28). Nemocní s karcinomem plic, prsu a prostaty přežívali kratší dobu, pokud měli zvýšené markery osteoresorpce (29). Při interpretaci všech těchto studií je nutné zvažovat velkou variabilitu hodnot markerů, které vypovídají nejen o nádorovém postižení skeletu, ale jsou ovlivněny i dalšími příčinami zvýšení kostní remodelace.

Znalost koncentrací biochemických markerů umožňuje lepší stratifikaci léčby, zejména užití nákladné léčby u nemocných s vysokým rizikem kostních komplikací metastatického postižení skeletu. Brown et al. sledovali po dobu 6 měsíců 121 nemocných s metastázami do kostí. Za předpokladu, že léčba snižuje riziko kostních komplikací o třetinu, bylo třeba k odvrácení jedné kostní komplikace léčit 21 nemocných, kteří měli U-NTX nižší než 50 nmol/mmol kreatininu. Při hodnotách U-NTX 50–100, 100–200 a nad 200 nmol/mmol kreatininu bylo třeba léčit 17, 3, respektive jen 2 nemocné (30).

VÝPOVĚĎ MARKERŮ PŘI MONITOROVÁNÍ PROTINÁDOROVÉ LÉČBY

Při posuzování antiresorpční účinnosti léčby bisfosfonáty u nemocných s metastatickým postižením skeletu při karcinomu prsu se v porovnání s výpovědí DPD/kreatinin v moči lépe osvědčilo hodnocení telopeptidů NTX-I a CTX-I (28), jejichž koncentrace klesají v závislosti na dávce léku (31). Osvědčeným markerem osteoresorpce při mnohočetném myelomu je S-CTX-MMP (17). Dalšími markery osteoresorpce pro monitorování efektu léčby jsou osteoklastická ACP (32) a sialoprotein. Při úspěšné léčbě mnohočetného myelomu se marker osteoresorpce snižuje a současně vzrůstá koncentrace markeru novotvorby kosti (25).

U nemocných s nádorovým metastatickým postižením skeletu je v praxi oceňována výpověď poklesu markerů osteoresorpce během prvních týdnů antiresorpční léčby o zastavení osteoresorpce a později o hojení léze. To při dlouhodobé léčbě může znamenat odvrácení kostních komplikací a zlepšení kvality života. Taková data již přinesla randomizovaná studie u 52 žen s karcinomem prsu, které kromě onkologické léčby dostávaly pamidronát. Zatímco vylučování U-PYD a U-DPD se neměnilo, vylučování NTX průkazně pokleslo a u léčených pacientek se postup kostního postižení zpomalil a počet patologických zlomenin byl nižší (33). Dvě studie u nemocných s mno-

hočetným myelomem a u žen s metastázami do skeletu při karcinomu prsu prokázaly při léčbě zoledronátem i pamidronátem obdobný průkazný pokles U-NTX a obdobné snížení počtu kostních komplikací kostního procesu (34). Snížení hodnot markerů osteoresorpce bylo rovněž spojeno s úlevou od bolestí při léčbě pamidronátem (35), clodronátem (36) a ibandronátem (37). Tyto klinické studie také ukázaly, že uvedené přínosy léčby lze očekávat při poklesu hodnot markerů do referenčních hodnot zdravé populace (35, 36). Zatím však není známo, při jakých dávkách, po jak dlouhé době léčby, u jakých pacientů, u kterých léků a při jak výrazném utlumení remodelace kosti převažují nežádoucí účinky nad klinickým přínosem léčby. Při anti-resorpční léčbě vypovídá pokles markerů pod dolní mez referenčních hodnot o nadměrně suprimované remodelaci kosti, což je hlavní příčinou homogenně zvýšené mineralizace, zhoršené elasticity kosti (38), kumulace mikropoškození (39), nebo až adynamické kostní nemoci (40). Tyto poruchy kvality kosti byly pozorovány zejména při léčbě postmenopauzální osteoporózy alendronátem. Nadměrně suprimovaná remodelace kosti je také jednou z možných příčin osteonekrózy čelisti při častém podávání aminobisfosfonátů při nádorovém postižení skeletu (41).

S tím bezprostředně souvisejí obecnější otázky strategie léčby při metastatickém nádorovém postižení skeletu, kdy se podle charakteru kostního procesu uvažuje změna léčby, kombinace dosavadní léčby s další anti-resorpční terapií, případně změna dávky nebo způsobu podávání léku. Stratifikace léčby, která vychází ze znalosti stupně osteoresorpce, umožňuje cílení nákladné léčby nemocným s vysokým rizikem kostních komplikací (30). Po potřebném snížení markeru osteoresorpce lze upravit dávku a frekvenci podávání léku tak, aby hodnoty markeru zůstávaly v rozmezí referenčních hodnot zdravé populace (42). Riziko nežádoucích účinků na kvalitu kosti lze snížit také užitím jiného bisfosfonátu s nižším efektem na supresi kostní remodelace, prodloužením dávkovacího intervalu, nebo aplikací léku i.v. místo p.o. (36). Naopak zjištění vysokých koncentrací markeru osteoresorpce, přetrvávajících i při nákladné terapii, usnadňuje rozhodnutí o přerušení léčby, protože lék nemá očekávaný efekt.

VÝPOVĚĎ MARKERŮ PŘI MONITOROVÁNÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ADJUVANTNÍ PROTINÁDOROVÉ LÉČBY

Podávání selektivních inhibitorů aromatáz třetí generace (SIA, anastrozol, letrozol a exemestan) samostatně nebo sekvenčně po tamoxifenu jsou v současnosti preferovanou volbou adjuvantní léčby časných stadií hormonálně dependentních karcinomů prsu. Ve srovnání s tamoxifenem užívání SIA poslední generace není spojeno se zvýšením rizika vzniku karcinomu endometria, tromboembolických příhod, ischemických cerebrovaskulárních příhod, vzniku hluboké žilní trombózy, návalů a vaginálního krvácení. SIA poslední generace však téměř úplně suprimují aktivitu aromatáz, navozují významný pokles cirkulujících estrogenů, a akcelerují tak úbytek kostní hmoty a zvyšují riziko osteoporózy a osteoporotických zlomenin (43). Rovněž po chirurgické ovariectomii, při medikamentózní ovariální supresi LHRH

analogy anebo nepřímo po chemoterapii, která může působit nepřímo blokadou estrogenní produkce, klesá denzita kostního minerálu (BMD) až o 4 % během 6 měsíců. Tato rizika jsou včasné signalizována zvýšením hodnot markerů kostní resorpce. Patogeneze osteoporózy u žen s karcinomem prsu je multifaktoriální, ale deficit estrogenů při aplikaci SIA u premenopauzálních a postmenopauzálních žen se pravděpodobně uplatňuje nejvýznamněji. U tamoxifenu z důvodu selektivně agonistického účinku na receptory estrogenů v kosti lze zaznamenat naopak protektivní efekt a vzestup BMD v průběhu roku v průměru o 0,6 %. SIA však ve většině adjuvantních indikací nahrazují tamoxifen a jejich nežádoucí účinky jsou proto aktuální. V klinické studii s exemestanem byl demonstrován vzestup markerů kostní resorpce (CTX a NTX) a markerů kostní novotvorby (bALP, PINP, OC) a vzestup markerů kostní resorpce byl spojen s rizikem fraktur (44). Americká asociace klinické onkologie doporučila změřit BMD už před zahájením léčby SIA, ale neexistují standardní doporučení pro sledování markerů kostní resorpce nebo formace. Protože kvalita života nemocných s nádorovým onemocněním je z dlouhodobého hlediska velmi důležitá, je nutné včas identifikovat nežádoucí účinky selektivních inhibitorů na skelet a zajistit účinná opatření bránící rozvoji osteoporózy. Z tohoto hlediska je kromě sledování BMD další možností monitorování nežádoucích účinků léčby SIA na kost opakované vyšetření kostních markerů. Kostní markery také umožňují monitorovat snížení osteoresorpce při podávání aminobisfosfonátů k prevenci osteoporózy u pacientek léčených SIA (45).

ZÁVĚR

Stanovení markerů kostní remodelace vypovídá v diferenciální diagnostice a při posuzování závažnosti nádorových nemocnění a při monitorování včasné vypovídá o dlouhodobých klinických přínosech (snížení počtu kostních komplikací kostního procesu, úleva od bolesti, zlepšení kvality života) a možných nežádoucích účincích léčby (nadměrná suprese remodelace kosti). Algoritmus využití markerů v onkologii by měl zahrnovat vyšetření alespoň jednoho markeru osteoresorpce a jednoho markeru novotvorby kosti po 3–6 měsících léčby anti-resorpčním přípravkem (aminobisfosfonátem). Při zjištění koncentrací markeru pod dolní hranici referenčních hodnot (nadměrná suprese remodelace kosti) anebo při hodnotách markeru nad horní hranici referenčního rozmezí (pokračující nadměrná remodelace) by měla být zvažována úprava léčby. Při zavádění nových markerů je třeba zvažovat jejich senzitivitu a specificitu při různých nádorových onemocněních skeletu, interpretovat výsledky měření s ohledem na preanalytické faktory, cirkadiální variabilitu, metabolismus a clearance analytu a stanovit referenční hodnoty markerů.

Zkratky

ALP	– alkalická fosfatáza
bALP	– kostní alkalická fosfatáza
BMD	– denzita kostního minerálu
BSP	– kostní sialoprotein
DPD	– deoxypyridinolin

CTX-I	– karboxyterminální telopeptid kolagenu I
CTX-MMP	– karboxyterminální telopeptid kolagenu I uvolňovaný metaloproteinázami
MGUS	– monoclonal gammopathy of undetermined significance
MM	– mnohočetný myelom
NTX-I	– aminoterminální telopeptidy kolagenu I
OC	– osteokalcin
OPG	– osteoprotegerin
PICP	– karboxyterminální propeptid prokolagenu I
PINP	– aminoterminální propeptid prokolagenu I
PYD	– pyridinolin
RANKL	– receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
S-bALP	– kostní isoenzym sérové alkalické fosfatázy
SIA	– selektivní inhibitor aromatáz třetí generace (anastrozol, letrozol a exemestan)
TNF	– tumor necrosis factor

LITERATURA

1. **Hamaoka, T., Madewell, J. E., Podoloff, D. A. et al.:** Bone imaging in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, s. 2942–2953.
2. **Štěpán, J.:** Laboratorní diagnostika kostního metabolismu. In: Zima, T. (ed.) *Laboratorní diagnostika*. 2. ed. Praha, Galén, 2007, s. 229–269.
3. **Delmas, P. D., Eastell, R., Garnero, P. et al.:** The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 2000, 11 (Suppl. 6), s. S2–S17.
4. **Wymenga, L. F., Groenier, K., Schuurman, J. et al.:** Pretreatment levels of urinary deoxypyridinoline as a potential marker in patients with prostate cancer with or without bone metastasis. *BJU Int.*, 2001, 88, s. 231–235.
5. **Lipton, A., Ali, S. M., Leitzel, K. et al.:** Serum osteoprotegerin levels in healthy controls and cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 2002, 8, s. 2306–2310.
6. **Depil, S., Mathiot, C., Leleu, X. et al.:** Evaluation and prognostic value of serum osteoprotegerin in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 2005, 129, s. 706–707.
7. **Bellahcene, A., Menard, S., Bufalino, R. et al.:** Expression of bone sialoprotein in primary human breast cancer is associated with poor survival. *Int. J. Cancer*, 1996, 69, s. 350–353.
8. **De Pinieux, G., Flam, T., Zerbib, M. et al.:** Bone sialoprotein, bone morphogenetic protein 6 and thymidine phosphorylase expression in localized human prostatic adenocarcinoma as predictors of clinical outcome: a clinicopathological and immunohistochemical study of 43 cases. *J. Urol.*, 2001, 166, s. 1924–1930.
9. **Michalská, D., Štěpán, J. J., Basson, B. R., Pavo, I.:** The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, s. 870–877.
10. **Jukkola, A., Tahtela, R., Tholix, E. et al.:** Aggressive breast cancer leads to discrepant serum levels of the type I procollagen propeptides PINP and PICP. *Cancer Res.*, 1997, 57, s. 5517–5520.
11. **Behrens, P., Bruns, J., Ullrich, K. P. et al.:** Pyridinoline cross-links as markers for primary and secondary bone tumors. *Scand. J. Clin. Lab. Inves.*, 2003, 63, s. 37–44.
12. **Pecherstorfer, M., Zimmer-Roth, I., Schilling, T. et al.:** The diagnostic value of urinary pyridinium cross-links of collagen, serum total alkaline phosphatase, and urinary calcium excretion in neoplastic bone disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, s. 97–103.
13. **Jakob, C., Zavrski, I., Heider, U. et al.:** Bone resorption parameters [carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP), amino-terminal collagen type-I telopeptide (NTx), and deoxypyridinoline (Dpd)] in MGUS and multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 2002, 69, s. 37–42.
14. **Oremek, G. M., Weis, A., Sapoutzis, N., Sauer-Eppel, H.:** Diagnostic value of bone and tumour markers in patients with malignant diseases. *Anticancer Res.*, 2003, 23, s. 987–990.
15. **Abildgaard, N., Brixen, K., Kristensen, J. E. et al.:** Comparison of five biochemical markers of bone resorption in multiple myeloma: elevated pre-treatment levels of S-ICTP and U-Ntx are predictive for early progression of the bone disease during standard chemotherapy. *Br. J. Haematol.*, 2003, 120, s. 235–242.
16. **Ulrich, U., Rhiem, K., Schmolling, J. et al.:** Cross-linked type I collagen C- and N-telopeptides in women with bone metastases from breast cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2001, 264, s. 186–190.
17. **Bačovský, J., Ščudla, V., Vytřasová, M. et al.:** Monitoring of bone resorption and bone formation in multiple myeloma. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2002, 146, s. 59–61.
18. **Jakob, C., Zavrski, I., Heider, U. et al.:** Serum levels of carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen are elevated in patients with multiple myeloma showing skeletal manifestations in magnetic resonance imaging but lacking lytic bone lesions in conventional radiography. *Clin. Cancer Res.*, 2003, 9, s. 3047–3051.
19. **Abildgaard, N., Brixen, K., Eriksen, E. F. et al.:** Sequential analysis of biochemical markers of bone resorption and bone densitometry in multiple myeloma. *Haematologica*, 2004, 89, s. 567–577.
20. **Chao, T. Y., Ho, C. L., Lee, S. H. et al.:** Tartrate-resistant acid phosphatase 5b as a serum marker of bone metastasis in breast cancer patients. *Journal of biomedical science*, 2004, 11, s. 511–516.
21. **Fedarko, N. S., Jain, A., Karadag, A. et al.:** Elevated serum bone sialoprotein and osteopontin in colon, breast, prostate, and lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, s. 4060–4066.
22. **Fonseca, R., Trendle, M. C., Leong, T. et al.:** Prognostic value of serum markers of bone metabolism in untreated multiple myeloma patients. *Br. J. Haematol.*, 2000, 109, s. 24–29.
23. **Woitge, H. W., Pecherstorfer, M., Horn, E. et al.:** Serum bone sialoprotein as a marker of tumour burden and neoplastic bone involvement and as a prognostic factor in multiple myeloma. *Br. J. Cancer*, 2001, 84, s. 344–351.
24. **Terpos, E., Szydlo, R., Apperley, J. F. et al.:** Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood*, 2003, 102, s. 1064–1069.
25. **Štěpán, J. J., Neuwirtová, R., Pacovský, V. et al.:** Biochemical assessment of bone disease in multiple myeloma. *Clin. Chim. Acta*, 1984, 142, s. 203–209.
26. **Tian, E., Zhan, F., Walker, R. et al.:** The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, s. 2483–2494.
27. **Yacoby, S., Pearse, R. N., Johnson, C. L. et al.:** Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. *Br. J. Haematol.*, 2002, 116, s. 278–290.
28. **Coleman, R. E., Major, P., Lipton, A. et al.:** Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, s. 4925–4935.

29. **Ali, S. M., Demers, L. M., Leitzel, K. et al.:** Baseline serum NTx levels are prognostic in metastatic breast cancer patients with bone-only metastasis. *Ann. Oncol.*, 2004, 15, s. 455–459.
30. **Brown, J. E., Thomson, C. S., Ellis, S. P. et al.:** Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br. J. Cancer*, 2003, 89, s. 2031–2037.
31. **Berenson, J. R., Vescio, R., Henick, K. et al.:** A Phase I, open label, dose ranging trial of intravenous bolus zoledronic acid, a novel bisphosphonate, in cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer*, 2001, 91, s. 144–154.
32. **Terpos, E., de la Fuente, J., Szydlo, R. et al.:** Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b: a novel serum marker for monitoring bone disease in multiple myeloma. *Int. J. Cancer*, 2003, 106(3), s. 455–457.
33. **Lipton, A., Demers, L., Curley, E. et al.:** Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur. J. Cancer*, 1998, 34, s. 2021–2026.
34. **Berenson, J. R., Rosen, L. S., Howell, A. et al.:** Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*, 2001, 91, s. 1191–1200.
35. **Vinholes, J. J., Purohit, O. P., Abbey, M. E. et al.:** Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann. Oncol.*, 1997, 8, s. 1243–1250.
36. **Jagdev, S. P., Purohit, P., Heatley, S. et al.:** Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann. Oncol.*, 2001, 12, s. 1433–1438.
37. **Body, J. J., Diel, I. J., Lichinitzer, M. et al.:** Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br. J. Cancer*, 2004, 90, s. 1133–1137.
38. **Richer, E., Lewis, M. A., Odvina, C. V. et al.:** Reduction in normalized bone elasticity following long-term bisphosphonate treatment as measured by ultrasound critical angle reflectometry. *Osteoporos Int.*, 2005, 16, s. 1384–1392.
39. **Štěpán, J. J., Burr, D. B., Pavo, I. et al.:** Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*, 2007, 41, s. 378–385.
40. **Ott, S. M.:** Fractures after long-term alendronate therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, s. 1835–1836.
41. **Dunstan, C. R., Felsenberg, D., Seibel, M. J.:** Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nature clinical practice*, 2007, 4, s. 42–55.
42. **Clemons, M., Enright, K., Cesta, A. et al.:** Do physicians follow systemic treatment and funding policy guidelines? *The Canadian journal of clinical pharmacology*, 2004, 11, 168–178.
43. **Eastell, R., Hannon, R.:** Long-term effects of aromatase inhibitors on bone. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2005, 95, s. 151–154.
44. **Pandya, N., Morris, G. J.:** Toxicity of aromatase inhibitors. *Semin. Oncol.*, 2006, 33, s. 688–695.
45. **Gnant, M. F., Mlineritsch, B., Luschin-Ebengreuth, G. et al.:** Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25, s. 820–828.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZ ČR 00064165.

KNIHY

Zima, T. et al.: LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

Praha, Galén, Karolinum 2007, 906 s., druhé doplněné a přepracované vydání, formát 195 x 280 mm, váz., čb., cena 1500 Kč. ISBN 978-80-7262-372-3 (Galén), ISBN 978-80-246-1423-6 (Karolinum),

V roce 1959 napsal prof. MUDr. Jaroslav Hořejší, DrSc. „Laboratorní vyšetřování ve vnitřním lékařství“, první českou monografii toho druhu. Téměř čtvrt století trvalo, než našel následovníka. Až v roce 2002 vydal prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc. první vydání „Laboratorní diagnostiky“. A nyní, pouhých pět let poté, následuje druhé vydání. Tento krátký „rozestup“ má v zásadě dva důvody: První vydání bylo rychle vyprodané (svědčí to jak o jeho kvalitě, tak i potřebě), tím druhým skutečnost, že i v tak krátkém intervalu, jakým 5 let skutečně je, došlo k řadě významných změn. Objevily se nové analyty a přístupy především v oblasti molekulárně biologických a proteomických technik. Tyto nové informace modifikovaly představy o mole-

kulární podstatě některých chorob nejen z hlediska diagnostiky, ale i predikce prognózy. A především na tyto změny bylo potřeba reagovat.

Druhé vydání „Laboratorní diagnostiky“ nejen že je oproti prvému rozsahově větší (906 oproti 728 stranám) a přibylly dvě kapitoly, ale převážná část dřívějších byla modernizována, doplněna novými současnými poznatky.

Vlastní odborný text si – především pro větší přehlednost – vyžádal rozdělení do 41 samostatných kapitol. Při tak velkém rozsahu knihy nemá smysl je vypočítávat. Budoucího čtenáře mohou ujistit, že zabírají všechny lékařské obory. Je jistě zásluhou prof. MUDr. T. Zimy, DrSc. jako hlavního autora a pořadatele, že i při značném počtu autorů (na knize se jich podílelo celkem 70), rozsáhlosti, složitosti a mnohde i prolínání problematiky nikde nedošlo k opakování nebo kontroverzním interpretacím faktů. I mnohdy složité závislosti jsou vysvětleny zcela srozumitelně. Zde se jistě uplatnila také pedagogická zkušenost autorů, vždyť téměř polovina jsou profesori lékařských fakult. Velký počet tabulek, schémat

i obrázků usnadňuje snadnější pochopení složitějších souvislostí. Literatura je uváděna za každou odbornou kapitolou. Seznam zkratk byl nutný, rejstřík je dosti podrobný, aby usnadnil vyhledávání. Na závěr knihy nemohl chybět soubor referenčních hodnot laboratorních vyšetření.

Knihy je psána pěknou češtinou, dobře se čte a fakta se budou i dobře pamatovat.

Po formální stránce jsem nenalezl chyby, i když práce na knize téměř tisícistránkového rozsahu, s bohatými ilustracemi, musela být velmi náročná. Ale i to zvládlo nakladatelství Galén k plné spokojenosti náročného čtenáře.

Bez nadsázky mohou konstatovat, že v současnosti je na našem knižním trhu bezkonkurenční. Komu knihu doporučit? Tentokrát je to velmi jednoduché: všem lékařům, protože se skutečně týká medicíny v celém rozsahu. Jsem přesvědčen, že by neměla chybět na pracovním stole žádného lékaře i že bude příznivě přijata.

Jan Petrášek
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Esenciálna hypertenzia ako syndróm alebo kompenzačný mechanizmus?

Hulín I., Ďuriš I., Sapáková E., Paulis L., Mravec B.

Ústav patologickej fyziológie LF UK, Bratislava, Slovenská republika
 Ústav experimentálnej endokrinológie SAV, Bratislava, Slovenská republika
 I. interná klinika FN a LF UK, Bratislava, Slovenská republika

SÚHRN

Diagnózu esenciálnej hypertenzie tvoríme *per exclusionem* – vylúčením tzv. sekundárnych hypertenzií (nefrogénnych, endokrinne podmienených a pod.). Pojem esenciálna hypertenzia je však nejasný. O mechanizmoch jej vzniku máme množstvo hypotéz, ale o príčinách jej „fixácie“ sa pohybujeme v neurčitosti. Esenciálna hypertenzia sa javí skôr ako syndróm a nie ochorenie *sui generis*. Autori analyzujú známe cesty ako aj kompenzačné mechanizmy, ktorých snahou je dobrá perfúzia tkanív. Ak komplikované mechanizmy vedú k retencii soli a vody najúčinnjšou terapiou bude ovplyvnenie lumenu ciev a objemu cirkulujúcej krvi. Optimalizácia krvného tlaku je výhodná pre zníženie cievnych katastrof (infarktu myokardu a mozgu). Neprimerané zníženie prietoku tkanivami môže však v určitej fáze vývoja esenciálnej hypertenzie vyvolať inadequate vyplavenie renínu. To môže spôsobiť v konečnom dôsledku degeneratívne zmeny v bunkách tkanív vrátane mozgu, čím sa jeho autoregulatívna funkcia ďalej zhorší. Je ešte stále veľa nejasností v oblasti racionálnej liečby hypertenzie.

Kľúčové slová: benefiálna hypertenzia, holistický pohľad, kapilárny prietok, obličky, sodík, stres, sympatický nervový systém.

SUMMARY

Hulín I., Ďuriš I., Sapáková E. et al.: Essential Hypertension – Syndrome, or Compensatory Mechanism
 Diagnosis of essential hypertension is created *per exclusionem* – with exclusion of all, so called secondary hypertensions (nephrogenic, endocrine conditioned etc). Idea and the name-essential hypertension are unclear. We have a lot of hypotheses about mechanisms of hypertension but no one is explaining satisfactorily the „fixation“ of hypertension. From this point of view essential hypertension looks more like a syndrome than disease *sui generis*. Authors analyzed all possible pathways of hypertension origin as well as compensatory mechanisms in peripheral circulation in effort to reach relevant tissue perfusion. If these mechanisms lead to salt and water retention the best mode of the treatment would be to influence volume and blood vessels lumen. It is clear that optimization of blood pressure is advantageous for prevention of vascular catastrophes (myocardial and cerebral infarction). Nevertheless inadequate lowering of the peripheral tissue perfusion (kidney, CNS) can lead to degenerative changes in tissues and to disturbances in centrally regulated processes of blood pressure.

Key words: beneficial hypertension, holistic view, capillary flow, kidney, sodium, stress, sympathetic nervous system.

Hu.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 14–24.

HOLISTICKÝ POHLAD NA VZNIK A ROZVOJ HYPERTENZIE

Pri holistickom pohľade sme všeobecne „povinní“ zmeniť pohľad na zložitú pochody, ktoré v organizme vznikajú. Predchádzajúce obdobie vedeckého bádania a klinických pozorovaní charakterizovala analýza všetkého. To znamená rozklad zložitého celku alebo mechanizmov na jednotlivosti. Takýto analytický prístup bol plne opodstatnený. Výsledkom analýz bolo poznanie detailov, ktoré sa na poruche zúčastňujú. **Analytický prístup však nedáva jednoznačnú**

odpoveď na otázku, prečo porucha vznikla. Analýza prináša informácie o izolovaných javoch, o súčastiach komplexného javu. Ide o mimoriadne cenné informácie o tom, ako vzniká porucha. Pri každej poruche sa usilujeme zistiť, ako a prečo porucha vzniká.

Ak analyzujeme jednotlivé súčasti mechanizmov, predpokladáme alebo prisudzujeme im rovnaký význam. V skutočnosti to tak nie je. V zložitom systéme, ktorý pozostáva z jednotlivostí, je ich úloha, význam a účasť hierarchizovaná. Niektoré jednotlivosti významom presahujú iné.

prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.
 Ústav patologickej fyziológie LF UK
 Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika
 fax: +421 259 357 601, e-mail: ivan.hulin@fmed.uniba.sk

Zložité mechanizmy, ktoré sú uložené hlboko v bunkách obyčajne nevidíme. Neznamená to však, že by sme vôbec nemali predpokladať, že o mnohých javoch rozhodujú práve intracelulárne procesy. Ak pripustíme, že sme „následkom“ obrovskej evolúcie života, tak našou staršou podstatou sú bunky. Tie môžu byť „skrytým motorom“, ktorý núti organizmus „konať“ v zmysle uspokojenia ich potrieb. Z tohto pohľadu krvný tlak nemusí byť iba súčasťou fungujúcej cirkulácie.

Ak pripúšťame, že život vznikol vo vodnom prostredí, tak voda bola médiom, ktoré zabezpečovalo všetko, príjem energie a elimináciu nepotrebného. Pre jednoduché fungovanie sa mohli využívať zmeny tlaku. Ešte jednoduchšie sú však zmeny osmotickkej koncentrácie vnútorného vodného prostredia. Nejde o fylogeneticky konzervovanú reguláciu? Ak sa zvýši krvný tlak v ľudskom organizme, tak sa zvýši vylučovanie vody a zvýši sa natriuréza. Preto si môžeme otázku regulácie tlaku položiť aj opačne. Doteraz sme zvykli hovoriť o tom, že krvný tlak ovplyvňujú definované faktory. Hovorili sme, že krvný tlak regulujú známe a menej známe mechanizmy. Nie je tu opačné „poradie“? **Čo ak je krvný tlak nástrojom buniek pre optimalizáciu osmotických pomerov?** Mechanizmus pre optimalizáciu osmotických pomerov nemôže byť izolovaný, nemôže to byť jeden mechanizmus. Ak je mechanizmov veľa, tak môžu vzniknúť mnohoraké odchýlky týchto mechanizmov. Preto môže existovať aj veľa porúch, ktoré sa môžu iba ťažko zaradiť do jednej schémy.

V dávnej minulosti, na začiatku evolúcie zložitých biologických systémov boli voda, osmotické a tlakové pomery na vrstvách oddeľujúcich dve prostredia mechanizmami, ktoré rozhodovali o všetkom. Nemali by sme teraz hľadať fylogenetické rezíduum v tom, že aktivita organizmu môže byť spojená so zmenou týchto hodnôt na úrovni všetkých buniek? Potom by sa rôznym spôsobom, rôznymi cestami zabezpečovala nová situácia v každej bunke. Preferenčne vo vybraných bunkách. Aktivácia organizmu spojená s aktivitou sympatika zapája zložité mechanizmy, ktoré pri dlhodobom pôsobení môžu zosilniť niektorú cestu vedúcu k uplatneniu preferencie tlaku ako prostriedku pre zvýšenie natriurézy pri stresovej záťaži.

Biologické systémy, ktoré by sme mohli považovať za našich dávnych predkov, sa museli zdokonaľovať vo vývine smerom k „šetreniu sodíka“. Súčasne sa museli zdokonaľovať mechanizmy pre jednoduché „zbavenie sa“ nadbytku sodíka. Museli sa však vybudovať dokonalé systémy aj pre jeho získanie. Pri tomto pohľade môžeme „operovať“ s 3 skutočnosťami. Prvou je schopnosť šetriť sodík, druhou je schopnosť vylúčiť nadbytok a treťou je schopnosť „získať ho“.

Ak sa ľudia vyvíjali v teplých pásmach na Zemi, tak potrebovali sodík pre udržanie a obrat vody v tele. Neskôršie ochladenie a presun ľudí do mierneho pásma bolo novou situáciou, pri ktorej už nebolo potrebné tak úzkostlivo chrániť „zásobu sodíka“ v organizme. Mechanizmy pre jeho „získanie“ boli nadbytočné. Možno skutočnosť, že Afroameričania majú vyššiu senzitivitu pre sodík ako belosi, môže byť „odkazom z dávnej minulosti“. Dôkazom pre tento predpoklad by mohli byť polymorfizmy génu pre angiotenzinogén (ATG gén), génu pre β_2 adrenergne receptory a génu pre epitelové sodíkové kanály v niektorých afrických populáciách. Potenie a infekčná diarrhea boli príčinou trvalých strát sodíka (1). Preto sa v dlhom vývine mohli

preferovať typy s dokonalými mechanizmami pre šetrenie sodíka. Takáto predstava môže byť prijateľná, ale nemusí byť aj korektná. Treba sa ňou však nevyhnutne zaoberať aj vzhľadom na možné terapeutické implikácie. Viaceré štúdie poukázali na vyššiu účinnosť antihypertenzívnej terapie diuretikami u afroamerickej v porovnaní s kaukazoidnou populáciou. Požiadavka na individualizáciu terapie a jej ušití na mieru pohlaviu, životnému štýlu, veku, komorbidite a genetickému zázemiu konkrétneho pacienta bude stále rásť.

Dôslednou analýzou potenciálnych patomechanizmov hypertenzie je možné naznačiť ďalšie možnosti terapie, ktorá sa prekryje s prevenciou. Existuje pozitívna korelácia vývinu hypertenzie v závislosti na pôrodnej hmotnosti. **Nízka pôrodná hmotnosť detí matiek žijúcich v zlých socioekonomických podmienkach** je silnou predispozíciou pre vývin hypertenzie v dospelosti u týchto potomkov. Príčinou môže byť to, že počas intrauterinného života sa u takýchto jedincov vyvinie menej glomerulov a majú aj nižšiu filtračnú plochu. Nižšia filtrácia je potom „kompenzovaná“ vyšším tlakom, aby sa zabezpečila optimálna natriuréza „zabezpečovaná tlakom“. Keby sa tieto skutočnosti exaktne dokázali, bolo by potom možné zmeniť systém výživy detí s nízkou pôrodnou hmotnosťou tak, aby sa možné riziká vyplývajúce z intrauterinného vývinu obličiek neuplatnili.

Genetická determinácia sa uplatní vtedy, ak sú „vhodné podmienky“ alebo prítomné mechanizmy, ktoré majú úlohu spúšťačov. Z tohto vyplýva skôr predstava o tom, že hypertenzia nikdy nemôže vzniknúť z jednej príčiny. Navyše, pri všetkých biologických systémoch je vidieť ich veľkú plasticitu. Prípadná maladaptácia niektorých štruktúr môže pôsobiť ako faktor zodpovedný za následok smerujúci k hypertenzii.

Hypertenzia je mimoriadne zložitým patofyziologickým problémom. Veľmi často je príčinou devastujúcich následkov, ale často je asymptomatická až do vzniku akútnej krízy. Hypertenzia má za následok najmä tieto negatívne skutočnosti: poruchy koronárneho riečiska, cerebrovaskulárne príhody, hypertrofiu srdca, zlyhanie srdca, disekujúcu aneurizmu aorty, zlyhanie obličiek, zmeny periférnych ciev končatín. Hypertenzia je a bude pravdepodobne najväčším rizikom predčasných úmrtí (2).

Vynára sa tu však základná otázka, alebo spochybnenie našich doterajších predstáv o vzniku a rozvoji hypertenzie. Mohli by sme si položiť otázku, či **je hypertenzia skutočne iba následkom zmeny mechanizmov, molekúl, alebo niektorých štruktúr? Nemohlo by to byť aj tak, že hypertenzia je nevyhnutnosťou pre zabezpečenie adekvátnej oxygenácie tkanív, a teda že predstavuje prospešnú adaptačnú reakciu?** Potom by optimalizácia krvného tlaku znamenala ochranu pred katastrofálnymi následkami, ale súčasne isté znevýhodnenie oxygenácie na úrovni mikrocirkulácie. Zabezpečí znížený tlak u hypertonika optimálnu oxygenáciu mozgu? Nemôže úspešná liečba hypertenzie odstrániť riziká katastrofy a súčasne akcelerovať chronické degeneratívne procesy (3)? Zvýšenie tlaku do určitej hranice by mohlo zlepšiť oxygenáciu tkanív. Výrazné zvýšenie tlaku má za následok zníženie perfúzie pre indukovanú vazokonstrikciiu. Preto môže existovať pozitívna korelácia s neurodegeneratívnymi chorobami (4).

Všeobecne sa akceptuje, že hypertenzia je komplexnou multifaktoriálne podmienenou poruchou. Predpokladá sa, že je dôsledkom interakcie medzi genetickými predispozičnými faktormi pre rozvoj hypertenzie a faktormi vonkajšieho prostredia (diétne návyky, obezita, hyperlipidémia, fajčenie a stres).

REGULÁCIA KRVNÉHO TLAKU Z HLADISKA JEHO OPTIMALIZÁCIE

Krvný tlak je variabilná a spojená fyziologická veličina. Výška krvného tlaku si zasluhuje našu pozornosť preto, lebo sa zistilo, že skoro priamo úmerne zvyšuje kardiovaskulárne riziko. Keďže zvýšenie je kontinuálne, **stanovili sa arbitrárne hodnoty krvného tlaku**, pri ktorých možno považovať kardiovaskulárne riziko za chorobne zvýšené a hovoríme o artériovej hypertenzii (ďalej len hypertenzii). Týmito hodnotami sú v súčasnosti 90 mm Hg pre diastolický a 140 mm Hg pre systolický tlak krvi. Podľa tohto kritéria trpí hypertenziou 25 % populácie. Na celom svete žije asi 800 miliónov ľudí, ktorí majú hypertenziu. Zdá sa, že riziko komplikácií pritom závisí viac od zvýšenia systolického tlaku ako diastolického tlaku krvi a je vyššie u niektorých špecifických skupín, napr. Afroameričanov. Naopak zníženie krvného tlaku u hypertenzných pacientov výrazne zníži výskyt ischemickej choroby srdca, zlyhania srdca, mozgových príhod a incidencie letálnych prípadov.

Vedomosti o regulácii krvného tlaku a osobitne „o molekulových cestách regulácie“ sú potrebné pre pochopenie a pre terapeutické ovplyvnenie hypertenzie. Napriek úpornej snahe veľa mechanizmov doteraz v detailoch nepoznáme.

Etiológiu hypertenzie sa podarí stanoviť len u 5–15 % pacientov, v takom prípade hovoríme o sekundárnej hypertenzii. Najčastejšie to býva hypertenzia pri primárnom hyperaldosteronizme, pri Cushingovom syndróme, pri feochromocytóme, pri aterosklerotickom zúžení renálnej artérie (renovaskulárna hypertenzia) a pri ďalších poruchách.

U 85–95 % pacientov príčinu hypertenzie nepoznáme. Snahy nájsť faktor zodpovedný za vznik tejto „esenciálnej hypertenzie“ doteraz zlyhali. Jednotlivé fyziologické komponenty ako je srdcový výdaj, objem extracelulárnej tekutiny, či plazmatická renínová aktivita sa medzi pacientmi líšia, ukazujúc, že esenciálna hypertenzia nie je ochorením, ale skôr syndrómom spoločným pre viacero ochorení s rôznou etiológiou. Previazanie zložitých mechanizmov regulujúcich tlak krvi však vedie k tomu, že ak aj je jeden faktor prvotne zodpovedný za vznik hypertenzie, ostatné sú zodpovedné za jej udržanie. Ukazuje sa, že environmentálne faktory ako stres, zníženie pohybovej aktivity, fajčenie, alkohol, zvýšený príjem tukov a najmä nadmerný príjem sodíka v potrave musia nájsť dostatočne „úrodný“ genetický substrát.

ANALYTICKÝ POHĽAD NA REGULÁCIU TLAKU KRVI A FAKTORY VEDÚCE K HYPERTENZII

Analytický pohľad na akýkoľvek problém spočíva v rozklade systému, ktorý by bolo náročné postrehnúť v jeho komplexnosti, na jednotlivé časti celku. Tieto je potom

možné ďalej rozkladať, až kým nedosiahneme zjednodušenie, primerané nášmu chápaniu. Tento prístup je plne oprávnený v procese vedeckého bádania. Treba však upozorniť, že po strate súvisu jednotlivostí s celkom, môže viesť do slepej uličky.

Z mechanistického pohľadu **krvný tlak je proporcionálny minútovému srdcovému výdaju a periférnej rezistencii** ciev. Preto všetky faktory v rámci vysvetľujúceho patomechanizmu musia ovplyvňovať tieto dve fyziologické veličiny.

U väčšiny pacientov s esenciálnou hypertenziou je na počiatku zvýšený srdcový výdaj, kým periférny odpor a objem extracelulárnej tekutiny sú normálne. Neskôr, so zvýšením krvného tlaku srdcový výdaj opäť klesá na fyziologické alebo ľahko zvýšené hodnoty a rovnako klesá aj objem extracelulárnej tekutiny (s výnimkou hypertenzie s poruchou renín-aldosterónového systému) ale periférny odpor sa zvyšuje. V pokročilejších štádiách ochorenia v dôsledku poškodenia cieľových orgánov klesá glomerulová filtrácia (zväčšuje sa extracelulárny objem), klesá mozgový a koronárny prietok. V tejto fáze je už udržanie vysokého krvného tlaku pre organizmus nevyhnutné na zabezpečenie dostatočnej perfúzie mozgu či obličiek (na udržanie glomerulovej filtrácie pri poklese filtračnej plochy). Hypertrofovaný srdcový sval bez adekvátneho zvýšenia koronárneho prietoku však nedokáže zabezpečiť dostatočný perfúzný tlak proti zvýšenému cievnemu odporu. Aktivácia renín-aldosterónového systému a retencia tekutiny teoreticky tento stav zlepšujú, v konečnom dôsledku však ale vedú len k ďalšiemu prehĺbeniu a fixácii hypertenzie. Pokles glomerulovej filtrácie v dôsledku progredujúceho poškodenia nefrónov nastáva až v pokročilejších štádiách ochorenia a ďalej prispieva k retencii sodíka a extracelulárnej tekutiny.

Na dôsledné pochopenie patomechanizmov hypertenzie treba teda vziať do úvahy možné poruchy regulácie jednotlivých fyziologických parametrov determinujúcich zvýšenie a udržanie vysokého krvného tlaku, srdcového výdaja a periférnej rezistencie.

FAKTORY URČUJÚCE SRDCOVÝ VÝDAJ A JEHO ÚLOHA V REGULÁCIU TLAKU KRVI

Minútový srdcový výdaj je určený **srdcovou frekvenciou a vývrhovým objemom**. **Vývrhový objem** je objem krvi vyvrhutej do cievného riečiska v priebehu jednej systoly. Jedná sa o komplexný parameter závisiaci od troch hlavných faktorov: preloadu, afterloadu a kontraktility. **Preload** je v teoretickom poňatí určený dĺžkou sarkoméru na konci diastoly a do čerpacej funkcie srdca sa premieta aj prostredníctvom Frank-Starlingovho mechanizmu. Klinicky ho odráža koncovo-diastolický objem. Ten závisí od plniacej funkcie predsieni, poddajnosti komôr a objemu extracelulárnej tekutiny v kapacitnom riečisku. Zhoršené plnenie komôr v dôsledku fibrilácie predsieni, zvýšenej tuhosti komôr alebo objemovej deplécie, vývrhový objem znižuje a naopak preťaženie tekutinou ho zvyšuje. **Afterload** je daný najmä odporom cievného riečiska proti ktorému pracuje srdcový

sval. Nakoniec **kontraktilita** je daná „kvalitou“ myokardu a je ovplyvnená množstvom neurohumorálnych faktorov, ktoré ovplyvňujú aj srdcovú frekvenciu. Kontraktilitu zvyšuje najmä adrenergná stimulácia (ktorá zvyšuje aj frekvenciu), pôsobenie angiotenzínu II, aldosterónu a zmenené plazmatické koncentrácie sodíka a draslíka. Tieto látky sa zároveň podieľajú na prestavbe, **remodelácii myokardu**, ktorá mu má umožniť zvládnuť hemodynamické preťaženie.

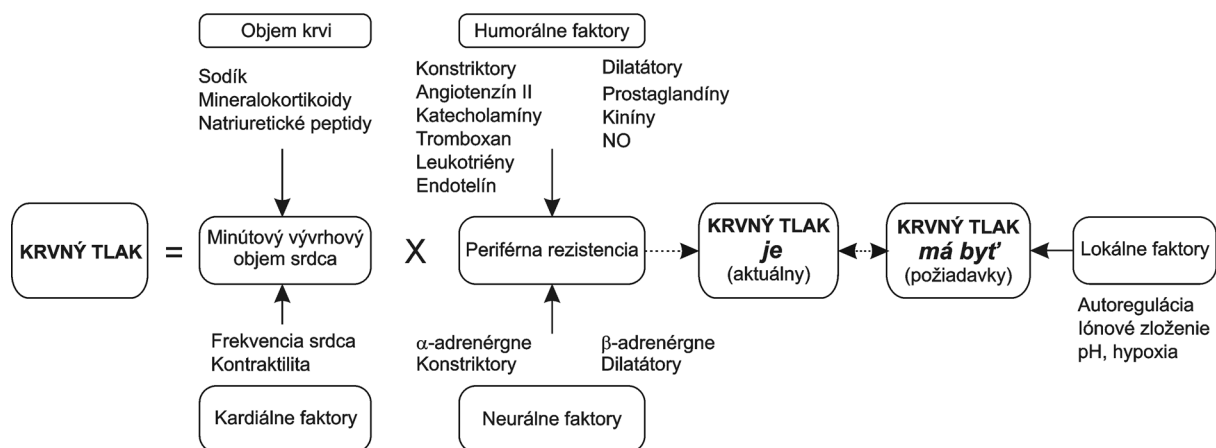
FAKTORY URČUJÚCE PERIFÉRNÚ REZISTENCIU A JEJ ÚLOHA V REGULÁCII TLAKU KRVI

Periférna rezistencia je určená najmä **priesvitom rezistentných arteriol**, menej priesvitom stredných a veľkých artérií. Tento sa môže meniť buď **aktívne kontrakciou hladkej svaloviny**, alebo **pasívne jej remodeláciou**. Oboje je ovplyvnené hemodynamickým zaťažením, neurohumorálnou reguláciou (rovnováhou medzi vazokonstriktormi a vazodilatátormi) a tiež koncentraciou iónov sodíka a draslíka. Medzi **vazokonstriktory** patria tie isté látky, ktoré zvyšujú kontraktilitu myokardu a vedú k jeho remodelácii: angiotenzín II, katecholamíny, endotelín. Medzi vazodilatátory patria látky s negatívne inotropným účinkom a všeobecne pôsobiace antiproliferatívne: kiníny, prostaglandíny a najmä NO (obr. 1). Je zaujímavé, že vazokonstriktory pôsobia na cieвне riečisko generalizovane,

zvyšuje účinnosť vazokonstrikcie a ďalej prispieva k fixácii hypertenzie.

Medzi ovplyvnením srdcového výdaja a periférnej rezistencie prebiehajú komplexné interakcie. Vazokonstrikcia sama o sebe zvyšuje afterload, a teda znižuje srdcový výdaj. Cirkulujúce vazokonstriktory však zároveň zvyšujú kontraktilitu myokardu a podporujú jeho hypertrofickú prestavbu. Tú podporuje aj samotná zvýšená hemodynamická záťaž zvýšením obratu intracelulárnych štruktúr kardiomyocytov. Podobne pôsobí hemodynamické preťaženie aj na arterioly a artérie podliehajúce hyperplastickej a hyalínnej arterioloskleróze. Hypertrofia srdca a remodelácia ciev majú teda nielen spoločné induktory (angiotenzín II, katecholamíny), ale sa aj samé o sebe sa navzájom podporujú. Ide o akési „pretláčanie“ medzi myokardom a cievami.

Ďalej si treba uvedomiť, že prietok krvným riečiskom je síce priamo úmerný tlakovej diferencii, ale je nepriamo úmerný periférnej cieвнеj rezistencii. Inými slovami, **zvýšený krvný tlak pri zvýšenej periférnej rezistencii nemusí znamenať zlepšenie prietoku**. Naopak, zvýšená periférna rezistencia znamená, že na udržanie toho istého prietoku treba zvýšený systémový tlak a teda väčšiu srdcovú prácu. Ak je zvýšenie tlaku krvi neprimerané zvýšeniu cieвнеj rezistencie, mikrocirkulácia môže byť dokonca zhoršená, vytvárajúc ďalšiu požiadavku na rast tlaku krvi. Vzniká tak bludný kruh, v rámci ktorého sa hypertenzia ďalej fixuje.



Obr. 1. Regulácia krvného tlaku

kým pôsobenie vazodilatátorov je skôr lokálne. Je to dané najmä úlohou vazokonstriktorov mobilizovať zdroje organizmu a vazodilatátorov, regulovať lokálny prietok podľa požiadaviek konkrétneho riečiska. Lokálnymi faktormi autoregulácie sú pH, hypoxia či adenoín. Perfúzia sa prispôbuje regionálnej aktivite a požiadavkám buniek.

Z dlhodobého hľadiska je periférna rezistencia ovplyvnená aj remodeláciou ciev, spočívajúcou v generalizovanej arterioloskleróze a akcelerácii aterogenézy. Arterioloskleróza je charakterizovaná hyalínou, hyperplastickou a hypertrofickou prestavbou ciev a postihuje stredné a malé artérie. V obličkách vedie k ich narovnaniu, čo

HOMEOSTÁZA SODÍKA OVPLYVŇUJE TLAK KRVI

Srdcový výdaj a periférna rezistencia sú ovplyvnené mnohými faktormi. Jedným z dôležitých, v súvislosti s patofyziológiou hypertenzie, je homeostáza sodíka. Hrá dôležitú úlohu v ovplyvnení **extracelulárneho objemu, kontraktility srdca a ciev** ale zrejme aj **aktivity sympatického nervového systému**.

Koncentrácia Na^+ s príslušnými aniónmi určuje osmotický tlak extracelulárnej tekutiny. **Zvýšenie koncentrácie Na^+** vedie prechodne k stimulácii smádu, k zvýšenému príjmu

vody, k sekrecii vazopresínu a **nárastu objemu extracelulárnej tekutiny**. Vzhľadom na túto autoreguláciu je koncentrácia Na^+ stála aj napriek zmenám jeho obsahu. Tieto sa premietnu do zmien objemu extracelulárnej tekutiny. Osmolalita sa u zdravých jedincov udržiava na úkor objemu. Vplyvom na osmolalitu obsah sodíka podmieňuje objem extracelulárnej tekutiny. Ak zväčšenie objemu extracelulárnej tekutiny nie je kompenzované zvýšením poddajnosti kapacitného riečiska, vedie k zvýšeniu tlaku krvi.

Zmeny homeostázy sodíka však môžu ovplyvniť tlak krvi aj iným mechanizmom ako ovplyvnením extracelulárneho prostredia. **Znížená aktivita $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP-ázy** alebo zvýšená priepustnosť membrány pre Na^+ vedú k inhibícii $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ pumpy a **akumulácii Ca^{2+} v bunke**. Naviac $\text{Na}^+\text{-K}^+$ pumpa je nevyhnutná pre **reuptake noradrenalínu** zo synaptickej štrbiny a pokles jej aktivity prispieva k periférnej sympatickej hyperaktivite. Zvýšená citlivosť na sympatické stimuly, alebo zvýšená intenzita týchto stimulov môžu prispievať k vzniku a udržaniu hypertenzie.

Experimentálne údaje naznačujú aj to, že problematika príjmu a vylučovania Na^+ spojená s hypertenziou sa netýka iba obličiek a iných periférnych tkanív, **ale aj centrálného nervového systému (CNS)**. Poukazujú na to údaje zo štúdií využívajúcich genetický model Na^+ -senzitivnej hypertenzie. Predpokladá sa, že na vzniku tohto typu experimentálnej hypertenzie sa podieľajú **abnormality transportu Na^+ do likvoru**, ktoré vyvolávajú neuronálnu reakciu prejavujúcu sa centrálnou sympatikovou hyperaktivitou (5, 6).

KONTROLA SODÍKOVEJ BILANCIE

Kontrola sodíkovej bilancie sa uskutočňuje obličkami, ktoré sú schopné vylučovať sodík vo veľmi širokom rozpätí, od 1 do 500 mmol/24 hodín. Mechanicky je **exkrécia sodíka** závislá od **arteriálneho tlaku**, ktorý sa premieta do filtračného tlaku. Pri jeho zvýšení exkrécia Na^+ stúpne a pri jeho poklese klesne. Keďže retencia Na^+ vedie k zvýšeniu krvného tlaku, je prostredníctvom exkrécie sodíka regulovaný krvný tlak. Okrem priameho vplyvu tlaku krvi sa na kontrole sodíkovej bilancie podieľajú aj viaceré neurohumorálne mechanizmy ako natriuretické faktory, renín-angiotenzín-aldosterónový systém, či sympatický nervový systém.

Expanzia objemu krvi spôsobuje zároveň zvýšenú tvorbu **natriuretických faktorov** predsieňovým a komorovým myokardom. Tieto inhibujú reabsorpciu sodíka v distálnych tubuloch a ďalej tak prispievajú k vylučovaniu sodíka močom. Natriuretické peptidy zároveň indukujú vazodilatáciu, znižujú hladiny plazmatického renínu a aldosterónu a antagonizujú tak pôsobenie renín-angiotenzín-aldosterónového systému. Rekombinantný natriuretický peptid sa opakovane používa pri akútnom zlyhaní srdca na zníženie hemodynamického preťaženia (7).

Lokálne prietok obličkami a diurézu významne ovplyvňujú aj vazodilatátory ako **prostaglandíny** (najmä PG_2) inhibujúce transport sodíka v dreňovej oblasti širšej časti vzostupného ramienka Henleho slučky, **bradykinín** inhibujúci reabsorpciu sodíka v distálnych tubuloch a **NO** inhibujúci resorpciu sodíka v proximálnych tubuloch.

Hypertenzia v prípade chronického obličkového ochorenia je kombináciou renín-dependentného a objemovo-dependentného mechanizmu. Obyčajne sa však nespája so zvýšenou renínovou plazmatickou aktivitou ale je senzitivná na soľno-vodnú rovnováhu.

Homeostáza sodíka je ďalej samozrejme ovplyvnená **renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom a sympatickým nervovým systémom**.

ÚLOHA VAZODILATÁTOROV V REGULÁCII TLAKU KRVI A ROZVOJI HYPERTENZIE

Za fyziologických okolností pôsobia vazodilatátory najmä lokálne, s úlohou regulovať najmä regionálny prietok. Napriek tomu je úloha deficitu vazodilatátorov v patogenéze hypertenzie pomerne nesporná. Je tomu tak najmä vďaka tomu, že dlhotrvajúce zvýšenie tlaku krvi a cirkulujúcich vazokonstriktorov vedie k prestavbe a poškodeniu artérií. Väčšina vazodilatátorov je produkovaná najmä endotelom (bradykinín, NO), vo väčšom množstve aj obličkou, niektoré aj myokardom (ANP). Generalizovaná endotelová dysfunkcia posúva rovnováhu medzi konstriktormi a dilatátormi na stranu konstriktorov. Skupina látok s vazodilatačným účinkom má aj účinok antifibrotický a antiproliferačný. Ich nedostatok podporuje hypertenznú remodeláciu kardiovaskulárneho systému, ktorá dodatočne vazokonstrikcii pomáha fixovať zvýšený tlak krvi (obr. 1).

ÚLOHA RENÍN-ANGIOTENZÍN-ALDOSTERÓNOVÉHO SYSTÉMU V REGULÁCII TLAKU KRVI A ROZVOJI HYPERTENZIE

Renín-angiotenzín-aldosterónový systém ovplyvňuje komplexne mnoho faktorov vplyvajúcich na výšku krvného tlaku: **srdcový výdaj** ovplyvnením **kontraktility** a vplyvom na **retenciu sodíka, periférnu rezistenciu a remodeláciu srdca a ciev**.

Renín je uvoľňovaný do cirkulácie bunkami juxtaglomerulárneho aparátu a macula densa. Jeho uvoľňovanie je ovplyvnené zmenami tlaku v aferentnej arteriole, sodíkovou náložou v distálnom tubule, cirkulujúcim angiotenzínom II a stimuláciou beta receptorov v obličke. Renín konvertuje **angiotenzinogén** na neaktívny **angiotenzín I**, ktorý je ďalej najmä v pľúcach, ale aj obličkách, srdci a mozgu premieňaný **angiotenzín-konvertujúcim enzýmom** (ale aj chymázou) na aktívny **angiotenzín II**. Angiotenzín II zvyšuje periférnu rezistenciu priamo ovplyvnením hladko-svalových buniek, stimuluje sympatické autonómne centrá a stimuluje tvorbu **aldosterónu** a **vazopresínu**. Pôsobením aldosterónu sa zvýši reabsorpcia sodíka v distálnych tubuloch a zvýši sa vylučovanie draslíka. Nízke hladiny draslíka prispievajú k vazokonstrikcii uzatváraním K^+ kanálov. Vazopresín prispieva retenciou vody k zväčšeniu extracelulárneho objemu.

Úloha renín-angiotenzín-aldosterónového systému v patogenéze hypertenzie nie je úplne objasnená.

Pravdepodobne sa významne podieľa na rozvoji renovaskulárnej hypertenzie. Zrejme prispieva aj k rozvoju esenciálnej hypertenzie u niektorých pacientov. Afroameričania a starší pacienti mávajú zvyčajne nízke hladiny renínu aj angiotenzínu II.

NEUROHUMORÁLNE REGULAČNÉ MECHANIZMY

Významné postavenie v regulácii krvného tlaku má CNS. **Krátkodob**, akútne, sa podieľa CNS, konkrétne sympatický nervový systém, na regulácii krvného tlaku prostredníctvom **baroreflexu**. Príkladom pôsobenia tohto mechanizmu je prispôsobenie krvného tlaku – vyrovnanie poklesu krvného tlaku po vzpriamení prostredníctvom aktivácie sympatického nervového systému. O význame baroreflexu v dlhodobej regulácii krvného tlaku sa však polemizuje (8).

CNS sa však v kooperácii s ďalšími neurohumorálnymi systémami podieľa aj na **dlhodobej** regulácii tlaku krvi (9). Dlhodobá sympatická stimulácia prispieva k hypertrofickej prestavbe srdca a ciev, podporuje tvorbu renínu a aktiváciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému a prispieva tak ďalej k remodelácii kardiovaskulárneho systému, ako aj k retencii sodíka.

Príspevok aktivity sympatického nervového systému k regulácii tlaku krvi je u hypertenzných ale aj prehypertenzných pacientov vyšší ako u normotenzných osôb (10). Je otázkou, či je táto zvýšená odpoveď daná vyššou aktivitou sympatického nervového systému, alebo zvýšenou odpoveďou periférnych tkanív na sympatickú stimuláciu. Mnohí prehypertenzní pacienti majú zvýšenú pokojovú pulzovú aktivitu a niektorí hypertenzní pacienti aj plazmatické koncentrácie katecholamínov. U veľkej skupiny prehypertenzných a hypertenzných pacientov bol preukázaný zvýšený kardiálny a renálny spillover (index aktivity sympatikových nervov v týchto orgánoch), vyššia aktivita sympatických nervov v svaloch, zvýšené plazmatické hladiny noradrenalínu, a spektrálnou analýzou variability krvného tlaku dokázaná zvýšená aktivita sympatického nervového systému pri hypertenzii (11).

Mechanizmus, ktorý tvorí základ aberantnej sympatikovej hyperaktivity, ktorá je pozorovaná pri esenciálnej hypertenzii, nie je objasnený. Môže byť výsledkom zmien v činnosti aferentných a eferentných neurálnych dráh a v centrálnej neurálnej integrácii informácií podieľajúcich sa na regulácii krvného tlaku (12). U pacientov s esenciálnou hypertenziou bolo zistené, že baroreflexové funkcie sú znížené, čo môže potencovať akékoľvek ďalšie presorické mechanizmy, ktoré sa môžu na vzniku hypertenzie ďalej podieľať. Predpokladá sa, že narušenie baroreceptorových funkcií môže zohrávať významnú úlohu v patogenéze hypertenzie napríklad u jedincov s aterosklerózou, alebo iným stavom spojeným so znížením arteriálnej poddajnosti v oblasti ciev, ktoré obsahujú baroreceptory. Uvažuje sa aj o narušení uvoľňovania a spätného vychytávania noradrenalínu sympatikovými nervovými zakončeniami, ale aj o centrálnej pôsobení hyperinzulinémie na sympatikovú aktivitu.

Medzi jednotlivými neurohumorálnymi mediátormi však prebiehajú veľmi komplexné interakcie. **Koncentrácia Na⁺**,

produkcia NO, či aktivita renín-angiotenzín-aldosterónového systému zrejme neovplyvňujú krvný tlak len priamo, účinkom na periférne tkanivá, ale asi aj nepriamo, prostredníctvom ovplyvnenia aktivity sympatického nervového systému. Predpokladá sa, že zníženie hladín NO súčasne so zvýšením hladín angiotenzínu II v mozgových oblastiach regulujúcich krvný tlak môže viesť k zvýšeniu aktivity sympatikového nervového systému (13).

POTENCIÁLNE NAJDÔLEŽITEJŠIE MECHANIZMY, KTORÉ SA ZÚČASTŇUJÚ NA VZNIKU ESENCIÁLNEJ HYPERTENZIE

Na patogenéze hypertenzie sa pravdepodobne podieľa komplexná interakcia environmentálnych a genetických faktorov (14).

VPLYV ENVIRONMENTÁLNYCH FAKTOROV NA PATOGENÉZU HYPERTENZIE

Environmentálne faktory zahŕňajú najmä stres, obezita, fajčenie, nedostatok pohybovej aktivity a nadmerná konzumácia NaCl sú exogénne faktory s významnou úlohou pri vzniku a rozvoji hypertenzie. Ich excesívne pôsobenie má pri každej hypertenzii zosilňujúci účinok.

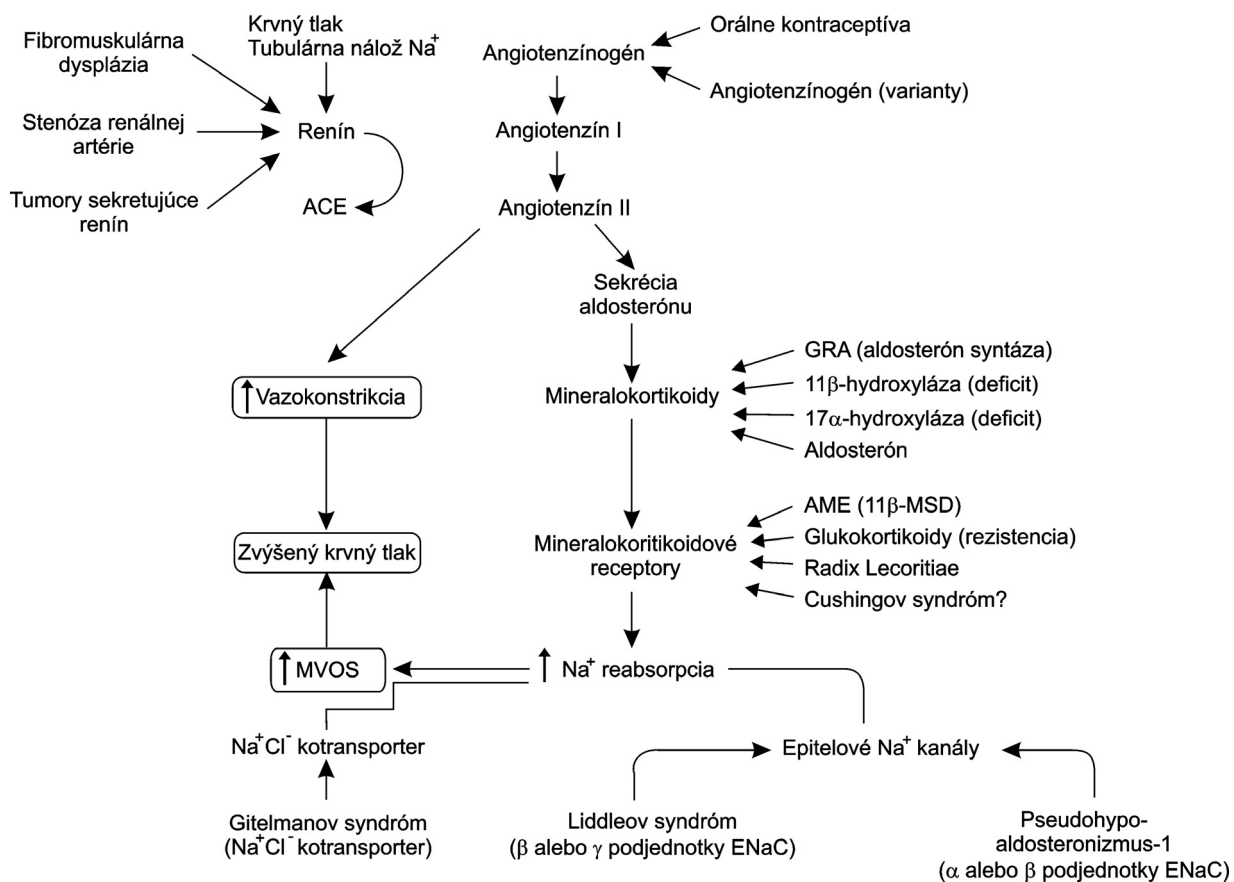
Komplexným faktorom prispievajúcim k rozvoju a prognóze temer každého ochorenia a osobitne hypertenzie je **kvalita života**. Najpodstatnejšou mierou kvality života vo vzťahu k zdraviu ovplyvňuje psychologický stres (15).

Akútna stresová reakcia umožňuje zvládnuť pôsobenie nepriaznivých faktorov a je preto pre organizmus prospešná. Stresová reakcia zahŕňa najmä aktiváciu sympatoadrenálneho systému a hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi. Nasleduje rýchly vzostup plazmatických hladín katecholamínov, ktoré modifikujú činnosť organizmu tak, aby mohol vykonať intenzívnu svalovú prácu. Je to starý adaptačný mechanizmus, ktorý umožňoval našim predkom zahájiť reakciu útoku alebo úteku. Neskôršie v dôsledku aktivácie hypotalamo-hypofýzárnej-adrenokortikálnej osi sa menia energetické pomery v organizme (ktoré boli narušené excesívnym vyplavením katecholamínov) s cieľom zvládnuť stresovú situáciu. U človeka sú však potenciálne stresory podrobené kognitívnemu posúdeniu, ktoré im prisúdi aj „fyziologickú“ významnosť. Miera reálnej a prisúdenej fyziologickej významnosti stresorov však môže byť odlišná a stresová odpoveď na zvládnutie danej situácie premrštená, alebo až zbytočná. V súčasnosti však človek zväčša na pôsobenie stresora nereaguje reakciou útoku alebo úteku. Dôjde síce k zvýšeniu bdlosti, skráteniu reakčného času, ale kostrové svaly nie sú adekvátne zaťažované, a preto nevyužívajú zvýšený prísun krvi, v ktorej sa nachádza zvýšené množstvo energetických substrátov. Časť hormonálnych a metabolických zmien pri stresovej reakcii preto prebehne bez toho, aby boli organizmom adekvátne využité. Výsledkom **chronického**, fyziologicky neodôvodneného **stresu** môže byť vznik metabolického

syndrómu so všetkými jeho negatívnymi dôsledkami, ktoré okrem iného môžu viesť k zvýšenej aktivite sympatikového nervového systému či už následkom aterosklerotických zmien, ktoré môžu narušiť činnosť baroreceptorov, alebo v dôsledku pôsobenia zvýšených plazmatických hladín inzulínu (16). Chronický stres môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku aj v dôsledku zmien aktivity mozgových oblastí zapojených do stresovej reakcie, medzi ktoré patria oblasti hypotalamu (napr. nucleus paraventricularis), limbického systému (napr. amygdala) a mozgového kmeňa (napr. rostrálna ventrolaterálna predĺžená miecha, nucleus tractus solitarii). Všetky uvedené mozgové štruktúry modulujú činnosť kardiovaskulárneho systému. Príkladom môže byť amygdala. Okrem toho, že významne moduluje emočné reakcie na pôsobenie stresu, inervuje aj oblasti mozgového kmeňa podieľajúce sa na regulácii baroreflexu (nucleus tractus solitarii) a reguluje aktivitu štruktúr riadiacich činnosť sympatikového nervového systému (rostrálna ventrolaterálna predĺžená miecha). Zníženie senzitivity baroreflexu a zvýšenie aktivity sympatikového nervového systému, ako dôsledok dlhodobej aktivácie amygdaly

socioekonomické podmienky počas gravidity, fajčenie a abúzus alkoholu s veľkou pravdepodobnosťou súvisia nielen s častým výskytom hypertenzie, ale aj s častým výskytom aterosklerózy, diabetu, mozgových príhod, akútneho infarktu myokardu u týchto potomkov (19). Vplyv alkoholu na vznik hypertenzie je kontroverzný. WHO robila v roku 2000 komparatívnu analýzu na objasnenie protektívneho účinku červeného vína – a vzťahu hypertenzie a alkoholu. Je veľmi pravdepodobné, že pri alkohole ide o dvojaké pôsobenie. Preto neprekvapuje konfúzia medzi vzťahom alkoholu k hypertenzii a jeho protektívnym efektom pri koronárnych chorobách (20, 21).

Úloha príjmu soli v patogenéze hypertenzie je podložená mnohými epidemiologickými štúdiami z rôznych oblastí a krajín sveta, z ktorých vyplýva, že prevalencia hypertenzie je priamo úmerná množstvu prijímanej soli. Naopak, klinické štúdie poukazujú na to, že k poklesu tlaku krvi dochádza paralelne so zmenšením extracelulárneho vodného priestoru. Takýto účinok majú aj diéty obsahujúce výrazne znížený obsah soli a kontinuálna diuretická liečba. Zvýšený príjem soli zvyšuje objem extracelulárnej tekutiny a následne aj srdcový výdaj a periférny cievný odpor (obr. 2). Okrem



Obr. 2. Komplex faktorov ovplyvňujúcich krvný tlak

a ďalších mozgových štruktúr, môže predstavovať jeden z mechanizmov, ktorým sa môže chronický stres podieľať na vzniku hypertenzie (17, 18).

Konzumácia alkoholu a fajčenie počas gravidity sú spojené s častejším výskytom hypertenzie u potomkov týchto matiek. Nízka pôrodná hmotnosť, zlé

toho primárne zvyšuje periférnu rezistenciu ciev. Pri nadmernom príjme natria sa zvyšuje aj koncentrácia Na⁺ v svalových bunkách cievnej steny. Preto sa v nej prostredníctvom poklesu aktivity Na⁺/Ca⁺ výmenníka zadrží i viac kalciových iónov. Tým sa zvýši citlivosť cievnej steny na vazokonstrikčné podnety.

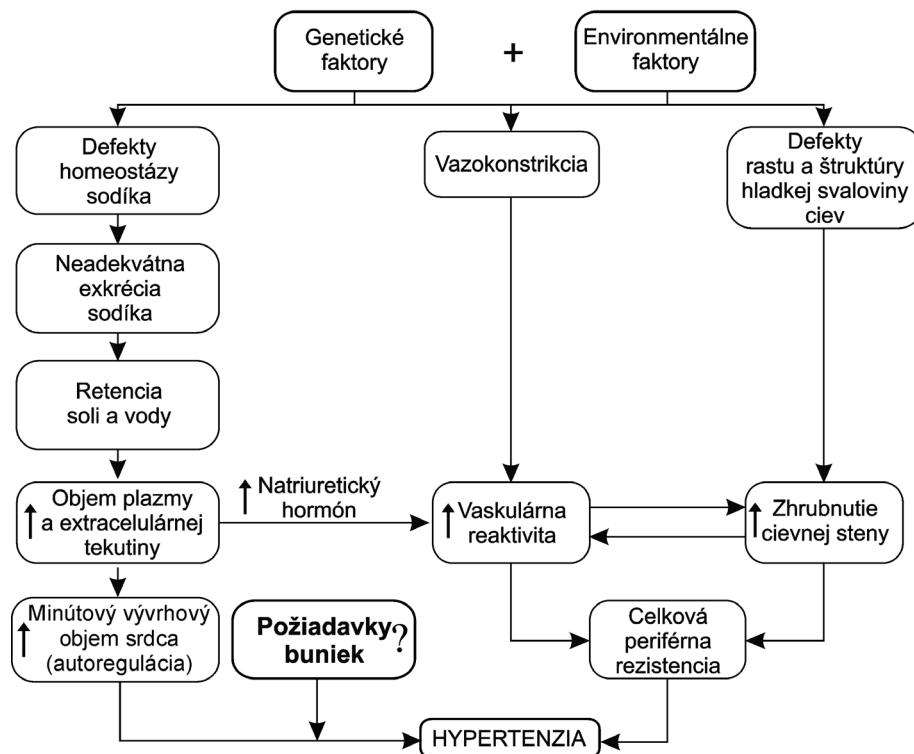
VÝZNAM GENETICKÝCH FAKTOROV V PATOGENÉZE HYPERTENZIE

Genetické faktory majú veľký význam pri nastavení úrovne krvného tlaku. Robili sa sledovania u monozygotných a dizygotných dvojčiat a sledovali sa hodnoty krvného tlaku u adoptívnych detí. Odhaduje sa, že genetický podiel na variáciách krvného tlaku je okolo 30–50 % (22).

V súčasnosti so zvýšeným príjmom soli sa však na patogenéze hypertenzie uplatňuje aj defekt v schopnosti obličiek vylúčiť nadkritické množstvo sodíka. Jedným z možných vysvetlení by mohli byť zmeny v transporte kationov cez bunkové membrány. Aby bola udržaná konštantná nízka koncentrácia Na^+ v bunke je sodík vypudzovaný aktívnymi transportnými mechanizmami ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-ázy}$ a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-kotransportu}$). Porucha týchto transportných mechanizmov

nizmus zodpovedný za normalizáciu pôvodne zvýšeného srdcového výdaja ale aj za udržiavanie hypertenzie periférnou vazokonstrikciou.

Medzi **gény sodíkového systému**, ktorých polymorfizmus sa spája so zmenami krvného tlaku môžu patriť gény pre α -adducin, β -adducin, α -podjednotka epitelového sodíkového kanála a atriálny natriuretický peptid. **Liddleov syndróm** spočíva v mutácii génu pre **epitelové Na^+ kanály** (ENaCs). Tieto kanály sa podieľajú na spätnej resorpcii sodíka a ich expresiu a aktivitu zvyšuje aldosterón. Následkom ich mutácie je excesívna reabsorpcia Na^+ inhibujúca tvorbu renínu a aldosterónu a vedúca k rozvoju „nízkoreninovej“ sol-senzitívnej hypertenzie. Opakom Liddleovho syndrómu je **pseudohypoaldosteronizmus typ 1**, ktorý charakterizuje hyperkaliémia a „straty“ sodíka. Tieto majú za následok hyponatriémiu a zmenšenie objemu



Obr. 3. Hlavné faktory patogenézy esenciálnej hypertenzie

môže znížiť aktívne vypudzovanie nátría z bunky. Zvýšenie intracelulárneho Na^+ následne vedie k zvýšeniu obsahu voľného intracelulárneho Ca^{2+} . Transportné systémy sú aj vo formovaných krvných elementoch (Er, Tr, Le), čo umožňuje študovať aktivitu týchto systémov pre Na^+ aj u ľudí.

Medzi ďalšie potenciálne zodpovedné faktory môžu patriť zmeny aktivít ďalších prenášačov. Je dokázaná hyperaktivita $\text{Na}^+\text{/H}^+$ – výmenného mechanizmu u ľudí s hypertenziou, najmä v krvných elementoch a kostrovom svalstve. Aktivovaný sodíkovo-protónový antiporter zosilňuje tubulárnu reabsorpciu sodíka a posúva renálnu funkčnú krivku k vyšším tlakom. V cievnych myocytoch však zvýšenie intracelulárnej koncentrácie kalcia zvyšuje cievny tonus.

Zvýšená **sekrécia endogénneho inhibítora $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-ázy}$** indukovaná retenciou soli a zvýšením extracelulárneho objemu by mohla predstavovať mecha-

extracelulárnej tekutiny. Mutácia má za následok zníženú reabsorpciu Na^+ (opačne ako pri Liddleovom syndróme).

Pri **Barterovom syndróme** ide o poruchu transportu NaCl v dôsledku mutácie sodíkovo-káliového a chloridového kotransportéra, renálneho káliového kanála regulovaného ATP, renálnych špecifických bazolaterálnych chloridových kanálov alebo Bartin-proteínu. Je to podobný obraz, aký vzniká po aplikácii niektorých diuretik. Následkom porušenej reabsorpcie NaCl sa trvale znižuje objem cirkulujúcej krvi. Ten je príčinou aktivácie renín-angiotenzín aldosterónového systému a vysokoreninovej hypertenzie. Pri **Gitelmanovom syndróme** ide o fenotypovú variantu Barterovho syndrómu. Hypokaliémia, metabolická alkalóza, hypokaliúria a hypomagneziémia sú prítomné s normálnym krvným tlakom, ale so zvýšenou plazmatickou hladinou renínu a aldosterónu (obr. 2).

Medzi ďalšie systémy, ktoré môžu byť potenciálne genetické alterácie a môžu mať za následok rozvoj, alebo väčšiu náchylnosť k hypertenzii patrí **renín-angiotenzín-aldosterónový systém**. Spomedzi genetických štúdií sa teraz venuje veľká pozornosť angiotenzinogénu. **Polymorfizmy génu pre angiotenzín** sú skutočnosťou, s ktorou treba pri hypertenzii „rátať“ (23, 24). V štúdiách s vypnutím génov sa zistilo, že existujú situácie s **vysokou expresiou prorenínu**. Vysoká hladina prorenínu bola v cirkulujúcej krvi. Jeho účinok na kardiomyocyty závisí od prorenínového receptora (25). K hypertenzii môžu prispievať aj genetické defekty enzýmov, ktoré sa týkajú **aldosterónového metabolizmu** (aldosterónsyntáza, 11 β -hydroxyláza, 17 α -hydroxyláza). Tieto defekty spôsobujú adaptívne zvýšenie sekrécie aldosterónu, zvýšenie reabsorpcie vody a soli a zväčšenie objemu plazmy.

Medzi ďalšie gény, ktorých polymorfizmus sa skúma z hľadiska regulácie krvného tlaku, patria **gény signálnych transdukčných dráh** (kódujúce G-proteíny, adrenergické a glukagónové receptory, inzulínový rastový faktor 1), **gény endotelínového systému** (kódujúce endotelíny a ich receptory, NOS3) a gény pre apolipoproteíny a cytokíny.

Pri vzniku esenciálnej hypertenzie sa nemôže predpokladať jedna izolovaná porucha v regulácii krvného tlaku. Pravdepodobne ide o kombináciu porúch viacerých mechanizmov, ktoré regulujú výšku krvného tlaku (obr. 2).

Zmeny komplexných mechanizmov **nemusia byť kvantitatívne nadlimitné**. Ich dôsledkom môže byť mierne zvýšenie objemu cirkulujúcej krvi, ktoré sa stáva príčinou „prebudovania“ celej hemodynamiky. V experimente postačuje zvýšenie objemu plazmy o 2 % na to, aby sa po niekoľkých týždňoch vyvinula hypertenzia. Zistiť alebo „dokázať“ zvýšenie objemu plazmy o 2 % sa nepodarí ani pri exaktných experimentálnych alebo klinicko-fyziologických sledovaniach.

Zvýšenie objemu plazmy a „spustenie“ rozvoja hypertenzie môžu mať naraz na svedomí mutácie viacerých génov. Jednotlivé syndrómy sa pritom nemusia klinicky manifestovať ako samostatné ochorenie. Zmeny môžu byť veľmi diskrétné. Pri ich dlhodobom pretrvávaní v rámci komplexného deja akým je regulácia krvného tlaku môžu mať mimoriadne významnú úlohu.

MIKROCIRKULÁCIA A HYPERTENZIA

Veľkým problémom je mikrocirkulácia. Prietok krvi cez kapilárna riečisko sa riadi fyzikálnymi zákonmi. V detailoch nedokážeme kvantifikovať myogénne napätie arteriál, ani transmuralný tlak v kapilárach (26–28).

Je veľmi pravdepodobné, že kapilárne riečisko funguje ako modulárny systém. Krv nepreteká stále cez všetky kapiláry. Striedanie prietoku a „neprietoku“ tvorí zložitý neprebádaný systém. Kapiláry majú priemer od 4 do 12 μ m, erytrocyty 7,2 μ m. Z uvedeného vyplýva, že prietok krvi cez kapiláry nemá analógiu v prietoku vody cez elastický systém. Asi by bolo veľmi iluzórne predstavovať si, že v kapilarizovanom tkanive prebiehajú veľmi blízko seba procesy filtrácie a reabsorpcie súčasne. Argument môžeme vidieť v štruktúre obličiek. Arteriálny koniec kapiláry s filtráciou predstavujú kapiláry v glomeruloch a venózný koniec kapilár predstavujú peritubulárne kapiláry.

Pri predstave modulárneho systému mikrocirkulácie určitý čas prebieha filtrácia a následne v tých istých kapilárach reabsorpcia. Striedanie filtrácie a reabsorpcie je asi zložitým systémom, ktorého zmeny si vynucujú prítok krvi pod vyšším tlakom.

Zmeny frekvencie akcie srdca v zmysle zvýšenia frekvencie predstavujú ďalší problém. Pulzové vlny narážajú na seba a výsledkom môže byť zníženie prietoku. Každé zvýšenie frekvencie akcie srdca spôsobí zvýšenie naplnenia systému, ale nie zvýšenie prietoku cez mikrocirkuláciu, cez kapiláry. Pri adrenergnej stimulácii by zvýšenie tlaku bez zvýšenia frekvencie akcie srdca bolo pre organizmus výhodnejšie. Všetko je však záležitosťou komplexného systému regulácie a účasti sympatika v adaptácii cirkulácie na najrôznejšie podnety.

PATOFYZIOLOGICKÉ VÝCHODISKO PRE MOŽNÝ TERAPEUTICKÝ BENEFIT

Esenciálna hypertenzia je následkom komplexných multifaktoriálnych porúch. V niektorých prípadoch to môže byť mutácia jedného génu vo veľkej populácii. S veľkou pravdepodobnosťou esenciálna hypertenzia je výsledkom kombinácie mutácií a polymorfizmov niektorých génov, ktoré ovplyvňujú krvný tlak v interakcii s rôznymi environmentálnymi faktormi. Environmentálne faktory, ako sú stres a nadmerný príjem soli, môžu mať u predisponujúcich osôb tlak zvyšujúci účinok. Pri „spustení hypertenzie“ sa do regulácie krvného tlaku „vtiahnu“ obličky, ktoré by mali zvýšiť elimináciu NaCl a vody. **Hypertenzia bude pretrvávať ak sú v prípade jej spustenia zmenené mechanizmy:**

- zodpovedné za elimináciu sodíka obličkami, alebo
- zodpovedné za hladiny presorických látok, alebo
- zodpovedné za reaktivitu hladkej svaloviny ciev, alebo
- zodpovedné za proliferáciu tejto svaloviny.

Zvýšenie objemu krvi a zvýšenie periférnej rezistencie sa „zúčastnia“ na udržiavaní hypertenzie. Hypertenzia akceleruje aterogénu a vyvoláva degeneratívne zmeny v médiu ciev. Degeneratívne zmeny sa často prejavujú ako disekujúca **aneurizma aorty** alebo ako **akútne cerebrovaskulárne „príhody“**.

V iných prípadoch hypertenzia má za následok hyalínnu alebo hyperplastickú arteriosklerózu.

Pri **hyalínnej arterioskleróze** ide o hyalínne zhrubnutie stien arteriál. V mieste zhrubnutia nie sú prítomné normálne súčasti cievnej steny. Hyalínne zhrubnutie tvorí súvislú cirkulárnu vrstvu arteriál v ich celej dĺžke. Hyalínna arterioskleróza sa zisťuje u starších pacientov s hypertenziou. Býva však prítomná aj u normotonikov. U hypertonikov však býva výraznejšia a generalizujúca. Býva prítomná aj u diabetikov. Považuje sa za súčasť obrazu angiopatie. Homogénny materiál, ktorý tvorí obraz hyalínnej arteriosklerózy, sa tvorí zo zložiek plazmy, ktoré prechádzajú cez endotel a z extracelulárneho matrixu, ktorý produkujú hladké svalové bunky. Hyalínna arterioskleróza je hlavnou morfológickou charakteristikou benígnej nefrosklerózy. Hyalínna arterioskleróza zužuje lúmen ciev.

Pri **hyperplastickej arterioskleróze** ide o koncentrické laminárne zhrubnutie stien arteriál, ktoré veľmi výrazne zužuje lúmen arteriál. Lamely sú tvorené hladkými svalovými

bunkami a reduplikovanými bazálnymi membránami. Pri malígnej hypertenzii lamely obsahujú fibrinoidné depozity a bývajú prítomné akútne nekrózy. V tomto prípade sa nález označuje ako nekrotizujúca arteriolitída. Hyperplastická arterioskleróza sa častejšie vyskytuje pri výraznejšom a rýchlo vznikajúcom zvýšenom krvnom tlaku. Výraznejšia býva pri vysokom diastolickom tlaku.

Remodelácia cievneho riečiska je skutočnosťou, ktorá „zafixuje“ hypertenziu. Remodelácia sa týka veľkých ciev a aj mikrocirkulácie. Vo veľkých cievach sa remodelácia môže kvantifikovať. Remodeláciu na úrovni mikrocirkulácie nedokážeme posúdiť. Môže to byť minimálna zmena v prúde krvi cez kapiláry alebo minimálny „odklon“ priepustnosti kapilár. Postupne sa remodelácii cievneho riečiska „prispôbia“ všetky orgány. Hypertenzia nemá za následok zlepšenie oxygenácie tkanív. Skôr naopak. Terapeutické zníženie tlaku môže na určitý čas, do vytvorenia novej rovnováhy a remodelácie, nepriaznivo ovplyvniť oxygenáciu tkanív (obr. 3).

Ani v budúcnosti asi nebude možné určiť všetky polymorfizmy a zmenené molekulové mechanizmy zodpovedné za vznik hypertenzie. Pri presnom určení zmenených molekulových mechanizmov by bol vznik a rozvoj hypertenzie s veľkou pravdepodobnosťou ich následkom. V iných prípadoch vznik hypertenzie môže byť nevyhnutnosťou pre zabezpečenie prívodu kyslíka pod vyšším tlakom preto, že je to potrebné vzhľadom na odlišnosti štruktúry mikrocirkulácie.

ZÁVER

Hypertenzia môže byť následnou zmenou porušenej regulácie cirkulácie a regulácie objemu cirkulujúcej krvi. V takomto prípade je hypertenzia pre organizmus „nepotrebná“. Je obrazom poruchy. Pre organizmus neprináša nijakú výhodu, alebo užitočnosť a jej liečba je plne opodstatnená. Liečbou sa odstráni záťaž srdca, obličiek, ciev a vo veľkej miere sa liečbou eliminuje nebezpečie mozgovej príhody, infarktu myokardu, preťaženia srdca a vývinu aterosklerózy.

Hypertenzia môže byť nevyhnutnou reakciou pre zabezpečenie adekvátneho prívodu krvi do kapilárneho riečiska. Mohli by sme povedať, že vzniká s cieľom zabezpečenia optimálnej dodávky kyslíka do tkanív. Preto by sme ju mohli označiť ako „potrebná“ hypertenzia. V takomto prípade terapeutické zníženie krvného tlaku môže mierne znížiť prívod kyslíka do tkanív. Je dobre známe, „čo dokáže urobiť“ hypoxická periféria pri šoku a pri kardiálnej dekompenzácii.

Optimalizácia krvného tlaku radikálnou liečbou nemusí byť v každom prípade „optimálna“ z hľadiska potrebného prívodu krvi tkanivami. Zníženie krvného tlaku odstráni hrozbu katastrof. Na druhej strane môže byť príčinou zhoršenia prívodu krvi tkanivami so všetkými dlhodobými následkami.

V dlhom časovom úseku môže mať zníženie krvného tlaku za následok „spustenie“ neželaných javov. Liečenie hypertenzie podľa „výšky krvného tlaku“ by mohlo byť tou skutočnosťou, ktorá by mohla byť v budúcnosti príčinou neželaných následkov z dlhohodobej hypoxie. Liečenie hypertenzie eliminuje nebezpečenstvo vzniku

mozgovej príhody, infarktu myokardu a srdcového zlyhania. Nateraz by sme mohli uvažovať aj o tom, že radikálna liečba hypertenzie by mohla podporovať alebo akcelerovať rozvoj Alzheimerovej choroby. Mierna dlhodobá hypoxia veľmi nepriaznivo ovplyvňuje aj karcinogézu.

Skratky

ANP	– atriálny natriuretický peptid
CNS	– centrálny nervový systém
ENaCs	– epitelové Na ⁺ kanály
WHO	– Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization)

LITERATÚRA

1. **Weder, A. B.:** Evolution and hypertension. *Hypertension* 2007, 49, s. 260–265.
2. **Kaplan, N. M.:** Clinical trials for hypertension: expectations fulfilled and unfulfilled. *Hypertension*, 2007, 49, s. 257–259.
3. **Vimo, A., Winblad, B., Angero-Torres, H., von Strauss, E.:** The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2003, 17, s. 63–67.
4. **Staessen, J. A., Richart, T., Birkenhäger, V. H.:** Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension*, 2007, 49, s. 384–400.
5. **Huang, B. S., Amin, M. S., Leenen, F. H.:** The central role of the brain in salt-sensitive hypertension. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2006, 21, s. 295–304.
6. **Leenen, F. H., Ruzicka, M., Huang, B. S.:** The brain and salt-sensitive hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2002, 4, s. 129–135.
7. **Gardner, D. G., Chen, S., Glenn, D. J., Grigsby, C. L.:** Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. *Hypertension*, 2007, 49, s. 419–426.
8. **Thrasher, T. N.:** Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2005, 288, s. 819–827.
9. **Osborn, J. W.:** Hypothesis: set-points and long-term control of arterial pressure. A theoretical argument for a long-term arterial pressure control system in the brain rather than the kidney. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2005, 32, s. 384–393.
10. **Chobanian, A. V.:** Prehypertension revisited. *Hypertension* 2006, 48, s. 812–814.
11. **Biaggioni, I.:** Sympathetic control of the circulation in hypertension: lessons from autonomic disorders. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2003, 12, s. 175–180.
12. **Hogarth, A. J., Mavkintosh, A. F., Marz, D. A. S. G.:** The effect of gender on the sympathetic nerve hyperactivity of essential hypertension. *J. Hum. Hypertension*, 2007, 21, s. 239–245.
13. **Ramchandra, R., Barrett, C. J., Malpas, S. C.:** Nitric oxide and sympathetic nerve activity in the control of blood pressure. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2005, 32, s. 440–446.
14. **Hall, J. E.:** Hypertension update 2006. *Hypertension*, 2006, 48, s. 343–346.
15. **Baune, B. T., Aljeesh, Y.:** The association of psychological stress and health related quality of life among patients with stroke and hypertension in Gaza Strip. *Ann. Gen. Psychiatry*, 2006, 5, s. 1–8.

16. **Vanitallie, T. B.:** Stress: a risk factor for serious illness. *Metabolism* 2002, 51, s. 40–45.
17. **Saha, S.:** Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2005, 32, s. 450–456.
18. **Lechin, F., van der Dijs, B.:** Central nervous system circuitry and peripheral neural sympathetic activity responsible for essential hypertension. *Curr. Neurovasc. Res.*, 2006, 3, s. 307–325.
19. **Parker, D. J. P.:** Birth weight and hypertension. *Hypertension*, 2006, 48, s. 357–358.
20. **Beilin, L. J., Puddey, I. B.:** Alcohol and hypertension: an update. *Hypertension*, 2006, 47, s. 1035–1038.
21. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization QHOQOL – BREF quality of life assessment. *Psychol. Med.* 1998, 28, s. 37–50.
22. **Marteau, J. B., Zaiou, M., Siest, G., Visvikis-Siest, S.:** Genetic determinants of blood pressure regulation. *J. Hypertens.*, 2005, 23, s. 2127–2143.
23. **Dickson, M. E., Sigmund, C. D.:** Genetic basis of hypertension. *Hypertension*, 2006, 48, s. 14–20.
24. **Lalouel, J. M., Rohrwasser, A.:** Genetic susceptibility to essential hypertension. Insight from angiotensinogen. *Hypertension*, 2007, 49, s. 597–603.
25. **Burchlé, C., Bader, M.:** Prorenin and its ancient receptor. *Hypertension*, 2006, 48, s. 549–551.
26. **Feihl, F., Liaudet, L., Waeber, B., Levy, B. I.:** Hypertension. A disease of the microcirculation. *Hypertension*, 2006, 48, s. 1012–1017.
27. **Jeong, J. H., Sugii, Y., Minamiyama, M., Okamoto, K.:** Measurement of RBC deformation and velocity in capillaries in vivo. *Microvasc. Research*, 2006, 71, s. 212–217.
28. **Williams, D. A.:** Change in shear stress ($\Delta\sigma$)/hydraulic conductivity (L_p) relationship after pronase treatment of individual capillaries in situ. *Microvasc. Research*, 2007, 73, s. 48–57.

Táto práca bola podporená grantom APVV-0045-06 and VEGA Grant 1/3422/06.

Dodatok

Podľa historických prameňov Časopis lékařů českých bol založený ako seriózný časopis s predstavou miernej irónie a opisu úsmevných situácií vo vtedajšej lekárskej praxi. Preto si dovoľujeme odcitovať niekoľko viet z korešpondencie Voskovca a Wericha o probléme liečby hypertenzie: „Už dávno jsem se ti chtěl zmínit o Hemingwayovi. Je to děsná škoda a tragédie, že se Hemingway zastřelil. Pepík Brumlík tvrdí, že to má na svědomí Mayo Clinic, blbý to t.zv. specialisté na hypertension, čili zvýšený krevní tlak. Američtí dogmatisté v tom oboru snižují lidem krevní tlak surovými drogami, které mají děsně depresivní „side-effects“. Hemingway se tomu podrobil a v nějaké takové depresi se bouchnul. Brumlík tvrdí, že nebejt toho blbýho léčení, moh' bejt šťastnej a plodnej eště aspoň deset, patnáct let, tlak netlak. Relata medicinata referro.“ (Voskovec, J., Werich, J.: Korešpondence 1. Praha, Akropolis, 2007, s. 343.)

KNIHY

Krajčiček, M., Peregrin, J. H., Roček, M. et al.: CHIRURGICKÁ A INTERVENČNÍ LÉČBA CÉVNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Praha, Grada Publishing, 2007, 436 s., první vydání, formát 200 x 250 mm, vázaná, barevná, cena 1190 Kč. ISBN 978-80-247-0607-8.

Opravdu jsem byl velmi zvědav na tento knižní titul. Vždyť poslední „Cévní chirurgie“ autorů Firta, Hejnala a Vaňka vyšla už před 15 lety. Šlo tedy o monografii právem očekávanou a právem potřebnou.

Je sice pravdou, že mezi kardiovaskulárními onemocněními si trvale udržují „první místo“ choroby srdce a cévním onemocněním náleží až „druhé místo“. To však neznamená, že by jejich význam byl malý. Jen nejsou hlavní příčinou ani mortality ani morbidit v České republice. Výrazem zájmu o problematiku srdečních onemocnění (ale asi nejen zájmu!) je i skutečnost, že ročně vychází kolem 20 (!) kardiologických monografií.

Už proto je nutně vydání této monografie uvítat. Je polyautorským dílem (jak dnes jinak?) 21 autorů, angiochirurgické i angiologické obci většinou známých pra-

covníků. Čtveřice hlavních autorů – editorů náleží k našim prestižním angiochirurgům.

Problematiku chirurgické a intervenční léčby cévních (tepenných a žilních) onemocnění zpracovali komplexně a tak, že odráží současný „state of the art“.

Vlastní odborná problematika v rozsahu 387 stran je rozdělena do dvou (velmi) asymetrických částí: onemocnění tepenného systému (celkem 346 s.) a onemocnění žilního systému (celkem 41 s.). Jakýmsi „přídavkem“ je kapitola „Cévní přístupy pro hemodialýzu“ (18 s.).

Formální obsah knihy: Obecná část (anatomie, fyziologické poznámky, zásady intervenčního přístupu, komplikace, cévní náhrady, rozsah 94 s.). Speciální kapitoly: Hrudní aorta (50 s.), Břišní aorta (50 s.), Větve oblouku aorty (44 s.), Viscerální tepny (18 s.), Inguinální rekonstrukce (22 s.), Extraanatomické rekonstrukce (4 s.), Poranění tepen (18 s.), Miniinvazivní výkony v cévní chirurgii (22 s.) a Cévní anomálie (8 s.). Problematika žilního systému je shrnuta do jedné, sice rozsáhlejší kapitoly (41 s.), která má vnitřní strukturu. Odbornou část knihy uzavírá tematika Cévní přístupy pro hemodialýzu (18 s.).

Literatura je rozsahem přiměřená, ves-

měs moderní, (patrně) z praktického hlediska rozdělená na část vztahující se k chirurgickým a část k radiologickým kapitolám. Ačkoliv je možné pochválit knihu jako celek, po formální stránce, bohužel, nemohu pochválit rejstřík. Je až příliš stručný, takže řada významných hesel chybí (varixy, žilní insuficience, heparin aj.). K orientaci v rozsáhlejší knize nebude velkou pomocí.

Knihu jako celek se mi velmi líbila, Je sice psána stručně-úsporně, ale zpracovává zvolenou tematiku v celém rozsahu a činí to kvalitně a moderně. Je velmi bohatě ilustrována, napočítal jsem 260 obrázků; černobílé pérovky jsou dobré kvality, barevné obrázky ve velmi dobrém barevném znázornění.

Komu knihu doporučit? Samozřejmě v první řadě cévním chirurgům a angiologům, a pak těm, kteří se problematikou cévní chirurgie denně zabývají. Poučení v ní najdou i lékaři jednotek intenzivní péče a internisté. Nepochybuji o tom, že kniha bude úspěšná. Zaslouží si to především autoři, kteří jí dali vysokou informační hodnotu, a nakladatelství za péči, kterou jí věnovalo.

*Jan Petrášek
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Zapojení mikroRNA do patogeneze nádorových onemocnění a možnosti jejich využití v diagnostické a prediktivní onkologii

^{1,3}Slabý O., ^{1,3}Krekáč D., ¹Hrstka R., ^{2,3}Svoboda M., ^{2,3}Vyzula R.

¹Oddělení klinické a experimentální patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno,

³LF MU, Brno

SOUHRN

MikroRNA (miRNA) tvoří velkou skupinu krátkých nekódujících RNA post-transkripčně regulujících genovou expresi. Schopnost miRNA inhibovat translaci onkogenů a nádorových supresorů dává předpoklad jejich zapojení do procesů kancerogeneze. Důkazů o funkcích miRNA v regulaci apoptózy, buněčné proliferace a diferenciaci neustále přibývá. Zajímavá je rovněž skutečnost, že přibližně 50 % miRNA genů se nachází na fragilních částech chromozómů, jejichž ztráta nebo amplifikace je často detekována u nádorových onemocnění. Z tohoto pohledu jsou i nekódující miRNA nositelkami důležité genetické informace, jejíž regulace je narušena, nebo dochází k její ztrátě v průběhu nádorové transformace. Analýza expresních profilů miRNA je proto stále častěji využívána pro účely molekulární diagnostiky nádorových onemocnění, analogicky, jako je tomu u studií založených na DNA čipecch a profilování kódujících transkriptů. Tato přehledová práce přináší základní poznatky o biogenezi a biologických funkcích miRNA a přehledně shrnuje dosavadní znalosti o významu miRNA nejen v oblasti nádorové biologie, ale také diagnostické a prediktivní onkologie.

Klíčová slova: nádor, apoptóza, mikroRNA, profily genové exprese, predikce, prognóza.

SUMMARY

Slabý O., Krekáč D., Hrstka R. et al.: Involvement of MicroRNAs in Cancer Biology and Possibilities of Their Application to Diagnostic and Predictive Oncology

MicroRNAs (miRNAs) are large class of non-coding RNAs that post-transcriptionally regulate gene expression. Their ability of translational repression applied for example on oncogenes or tumor-suppressor genes indicates involvement of miRNAs in multi-step carcinogenesis. Evidences of miRNAs linkage to biological processes like apoptosis, proliferation, differentiation and cell survival are rapidly accumulating. Approximately 50% of miRNAs are located at fragile sites of chromosomes or regions known to be amplified or deleted in human cancer. That is why, non-coding miRNAs seem to be another level of genetic information which regulation is altered or lost during neoplastic growth. Expression profiles of miRNAs are successfully used for molecular classification, more exact diagnosis and prognosis of human cancers and reached analogical analytical characteristics like studies based on DNA micro-arrays technology and profiling of coding transcripts. In this review we attempt to introduce basic knowledge of miRNAs biogenesis and biological functions and in particular summarise reports focused on miRNAs in oncology research area.

Key words: cancer, apoptosis, microRNA, gene expression profiles, prediction, prognosis.

Sl.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 25–31.

MikroRNA (miRNA) jsou nekódující jednořetězcové RNA o délce 18–25 nukleotidů tvořící nedávno objevenou skupinu regulátorů genové exprese vyskytující se jak v rostlinných, tak v živočišných buňkách.

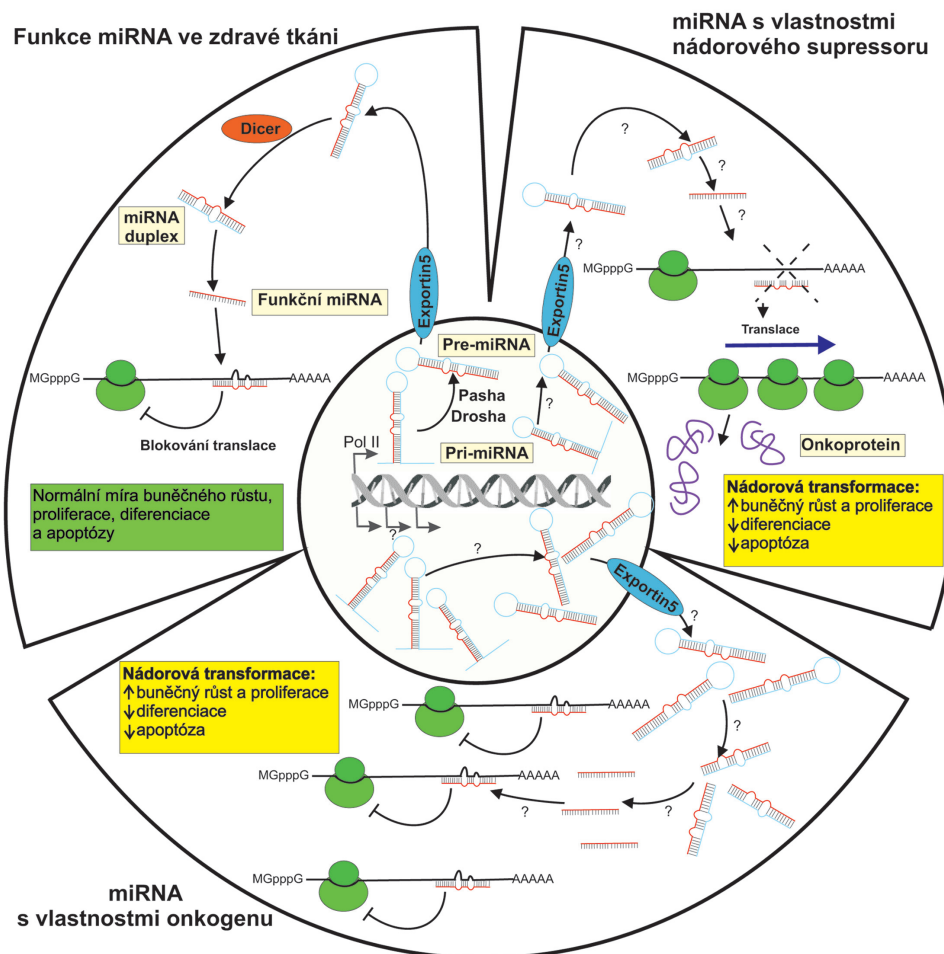
V závislosti na míře komplementarity s cílovou kódující mRNA využívají miRNA dva rozdílné mechanismy post-transkripční regulace genové exprese, které vedou buď

k degradaci cílové mRNA, nebo k represi její translace a následně poklesu hladin jejího proteinového produktu. Možnou souvislost s onkogenním procesem naznačil již objev prvních miRNA. Funkční studie s *lin-4* a *let-7* u *Caenorhabditis elegans* a později s *bantam* miRNA u *Drosophila melanogaster* ukázaly zásadní roli miRNA v regulaci buněčné diferenciaci a přechodů mezi jednotlivými

Mgr. Ondřej Slabý
Masarykův onkologický ústav – oddělení klinické a experimentální patologie
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
fax: +420 543 211 169, e-mail: slaby@mou.cz

mi vývojovými stadii těchto živočichů. Inaktivace *lin-4* u *C. elegans* znemožnila přechod do dalšího vývojového stadia (1), zvýšená exprese *bantam* miRNA u *D. melanogaster* byla zase spojena se zvýšenou mírou buněčné proliferace a anti-apoptotickým účinkem, které vedly k nadměrnému růstu křídel a oční tkáně (1). Funkční studie na modelových organizmech prokázaly zapojení nebo narušení funkce miRNA v souvislosti se základními vlastnostmi definujícími nádorovou buňku, jako jsou ztráta kontroly buněčné proliferace nebo alterace buněčné diferenciace.

blotting, čím dál tím častěji se ovšem setkáváme s postupy založenými na principu miRNA arrays (4, 5) a modifikované kvantitativní PCR v reálném čase (6, 7), vzácněji s postupy založenými na použití postupujících fluorescenčních sond v nefrakcionovaných lyzátech (8) nebo průtokové cytometrie (9). miRNA již byly zkoumány v souvislosti s širokým spektrem nádorových onemocnění: kolorektálním karcinomem (10–13), mamárním karcinomem (14), plicním karcinomem (15, 16), karcinomem pankreatu (17), papilárním karcinomem štítné žlázy (PTC) (18), hepatocelulárním



Obr. 1. Biogeneze a možné biologické funkce miRNA

Primární transkripty miRNA genů, pri-miRNA, dlouhé i několik kilobází, jsou v jádře zpracovávány RNázou III zvanou Drosha a dvouřetězcovou RNA vázajícím proteinem Pasha na přibližně 70 nukleotidů dlouhé pre-miRNA. Pre-miRNA vytvářejí nedokonalé vlásečkové struktury, které jsou exportovány do cytoplazmy transportním proteinem nazývaným Exportin 5 a jsou dále štěpeny RNázou III označovanou Dicer na finální miRNA duplexy dlouhé přibližně 22 bazí. Zatímco jedno z vláken miRNA duplexu je zapojeno do inhibice translace případně degradace cílové mRNA, druhé vlákno je ihned odbouráno. Obrázek schématicky znázorňuje regulační funkci miRNA za fyziologických podmínek a při nádorové transformaci buňky, kdy může působit jako onkogen nebo nádorový supresor.

Podle odhadu bioinformatiků jsou miRNA schopny regulovat až jednu třetinu lidských genů. Dnes již víme, že některé z těchto genů jsou také významné onkogeny či nádorové supresory (1, 2). Geny regulované pomocí miRNA jsou nejen součástí procesu onkogeneze, podílejí se také na nádorové invazivitě, diseminaci nebo lékové rezistenci (3). Bylo zavedeno množství metodik umožňujících detekovat jednotlivé miRNA či profily jejich exprese. Doposud byl nejpoužívanější metodou kvantifikace miRNA Northern

karcinomem (19), glioblastomem (20), neuroblastomem (21), testikulárním germinálním nádorem (22), chronickou lymfatickou leukémií (23, 24), Burkittovým lymfomem (25), Hodgkinovým lymfomem (26) a difúzním velkobuněčným B lymfomem (26, 27). Cílem této práce je popsat základní poznatky, jichž bylo dosaženo ve výzkumu funkce a mechanismu účinku miRNA a přehledně shrnout výsledky získané studiem miRNA v základním a klinickém onkologickém výzkumu.

BIOGENEZE A BIOLOGICKÁ FUNKCE miRNA

Biogeneze miRNA z prekurzorových molekul je dvou-
stupňový proces. Primární transkripty, pri-miRNA, jsou ča-
sto dlouhé i několik kilobází a jsou dále v jádře zpracovávány
RNázou III zvanou Drosha a dvouřetězcovou RNA vázajícím
proteinem Pasha (Mikroprocesorový komplex) na přibližně
70 nukleotidů dlouhé pre-miRNA vytvářející nedokonalé
vlásečkové struktury, které jsou exportovány do cytoplazmy
transportérem nazývaným Exportin 5. Pre-miRNA jsou dále
štěpeny RNázou III označovanou Dicer na finální miRNA
duplexy dlouhé přibližně 22 bází. Jedno z vláken miRNA
duplexu se asociuje k multiproteinovému komplexu RISC
(RNA – induced silencing complex) s centrální částí tvoře-
nou proteiny rodiny Argonaute (*AGO1, AGO2 aj.*) a druhé
vlákno je ihned degradováno. Komplex miRNA-RISC je pak
schopen inhibovat translaci, případně degradovat cílové
mRNA (1, 28).

Post-transkripční regulace miRNA je uskutečňována jed-
ním ze dvou mechanismů v závislosti na míře komplementa-
rity miRNA s cílovou sekvencí. Při úplné nebo téměř úplné
komplementaritě miRNA s cílovou sekvencí dochází k jevu
označovanému jako RNA interference. Kódující mRNA jsou
štěpeny ribonukleázami v multiproteinovém komplexu aso-
ciovaném s miRNA (RISC), dokud nejsou zcela degradová-
ny. Živočišné miRNA obvykle využívají rozdílného mecha-
nismu, který není spojený s degradací cílové mRNA.
Regulační účinek uskutečňují vazbou na nedokonalé kom-
plementární sekvence v rámci 3' netranslatovaných oblastí
(UTR) cílových mRNA, a expresi genů regulují post-tran-

skripčně tím, že znemožňují jejich translaci. Druhý mecha-
nismus je proto doprovázen poklesem hladiny kódovaného
proteinu, zatímco hladina cílové mRNA není ovlivněna (1).
Biogeneze a biologické funkce miRNA jsou znázorněny
na obrázku 1.

Schopnost miRNA vázat se k cílovým sekvencím i v pří-
padě nedokonalé komplementarity je důvodem velkého
množství cílových mRNA pro každou jednotlivou miRNA.
Na základě bioinformatických analýz tvoří geny kódující
miRNA asi 3 % lidských genů a mají potenciál regulovat pří-
bližně 30 % lidských genů (1). Do již existujících miRNA
databází byly implementovány algoritmy schopné predikovat
cílové mRNA pro danou miRNA a na základě termodyna-
mických vlastností vznikajících duplexů a sekvenční konzer-
vativnosti vazebné oblasti dané mRNA vyjádřit míru pravdě-
podobnosti jejich vzájemného regulačního vztahu (29, 30).
K dnešnímu dni byla represe translace vybranými miRNA
potvrzena funkčními studii pouze pro malou skupinu pro-
teinů. Část těchto proteinů souvisí s procesem kancerogene-
ze a bude níže diskutována.

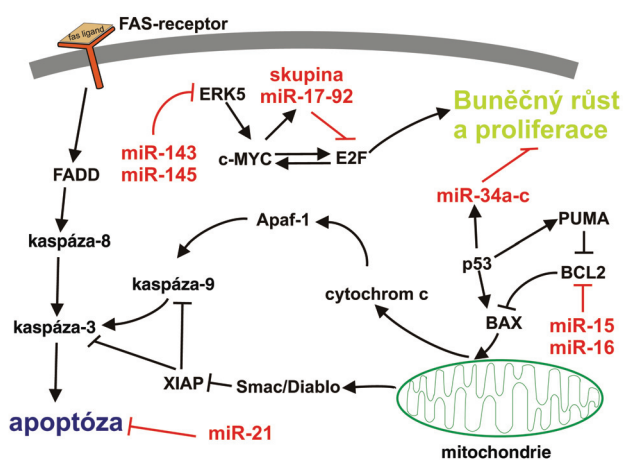
ZAPOJENÍ miRNA DO MECHANISMŮ NÁDOROVÉ TRANSFORMACE

Úspěšné studie na buněčných kulturách a modelových
organizmech potvrzují zapojení vybraných miRNA do pro-
cesů, jako jsou buněčná proliferace, diferenciace, buněčné
přežívání a apoptóza (pro přehled 1, 3, 31), následovaly rov-
něž práce prováděné na klinickém materiálu (pro přehled
32). Výzkum miRNA v onkologickém výzkumu je v součas-
né době velice progresivní oblastí a stále více důkazů

Tab. 1. Přehled nejstudovanějších miRNA s onkogenní nebo nádorově supresorovou funkcí

miRNA	lokalizace	OG/TS	potvrzené cílové molekuly	nádorové onemocnění	reference
miR-15a miR-16-1	13q14	TS	BCL2	↓ CLL, mnohočetný myelom, lymfom z buněk pláště, karcinom prostaty	9, 23, 24
miR-143 miR-145	5q32-33	TS	ERK5 ?	↓ kolorektální a mamární karcinom	10–14
rodina let-7 miR-34a	různé 1p36.23	TS	RAS E2F3	↓ karcinom plic ↓ neuroblastom	15, 16 21
miR-21	17q23.2	OG	nepřímo BCL2	↑ glioblastom, mamární a kolorektální karcinom	10–14, 22
skupina miR-17-92	13q31-32	OG	E2F1, PTEN, TGFBR2	↑ difuzní velkobuněčný B-lymfom, karcinom plic	9, 37
BIC/miR-155	21q21	OG	AT1R	↑ Burkittův, Hodgkinův a difuzní velkobuněčný B-lymfom	25–27
miR-372 miR-373	?	OG	LATS2	↑ testikulární nádory z germinálních buněk	22
miR-221 miR-146b	?	OG	?	↑ papilární karcinom štítné žlázy	18

↑↓ – zvýšená resp. snížená hladina dané miRNA v nádorové tkáni oproti příslušné nenádorové tkáni či buňkám, OG – onkogen, TS – tumor supresorový gen, CLL – chronická lymfocytární leukémie, ERK5 – extracelulárním signálem regulovaná kináza 5, PTEN – fosfatázový a tenzinový homolog, TGFBR2 – receptor typ 2 pro transformující růstový faktor, AT1R – receptor typ 1 pro angiotenzin II, LATS2 – large tumor supressor homolog 2 (inhibitor cyklin-dependentní kinázy 2)



Obr. 2. Zapojení vybraných miRNA do typických signálních apoptotických drah

Apoptóza může být aktivována dvěma hlavními cestami: 1) přes receptory smrti, neboli apoptóza vyvolaná tzv. vnějšími signály, kdy je nejdříve aktivována kaspáza-8 a následuje postupná aktivace dalších kaspáz, které provedou proteolýzu buněčných struktur. V těchto drahách hraje důležitou roli jako negativní regulátor miR-21; 2) apoptóza vyvolaná vnitřními signály, neboli mitochondriální cesta, kdy v buňce vznikají pomocí mitochondriálních faktorů, cytochromu-c, kaspáz a ATP tzv. apoptozómy, které se agregují v cytosolu a jsou postupně proteolyticky rozloženy kaspázami. Zde se uplatňují především miR-15, miR-16 a rodina miR-34a až c.

nasvědčuje tomu, že nekódující miRNA jsou další úrovní vyjádření genetické informace, jejíž regulace je narušena, nebo došlo k její ztrátě v průběhu mnohastupňového kancerogenního procesu.

Přibližně 50 % miRNA genů se nachází na fragilních částech chromozómů, jejichž ztráta nebo amplifikace je často detekována u nádorových onemocnění (33). Typickým příkladem je delece oblasti 13q14 vyskytující se přibližně u poloviny případů chronických lymfatických leukémií (CLL), která nese mimo jiné geny kódující *miR-15a* a *miR-16-1*, jejichž snížené hladiny byly s CLL asociovány (23). Současně byl prokázán přímý regulační účinek těchto miRNA na hladinu antiapoptotického proteinu Bcl-2 (34), jehož význam v patogenezi CLL je znám. *miR-15a* a *miR-16-1* jako negativní regulátory onkogenu *BCL2* mají tedy vlastnosti nádorového supresoru. Tato skutečnost dokládá, že miRNA mohou mít funkci nejen onkogenu, ale i nádorového supresoru v závislosti na charakteru kódujících mRNA, které regulují (2). Dalším významným představitelem miRNA s funkcí nádorového supresoru je rodina miRNA označovaná jako *let-7* negativně regulující onkogen *RAS*. Snížená exprese *let-7* v nádorech vede ke zvýšeným hladinám onkogenu *RAS* a související ztrátě kontroly proliferace (35). Nádorově supresorové vlastnosti byly opakovaně pozorovány u *miR-143* a *miR-145*, jejichž hladiny v nádorových buňkách jsou sníženy (10–13) a jejichž transfekce do vybraných buněčných linií odvozených od kolorektálního karcinomu signifikantně inhibovala jejich proliferaci. Tento antiproliferační efekt je realizován represí translace mitogenně aktivované protein kinázy *ERK5*, jejíž down-streamovou molekulou je mimo jiné také onkogen *MYC* (13).

Oproti tomu typickou miRNA s onkogenními vlastnostmi

je *miR-21*. Antiapoptotické vlastnosti *miR-21* byly poprvé popsány u glioblastomů a její mnohonásobně zvýšené hladiny byly následně pozorovány u celé skupiny nádorových onemocnění (11–13, 20). Transfekce anti-*miR-21* do nádorových buněk MCF-7 má prokazatelný antiproliferační efekt a zvyšuje senzitivitu nádorových buněk k inhibitoru topoizomerázy I, topotecanu. Nádorové buňky MCF-7 ovlivněné anti-*miR-21* vykazovaly významné snížení exprese proliferčního antigenu Ki-67 a po jejich vnesení do myši mamární žlázy průkazně docházelo k 50% snížení nádorového růstu oproti buňkám kontrolním (36).

Onkogenní vlastnosti jsou přičítány rovněž skupině *miR-17-92*, která je transkripčně přímo aktivována onkogenem *MYC* (37). Skupina *miR-17-92* je tvořena šesti miRNA (*miR-17-5p*, *miR-18a*, *miR-19a*, *miR-20a*, *miR-19b-1*, *miR-92-1*), mezi jejichž cílové kódující mRNA patří nádorové supresory jako *PTEN* a *TGFBR2*, ale také transkripční faktor *E2F1*, který je rovněž aktivován onkogenem *MYC* a vytváří s ním pozitivní zpětnou vazbu. Předpokládá se, že bez modulace zpětnovazebné *MYC-E2F1* smyčky skupinou *miR-17-92* by mohlo dojít k její hyperaktivaci schopné indukovat apoptózu, a snižovat tak její onkogenní potenciál (37).

U onkogenní *miR-155* se někdy můžeme setkat s označením BIC (B-cell integration cluster), případně BIC/*miR-155*. BIC byl původně identifikován u kuřat jako transkript odvozený od inzerčního místa retroviru u buněk lymfomů indukovaných virem ptačí leukózy, kde byl cestou přes onkogen *MYC* schopen akcelarovat tvorbu lymfomů (26). Teprve v nedávné době bylo zjištěno, že BIC je ve skutečnosti *pri-miR-155*. Až stonásobně zvýšené hladiny *miR-155* doprovází velkou skupinu lymfoidních malignit (Burkittova, Hodgkinova a difuzního velkobuněčného B-lymfocytárního lymfomu) a je v souvislosti s nimi také intenzivně zkoumána (25–27). Výše jmenované miRNA, ale i další příklady, jejich funkce a význam v nádorových onemocněních shrnuje tabulka 1. Možné zapojení diskutovaných miRNA do programované buněčné smrti je naznačeno na obrázku 2. V jedné z posledních prací zaměřených na výzkum miRNA publikované v časopise *Nature*, identifikoval He et al. (38) rodinu miRNA schopnou reflektovat status p53. Jsou to *miR-34a* až *c*, které jsou pod přímou transkripční kontrolou proteinu p53 a jejichž ektopická exprese je schopná indukovat zastavení buněčného cyklu v primárních i nádorových buněčných liniích. Zdá se tedy, že *miR-34a* až *c* jsou zapojeny do apoptotické dráhy spojené s proteinem p53 (38).

Dalším z možných mechanismů zapojení miRNA do onkogeneze může být uskutečňován cestou onkogenních virů. Poprvé byly virové miRNA identifikovány u viru Epstein-Barrové, následoval virus Kaposiho sarkomu, Simian virus SV40 a další. Virové miRNA mohou fungovat jak v režimu *cis*, kdy regulují expresi vlastního genomu, nebo režimu *trans*, kdy regulují translaci hostitelových transkriptů (39). Systém miRNA tedy představuje možný mechanismus transformačního účinku onkogenních virů v savčích buňkách.

Pro plný rozvoj nádorového onemocnění jsou kromě narušené regulace buněčné proliferace a apoptózy nutné i alterace v dalších biologických procesech, jako jsou novotvorba cév, invazivita a schopnost metastazování. Podle bioinformatických analýz jsou miRNA schopné post-transkripčně regulovat mRNA kódující vybrané adhezivní molekuly, složky

extracelulární matrix, některé metalloproteinázy, molekuly indukované hypoxií, a jiné angiogenní faktory a molekuly související s nádorovou invazivitou a diseminací, některé z nich již byly i experimentálně ověřeny (pro přehled 3).

EXPRESNÍ PROFILY miRNA SPECIFICKÉ PRO NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

Speciálně vyvinuté vysoceúčinné technologie umožnily z množství klinického materiálu získat charakteristické expresní profily miRNA pro různé typy nádorových onemocnění. Například v oblasti výzkumu kolorektálního karcinomu (CRC) byly provedeny čtyři nezávislé studie sledující rozdílné expresní profily v nádorové tkáni případně nádorových buněčných liniích a přiléhající nenádorové sliznici (10–13).

Přestože všechny tři práce byly založeny na rozdílných technologických platformách, dospěli jejich autoři k dobře srovnatelným výsledkům. V první studii z roku 2003 byly u šestnácti pacientů srovnávány hladiny 283 miRNA v nádorové tkáni CRC a její korespondující zdravé sliznici. Prokazatelně docházelo ke globálnímu snížení exprese miRNA v nádorové tkáni, signifikantní redukci exprese v karcinomech vykazovaly především *miR-143* a *miR-145* (10). Cummins et al. (11) použila varianty metodiky sériové analýzy genové exprese (SAGE) pro miRNA (miRAGE) a identifikovala 50 rozdílně exprimovaných miRNA v kolorektální nádorové tkáni. Z těchto miRNA mělo 32 sníženou expresi, součástí této skupiny byly rovněž *miR-143* a *miR-145*. Studie provedená Bandresem et al. (12) založená na detekci 156 miRNA přesnou metodou Real-Time PCR potvrdila předchozí pozorování popisující statisticky významné snížení exprese *miR-143* a *miR-145*, ale identifikovala rovněž zvýšenou expresi *miR-21* v CRC nádorové tkáni (12).

Ačkoliv není pochyb o tom, že u nádorových buněk dochází k signifikantním změnám v expresních profilech miRNA, není v současnosti zřejmé, zda jsou tyto změny příčinnou nebo následkem nádorové transformace. I přes všechny ne zcela objasněné biologické souvislosti mohou expresní profily miRNA účinně sloužit k diagnostickým a prognostickým účelům. Například u akutní lymfoblastické leukémie (ALL) lze pomocí profilů miRNA rozlišit podskupiny pacientů s rozdílnými molekulárně-patologickými znaky (BCR/ABL-pozitivní vzorky, T-ALL, vzorky s chromozomální translokací postihující mixed-lineage leukemia (MLL) gen a další) (9). Tato práce ukazuje potenciál miRNA profilů dále členit nádorové onemocnění podle rozdílných mechanismů kancerogeneze, jako je tomu u molekulárně taxonomických přístupů založených na DNA čípech a profilech genové exprese.

Za účelem diagnostiky nádorů neznámého původu byl vyvinut rovněž klasifikační systém vycházející z exprese 217 miRNA a byl testován na souboru 17 málo diferencovaných nádorových vzorků bez jednoznačného histologického nálezu (9). Tento klasifikační systém umožnil správnou diagnózu s daleko větší přesností (12 ze 17 správně) než klasifikace založená na expresi vybrané skupiny genů (1 ze 12 správně), kterou vytvořil Ramaswamy et al. na základě výsledků DNA čípech analýz (40). Vysoká informativní

hodnota miRNA klasifikačního systému je o to překvapivější, že je založena pouze na malém počtu miRNA (~200), ve srovnání s počtem transkriptů, se kterými se pracuje u DNA čípech studií (~20 000). Pravděpodobně je to dáno centrální úlohou miRNA ve vývoji a schopnosti každé miRNA regulovat desítky cílových genů. Byla proto naznačena hypotéza, že výrazně nižší informativní potenciál exprese mRNA je dán skutečností, že pouze relativně malé množství kódujících transkriptů jsou regulační molekuly.

VÝZNAM miRNA V DIAGNOSTICKÉ A PREDIKTIVNÍ ONKOLOGII

Z mnoha poznatků, kterých bylo během posledních několika let v oblasti výzkumu miRNA dosaženo, je zřejmé, že miRNA hrají zásadní úlohu v procesu nádorové transformace a mohly by proto být použitelné rovněž k účelům diagnostické a prediktivní onkologie. Množství prací potvrzujících využitelnost vybraných miRNA či jejich profilů ke stanovení přesné diagnózy a prognózy nádorových onemocnění také rychle narůstá (32). Za zmínku stojí jistě skutečnost, že z hlediska klinických studií mají miRNA značnou výhodu oproti mRNA, vzhledem k tomu že zůstávají intaktní i ve formalinem fixovaném materiálu uloženém v parafinových blocích, čímž zpřístupňují obsáhlé archivy na ústavech patologie, a umožňují tak rozsáhlé retrospektivní studie.

Doposud nejbliže se k pacientovu lůžku přiblížil kolektiv Calina a Croce, který se zabývá výzkumem CLL. Na souboru 94 pacientů s CLL, u kterých byly stanoveny známé prognostické markery, jako je hladina proteinu ZAP-70 (mj. jedná se o jeden z největších přínosů technologie DNA čipů v oblasti prediktivní onkologie leukémií) nebo mutační status variabilní části těžkého řetězce imunoglobulinů (IgV_H) a současně časový interval od diagnózy do zahájení léčby, identifikovali skupinu 13 miRNA (ze 190 analyzovaných), která umožnila pacienty rozdělit do skupin z hlediska prognózy. Zatímco pacienti s nízkou hladinou proteinu ZAP-70 a mutovaným IgV_H mají obvykle příznivější průběh onemocnění, vysoké hladiny ZAP-70 a wild-type IgV_H jsou spojeny s agresivní formou CLL. Tyto dvě skupiny pacientů byla sada 13 miRNA schopná jednoznačně rozlišit a navíc umožňovala rozlišit pacienty s dlouhým a krátkým intervalem od diagnózy do zahájení léčby (24). Zda je tato sada miRNA nezávislým prediktivním faktorem bude teprve ověřeno.

U difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL) byly nezávislými studii potvrzeny až stonásobně zvýšené hladiny BIC/*mir-155* u pacientů se špatnou prognózou (DLBCL s fenotypem aktivovaných B-lymfocytů) oproti pacientům s příznivější prognózou (DLBCL s fenotypem buněk germinálního centra) (26, 27).

Takamizawa et al. (15) stanovil na souboru 143 pacientů s karcinomem plic hladiny pěti členů *let-7* rodiny miRNA, které umožňovaly ve shlukovací analýze rozdělit pacienty do dvou skupin. Část pacientů, která vykazovala sníženou expresi rodiny *let-7*, měla po kurativním chirurgickém zákroku kratší dobu přežití než pacienti s vyššími hladinami *let-7* ($p = 0,0003$). Hladiny *let-7* byly schopné predikovat délku přežití s vyšší statistickou významností než věk, histologický nález a kuřácká minulost (15). Tyto výsledky byly potvr-

zeny nezávislou studií Yanaihary et al. (16), který navíc jako další prognostický marker plicního karcinomu identifikoval *BIC/miR-155*.

Potenciálně přínosné pro diagnostiku nádorových onemocnění mohou být i výsledky studií provedených na vzorcích papilárního karcinomu štítné žlázy (PTC) (18), mamárního (14) a kolorektálního karcinomu. Na souboru 20 vzorku PTC a 6 vzorcích ze zdravé štítné žlázy byla identifikována sada 5 miRNA, která byla schopná odlišit nádorovou od zdravé tkáň. Jako miRNA s nejvíce až dvacetinásobně zvýšenými hladinami v nádorové tkáni byly identifikovány *miR-221*, *miR-222* a *miR-146b*. Zvýšené hladiny *miR-221* byly pozorovány rovněž v nenádorové, k nádoru přilehající tkáni, což naznačuje její funkci v počátečních událostech kancerogeneze (18). U mamárního karcinomu byly identifikovány specifické miRNA profily schopné nejen rozlišit nádorovou tkáň od zdravého epitelu, ale také rozličné klinicko-patologické charakteristiky, jako je status progesteronových a estrogenových receptorů (rodina *miR-30*), stadium nádorového onemocnění (*miR-213* a *miR-203*), angioinvasivita a proliferační index (14). V naší laboratoři se zabýváme výzkumem zapojení vybraných miRNA do patogeneze CRC. Dle našich předběžných výsledků *miR-21* silně pozitivně koreluje s klinickým stádiem onemocnění, oproti tomu hladiny *miR-143* a *miR-145* jsou v nádorové tkáni sniženy a negativně korelují s velikostí nádorů. V současné době provádíme funkční studie na tkáňových kulturách CRC a ověřujeme předpokládané regulační účinky *miR-21*, *miR-143* a *miR-145* na vybrané mRNA na proteinové úrovni a jejich vliv na proliferaci nádorových buněk a jejich senzitivizaci k panelu vybraných cytostatik.

ZÁVĚR

Výzkum miRNA je v současnosti jednou z nejrychleji se rozvíjejících oblastí molekulární onkologie. Je známo několik úrovní a mechanismů, kterými se miRNA podílí na regulaci biologických procesů jako buněčná proliferace, diferenciaci, přežívání a apoptóza. Neustále také přibývá potvrzených cílových molekul (*RAS*, *BCL2*, *ERK5*, *E2F1*) regulovaných pomocí miRNA. Studium expresních profilů miRNA, ačkoliv je z hlediska klinického výzkumu stále ve svých počátcích, dnes umožňuje další stupeň molekulární klasifikace celé řady nádorových onemocnění, u některých dokonce zdokonalit stanovení jejich prognózy, případně včasnou detekci. I když jsou miRNA již samozřejmou součástí nádorové biologie, k úplnému pochopení jejich zapojení do procesu nádorové transformace zbývá zodpovědět ještě řadu otázek. Kde a kdy přesně jsou jaké miRNA exprimovány a jaké mají cíle? Jak se mění sady jejich cílových mRNA za rozdílných podmínek? Jaké transkripční faktory regulují expresi miRNA? Dokud nebudeme znát odpovědi na tyto otázky, budou pro nás miRNA zahaleny závojem tajemství, který, doufejme, bude dostatečnou motivací, aby vývoj v této opravdu zajímavé oblasti molekulární biologie pokračoval stejným tempem jako doposud.

Zkratky

ALL – akutní lymfoblastická leukémie
 CLL – chronická lymfatická leukémie

CRC – kolorektální karcinom
 DLBCL – difuzní velkobuněčný B-lymfom
 mRNA – informační (messenger) RNA
 miRNA – mikro RNA
 MLL – mixed-lineage leukemia
 PTC – papilární karcinom štítné žlázy
 RISC – multiproteinový komplex asociovaný s miRNA
 RNA – induced silencing complex
 SAGE – sériová analýza genové exprese
 UTR – netranslatovaná oblast

LITERATURA

1. **Esquela-Kerscher, A., Slack, F. J.:** Oncomirs – microRNAs with a role in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2006, 6, s. 259–269.
2. **Kent, O. A., Mendell, J. T.:** A small piece in the cancer puzzle: microRNAs as tumor suppressors and oncogenes. *Oncogene*, 2006, 25, s. 6188–6196.
3. **Dalmay, T., Edwards, D. R.:** MicroRNAs and the hallmarks of cancer. *Oncogene*, 2006, 25, s. 6170–6175.
4. **Liu, C. G., Calin, G. A., Meloon, B. et al.:** An oligonucleotide microchip for genome-wide microRNA profiling in human and mouse tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, s. 9740–9744.
5. **Lim, L. P., Lau, N. C., Garrett-Engele, P. et al.:** Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*, 2005, 433, s. 769–773.
6. **Chen, C., Ridzon, D. A., Broomer, A. J. et al.:** Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res.*, 2005, 33, s. e179.
7. **Lao, K., Xu, N. L., Yeung, V. et al.:** Multiplexing RT-PCR for the detection of multiple miRNA species in small samples. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006, 343, s. 85–89.
8. **Allawi, H. T., Dahlberg, J. E., Olson, S. et al.:** Quantitation of microRNAs using a modified Invader assay. *Rna*, 2004, 10, s. 1153–1161.
9. **Lu, J., Getz, G., Miska, E. A. et al.:** MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005, 435, s. 834–838.
10. **Michael, M. Z., Sm, O. C., van Holst Pellekaan, N. G. et al.:** Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol. Cancer Res.*, 2003, 1, s. 882–891.
11. **Cummins, J. M., He, Y., Leary, R. J. et al.:** The colorectal microRNAome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 103, s. 3687–3692.
12. **Bandres, E., Cubedo, E., Agirre, X. et al.:** Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. *Mol. Cancer*, 2006, 5, s. 29.
13. **Akao, Y., Nakagawa, Y., Naoe, T.:** MicroRNAs 143 and 145 are possible common onco-microRNAs in human cancers. *Oncol. Rep.*, 2006, 16, s. 845–850.
14. **Iorio, M. V., Ferracin, M., Liu, C. G. et al.:** MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res.*, 2005, 65, s. 7065–7070.
15. **Takamizawa, J., Konishi, H., Yanagisawa, K. et al.:** Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res.*, 2004, 64, s. 3753–3756.
16. **Yanaihara, N., Caplen, N., Bowman, E. et al.:** Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*, 2006, 9, s. 189–198.
17. **Lee, E. J., Gusev, Y., Jiang, J. et al.:** Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. *Int. J. Cancer*, 2007, 120, s. 1046–1054.

18. **He, H., Jazdzewski, K., Li, W. et al.:** The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, s. 19075–19080.
19. **Murakami, Y., Yasuda, T., Saigo, K. et al.:** Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene*, 2006, 25, s. 2537–2545.
20. **Chan, J. A., Krichevsky, A. M., Kosik, K. S.:** MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res.*, 2005, 65, s. 6029–6033.
21. **Welch C., Chen Y., Stallings R. L.** MicroRNA-34a functions as a potential tumor suppressor by inducing apoptosis in neuroblastoma cells. *Oncogene*, 2007, 26, s. 5017–5022.
22. **Voorhoeve P. M., le Sage C., Schrier M. et al.:** A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors. *Cell*, 2006, 124, s. 1169–1181.
23. **Calin, G. A., Dumitru, C. D., Shimizu, M. et al.:** Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, s. 15524–15529.
24. **Calin, G. A., Ferracin, M., Cimmino, A. et al.:** A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, s. 1793–1801.
25. **Kluiver, J., Haralambieva, E., de Jong, D. et al.:** Lack of BIC and microRNA miR-155 expression in primary cases of Burkitt lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006, 45, s. 147–153.
26. **Kluiver, J., Poppema, S., de Jong, D. et al.:** BIC and miR-155 are highly expressed in Hodgkin, primary mediastinal and diffuse large B cell lymphomas. *J. Pathol.*, 2005, 207, s. 243–249.
27. **Eis, P. S., Tam, W., Sun, L. et al.:** Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, s. 3627–3632.
28. **Gregory, R. I., Shiekhattar, R.:** MicroRNA biogenesis and cancer. *Cancer Res.*, 2005, 65, s. 3509–3512.
29. **Lewis, B. P., Shih, I. H., Jones-Rhoades, M. W. et al.:** Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell*, 2003, 115, s. 787–798.
30. **Griffiths-Jones, S.:** miRBase: the microRNA sequence database. *Methods Mol. Biol.*, 2006, 342, s. 129–138.
31. **Jovanovic, M., Hengartner, M. O.:** miRNAs and apoptosis: RNAs to die for. *Oncogene*, 2006, 25, s. 6176–6187.
32. **Cummins, J. M., Velculescu, V. E.:** Implications of microRNA profiling for cancer diagnosis. *Oncogene*, 2006, 25, s. 6220–6227.
33. **Calin, G. A., Sevignani, C., Dumitru, C. D. et al.:** Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, s. 2999–3004.
34. **Cimmino, A., Calin, G. A., Fabbri, M. et al.:** miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, s. 13944–13949.
35. **Johnson, S. M., Grosshans, H., Shingara, J. et al.:** RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell*, 2005, 120, s. 635–647.
36. **Si, M. L., Zhu, S., Wu, H. et al.:** miR-21-mediated tumor growth. *Oncogene*, 2007, 26, s. 2799–2803.
37. **Dews, M., Homayouni, A., Yu, D. et al.:** Augmentation of tumor angiogenesis by a Myc-activated microRNA cluster. *Nat. Genet.*, 2006, 38, s. 1060–1065.
38. **He, L., He, X., Lim, L. P. et al.:** A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature*, 2007, 447, s. 1130–1134.
39. **Pfeffer, S., Voinnet, O.:** Viruses, microRNAs and cancer. *Oncogene*, 2006, 25, s. 6211–6219.
40. **Ramaswamy, S., Tamayo, P., Rifkin, R. et al.:** Multiclass cancer diagnosis using tumor gene expression signatures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, s. 15149–15154.

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR NR/9076-4 a MZOMOU2005.

Blok TXA₂ v léčení svědivé dermatózy

Tromboxane A₂ (TX) je metabolit arachidonové kyseliny, produkován cyklooxygenázou a TX syntázou a je součástí chronické dermatitidy. Pruritogenní stimulace

aktivuje epidermální keratinocyty k produkci TXA a ten stimuluje aferentní nervový systém. Z toho může vzniknout senzibilizace aferentních svědivých mediátorů a uvolnění transmittérů, jako je například substance P. Proto TX a jeho receptory by se mohly stát cílem terapie svědivých dermatóz.

Literatura:

Tsugunobu, A. et al.: Troboxane A₂ induces itch-associated responses through TP receptors in the skin in mice. *J. invest. Dermatol.*, 2007, 127, s. 2042–2047.

P. Barták

Neuropeptidové léčení pruritu (komentář)

Původní přesvědčení o spojení prostanooidů se svěděním ustupuje do pozadí. Nyní je pozornost soustředěna na nociptní vlákna C a na opioidy s proteázami (PAR2, tryptázy, serinové proteázy etc.) a také na histaminy H, jejichž trans-

mise není moc jasná. Škrábání je provokováno H1 jako mediátorem zánětu, ale také H4 agonisty a H3 antagonisty, mobilizující Ca²⁺ v eosinofilech. *Tsugunobu Andoh* přidává ještě *tromboxan A₂*, což je vlastně také prostanoid, fungující přes TX receptory. Inhibitor tromboxanového základu, cyklooxygenázy, *aspirin* svědění příliš nezmenšuje. Nové neu-

ropeptidy přinášejí nové možnosti léčení pruritu.

Literatura:

Yosipovitch, G.: The pruritus receptor unit: A target for novel therapies. *J. invest. Dermatol.*, 2007, 127, s. 1857–1859,

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Vliv nízkokalorické diety na sérové koncentrace a expresi cytoadhezivních molekul v tukové tkáni u obézních žen

Bošanská L., Lacinová Z., Roubíček T., Mráz M., Bártlová M., Doležalová R., Housová J., Křemen J., Haluzíková D., Matoulek M., Haluzík M.

III. interní klinika a Ústav tělovýchovného lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Cytoadhezivní molekuly (CAM), proteiny exprimované na povrchu endotelových buněk, se účastní iniciálních fází rozvoje endotelální dysfunkce. Vyšší hladiny solubilních CAM byly zjištěny u pacientů s aterosklerózou, obezitou a diabetes mellitus 2. typu. Cílem práce bylo stanovit cirkulující koncentrace a mRNA expresi ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule 1) a E-selektinu v subkutánní tukové tkáni obézních žen a vyhodnotit vliv třítydenní nízkokalorické diety na tyto parametry.

Metody a výsledky. Do studie bylo zařazeno 20 obézních žen (BMI $46,2 \pm 9,7$ kg/m²) a 13 štíhlých zdravých žen (BMI $23,8 \pm 2,3$ kg/m²). Genová exprese CAM ve vzorcích subkutánní tukové tkáně získaných jehlovou biopsií byla stanovena metodou RT-PCR, sérové koncentrace CAM multiplexovou imunoanalýzou. Sérové hladiny E-selektinu byly bazálně vyšší u obézních žen oproti kontrolní skupině ($24,4 \pm 2,3$ vs. $15 \pm 1,5$ ng/ml, $p < 0,05$). Po třítydenním podávání nízkokalorické diety došlo u obézních žen k významnému poklesu BMI a koncentrace E-selektinu. Expresie mRNA pro E-selektin, ICAM-1 a VCAM-1 v subkutánní tukové tkáni byla bazálně nižší u obézních žen proti kontrolní skupině ($p < 0,05$). Po dietě došlo u obézních ke zvýšení exprese ICAM-1 a VCAM-1 ($p < 0,05$).

Závěry. Výsledky nasvědčují tomu, že subkutánní tuková tkáň pravděpodobně není u obézních jedinců významným zdrojem cirkulujících koncentrací vybraných cytoadhezivních molekul a jejich lokální exprese v subkutánní tukové tkáni je regulována odlišně od sérových koncentrací.

Klíčová slova: obezita, cytoadhezivní molekuly, ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, mRNA exprese.

ABSTRACT

Bošanská L., Lacinová Z., Roubíček T et al.: The Influence of Very-Low-Calorie Diet on Soluble Adhesion Molecules and Their Gene Expression in Adipose Tissue of Obese Women

Background. Adhesion molecules (AM) are proteins expressed on the endothelial surface that play an important role in development of endothelial dysfunction. Higher concentrations of AM were found in patients with atherosclerosis, obesity or type 2 diabetes mellitus. The aim of our study was to measure serum concentrations and gene expression of ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule 1) and E-selectin in subcutaneous adipose tissue samples obtained by needle biopsy from obese women and healthy controls and to evaluate the effect of 3-weeks very-low-calorie diet (VLCD) on these parameters.

Methods and Results. 20 obese women (BMI $46,2 \pm 9,7$ kg/m²) and 13 lean control women (BMI $23,8 \pm 2,3$ kg/m²) were included into the study. Gene expression of AM in subcutaneous adipose tissue was measured using RT-PCR, serum AM levels were measured by multiplex immunoanalysis. At the baseline, serum E-selectin concentrations were higher in obese women compared to controls ($24,4 \pm 2,3$ vs. $15 \pm 1,5$ ng/ml, $p < 0,05$). 3 weeks of VLCD significantly decreased BMI and serum E-selectin levels. Baseline mRNA expression of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in subcutaneous adipose tissue was lower in obese relative to lean women ($p < 0,05$). Weight reduction increased ICAM-1 and VCAM-1 gene expression ($p < 0,05$).

Conclusions. Our results suggest that the subcutaneous adipose tissue is not the major source of the studied soluble adhesion molecules in obese women and that the regulation of AM local gene expression in subcutaneous adipose tissue probably differs from its circulating levels.

Key words: obesity, adhesion molecules, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, mRNA expression. *Bo.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 32–37.

Cytoadhezivní molekuly (CAM) jsou proteiny exprimované na povrchu endotelových buněk cévní stěny s významnou úlohou v iniciálních fázích rozvoje endoteliální dysfunkce a aterosklerózy. V počátečních stádiích zánětlivého procesu adheřují monocyty na endotel, infiltrují cévní stěnu a aktivují buňky endotelu (1). Adheze je umožněna interakcí monocytů se selektivními a cytoadhezivními molekulami na povrchu aktivovaných endotelových buněk (2, 3). Endotel reaguje na zánětlivé podněty zvýšenou produkcí cytoadhezivních molekul, např. ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1) a E-selektinu, které umožňují další migraci monocytů do intimy cévní stěny (4). V experimentálních studiích byla popsána souvislost mezi hladinami CAM a adhezí monocytů in vitro u zdravých osob a pacientů s hypertriglyceridémií (5). V jiné studii korelovala schopnost vazby monocytů v kultuře endotelových buněk s hladinami solubilního E-selektinu a VCAM-1 (6). Působením M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), který je produkován monocyty, makrofágy, endotelem a fibroblasty, dochází v cévní stěně k diferenciaci monocytů v makrofágy (7). Řada dalších působků se podílí na zánětlivých změnách a endotelové dysfunkci (růstové faktory, prozánětlivé cytokiny a další) (2).

Prevalence nadváhy a obezity již před několika lety dosáhly ve vyspělých zemích úrovně epidemie a zařadily se mezi nejvýznamnější příčiny morbidit a mortality (8, 9). Ve velkých epidemiologických studiích se ukázalo, že obezita představuje významný rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění (10). U obézních jedinců a zejména obézních s viscerální akumulací tuku byla popsána řada metabolických poruch jako hypertriglyceridémie, snížená hladina HDL-cholesterolu, hyperinzulinémie, inzulinová rezistence a přítomnost známek systémového zánětu (11, 12). Další studie postupně rozšiřují toto spektrum o zvýšené markery oxidace lipoproteinů a aktivace endotelu resp. endoteliální dysfunkce (13, 14). U diabetiků 2. typu s nadváhou a obezitou byla zjištěna pozitivní korelace BMI, obvodu pasu a inzulinové rezistence (vyjádřené HOMA IR) se známkami zánětu a aktivace endotelu (zvýšení hladin CRP, IL-6, ICAM-1, E-selektinu). U stejné skupiny pacientů také významně korelovala hladina glykovaného hemoglobinu s CRP, ICAM-1 a E-selektinem (15).

V průběhu aktivace endotelu jsou solubilní formy cytoadhezivních molekul uvolňovány do cirkulace. Řada klinických studií popsala vyšší hladiny solubilních CAM v séru u pacientů s aterosklerózou, anginou pectoris, diabetes mellitus 2. typu nebo obezitou (3, 16, 17). V experimentálních studiích bylo množství proteinu VCAM-1 a exprese její mRNA zvýšena po podání TNF- α (tumor necrosis factor α), jak popsal Swerlick et al. u lidských endoteliálních buněk, pocházejících z mikrocirkulace v kůži a podobně i u endoteliálních buněk z lidské pupeční žíly. Podobné stimulační účinky byly popsány i pro IL-1, vedoucí k přechodnému nebo trvalému zvýšení exprese proteinu a mRNA VCAM-1 nebo ICAM-1 na povrchu endotelu, a to v závislosti na čase a podané dávce. Tato pozorování svědčí pro rozdílnou regulaci cytoadhezivních molekul a odlišnost mezi jednotlivými typy endotelu (18).

Tuková tkáň je významným endokrinním orgánem, který kromě hormonů produkuje i řadu dalších látek včetně cytoadhezivních molekul. Dosud nebyly publikovány práce

zaměřené na vyšetření exprese těchto molekul v lidské tukové tkáni a jejich ovlivnění dietní intervencí. Je přitom možné, že tuková tkáň může zejména u pacientů s obezitou produkovat zvýšená kvanta cytoadhezivních molekul a přímo se tak podílet na vzniku a rozvoji endoteliální dysfunkce spojené s obezitou.

Cílem práce bylo stanovit cirkulující koncentrace a mRNA expresi ICAM-1, VCAM-1 a E-selektinu v subkutánní tukové tkáni obézních žen a štíhlých žen a vyhodnotit vliv třítydenní nízkokalorické diety na tyto parametry.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Do studie bylo zařazeno 20 obézních žen (BMI $46,2 \pm 9,7$ kg/m²), s obezitou 2. a 3. stupně dle BMI, a 13 štíhlých zdravých žen (BMI $23,8 \pm 2,3$ kg/m²). Ze studie byly vyloučeny pacientky s některou z následujících komorbidit: závažné kardiovaskulární onemocnění, renální nebo jaterní selhání, akutní infekční onemocnění nebo nádorové onemocnění. Váha obézních pacientek i zdravých subjektů byla stabilní v posledních 3 měsících před zařazením do studie a ženy neužívaly léky ovlivňující váhu. Všechny osoby zařazené do studie podepsaly informovaný souhlas. Studie byla provedena se souhlasem Etické komise Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Pacientky byly vyšetřeny ráno po dvanáctihodinovém lačnění, bylo provedeno antropometrické měření a odběr krve na stanovení základních biochemických parametrů, dále odběry na stanovení hladin solubilních cytoadhezivních molekul v séru. U všech pacientek byla provedena jehlová biopsie subkutánního tuku z oblasti břicha po lokální anestezii 1% Mesocainem. Vzorky pro stanovení exprese byly uloženy ve stabilizačním roztoku (RNA later, Qiagen GmbH, SRN, kat. č. 76106) a následně zmrazeny a uchovány v -70 °C do dalšího zpracování. U obézních pacientek bylo vyšetření provedeno před zahájením redukční diety a po 3 týdnech před propuštěním z nemocnice, u kontrolní skupiny pouze jednou. Obézní pacientky dodržovaly za hospitalizace redukční dietu s velmi nízkým obsahem kalorií (VLCD – very low-calorie diet), tj. 600 kcal denně, a byly pod stálým lékařským dohledem.

Sérové koncentrace solubilních cytoadhezivních molekul VCAM-1 (sVCAM-1), ICAM-1 (sICAM-1) a E-selektinu (sE-selektin) byly stanoveny multiplexovou imunoanalýzou soupravou firmy LINCO Research, USA (kat. č. HCVD1-67AK). Celková RNA byla izolována ze subkutánní tukové tkáně kitem MagNA Pure Compact RNA Isolation Kit (Tissue) (Roche, SRN). Genová exprese ICAM-1, VCAM-1 a E-selektinu byla stanovena metodou real-time PCR na přístroji ABI PRISM 7500 instrument (Applied Biosystems, USA) se specifickou hydrolyzační sondou TaqMan® Gene Expression Assays. Data byla normalizována k beta-2-mikroglobulinu. Ke statistické analýze dat byl použit statistický program SigmaStat (Jandel Scientific, USA). Výsledky jsou vyjádřené jako střední hodnota \pm SEM (standard error means), pokud není uvedeno jinak. Data žen kontrolní skupiny a obézních pacientek před a po redukci hmotnosti byly srovnávány párovým a nepárovým t-testem, resp. Mann-Whitney Rank Sum Testem.

VÝSLEDKY

Charakteristika pacientek

Obézní pacientky měly vstupně vyšší hmotnost a BMI ve srovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,05$). Po třítydenním

podávání nízkokalorické diety došlo k významné redukci hmotnosti a poklesu BMI u obézních pacientek ($p < 0,05$). Obézní pacientky byly v průměru o 6 let mladší než ženy v kontrolní skupině, tento rozdíl však nebyl statisticky signifikantní. Další viz tabulka 1.

Tab. 1. Charakteristika skupin (výsledky jako střední hodnota \pm SD)

	Kontrolní skupina (n = 13)	obézní před dietou (n = 20)	obézní po dietě (n = 20)
věk	50,7 \pm 10,3	42,4 \pm 14	42,4 \pm 14
BMI (kg/m ²)	23,8 \pm 2,3	46,2 \pm 9,7*	43,9 \pm 9,0*
glykémie (mmol/l)	4,8 \pm 0,7	6,0 \pm 2,3	5,4 \pm 1,7
celk. cholesterol (mmol/l)	5,21 \pm 0,69	4,84 \pm 1,0	4,37 \pm 0,56*
LDL cholesterol (mmol/l)	2,95 \pm 0,38	2,83 \pm 0,95	2,6 \pm 0,59
triacylglyceroly (mmol/l)	1,14 \pm 0,65	1,62 \pm 0,39*	1,44 \pm 0,32
HDL cholesterol (mmol/l)	1,7 \pm 0,33	1,26 \pm 0,22*	1,09 \pm 0,29*

* $p < 0,05$ obézní vs. kontroly, ° $p < 0,05$ obézní před vs. po dietě

Koncentrace solubilních cytoadhezivních molekul v séru

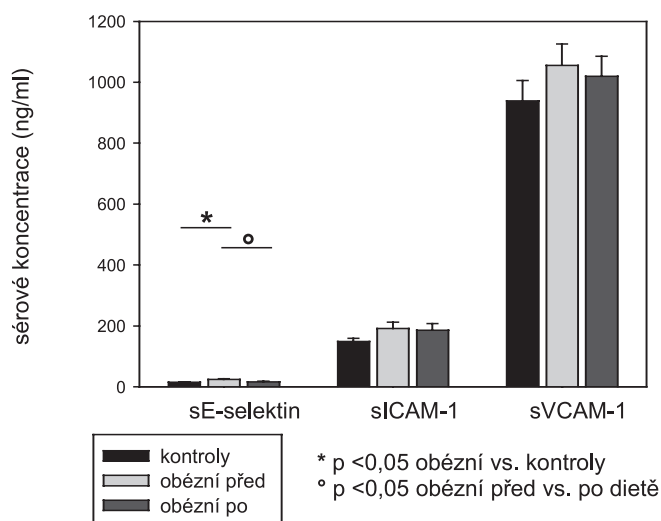
Koncentrace solubilního E-selektinu byla na začátku sledování významně vyšší u obézních pacientek proti zdravým kontrolám ($p < 0,05$). Hladiny solubilních ICAM-1 a VCAM-1 v séru se mezi skupinami významně nelišily.

Po třítydenním podávání nízkokalorické diety obézním pacientkám došlo kromě snížení BMI k signifikantnímu poklesu cirkulujících koncentrací E-selektinu ($p < 0,05$). Dieta neměla významný vliv na koncentrace sICAM-1 ani sVCAM-1. Cirkulující hladiny cytoadhezivních molekul ve skupině obézních pacientek po redukci váhy nebyly významně odlišné od hodnot u štíhlých kontrolních žen (graf 1).

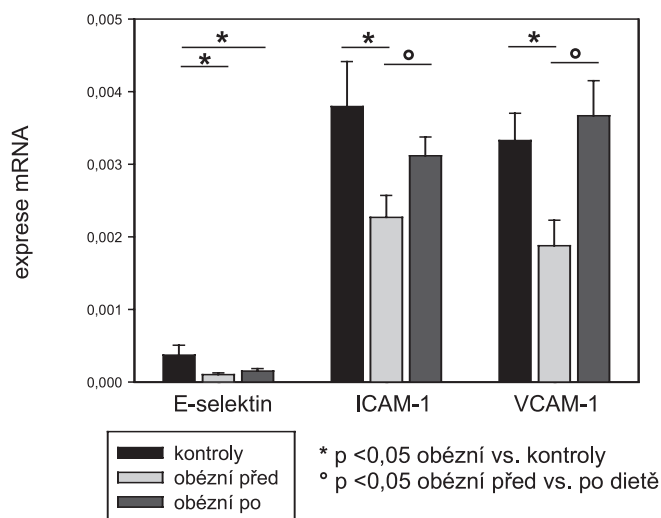
Expresce mRNA cytoadhezivních molekul v tukové tkáni

Expresce mRNA pro E-selektin v subkutánní tukové tkáni byla vstupně signifikantně nižší u obézních pacientek ve srovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,05$). mRNA exprese E-selektinu v subkutánní tukové tkáni byla řádově 10x nižší než exprese ICAM-1 a VCAM-1. Expresce mRNA pro ICAM-1 a VCAM-1 v subkutánním tuku byly u obézních pacientek při vstupním měření významně nižší než u kontrolní skupiny ($p < 0,05$).

Po třítydenní nízkokalorické dietě a redukci hmotnosti u obézních žen bylo zaznamenáno významné zvýšení exprese mRNA pro ICAM-1 a VCAM-1 ($p < 0,05$) v subkutánní tukové tkáni. Nízkokalorická dieta neovlivnila expresi mRNA pro E-selektin v subkutánním tuku (graf 2).



Graf 1. Sérové koncentrace solubilních cytoadhezivních molekul: sE-selektin, sICAM-1, sVCAM-1 (srovnání kontrolní skupiny a obézních pacientek před dietou a po dietě)



Graf 2. Expresce mRNA cytoadhezivních molekul v subkutánní tukové tkáni: E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 (srovnání kontrolní skupiny a obézních pacientek před dietou a po dietě)

DISKUZE

Zvýšená exprese CAM hraje spolu s dalšími ději důležitou úlohu při vzniku endoteliální dysfunkce a později aterosklerózy. Expresce cytoadhezivních molekul na endotelu cévní stěny podporuje adhezi leukocytů a posléze jejich migraci do vnitřních vrstev cévní stěny a progresi dalších změn v rozvoji aterosklerózy. Stanovení CAM by mohlo pomoci identifikovat rizikové osoby v populaci dosud bez klinického onemocnění (19). Kromě endotelu mohou být cytoadhezivní molekuly exprimovány na dalších buňkách, např. cirkulujících leukocytech a buňkách cévní stěny, jako jsou monocyt/makrofágy nebo myoblasty (20). Původ a patofyziologická funkce solubilních forem cytoadhezivních molekul je stále předmětem diskuzí. Dle *in vitro* studií se předpokládá, že solubilní CAM jsou uvolňovány do cirkulace proteolýzou membránově vázaných forem CAM, a jsou tak obrazem

jejich genové exprese v buňkách endotelu (21). Existuje však i předpoklad, že solubilní formy vznikají nezávisle na membránových cytoadhezivních molekulách, jak na myším modelu zjistil Komatsu et al. (22). Opakovaně byla potvrzena jejich souvislost s aterosklerotickými změnami a predikcí kardiovaskulárního rizika (23, 24). Zvýšené hladiny cytoadhezivních molekul byly zjištěny u různých sledovaných skupin se zvýšeným rizikem aterosklerózy, například u osob s arteriální hypertenzí (25), dyslipidemií (26), u diabetiků 2. typu (27).

V posledních letech probíhají intenzivní výzkumy zaměřené na souvislost endoteliální dysfunkce a subklinického zánětu při iniciaci procesu aterosklerózy a rozvoji kardiovaskulárních chorob. Markerem zánětu je například cirkulující C-reaktivní protein (měřený supersenzitivní metodou jako hsCRP – high sensitive CRP), který byl identifikován jako silný nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění (28). Asociace mezi abdominální obezitou a hladinami CRP, která byla zjištěna v některých studiích, svědčí pro úzký vztah mezi obezitou a *low-grade* systémovým zánětem (14). Nebylo jednoznačně prokázáno, jestli podkladem vztahu mezi abdominální obezitou a regulací zánětu je zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů tukovou tkání, ale řada studií pro tuto možnost svědčí. Je nicméně nutné brát v úvahu i jiné mechanismy, např. možný vliv snížené inzulínové senzitivity u obezity vedoucí ke zvýšené produkci reaktantů akutní fáze v játrech (15).

Obézní jedinci mají proti štíhlým jedincům vyšší sérové hladiny E-selektinu, ICAM-1 a VCAM-1 (29). V naší studii jsme u obézních jedinců zaznamenali vyšší hladiny jen pro E-selektin. Při srovnání obézních diabetiků 2. typu a obézních osob se stejným BMI a obvodem pasu, ale bez diabetu nebo pouze s poruchou glukózové tolerance byly v jiné studii (30) zjištěny vyšší hladiny sICAM-1 a sE-selektinu u diabetiků. U obézních osob po gastrické bandáži byl po roce sledování zaznamenán významný pokles váhy provázený poklesem cirkulujících hladin sICAM-1 a sE-selektinu, které se již tak nelišily od hodnot u štíhlých osob i přesto, že BMI a obvod pasu byly i po redukci signifikantně vyšší než u kontrolní skupiny (30). Krátkodobé ani dlouhodobé zlepšení kompenzace diabetu u obézních diabetiků 2. typu nevedlo ke změnám hladin CAM. Některé studie naznačují, že obezita má výraznější vliv na cirkulující hladiny CAM než diabetes mellitus, resp. jeho kompenzace (31). Jiné studie přinášejí opačné závěry – při vyšetření skupiny nově diagnostikovaných diabetiků 2. typu s kombinací chronické hyperglykémie a hyperinzulinémie a srovnání se skupinou nediabetiků s inzulínovou rezistencí a hyperinzulinémií byla zjištěna závislost hladin solubilních CAM na parametrech kompenzace diabetu (glykémie nalačno, glykovaný hemoglobin) (27).

Redukce hmotnosti je provázena snížením cirkulujících koncentrací solubilních cytoadhezivních molekul u obézních žen normotoniček bez diabetes mellitus (32) resp. i u obézních mužů s hypertenzí (29). V souladu s tím jsme i v naší studii zaznamenali pokles koncentrací E-selektinu v séru obézních žen. Změny pouze jednoho ze sledovaných parametrů v naší studii mohou souviset s relativně krátkou dobou intervence, 3 týdny vs. 12 týdnů u výše uvedených studií. Do regulace hladin CAM zasahuje řada vlivů a regulačních systémů, např. oxidační stres, dostupnost NO, renin-angiotenzinový systém nebo inzulínová senzitivita. Nelze vylou-

čit, že změna dietních návyků, resp. změna životosprávy přímo ovlivní některý z těchto faktorů a změna hladin cytoadhezivních molekul je výsledkem kombinace těchto vlivů (32). Dalším z faktorů ovlivňujících hladiny CAM je TNF- α , produkován mimo jiné adipocyty, který je schopen přímo stimulovat uvolňování E-selektinu a ICAM-1 z endotelu (33). Vzhledem k tomu, že po významné redukci váhy klesá i hladina TNF- α (34), může se tento mechanismus také podílet na snížení hladin cytoadhezivních molekul v séru (30).

Ve studii jsme vycházeli z hypotézy, že tuková tkáň může být přímým a významným producentem cytoadhezivních molekul u pacientek s obezitou. Potvrdili jsme, že všechny studované cytoadhezivní molekuly byly v tukové tkáni jak obézních, tak štíhlých žen exprimovány. Zároveň však studie překvapivě prokázala nižší expresi E-selektinu, ICAM-1 a VCAM-1 v podkožní tukové tkáni obézních pacientek ve srovnání se štíhlými ženami a dále vzestup exprese ICAM-1 a VCAM-1 v podkožní tukové tkáni po redukci hmotnosti. Výsledky tedy ukazují, že podkožní tuková tkáň pravděpodobně není zásadním zdrojem cirkulujících CAM u pacientek s obezitou a že lokální regulace genové exprese CAM v této tkáni je rozdílná od jejich systémových koncentrací. Vzhledem k tomu, že v této studii byla studována exprese pouze v podkožní tukové tkáni, je možné, že regulace v metabolicky více škodlivé tukové tkáni viscerální může být rozdílná. Navíc je nutné brát v úvahu možnost, že regulace genové exprese CAM nemusí nutně odrážet expresi proteinovou a vlastní produkci těchto faktorů v tukové tkáni.

ZÁVĚR

Tuková tkáň je multifunkční orgán, který kromě dobře známých adipokinů exprimuje také cytoadhezivní molekuly. Hladiny cytoadhezivních molekul v séru jsou ovlivněny nejen poruchou glukózové tolerance, ale i tělesnou hmotností a jejich zvýšená produkce může přímo přispívat k rozvoji endoteliální dysfunkce a aterosklerózy u obézních jedinců. Naše výsledky nasvědčují tomu, že subkutánní tuková tkáň pravděpodobně není u obézních jedinců významným zdrojem cirkulujících koncentrací studovaných cytoadhezivních molekul a že lokální exprese těchto molekul v subkutánní tukové tkáni může být regulována rozdílně od jejich sérových koncentrací. Po významném snížení hmotnosti u žen s obezitou 2. a 3. stupně však dochází k poklesu sérových koncentrací E-selektinu, jedné ze sledovaných cytoadhezivních molekul, což může být obecně známkou snížení kardiovaskulárního rizika. Otevřenou otázkou zůstává úloha viscerální tukové tkáně při produkci cytoadhezivních molekul u pacientů s obezitou.

Zkratky

BMI	– index tělesné hmotnosti (body mass index)
CAM	– cytoadhezivní molekuly
CRP	– C-reaktivní protein
HOMA IR	– index inzulínové rezistence (homeostasis model assessment of insulin resistance)
ICAM-1	– intercelulární adhezivní molekula 1 (intercellular adhesion molecule 1)
IL-1, IL-6	– interleukin 1, interleukin 6

M-CSF	– faktor stimulující tvorbu kolonií makrofágů (macrophage colony-stimulating factor)
NO	– oxid dusnatý
RT-PCR	– polymerázová řetězová reakce v reálném čase (real-time polymerase chain reaction)
SEM	– střední chyba průměru (standard error of mean)
TNF- α	– tumor nekrotizující faktor α
VCAM-1	– vaskulární adhezivní molekula 1 (vascular adhesion molecule 1)
VLCD	– dieta s velmi nízkým obsahem kalorií (very low-calorie diet)

LITERATURA

- Duplaa, C., Couffinal, T., Labat, L. et al.:** Monocyte/macrophage recruitment and expression of endothelial adhesion proteins in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*, 1996, 121, s. 253–266.
- Ross, R.:** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, 362, s. 801–809.
- Price, D. T., Loscalzo, J.:** Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am. J. Med.*, 1999, 107, s. 85–97.
- Chen, N. G., Azhar, S., Abbasi, F. et al.:** The relationship between plasma glucose and insulin responses to oral glucose, LDL oxidation, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in healthy volunteers. *Atherosclerosis*, 2000, 152, s. 203–208.
- Abe, Y., El-Masri, B., Kimball, K. T. et al.:** Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, s. 723–731.
- Chen, N. G., Holmes, M., Reaven, G. M.:** Relationship between insulin resistance, soluble adhesion molecules, and mononuclear cell binding in healthy volunteers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, s. 3485–3489.
- Mozes, G., Mohacsi, T., Gloviczki, S. et al.:** Adenovirus-mediated gene transfer of macrophage colony stimulating factor to the arterial wall in vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, s. 1157–1163.
- Kopelman, S. G.:** Obesity as a medical problem. *Nature*, 2000, 404, s. 635–643.
- Seidell, J. C.:** Obesity, insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic. *Br. J. Nutr.*, 2000, 83 (Suppl. 1), s. S5–S8.
- Eckel, R. H., Krauss, R. M.:** American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *AHA Nutrition Committee. Circulation*, 1998, 97(21), s. 2099–2100.
- Despres, J. S.:** Health consequences of visceral obesity. *Ann. Med.*, 2001, 33, s. 534–541.
- Lemieux, I., Pascot, A., Prud'homme, D. et al.:** Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001, 21, s. 961–967.
- Arcaro, G., Zamboni, M., Rossi, L. et al.:** Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1999, 23, s. 936–942.
- Couillard, C., Ruel, G., Archer, W. R. et al.:** Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, s. 6454–6459.
- Leinonen, E., Hurt-Camejo, E., Wiklund, O. et al.:** Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 2003, 166, s. 387–394.
- Albertini, J. S., Valensi, S., Lormeau, B. et al.:** Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM. Effect of intensive insulin treatment. *Diabetes Care*, 1998, 21, s. 1008–1013.
- Ceriello, A., Falleti, E., Motz, E. et al.:** Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm. Metab. Res.*, 1998, 30(3), s. 146–149.
- Swerlick, R. A., Lee, K. H., Li, L. J. et al.:** Regulation of vascular cell adhesion molecule 1 on human dermal microvascular endothelial cells. *J. Immunol.*, 1992, 149, s. 698–705.
- Wu, J. T., Wu, L. L.:** **Linking inflammation and atherogenesis:** Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clin. Chim. Acta*, 2006, 366, s. 74–80.
- Blankenberg, S., Barbaux, S., Tiret, L.:** Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2003, 170, s. 191–203.
- Leeuwenberg, J. F., Smeets, E. F., Neeffjes, J. J. et al.:** E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology*, 1992, 77, s. 543–549.
- Komatsu, S., Flores, S., Gerritsen, M. E. et al.:** Differential up-regulation of circulating soluble and endothelial cell intercellular adhesion molecule-1 in mice. *Am. J. Pathol.*, 1997, 151, s. 205–214.
- Hwang, S. J., Ballantyne, C. M., Sharrett, A. R. et al.:** Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*, 1997, 96, s. 4219–4225.
- Ridker, S. M., Hennekens, C. H., Roitman-Johnson, B. et al.:** Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*, 1998, 351, s. 88–92.
- Blann, A. D., Tse, W., Maxwell, S. J., Waite, M. A.:** Increased levels of the soluble adhesion molecule E-selectin in essential hypertension. *J. Hypertens.*, 1994, 12, s. 925–928.
- Marz, W., Scharnagl, H., Winkler, K. et al.:** Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation*, 2004, 110, s. 3068–3074.
- Blucher, M., Unger, R., Rassoul, F. et al.:** Relation between glycaemic control, hyperinsulinaemia and plasma concentrations of soluble adhesion molecules in patients with impaired glucose tolerance or Type II diabetes. *Diabetologia*, 2002, 45, s. 210–216.
- Ridker, S. M., Hennekens, C. H., Buring, J. E., Rifai, N.:** C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, s. 836–843.
- Ferri, C., Desideri, G., Valenti, M. et al.:** Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension*, 1999, 34, s. 568–573.
- Pontiroli, A. E., Pizzocri, S., Koprivec, D. et al.:** Body weight and glucose metabolism have a different effect on circulating levels of ICAM-1, E-selectin, and endothelin-1 in humans. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, 150, s. 195–200.
- Bagg, W., Ferri, C., Desideri, G. et al.:** The influences of obesity and glycemic control on endothelial activation in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, s. 5491–5497.

32. **Ito, H., Ohshima, A., Inoue, M. et al.:** Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2002, 29, s. 399–404.
33. **Schmidt, A., Goepfert, C., Feitsma, K., Buddecke, E.:** Lovastatin-stimulated superinduction of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in TNF-alpha activated human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*, 2002, 164, s. 57–64.
34. **Ziccardi, S., Nappo, F., Giugliano, G. et al.:** Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*, 2002, 105, s. 804–809.

Práce byla podporována grantem IGA MZČR 8302–5 a IGA MZČR NR/9438–3.

KNIHY

Weiss, P. et al.: **SEXUÁLNÍ ZNEUŽÍVÁNÍ DĚTÍ**

Praha, Grada Publishing, 2005, s. 264, cena neuvedena, ISBN 80-247-0929-5.

Sborník, který čtenáři rozhodně doporučí, je výsledkem společné práce čtrnácti zkušených odbornic a odborníků, kteří se problematikou sexuálně zneužívaných dětí mnoho let zabývají. Pro komplexnost přístupu a složitost interdisciplinární problematiky svědčí i to, že osm autorek a autorů má lékařské vzdělání, čtyři vzdělání psychologické a pedagogické, dvě osoby pak právnické. Editor sborníku prof. PhDr. Petr Weiss, Ph.D. pracuje v sexuologickém ústavu I. lékařské fakulty UK v Praze a na Katedře psychologie filozofické fakulty UK v Praze, zároveň je vyhledávaným soudním znalcem v odvětví sexuologie.

Recenzovaný sborník je aktualizovaným a rozšířeným vydáním analogické práce z roku 2000. Naše přední odbornice a odborníci v něm čtenáři přibližují a osvětlují fenomén sexuálního zneužívání dětí a jeho následků, a to jak z pohledu obětí (a jejich rodin), tak z pohledu pachatelů.

Není bez zajímavosti, že počátek zvýšeného zájmu o tuto oblast spadá do počátku 80. let minulého století a přišel s emancipačním a feministickým hnutím z USA a západní Evropy. O otázkách sexuálních zneužívání v dětství se začalo otevřeně mluvit spolu s jeho beletrizací a medializa-

ci – stalo se až populárním. Je dobrým příkladem, jak zájem široké veřejnosti (jenž je posléze využit i komerčně) přispěje dobré věci. Na téma byla provedena (i u nás) řada výzkumů a dnes již také dětská lékařská a psychologická při kontaktu s dětmi a jejich rodinami myslí i na tuto možnost, neboť se týká poměrně široké části populace (8 až 10 % žen, 5–7 % mužů). Publikace pak velmi dobře napomáhá lékařům a psychologům, stejně jako ostatním pracovníkům s dětmi a mládeží, se orientovat v této oblasti.

Editor sborník člení následujícím způsobem: 1. Sexuální zneužití v dětství – pachatelé a oběti (Petr Weiss), 2. Právní aspekty pohlavního zneužívání (Miroslav Mitlöhner), 3. Trendy v oblasti pohlavního zneužívání podle policejních poznatků a statistik (Petr Želásko), 4. Prevence sexuálního zneužívání dětí (Vladimír Täubner), 5. Vyšetření sexuálně zneužitých dětí (Jana Spilková), 6. Sexuální zneužívání dítěte v rodině (Petr Pöthe), 7. Homosexualita a pohlavní zneužití (Ivo Procházka), 8. Komerční sexuální zneužívání dětí (Jiří Dunovský), 9. Pornografie a komerční zneužívání dětí (Radim Uzel), 10. Péče o sexuálně zneužívané děti (Jiří Dunovský), 11. Terapie dospělých obětí sexuálního zneužívání v dětství (Hanka Fífková), 12. Forenzní posuzování pachatelů pohlavního zneužívání (Jaroslav Zvěřina), 13. Za poznáním sexuálních variací dostupných k pohlavnímu zneužívání dětí (Aleš Kolářský, Slavoj Brichcín), 14. K obrazu, pod-

statě a významu hebefilie (Aleš Kolářský, Slavoj Brichcín), 15. Terapie pedofilních osob (Slavoj Brichcín), 16. Ambulantní léčba klientů s problémem z okruhu pedofilního chování (Ondřej Trojan). Publikace končí seznamem použité a doporučené literatury a věcným rejstříkem.

Z uvedeného obsahu sborníku je zřejmé, že pokrývá celou oblast dané problematiky, čili její stránku psychologickou, sociální, lékařskou, pedagogickou, etickou a právní. Příspěvky jsou napsány způsobem přístupným i laikům v daných oblastech, což jistě povede k dalšímu vydání této užitečné publikace, neboť se jedná současně o sféru nanejvýš emočně přitažlivou. O potřebě třetího aktualizovaného vydání nepochybuji i proto, že sexuální zneužívání dětí je realitou (vznikají a rozšiřují se jeho nové formy), stejně tak je nutná účinná prevence a léčba těch pachatelů, kteří se v některých případech zároveň stávají i pacienti. Otázka represe nepřísluší do kompetence zdravotníků.

Podle mého názoru je vhodné, aby editor do dalšího vydání zařadil i část věnovanou rómškému etniku, které má v oblasti sexuálního života a vztahů k dětem specifika, daná kulturními rozdíly.

Publikace je určena především lékařům a klinickým psychologům, ovšem poučení v ní naleznou všichni lidé zaměřující se o tuto problematiku i z osobních důvodů.

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

PŮVODNÍ PRÁCE

Cyklosporín A verus cyklofosfamid v liečbe detí s nefrotickým syndrómom

¹Podracká L., ²Böör A., ¹Šašinka M.

¹Klinika detí a dorastu LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika

²Ústav patologickej anatómie LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika

ABSTRAKT

Východisko. Idiopatický nefrotický syndróm patrí k najčastejším chorobám glomerulov v detskom veku. Hoci sa u väčšiny detí dosiahne remisia nefrotického syndrómu podávaním kortikoidov, je u časti chorých nutná liečba cytotoxickými imunosupresívami (cyklosporínom A a cyklofosfamidom). Ktoré z imunosupresív efektívnejšie navodí dlhodobú remisiu nie je jednoznačné.

Metody výsledky. Autori retrospektívne spracovali údaje o liečbe 63 detí ($x = 6,19 \pm 4,3$ roky) s nefrotickým syndrómom; 14 detí malo steroidosenzitivný, 33 steroidodependentný a 16 detí steroidorezistentný nefrotický syndróm, 15 detí bolo na monoterapii kortikoidmi, 27 detí užívalo prednizón a cyklofosfamid, 38 prednizón a cyklosporín A, 17 detí sa liečilo cyklosporínom A a cyklofosfamidom. Osemdesiat štyri percent detí so steroidodependentným nefrotickým syndrómom relabovalo počas 24 mesiacov po vysadení cyklosporínu A. Osem (61,5 %) z 13 detí so steroidorezistentným nefrotickým syndrómom liečených cyklosporínom A nedosiahlo remisiu, 5 pacientov dospelo do remisie v priebehu 10 týždňov, avšak u 4 z nich relaboval nefrotický syndróm počas liečby cyklosporínom A. Devätnásť (70,4 %) z 27 detí liečených cyklofosfamidom bolo v remisii, u 8 (42,1 %) trvala remisia aj po 2 rokoch od skončenia liečby.

Záver. Deti liečené cyklofosfamidom mali signifikantne dlhšie obdobie remisie nefrotického syndrómu po ukončení liečby v porovnaní so skupinou liečenou cyklosporínom A. Cyklofosfamid je efektívnejší pri navodení remisie nefrotického syndrómu ako cyklosporín A.

Kľúčové slová: deti, nefrotický syndróm, steroidorezistentný nefrotický syndróm, liečba kortikoidmi, cyklosporín A, cyklofosfamid.

ABSTRACT

Podracká L., Böör A., Šašinka M.: Cyclosporin A versus Cyclophosphamide in the Treatment of Nephrotic Syndrome in Children

Background. The majority of cases of nephrotic syndrome in children is corticosteroid sensitive, however in some individuals aggressive cytotoxic therapy is necessary. Cyclosporin A and cyclophosphamide are widely used; however their relative effectiveness in maintaining remission of childhood nephrotic syndrome remains controversial.

Methods and Results. Effectiveness of long-term cytotoxic therapy (mean follow-up 7.4 years) in 63 children (mean age 6.19 ± 4.30 years) with nephrotic syndrome was retrospectively analyzed; 14 patients suffered from corticosteroid sensitive, 33 from corticosteroid dependent and 16 from corticosteroid resistant nephrotic syndrome. Corticosteroid therapy alone was used in 15 patients (23.8%), cyclophosphamide was added in 27 (42.9%) and cyclosporin A in 38 cases (60.3%), while 17 patients (27%) were on both immunosuppressive agents. 84% children relapsed within 24 months after cessation of cyclosporin A. In 8 corticosteroid resistant nephrotic syndrome patients (61.5 %) from 13 children treated with cyclosporin A no remission occurred, in 5 children (38.5 %) was remission obtained within 10 weeks, however in 4 of them relapsed disease during cyclosporin A therapy. 19 (70.4%) of 27 patients on cyclophosphamide therapy were in remission, in 8 of them (42.1%) even 2 years after cyclophosphamide therapy.

Conclusions. Cyclophosphamide therapy of childhood nephrotic syndrome is more effective in maintaining long-term remission than cyclosporin A treatment.

Key words: childhood idiopathic nephrotic syndrome, corticosteroid resistant nephrotic syndrome, cyclosporin A, cyclophosphamide. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 38–43.

Idiopatický nefrotický syndróm (NS) patrí k najčastejším chorobám glomerulov v detskom veku. Pri histologickom vyšetrení sa u viac ako 90 % chorých nájdu iba malé abnormity glomerulov, ktoré majú dobrú prognózu. Základným pilierom liečby nefrotického syndrómu (NS) sú kortikosteroidy, ktoré navodia klinickú a laboratórnu remisiu u viac ako 90 % pacientov. Jedna tretina chorých má však v ďalšom priebehu časté relapsy a vyžaduje si dlhodobé a opakované podávanie kortikoidov. Podľa odpovedi na iniciálnu liečbu kortikoidmi sa nefrotický syndróm delí na steroidosenzitivný (SSNS), steroidodependentný (SDNS) a steroidorezistentný NS (SRNS).

Z klinického hľadiska predstavujú najväčšiu terapeutickú dilemu pacienti závislí na kortikoidoch a malá skupina chorých rezistentných na prednizón. Hlavné obavy sa týkajú rizika vedľajších účinkov kortikoidov na rastúci organizmus, a to osobitne ich nepriaznivého vplyvu na kostný metabolizmus a telesný rast. Liečebnú alternatívu u týchto chorých detí predstavujú **imunosupresíva**, z ktorých sa najviac osvedčil cyklofosfamid a cyklosporín A (1).

Cyklofosfamid (CF) je efektívny u časti pacientov, ale pre svoje potenciálne nežiaduce účinky, najmä gonádovú toxicitu, je jeho použitie u chorých v období puberty limitované (2). Nádeje a veľké očakávania sa vkladali do *cyklosporínu A* (CsA), ktorý sa zaviedol do terapie NS na začiatku 90. rokov minulého storočia (3). Klinické výsledky (2, 4, 5) vychádzajúce z placebo kontrolovaných štúdií (6) zistili, že pacienti so SDNS a SRNS mali priaznivú odpoveď na CsA.

Remisia však trvala len krátko a na jej prolongovanie bola nevyhnutná udržiavacia liečba. Navyše, u väčšiny pacientov sa vyvinula závislosť na cyklosporíne (7, 8), čo viedlo k opodstatneným obavám z rizika cyklosporínovej nefrotoxicity (9, 10). Preto otázka, ako dlho podávať CsA ostáva ešte dodnes nevyriešená.

SÚBOR PACIENTOV A POUŽITÉ METÓDY

V retrospektívnej klinickej štúdií sme zhodnotili a porovnali úspešnosť cyklofosfamidu a cyklosporínu z pohľadu **trvania remisie nefrotického syndrómu** a súčasne sme vypočítali krivku **prežívania** našich detských pacientov.

Retrospektívne sme spracovali údaje od 63 detí s NS liečených na Klinike detí a dorastu LF UPJŠ v Košiciach a v nefrologickej ambulancii v rokoch 1987 až 2006. Do štúdie sme zaradili 63 detí od 0 do 19 rokov s klinickými a laboratórnymi známami nefrotického syndrómu.

Sledovali sme: 1. prítomnosť remisie počas liečby, resp. počet relapsov v priebehu imunosupresívnej liečby,

2. dĺžku pretrvávania remisie po ukončení imunosupresie,

3. zjavenie sa relapsu po prerušení liečby a

4. v oboch skupinách sme porovnali interval do nástupu relapsu po skončení liečby.

Nefrotický syndróm sme definovali podľa kritérií International Study of Kidney Diseases in Children (ISKDC) (11) t.j. prítomnosť proteinúrie nefrotického typu, hypoalbuminémia (sérový albumín < 25g/l) a edémy. Za remisiu sme považovali pokles proteinúrie pod 100 mg/m²/deň.

Steroidodependentný nefrotický syndróm sme definovali ako relaps ochorenia pri znižovaní dávky kortikoidov. Ako **steroidorezistentný nefrotický syndróm** sme hodnotili stav, keď

pacient nedosiahol parciálnu remisiu ani do konca 8. týždňa kortikoterapie (12).

Protokol liečby

Všetci pacienti boli v úvode liečení **podľa ISKDC schémy** prednizón 2 mg/kg/deň po dobu 4 týždňov s následným znížením dávky na 1 mg ob deň po dobu ďalších 4 týždňov. U chorých so SDNS alebo SRNS sme po vykonaní renálnej biopsie indikovali cyklosporín A alebo cyklofosfamid. **Iniciálna dávka CsA** bola 6 mg/kg/deň rozdelená do dvoch dávok denne, ktorú sme podávali spolu s kortikosteroidmi až do dosiahnutia kompletnej remisie. Dávku CsA sme upravovali tak, aby sme dosiahli terapeutické koncentrácie lieku v krvi v rozpätí 100–200 ng/ml. Cyklofosfamid sa aplikoval v dávke 2 mg/kg po dobu 8–12 týždňov spolu s kortikoidmi.

Štatistická analýza

Získané údaje sme štatisticky spracovali Mann-Whitneyho, Fisherovým exaktným a Studentovým t testom. Odhad dĺžky remisie po liečbe sme vyhodnotili Kaplan-Meierovou analýzou a štatisticky spracovali log-rank testom. Na štatistickú analýzu získaných údajov sme použili software Arcus Quickstat Biomedical. Za signifikantnú hodnotu sme považovali $p < 0,05$. Jednotlivé výsledky uvádzame ako aritmetický priemer \pm smerodajné odchýlky.

VÝSLEDKY

Do súboru sme zaradili 63 detí s nefrotickým syndrómom, 36 chlapcov (57,1 %) a 27 dievčat (42,9 %). Priemerný vek pacientov v čase prvej manifestácie nefrotického syndrómu bol $6,19 \pm 4,30$ rokov. Priemerná doba sledovania bola 7,4 rokov (rozpätie od 0,5 do 16 rokov).

Tab. 1. Hodnoty celkového cholesterolu, sérového kreatinínu a kvantitatívnej proteinúrie pred nasadením imunosupresív

Liečba	celkový cholesterol (mmol/l) M \pm SD (min. – max.)	kreatinín (μ mol/l) M \pm SD (min. – max.)	kvantitatívna proteinúria (g/l) M \pm SD (min. – max.)
cyklosporín A	9,3 \pm 3,1 (4,5–15,8)	50,5 \pm 16,1 (21–96,8)	5,6 \pm 5,1 (1,3–30,0)
cyklofosfamid	10,4 \pm 4,0 (4,7–21)	57,8 \pm 30,0 (34–174)	5,1 \pm 3,6 (1,3–15)

Údaje sú uvádzané vo forme priemer (M) \pm SD.

V tabuľke 1 uvádzame hodnoty celkového cholesterolu, sérového kreatinínu a kvantitatívnej proteinúrie pred nasadením CsA a CF.

Sedem detí (11,1 %) malo na začiatku ochorenia hypertenziu a 24 detí (38,1 %) hematuriu. Z celkového súboru 63 detí iba 15 chorých bolo na monoterapii kortikoidmi (23,8 %), 27 detí dostávalo kombináciu kortikoidov s cyklofosfamidom (42,9 %) a 38 chorých užívalo kortikoidy a cyklosporín A (60,3 %). U 17 detí sa v liečbe použili obidve imunosupresíva, t.j. CsA aj CF (27 %). U 10 z nich sa podával najprv CsA a potom CF, u 7 detí sa indikoval najprv CF a následne CsA.

Podľa iniciálnej odpovede na kortikoidy malo 14 pacien-

tov steroidosenzitívny nefrotický syndróm (22,2 %), 33 steroidodependentný NS (52,4 %) a 16 detí steroidorezistentný NS (25,4 %).

U 54 detí sme vykonali obličkovú biopsiu. Najčastejší histologický obraz tvorili malé abnormity glomerulov, ktoré sa zistili u 42 detí (78 %), u 6 detí sa zistila fokálne segmentálna glomeruloskleróza (FSGS) (11 %) a u 6 fokálne zmeny (11 %). U 9 pacientov nebola vykonaná biopsia obličky (14,3 %).

Výsledky liečby cyklosporínom A

Cyklosporín A sa liečilo 38 detí (tab. 2). Dĺžka podávania CsA bola 12 až 32 mesiacov, v priemere 20 mesiacov. CsA sme indikovali u 25 detí so SDNS a u 13 detí so SRNS.

liečby (28,6 %), 10 chorých zrelabovalo do dvoch rokov od skončenia liečby CF (71,4 %).

Skupina SRNS. Z 11 pacientov so SRNS 7 pacientov nedosiahlo remisiu počas liečby CF (63,6 %), u 4 pacientov indukoval remisiu NS (36,4 %), ktorá trvala u troch chorých ešte dva roky po ukončení liečby CF. Jeden pacient zrelaboval o tri mesiace po vysadení CF. Pacient so SSNS mal trvalú remisiu v priebehu dvoch rokov po ukončení liečby CF.

Spolu sme liečili CF 27 pacientov s NS. Z tohto počtu ôsmi pacienti nedosiahli remisiu počas liečby (29,6 %) a 19 reagovalo na liečbu CF remisiou NS (70,4 %). Z týchto 19 pacientov ôsmi zotrvali v remisii v priebehu dvoch rokov od vynechania CF (42,1 %) a 11 pacientov dostalo relaps do

Tab. 2. Liečba nefrotického syndrómu u detí cyklosporínom A

Skupina pacientov	pohlavie N (muži:ženy)	vek v čase diagnózy (roky) min. – max. (M)	dĺžka terapie cyklosporínom A (mesiace) min. – max. (M ± SD)	čas do nástupu remisie (týždne) min. – max. (M)
steroidodependentný nefrotický syndróm	25 (12:13)	1,1–13 (4,6)	12–32 (19,7 ± 3,8)	2–8 (3,5)
steroidorezistentný nefrotický syndróm	13 (8:5)	2–17 (8,3)	10–22 (14,7 ± 3,6)	4–20 (10)

Údaje sú uvádzané vo forme priemer (M) ± SD.

V skupine detí so *steroidodependentným NS* nastúpila remisia priemerne medzi 3. a 4. týždňom (min. 2, max. 8 týždňov) od začiatku liečby. U 10 z 25 detí liečených CsA nastal relaps NS už počas podávania lieku (40 %). Do dvoch rokov od ukončenia terapie CsA až u 84,2 % pacientov so SDNS sa zopakoval relaps ochorenia.

Z 13 detí so *steroidorezistentným NS*, ktorí užívali CsA nedosiahlo remisiu počas liečby až 8 pacientov (61,5 %). U 5 detí (38,5 %) nastúpila remisia NS v priemere do 10 týždňov (min. 4, max. 20 týždňov) od začiatku liečby, ale neskôr z nich štyri choré deti zrelabovali už počas podávania CsA. Iba jedno z 5 detí so SRNS zotrvalo v remisii dva roky od vynechania CsA.

Pri sumarizovaní výsledkov všetkých 38 detí liečených CsA vyplynulo, že 8 pacientov nedosiahlo remisiu (21,1 %). U 30 detí nastala remisia počas liečby (78,9 %), avšak 14 z nich (46,7 %) zrelabovalo ešte v priebehu ďalších mesiacoch podávania lieku. Vypočítaná frekvencia relapsov počas liečby CsA bola 0,1/rok/pacient. Zo skupiny 30 pacientov ukončilo terapiu 24 detí, z nich 2 roky zotrvali v remisii 4 pacienti (16,7 %) a 20 detí zrelabovalo v priemere 3,9 mesiaca po ukončení liečby CsA (83,3 %).

Výsledky liečby cyklofosfamidom

Cyklofosfamid sme použili u 27 zo 63 detí. Pätnásť chorých malo SDNS, 11 detí sa liečilo so SRNS a jedno dieťa malo SSNS (tab. 3).

Skupina SDNS. Z 15 pacientov so SDNS iba jeden pacient nedosiahol remisiu počas liečby CF (7,7 %). Priemerná dĺžka terapie bola 9 týždňov (8–12 týždňov). U štyroch zo 14 pacientov trvala remisia dva roky po skončení

Tab. 3. Liečba nefrotického syndrómu u detí cyklofosfamidom

Skupina pacientov	pohlavie N (muži:ženy)	vek v čase diagnózy (roky) min. – max. (M)	dĺžka terapie cyklofosfamidom (mesiace) min. – max. (M ± SD)
steroidodependentný nefrotický syndróm	15 (7:8)	1,1–14 (5,1)	2–3 (2,3 ± 0,4)
steroidorezistentný nefrotický syndróm	11 (4:7)	2–16,5 (10,5)	1–4 (2,7 ± 0,8)
steroidosenzitívny nefrotický syndróm	1 žena	5	3

Údaje sú uvádzané vo forme priemer (M) ± SD.

dvoch rokov od skončenia liečby (57,9 %) a to v priemere o 4,9 mesiacov od vysadenia CF.

Porovnanie liečebného efektu cyklofosfamidu a cyklosporínu A

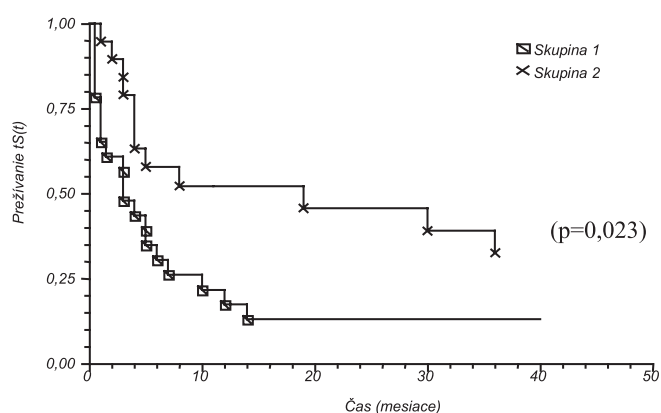
Efekt obidvoch imunosupresív sme porovnávali dva roky od ukončenia terapie pomocou Kaplan-Meierovej analýzy. Zistili sme, že cyklofosfamid indukoval štatisticky významne dlhšiu remisiu ako cyklosporín A ($p = 0,023$; log-rank test) (tab. 4, obr. 1).

Dvojročnú remisiu NS po liečbe CF dosiahol 7 z 19 pacientov (36,8%) resp. po CsA štyria z 24 pacientov (16,7 %).

Tab. 4. Porovnanie liečby cyklosporínom A a cyklofosfamidom

Druh liečby	remisia počas liečby	relaps po ukončení liečby	čas do relapsu po ukončení liečby (mesiace) M ± SD	dĺžka liečby (mesiace) min. – max. M ± SD
cyklosporín A	30 z 38 pacientov 78,9 %	20 z 24 pacientov 83,3 %	3,9 ± 4,1	(10–32) 17,9 ± 4,4
cyklofosfamid	19 z 27 pacientov 70,4 %	11 z 19 pacientov 57,9 %	4,9 ± 5,1	(1–4) 2,5 ± 0,6

Údaje sú uvádzané vo forme priemer (M) ± SD, Kaplan-Meierova analýza (p = 0,023; log-rank test), (p = 0,17, Fisher exact test).



Graf 1. Kaplan-Meierova analýza dĺžky remisie po liečbe cyklosporínom (skupina 1) a cyklofosfamidom (skupina 2). Na x-ovej osi je čas v mesiacoch (p = 0,023)

Tento rozdiel však nebol na hladine štatistickej významnosti (p = 0,17, Fisher exact test).

DISKUSIA

Klinické pozorovania ukazujú, že odpoveď na steroidy má väčšiu prediktívnu hodnotu pre priebeh a prognózu nefrotického syndrómu ako histologický obraz. Terapeutickú dilemu predstavujú chorí s častými relapsami a dependentní na kortikoidy, keďže optimálna liečba týchto stavov nie je známa. Vo všeobecnosti sa u nich odporúča dlhodobo podávať prednizón v nízkych dávkach ob deň a pri nedostatočnej odpovedi nasadiť cyklofosfamid alebo chlorambucil. Avšak ani tieto imunosupresíva nedokážu u tretiny chorých navodiť dlhotrvajúcu remisiu a pacienti v ďalšom priebehu opätovne relabujú. Z výsledkov 38 retro/aj prospektívnych štúdií zahrňujúcich až 1573 detí vyplynulo, že rok po ukončení liečby cyklofosfamidom pretrváva remisia u 67–93 % chorých a po 5. rokoch iba u 36–66 % detí (13). Očakávalo sa, že cyklosporín A bude efektívnejšie znižovať frekvenciu relapsov ochorenia a pacienti už nebudú vystavení riziku dlhodobého vplyvu steroidov na rastúci organizmus.

S nadobúdajúcimi klinickými skúsenosťami sa v priebehu nasledujúcich rokov ukázalo, že cyklosporín indukuje remisiu až u 85 % chorých ale značné sklamanie prinieslo zistenie, že u veľkej časti pacientov ostáva problémom krátkotrvajúca remisia a opätovný relaps ochorenia po prerušení

liečby (14, 15). V randomizovanej kontrolnej štúdií porovnávajúcej efekt chlorambucilu a CsA sa zistilo, že iba 20 % pacientov liečených CsA bolo v remisii 16 mesiacov po vynechaní liečby, kým v chlorambucilovom ramene malo šesť z 20 detí dlhotrvajúcu remisiu 27 až 49 mesiacov (16). Aj v našej retrospektívnej štúdií zahrňujúcej 63 detí s NS sme dosiahli signifikantne dlhšiu remisiu po CF ako po CsA (Kaplan-Meierova analýza, p = 0,023; log-rank test). Nenašli sme signifikantné rozdiely v indukcii remisie u detí liečených CsA (78,9 %) a CF (70,4 %; p = 0,38), ale dva roky po ukončení imunosupresie bolo v remisii štatisticky viac pacientov zo skupiny liečenej CF ako po CsA. Remisia po CsA nastúpila v priemere medzi 3. a 4. týždňom (min. 2, max. 8 týždňov) od začatia terapie, ale u desať z 25 detí sa zjavil nový relaps už v priebehu podávania lieku (46,7 %), čo predstavuje frekvenciu relapsov 0,1/rok/pacient. Ešte častejší výskyt relapsov 0,4/rok/pacient pozorovali japonskí autori v súbore 17 detí (7). Pri sledovaní dlhodobého efektu CsA u našich chorých sme zistili, že do dvoch rokov po vynechaní cyklosporínu sa až u 84,2 % pacientov zopakoval relaps ochorenia, čo je porovnateľné s výsledkami Satoshiho et al. (17), ktorí pozorovali relaps u 21 z 24 pacientov so SDNS (87,5 %).

Vychádzajúc z analýzy našich dlhoročných výsledkov považujeme za najdôležitejšie zistenie fakt, že relapsy sa vyskytovali signifikantne častejšie u chorých liečených CsA ako CF (84,2 % vs. 57,9 %, p < 0,05). S týmto pozorovaním korešpondovala aj dĺžka intervalu do vzniku prvého relapsu, ktorá bola kratšia po CsA (3,9 mesiacov) ako po CF (4,9 mesiacov). Inými slovami, **remisia po cyklofosfamide pretrvávala dlhšie** ako po cyklosporíne A. Naše výsledky sú v súlade so závermi početných klinických štúdií a evidence-based-medicine (EBM) odporúčaní, podľa ktorých sú liekom prvej voľby pri často relabujúcom alebo steroidodependentnom NS alkylujúce látky, lebo účinnejšie indukujú dlhotrvajúcu remisiu ochorenia ako CsA (27). CsA je druhým krokom liečby a treba ho indikovať až potom, ak nastúpi relaps po cytotoxických imunosupresívach (18, 26).

Detský nefrológ čelí ťažkému a zložitému terapeutickému rozhodnutiu pri liečbe detí so steroidorezistentným nefrotickým syndrómom. Kortikosteroidy majú závažné vedľajšie účinky a nie sú efektívne, no na druhej strane chýbajú údaje, ktoré by jasne dokazovali benefit alkylujúcich liekov (28). Parciálnu či kompletnú remisiu po CF dosiahne iba 20 % chorých, čo je takmer rovnaké percento ako efekt samotného prednizónu (19, 20). Údaje o agresívnejšej liečbe sú iba anekdotálne a vychádzajú zo skúsenosti získaných na malom počte detí (21, 25).

V našom súbore sme cyklofosfamidom liečili 5 pacientov s FSGS a 6 pacientov so SRNS. Sedem z 11 pacientov nedosiahlo remisiu počas liečby (63,6 %), 4 dospeli do remisie, z nich u 3 pretrvávala remisia aj dva roky po ukončení liečby. Podobne aj v ISKDC štúdií sa ukázalo, že CF v kombinovanej liečbe s prednizónom nepriniesol u chorých s FSGS a SRNS očakávaný efekt (11).

Najčastejšie používanú alternatívu u detí so SRNS predstavuje cyklosporín A, hoci jeho úspešnosť ostáva stále kontroverzná. Osem nekontrolovaných štúdií zahŕňajúcich 60 detí so SRNS uvádza kompletnú remisiu u 12 detí (20 %) (22). Výskyt remisií bol signifikantne vyšší, keď sa CsA kombinoval so steroidmi. Lieberman a Tejani (23) vykonali u 24 detí s FSGS dvojito-slepú, placebo kontrolovanú štúdiu, v ktorej podávali CsA. Kompletnú remisiu dosiahla tretina detí. Naše výsledky sú s týmito prácami porovnateľné, kompletnú remisiu sme pozorovali u 5 z 13 pacientov so SRNS liečených CsA (38,5 %), u 5 detí (38,5 %) nastúpila remisia NS v priemere do 10. týždňov (min. 4, max. 20 týždňov) od začiatku liečby, ale neskôr z nich 4 chorí zrelabovali už počas podávania CsA. Iba jedno z 5 detí so SRNS zotrvalo v remisii dva roky od vynechania CsA. Remisiu počas terapie nedosiahlo až 8 pacientov (61,5 %).

Z údajov porovnávacích klinických štúdií vyplynulo, že vznik chronickej renálnej insuficiencie u detí so SRNS je nižší po cyklosporíne ako po cyklofosfamide (24 % resp. 78 %). Podľa EBM sa preto u všetkých detí so steroidorezistentným NS na podklade minimálnych zmien alebo FSGS s normálnou glomerulovou filtráciou odporúča nasadiť CsA a prednizón (24). Cyklofosfamid je indikovaný v prípadoch, keď je prítomná renálna insuficiencia alebo u chorých nereagujúcich na CsA.

ZÁVER

Na základe výsledkov našej retrospektívnej klinickej štúdie môžeme zhrnúť, že cyklofosfamid pri SDNS navodí dlhšiu remisiu ako cyklosporín A.

Efekt imunopresív pri SRNS je značne limitovaný. Cyklofosfamid je účinný len u malej časti chorých, prechodné zlepšenie a parciálnu remisiu možno dosiahnuť cyklosporínom A. Rozhodnutie o dlhodobej liečbe detských pacientov z častí komplikuje progresívny priebeh NS s postupnou deterioráciou renálnych funkcií. Preto sa odporúča, aby tieto deti boli dispenzarizované v terciálnych nefrologických centrách, ktoré majú dostatočné klinické skúsenosti s imunopresívnou terapiou a dlhoročným pozorovaním farmakorezistentných pacientov.

Skratky

CF	– cyklofosfamid
CsA	– cyklosporín A
EBM	– evidence – based – medicine
FSGS	– fokálne segmentálna glomeruloskleróza
INS	– idiopatický nefrotický syndróm
ISKDC	– International Study of Kidney Diseases in Children
MCD	– minimal change disease
NS	– nefrotický syndróm
SDNS	– steroidodopendný nefrotický syndróm
SRNS	– steroidorezistentný nefrotický syndróm
SSNS	– steroidosenzitivný nefrotický syndróm

LITERATÚRA

1. **Eddy, A. A., Symons, J. M.:** Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*, 2003, 362, s. 629–639.
2. **Collaborative Study Group of Sandimmune in nephrotic syndrome:** Safety and tolerability of cyclosporin A (Sandimmune) in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin. Nephrol.*, 1991, 35, s. 48–60.
3. **Hladík, M.:** Léčba nefrotického syndromu cyklosporínom A u dětí. In: Buchanec, J. et al.: Vybrané kapitoly z pediatrie V., JLF UK Martin, 1998, s. 50–52.
4. **Tejani, A., Butt, K., Trachtman, H. et al.:** Cyclosporin-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *J. Pediatr.*, 1987, 111, s. 1056–1062.
5. **Ponticelli, C., Edefonti, A., Rizzoni, G. et al.:** Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: A multicentre randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1993, 8, s. 1326–1332.
6. **Tohjo, S., Narita, M., Koyama, T.:** Clinical evaluation of cyclosporin in the treatment of nephrotic syndrome: Multicenter double blind study. *Jin To Tohseki*, 1994, 37, s. 565–608.
7. **Kitano, Y., Yoshikawa, N., Tanaka, R. et al.:** Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 1990, 4, s. 474–477.
8. **Meyrier, A.:** Use of cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in adults. *Contrib. Nephrol.*, 1995, 114, s. 28–48.
9. **Feutren, G., Mihatsch, M.:** Risk factors for cyclosporine-induced nephrotoxicity in patients with autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, s. 1654–1660.
10. **Myers, B. D.:** Cyclosporin nephrotoxicity. *Kidney Int.*, 1986, 30, s. 964–974.
11. **International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC):** Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int.*, 1981, 20, s. 765–771.
12. **Ronald, J. H., Ronald, J. P., Dawn, M. et al.:** Evaluation and Management of Proteinuria and Nephrotic Syndrome in Children: Recommendations From a Pediatric Nephrology Panel Established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination (PARADE). *Pediatrics*, 2000, 105, s. 1242–1251.
13. **Cameron, J. S., Chantler, C., Ogg, C. S. et al.:** Long-term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *Br. Med. J.*, 1974, 4, s. 7–11.
14. **Niaudet, P., Broyer, M., Habib, R.:** Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin. Nephrol.*, 1991, 35, s. 31–36.
15. **Tanaka, R., Yoshikawa, N., Kitano, Y. et al.:** Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 1993, 7, s. 249–252.
16. **Niaudet, P.:** Comparison of cyclosporine and chlorambucil in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome: A multicenter randomized controlled trial. *The French Society of Pediatric Nephrology. Pediatr. Nephrol.*, 1992, 6, s. 1–3.
17. **Satoshi, H., Tsukasa, T., Mitsuru, O. et al.:** Follow-Up Study of Children With Nephrotic Syndrome Treated With a Long-Term Moderate Dose of Cyclosporine. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 31, s. 932–939.
18. **Filler, G.:** Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003, 18, 6, s. 75–78.

19. **Tarshih, P., Tobin, J. N., Bernstein, J. et al.:** Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr. Nephrol.*, 1996, 10, s. 590–593.
20. **Geary, D. F., Farine, M., Thorner, P. et al.:** Response to cyclophosphamide in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. Nephrol.*, 1984, 22, s. 109.
21. **Hladík, M.:** Nefrotický syndrom u dětí. In: Buchanec, J. et al.: Vybrané kapitoly z pediatrie V., JLF UK Martin, 1999, s. 68–70.
22. **Niaudet, P., Habib, R.:** Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1994, 5, s. 1049–1056.
23. **Lieberman, K. V., Tejani, A.:** A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1996, 7, s. 56–63.
24. **Durkan, A. M., Hodson, E. M., Willis, N. S. et al.:** Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int.*, 2001, 59, s. 1919–1927.
25. **Pena, A., Bravo, J., Melgosa, M. et al.:** Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr. Nephrol.*, 2007, 22, s. 1875–1880.
26. **El-Husseini, A., El-Basuony, F., Mahmoud, I. et al.:** Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2005, 20, s. 2433–2438.
27. **Kyrieleis, H. A., Levchenko, E. N., Wetzels, J. F.:** Long-term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.*, 2007, 49, s. 592–597.
28. **Reusz, G., Szabo, A., Telete, A.:** Nephrotic syndrome in childhood. *Orv Hetil*, 2006, 147, s. 2251–2260.

KNIHY

Rudolf, G., Henningsen, P.: **PSYCHOTHERAPEUTISCHE MEDIZIN UND PSYCHOSOMATIK**

Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 2007, s. 441, euro 39,95. ISBN 978-3-13-125176-3.

Recenzovaná kniha vychází v šestém, aktualizovaném a přepracovaném vydání, přičemž první vydání je datováno rokem 1993. Jedná se o učebnici psychosomatické medicíny s přihlédnutím k oboru psychoterapeutická medicína, kde je zdůrazněn vztah mezi lékařem a pacientem, stejně jako psychologické i psychosociální vlivy při vzniku a udržování určité poruchy zdraví. Důležitou součástí terapie je v tomto pojetí léčba psychologickými prostředky, jež se někdy stává léčbou hlavní, byť v kombinaci s obvyklými lékařskými opatřeními a postupy. Jinými slovy: Jde o postoj a dovednosti lékaře, využívající při péči o nemocné (a jejich nejbližší) psychologické poznatky a metody. K tomu byl v Německu již před více roky zřízen samostatný obor psychoterapeutická medicína, jenž je zajišťován postgraduálním vzděláváním a kvalifikačními požadavky srovnatelnými s ostatními lékařskými obory. Publikace je pak pro německé lékaře učebnicí postgraduálního vzdělávání v oboru psychoterapeutická medicína.

Vydavatelé knihy jsou zkušení lékaři: Prof. Peter Henningsen je neurolog, psychiatr a psychoterapeut pracující jako ředitel Kliniky psychosomatické medicíny a psychoterapie na Technické univerzitě v Mnichově. Prof. Gerd Rudolf je emerit-

ním ředitelem Psychosomatické univerzitní kliniky v Heidelbergu, pracuje jako psychoanalytik, psychoterapeut a psychiatr. K autorské spolupráci si vybrali čtrnáct německých kolegů a kolegů převážně z klinických univerzitních pracovišť, zabývajících se psychosomatickou medicínou a léčbou psychologickými prostředky.

Publikace je rozčleněna do následujících šesti kapitol a podkapitol:

Pojetí osobnosti a choroby (Psychosomatické perspektivy, Tělesnost a onemocnění, Psychofyziologické základy, Vývojové a psychosociální základy, Struktura osobnosti, Motivace – základní potřeby člověka, Emoce, Nevědomí).

Pojem choroby (Dispozice k onemocnění a utváření symptomu, Základní konflikt týkající se lidské blízkosti, Depresivní základní konflikt a jeho zpracování, Obrazy onemocnění jako následek základního depresivního konfliktu, Základní konflikt týkající se autonomie, Obrazy onemocnění jako následek základního konfliktu autonomie, Nutková neuróza, Základní konflikt týkající se identity, Poruchy příjmu potravy: Anorexia nervosa, Posttraumatická stresová porucha, Poruchy osobnosti, Psychické – somatické: výkladové modely somatoformních poruch, Somatoformní poruchy: pacienti s přetrvávajícími tělesnými obtížemi, jež nejsou dostatečně vysvětlitelné organicky).

Psychosomatika v různých oblastech medicíny (Psychosomatická kardiologie, Psychosomatická gynekologie, Psychosomatická onkologie, Psychosomatické bolesti, Psychosomatická neurologie, Funkční sexuální poruchy).

Diagnostika (Diagnostický rozhovor

z pohledu pacienta, Diagnostický rozhovor z pohledu terapeuta, Schéma diagnostického rozhovoru).

Psychoterapie (Obecná psychoterapie, Hlubinně psychologicky fundovaná psychoterapie, Psychoterapeutická krizová intervence, Strukturálně zaměřená psychoterapie, Psychoanalýza, Rodinná terapie a rodinná medicína, Stacionární psychoterapie, Psychoterapie mládeže a mladých dospělých, Psychoterapie starých lidí).

Institucionalizace a výzkum (Institucionalizace a další vzdělávání, Psychosomatické konziliární a liaison služby, Výzkum psychoterapie).

Recenzovaná učebnice psychoterapeutické medicíny a psychosomatiky se částečně obsahově překrývá s učebnicemi lékařské psychologie. Tomu se nedivíme, neboť lékařská psychologie se zabývá využitím psychologických poznatků lékařem – zejména v klinické praxi. Výhodou této knihy je její přehlednost, názornost a bezprostřední vztah právě ke klinické praxi. Důraz je položen na psychodynamickém přístupu akcentujícím intrapsychické děje (např. vnitřní konflikty) a mezosobní vztahy. Osobně si na práci cením zejména třetí kapitoly, v níž je pojednáno o psychosomatickém přístupu v různých lékařských oborech (kardiologie, gynekologie atd.).

Publikaci Psychoterapeutická medicína a psychosomatika lze rozhodně doporučit všem německy čtoucím lékařům v klinické praxi. Může přispět k obohacení jejich práce o psychologickou dimenzi a k lepšímu porozumění pacientům a jejich poruchám zdraví.

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

PŮVODNÍ PRÁCE

Psychomotorické tempo a rychlost vyhledávání v sémantické paměti

^{1,2,3}Kopeček M., ¹Štěpánková H.

¹Psychiatrické centrum Praha

²Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. LF UK a FNKV, Praha

³Center for Excellence for Research & Treatment Bipolar Disorder, Department of Psychiatry, University of North Carolina at Chapel Hill, NC, USA

ABSTRAKT

Východisko. Cílem studie bylo ověřit vztah mezi stárnutím, psychomotorickým tempem a rychlostí vyhledávání ze sémantické paměti za použití jednoduchých klinických testů.

Metody a výsledky. U 95 zdravých dobrovolníků průměrného věku $45,8 \pm 17$ let (min. 20, max. 80 let) byl měřen čas ve zkráceném testu sémantické slovní plynulosti (vyjmenovat 12 zvířat) a 2 testech psychomotorického tempa. S přibývajícím věkem došlo k významnému zpomalení ve všech použitých testech (ANOVA, $p < 0,001$).

Závěry. V průběhu fyziologického stárnutí dochází ke zpomalení psychomotorického tempa a vyhledávání v sémantické paměťové síti. Další studie ukážou, zda je možné použít tyto rychlé a jednoduché testy ke skríninku demence v klinické praxi.

Klíčová slova: psychomotorické tempo, sémantická slovní plynulost, zpracování informací, neuropsychologie, stárnutí.

ABSTRACT

Kopeček M., Štěpánková H.: Psychomotor Speed and Speed of Searching in Semantic Memory

Background. The aim of the study was to assess relations among psychomotor speed, speed of searching from semantic memory and aging using simple bedside tests.

Methods and Results. We included 95 healthy volunteers with mean age $45,8 \pm 17$ years (min. 20, max. 80 years) to this study. We measured time in the short version of semantic fluency test (recite 12 animals) and in 2 tests of psychomotor tempo. We detected significant slowing in all tests (ANOVA, $p < 0,001$) during aging.

Conclusions. Slowing of psychomotor speed and searching in semantic memory were detected during physiological aging. Further research is necessary to clarify, if these fast and easy tests will be useful in screening for dementia in clinical practice.

Key words: psychomotor speed, semantic fluency, information-processing, neuropsychology, aging.

Ko.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 44–48.

Měření tepové frekvence pohmatem či akce srdeční poslechem patří mezi základní součást fyzikálního vyšetření pacienta. Tato vyšetření nás informují o kvalitě a rychlosti srdeční aktivity. Jaké vyšetření se používá v klinické praxi k posouzení rychlosti myšlení? Lékař se na základě zkušenosti rozhodne, zda je tempo řeči přiměřené, zpomalené či zrychlené. Kdybychom stejného vyjádření použili do lékařského záznamu pro popis srdeční frekvence, byl by to pravděpodobně postup non lege artis.

Tempo řeči se posuzuje snadněji než rychlost myšlení a předpokládá se, že tyto dva jevy si částečně odpovídají. Mohli bychom tedy počítat počet slov vyřčených za minutu. To však při určité frekvenci může být již obtížné. Slova jsou různě dlouhá, a kdybychom chtěli hodnotit počet písmen, potřebovali bychom záznamové zařízení a celé měření by se stalo komplikovaným a nepraktickým. Spontánní psaní textu na čas by vyřešilo problém se záznamem nikoliv se standardizací. Čtení stejného textu by zajistilo standardizaci, ale

Miloslav Kopeček, M.D., Ph.D.
Center for Excellence for Research & Treatment Bipolar Disorder
Department of Psychiatry
University of North Carolina at Chapel Hill
Campus Box 7160
Chapel Hill, NC, USA
27599-7160
fax: 1 919 843 3950, e-mail: kopecek@pcp.lf3.cuni.cz

nebylo by výsledkem spontánní produkce. Také použití jakékoliv neobvyklé pomůcky snižuje pravděpodobnost použití testu v rutinní klinické praxi.

V elektroencefalografické laboratoři se mohou snímat senzorické či kognitivní evokované potenciály, které umožňují měřit s milisekundovou přesností reakci a rychlost mozku na nejrůznější podněty (1). Takové vyšetření se však nehodí pro ambulantní klinickou praxi.

V psychologii se pro měření psychomotorického tempa používá již více než 150 let měření reakčního času. Ale i tak jednoduchá zkouška, jako je měření reakčního času, se skládá z několika komponent. Podnět musí být zpracován v senzorickém systému, vyhodnocen v mozkových centrech, která jsou spojena s mozkovými oblastmi ovládající svaly a s určitým zpožděním je provedena motorická odpověď. Proto se mluví o psychomotorickém tempu, protože reakční čas obsahuje jak část psychosenzorickou, tak část motorickou. Izolaci části mentální od části motorické vyřešil již v 60. letech 19. století holandský fyziolog Franciscus Cornelis Donders, který k tomu použil tzv. metodu subtrakce. Odečetl čas nutný k odpovědi na světlo od odpovědi na červené světlo. Rozdíl obou časů 50 ms byl čas nutný k rozpoznání barvy světla (2).

V psychologii se používají některé neuropsychologické testy, které jsou odrazem psychomotorického tempa. Svým způsobem mezi ně patří všechny testy prováděné na čas. Tyto testy se často skládají ještě z dalších komponent, takže neodrážejí jen psychomotorické tempo. Například test slovní plynulosti (3, 4), kdy má osoba vyjmenovat co nejvíce slov během jedné minuty, která začínají na stejné písmeno (fonemická slovní plynulost) nebo patří do jedné kategorie (např. zvířata – tzv. sémantická slovní plynulost) jistě odráží psychomotorické tempo, avšak spojují v sobě i udržení pozornosti či vyhledávání z paměťové databáze, která může být různě rozsáhlá v závislosti na vzdělání a při poruchách paměti může být výsledek testu ovlivněn více pamětí než jen rychlostí.

Naše předchozí práce ověřovala, zda by se dalo použít jednoduchých neuropsychologických testů, které by vypovídaly o rychlosti řeči (psychomotorickém tempu). Během spontánního monologu bylo zaznamenáno u zdravých dobrovolníků 105,7 ± 38,7 slov za minutu a byla nalezena významná negativní korelace mezi počtem slov za minutu spontánní řeči a rychlostí počítání od 101 do 110 ($r = -0,69$; $p < 0,001$). S počtem slov během spontánní řeči koreloval také čas potřebný k co nejrychlejšímu vyjmenování měsíců v roce, ale korelace byla jen střední ($r = -0,50$; $p < 0,001$) (5). Předpokládáme, že rychlost počítání by tak mohla sloužit jako zástupná proměnná pro měření psychomotorického tempa. Tedy především psychomotorického zpomalení.

Naše studie však odhalila další zajímavé skutečnosti. Například ukázala na rozdílný čas nutný ke splnění úkolů přesto, že je použit stejný počet slov či přibližný počet hlásek. Vyjmenování 12 zvířat trvá 3× déle, vyjmenování 12 slov začínajících na písmeno K zabere dokonce 5–7× více času než vyjmenování 12 měsíců či počítání od 101 do 110 (5). Rozdílný čas nelze vysvětlit eventuální rozdílnou délkou slov u zvířat či slov na K. Rozdílný výkon je dán mírou neobvyklosti a zapojením mozkových oblastí (především frontálních laloků), které pomáhají vyhledávat informace ze sémantické sítě, a které souvisí s řešením nerutinizovaných

úloh. Tyto jednoduché testy ukazují, že poměrně výrazně zatěžují naši mysl a s rostoucí náročností testu roste čas nutný k jeho dokončení.

Budete-li se dnes rozhodovat o připojení k internetu, budou vás jistě zajímat parametry rychlosti připojení. Znáte však parametry připojení vaší mysli? Naše studie ukázala, že normální řeč plynula rychlostí 1,75 slov za sekundu (105 slov/min). Bylo ji však možné zrychlit při rutinních úlohách (vyjmenovat 12 měsíců) až na 3 slova za sekundu (180 slov/min). Při jmenování zvířat však rychlost klesla na 0,8 slov/s (48 slov/min) a při jmenování slov na K pak dokonce jen na 0,4 slova za sekundu (24 slov/min) (5).

Některé studie ukazují, že s fyziologickým stárnutím dochází ke zpomalení psychomotorického tempa, které souvisí se zhoršením paměťových a jiných kognitivních (poznávacích) funkcí (6, 7). Zkoumali jsme tedy, jak se mění výkon v testu počítání a jmenování zvířat s věkem. U 137 zdravých dobrovolníků průměrného věku 45,5 ± 18,9 let (min. 20, max. 80 let) byl použit zkrácený test sémantické slovní plynulosti (vyjmenovat 12 zvířat) a 2 testy psychomotorického tempa (vyjmenovat 12 měsíců a 12 čísel). Soubor jsme rozdělili na 3 podskupiny ve věkovém rozmezí (20–39 let, 40–59 let, 60–80 let). S přibývajícím věkem došlo ke zpomalení v testu počítání (ANOVA $p < 0,008$) a sémantické slovní plynulosti (ANOVA $p < 0,016$), ne však v testu měsíců (8).

Zpomalení v testu počítání bylo statisticky významné, ale rozdíl 1 s mezi nejmladší a nejstarší generací se zdá klinicky nevýznamný. Proto jsme se rozhodli uspořádat další studii, ve které jsme prodloužili test počítání a ponechali nezměněn test sémantické slovní plynulosti, a na jiném souboru jsme ověřovali skutečnost, že bude přítomno zpomalené vyhledávání v sémantické síti s postupným stárnutím.

SOUBOR PROBANDŮ A POUŽITÉ METODY

V této studii byly testovány dvě skupiny probandů. V první skupině bylo vyšetřeno 95 dobrovolníků (48 žen) průměrného věku – 45,8 ± 17,0 let (minimum 20 let, maximum 80 let) s průměrnou dobou vzdělání 15,0 ± 3,1 let. Soubor byl dále rozdělen na 3 věkové kategorie 20–39 let ($n = 37$, 19 žen), 40–59 let ($n = 34$, 17 žen) a nad 60 let ($n = 24$, 12 žen). Vstupním kritériem bylo podepsání informovaného souhlasu a věk 20–80 let. Vylučovacím kritériem byla anamnéza neurologického či psychiatrického onemocnění či užívání psychofarmak. Vyšetřované osoby nebyly za účast honorovány. Studie byla schválena lokální etickou komisí.

Dobrovolníci byli testováni baterií testů. Pro účely tohoto sdělení budeme referovat pouze o testech psychomotorického tempa a sémantické slovní plynulosti. K testování psychomotorického tempa jsme použili dvou jednoduchých testů:

1. test měsíců, kdy bylo úkolem probandů dvakrát co nejrychleji za sebou vyjmenovat 12 měsíců v roce.
2. test počítání, kdy bylo úkolem dobrovolníků co nejrychleji počítat po jedné od 1 do 24. Zadání při zkrácené verzi sémantické slovní plynulosti znělo: Vyjmenujte co nejrychleji 12 jakýchkoliv zvířat.

Čas byl měřen stopkami. Průměrná chyba měření administrátorů byla 0,02 ± 0,13 s. Chyba měření byla zjišťována pomocí digitální nahrávky a audiografického záznamu zvuku dle programu Windows Movie Maker MS Windows XP.

Tab. 1. Výsledky v testech u jednotlivých věkových skupin

	Skupina 1 20–39 let (n = 37) průměr (± 95% IS)	skupina 2 40–59 let (n = 34) průměr (± 95% IS)	skupina 3 60–80 let (n = 24) průměr (± 95% IS)	celý soubor (n = 95) průměr (± 95% IS)	p	Post-hoc porov. skupin 1 × 2	Post-hoc porov. skupin 1 × 3	Post-hoc porov. skupin 2 × 3
vzdělání (roky)	15,5 (14,6–16,3)	15,9 (14,9–17,1)	13,0 (11,6–14,3)	14,6 (14,0–15,3)	< 0,001	n.s.	< 0,002	< 0,01
test měsíců (sekundy)	8,2 (7,2–9,1)	8,9 (8,2–9,5)	10,9 (9,9–11,8)	9,1 (8,6–9,6)	< 0,001	n.s.	< 0,001	0,013
test počítání (sekundy)	7,2 (6,5–7,9)	7,5 (7,1–8,0)	9,5 (8,6–10,3)	7,9 (7,4–8,3)	< 0,001	n.s.	< 0,001	< 0,001
test sémantické plynulosti (sekundy)	14,2 (12,6–15,7)	17,4 (14,8–20,06)	21,1 (18,3–23,9)	16,9 (15,6–18,2)	< 0,001	n.s.	< 0,001	n.s.

95% IS – 95% interval spolehlivosti, n – velikost jednotlivých skupin, n.s. – nesignifikanční výsledek

Druhá skupina čítala dvacet čtyři dobrovolníků (12 žen) průměrného věku $40,5 \pm 18,3$ let s průměrnou dobou vzdělání $14,2 \pm 3,4$ let splňující stejná vstupní a vylučovací kritéria. Tito probandi se podrobili stejnému testování. Rozdíl oproti skupině první spočíval ve způsobu měření, v tomto případě pomocí náramkových hodinek se sekundovou ručičkou, a to za účelem objasnění, zda lze při testování použít hodinek, neboť stopky nepatří k běžnému vybavení lékařů.

Chyba měření zjišťovaná stejným způsobem jako v předešlém případě činila $0,75 \pm 0,4$ s. Tato skupina byla analyzována zvlášť.

Statistika

Ke zhodnocení vlivu stárnutí byla použita jednocestná analýza variance (ANOVA) na hladině významnosti $p < 0,05$. Rozdíl mezi jednotlivými věkovými skupinami byl posuzován dle Tukey post-hoc testu. Dále jsme použili Pearsonův test ke stanovení korelace mezi testy na hladině významnosti $p < 0,05$ s Bonferroniho korekcí ($p < 0,05/6 = 0,008$) z důvodu mnohočetného testování. T-test nezávislých výběrů byl použit k analýze souborů měřeného stopkami a náramkovými hodinkami. Statistická analýza byla prováděna pomocí programu Statistica 6.0.

VÝSLEDKY

Výsledky měření stopkami

Nejstarší generace strávila menší počet let ve škole než generace střední ($p < 0,01$) a nejmladší ($p = 0,02$). S přibývajícím věkem docházelo ke zpomalení v testu počítání ($p < 0,001$), měsíců ($p < 0,001$) i jmenování zvířat ($p < 0,001$) (tab. 1). Při srovnání skupin mezi sebou bylo významné zpomalení patrné mezi seniorskou (skupina nad 60 let) a nejmladší generací ve všech testech ($p < 0,001$). Věkové kategorie blízko sebe se významně odlišovaly jen v některých testech (tab. 1). Korelační analýza ukázala, že vzdělání negativně korelovalo s rychlostí v testu měsíců ($r = -0,38$, $p < 0,001$) a počítání ($r = -0,32$, $p < 0,001$), ne však s vyjmenováním zvířat ($r = -0,15$, n.s.). Naopak věk pozitivně koreloval s časem v testu jmenování zvířat ($r = 0,37$, $p < 0,001$), počítání ($r = 0,33$, $p < 0,001$) i testem měsíců ($r = 0,28$, $p = 0,005$).

Výsledky měření náramkovými hodinkami

Při srovnání výsledků celého souboru měřeného stopkami a souboru měřeného hodinkami se sekundovou ručičkou nebyly zaznamenány významné rozdíly v demografických parametrech (věk, pohlaví, vzdělání). Statisticky významný rozdíl byl pouze v testu měsíců, kde průměrný čas naměřený stopkami činil 9,2 s, zatímco čas naměřený hodinkami se sekundovou ručičkou byl 11,2 s (t-test nezávislých výběrů; $p < 0,005$).

DISKUZE

Naše studie ukazuje, že testy psychomotorického tempa a sémantického vyhledávání jsou citlivé k zachycení psychomotorického zpomalení během fyziologického stárnutí. Výsledky jsou obdobné jako v naší předchozí studii (8). Zdá se, že psychomotorické tempo je závislé na vzdělání na rozdíl od sémantického vyhledávání. To lze zdůvodnit tím, že jak počítání, tak jmenování měsíců jsou dovednosti získané v průběhu školní docházky, zatímco informace o zvířatech jsou jedny z nejdříve fixovaných pojmů a na vzdělání proto tolik závislé nejsou. Nezávislost na vzdělání by byla pro test počítací také se vzděláním. Korelace sémantického vyhledávání s věkem je významná a vysvětluje variabilitu výsledků ze 14 %. Další studie ukážou, do jaké míry je toto zpomalení dáno zpomalením motorických procesů, zpomalením vyhledáváním či úbytkem slov.

Některé práce demonstrují, že test sémantické slovní plynulosti odráží nejen funkci frontální kůry mozku, ale také funkci temporálních laloků (9, 10) a je proto pravděpodobně více postižen při Alzheimerově demenci než při vaskulární demenci (11–13). Lze předpokládat, že by zpomalené vyhledávání mohlo odrážet úbytek synaptických spojů či dostupnosti neurotransmiterů ve fronto-temporálních oblastech a že by test jmenování zvířat mohl být klinickou sondou funkčnosti těchto oblastí. Morfologické koreláty propojení mozkových oblastí lze nyní vyšetřovat *in vivo* pomocí aplikace magnetické rezonance zvané Digital Tensor Imaging (DTI). Tato metoda umožňuje vizualizovat a měřit svazky bílé hmoty spojující oblasti mozku. Nedávná studie ukázala úbytek svazků bílé hmoty o 3 % každých 10 let (14). Naše studie

ukazuje zpomalení v testu počítání a testu sémantického vyhledávání o 2 %, resp. 11 % každých 10 let. Zda souvisí zpomalení psychomotorického tempa s úbytkem mohutnosti svazků bílé hmoty či spíše s množstvím neurotransmiterů, je nezbytné prokázat v dalších studiích.

Zvýšený úbytek tkáně v oblasti temporální kůry, ale i svazků bílé hmoty je spojen mimo depresivní poruchy, bipolární poruchy a schizofrenie především s Alzheimerovou demencí. Test sémantického vyhledávání či psychomotorického tempa by v budoucnu mohl sloužit jako jednoduchý ukazatel stavu mozkových spojů mezi frontální a temporální kůrou. Test by se teoreticky mohl uplatnit při skríninku demence. Nejznámějším nástrojem pro skríninku demence je krátké vyšetření mentálních schopností (Mini-Mental State Examination), tzv. MMSE. Tento test dosahuje 72% senzitivity při 95% specifitě pro diagnózu demence (15). Jeho trvání 5–10 minut však vede k tomu, že vyjma specialistů není ve všeobecné klinické praxi moc používán. A tak jsou zkoumány další možnosti skríninku. Jedním z nich je i test sémantické slovní plynulosti, který je zařazen do sedmiminutového testu (skríninkový nástroj na zachycení demence) a byl ověřen také v českém prostředí (16). Klasické použití testu sémantické verbální plynulosti používá instrukci, aby vyšetřovaná osoba vyjmenovala co nejvíce zvířat během jedné minuty. Tento test dosahuje 72% senzitivity při 95% specifitě pro diagnózu demence (15). To jsou mimochodem lepší parametry, než jaké jsou udávány pro detekci koronární stenózy dle elektrokardiografie (EKG) nebo pro diagnózu kolorektálního karcinomu na podkladě vyšetření na okultní krvácení (17).

V našem přístupu jsme pozměnili klasickou instrukci testu. Většina studií se shoduje v tom, že vyjmenování méně než 12 zvířat za minutu je patologickým výsledkem (18). Naš předpoklad vychází z toho, že pokud vyšetřovaná osoba vysloví 12 slov rychleji než za 1 minutu, pravděpodobnost postižení by měla být menší, než když tento test bude trvat déle. Devadesát pět procent seniorů v našem souboru vyjmenovalo 12 zvířat do 24 sekund, v předešlé studii pak do 29 sekund (8). U zdravých jedinců se tak nemusí čekat celou minutu a lze ušetřit čas na jiná vyšetření.

Obě úlohy psychomotorického tempa (vyjmenování měsíců, počítání) jsou rutinní, ale zobrazovací metody ukázaly, že při počítání se aktivuje dolní frontální gyrus (19), zatímco při recitování měsíců se neaktivuje (20). Obě úlohy tak mohou být odlišně citlivé k postižení dolního frontálního gyru. Průměrný rozdíl mezi nejmladší a nejstarší generací činil v případě počítání 2,3 s v případě testu měsíců pak 2,7 s. Prodloužení testů psychomotorického tempa na dvojnásobek zlepšilo diskriminaci mezi střední a starší generací, jejichž intervaly spolehlivosti se na rozdíl od naší předchozí studie nepřekrývají (8). Použití testu počítání spolu s testem sémantické slovní plynulosti by mohlo být výhodné k odlišení, zda je postiženo psychomotorické tempo či jen sémantické vyhledávání.

Studie dále ukazuje, že hodinky se sekundovou ručičkou lze použít u testu sémantické slovní plynulosti. U testů psychomotorického tempa je jejich použití nespolehlivé. Na druhou stranu ani stopky dnes nepředstavují nezvyklý nástroj, neboť je jimi vybavena například většina mobilních telefonů.

Naše studie má některé limity. Za prvé jde o nenáhodný

výběr populace, který odráží například vyšší průměrnou dobu probandů strávených ve škole ve srovnání s údaji Českého statistického úřadu, a vzorek tak není zcela reprezentativní pro českou populaci (21). Nými zjištěné hodnoty tak mohou být do určité míry přísnější než pro všeobecnou populaci. Výsledky studie mohou být dále ovlivněny velikostí vzorku či rozdílným vzděláním mezi skupinami. Nižší počet roků ve škole u starších ročníků reflektuje mimo jiné odlišný systém školství a studijních příležitostí a je nezbytné najít lepší ukazatel vzdělanosti. Při použití počtu let strávených ve škole jako kovariáty však zůstaly výsledky nezměněny. Protože se však zkrácená verze sémantické slovní plynulosti ukazuje být nezávislá na vzdělání, její výsledky by to ovlivnit nemělo. To však může platit jen pro námi testovanou populaci, nikoliv pro populaci dobrovolníků s nižším než základním vzděláním. Například brazilská studie, která testovala širší spektrum úrovně vzdělání od vysokoškoláků po jedince s nižším než základním vzděláním či analfabety, ukázala závislost na vzdělání. Abnormální výkon 12 slov za minutu platil jen pro dobrovolníky se základním a vyšším vzděláním (22).

Když se senioři vrací z návštěvy od praktického lékaře, tak si obvykle mimo léků odnášejí také informaci o svém krevním tlaku. V budoucnosti k tomu možná ještě přibude informace o rychlosti jejich myšlení. Některé studie totiž ukazují, že s fyziologickým stárnutím dochází ke zpomalení psychomotorického tempa, které souvisí se zhoršením paměťových funkcí (6, 7). Test doplňování číselných řad (Digit Symbol Substitution Test), který odráží především rychlost zpracování informací (23), je jedním z testů, které mohou predikovat rozvoj Alzheimerovy choroby až 3 roky před jejím propuknutím (24, 25), predikovat efekt inhibitorů acetylcholinesterázy (26), predikovat vznik mozkové mrtvice a infarktu myokardu na stejné úrovni jako hypertrofie myokardu stanovená dle EKG či zvýšená hladina cholesterolu (27) nebo predikovat mortalitu u dospělé populace středního věku (28). Kognitivní funkce jsou produktem mozkové činnosti, která do velké míry souvisí s celkovým stavem organismu. Informace o nejzákladnějších kognitivních procesech by se tak mohly stát součástí běžného vyšetření.

Zkratky

ANOVA	– analýza variance
DTI	– Digital Tensor Imaging
EKG	– elektrokardiografie
MMSE	– Mini Mental State Examination
s	– sekunda

LITERATURA

1. **Kutas, M., McCarthy, G., Donchin, E.:** Augmenting mental chronometry: The P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 1977, 197, s. 792–795.
2. **Donders, F. C.:** On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, 1969, 30, s. 412–431.
3. **Kopeček, M., Kuncová, A.:** Efekt nácviku generování slov a testování alternativní verze. Pilotní studie. *Psychiatrie*, 2006, 10, s. 211–215.
4. **Preiss, M., Kalivodová, Z., Kundrátová, I. et al.:** Test verbální fluence – vodítka pro všeobecnou dospělou populaci. *Psychiatrie*, 2002, 6, s. 74–77.

5. **Kopeček, M.:** Jak měřit psychomotorické tempo? *Psychiatrie pro praxi*, 2007, 8, s. 213–315.
6. **Lindenberger, U., Mayr, U., Kliegl, R.:** Speed and intelligence in old age. *Psychol Aging*, 1993, 8, s. 207–220.
7. **Salthouse, T. A.:** The Processing–Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition. *Psychological Review*, 1996, 103, s. 403–428.
8. **Kopeček, M., Preiss, M., Štěpánková, H.:** Psychomotorické tempo a rychlost vyhledávání v paměti v průběhu fyziologického stárnutí. *Psychiatrie*, 2007, 11 (Suppl. 2), s. 39–41.
9. **Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., Dronkers, N. F.:** Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2006, 12, s. 896–900.
10. **Henry, J. D., Crawford J. R.:** A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 2004, 18, s. 284–295.
11. **Canning, S. J., Leach, L., Stuss, D. et al.:** Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurology*, 2004, 62, s. 556–562.
12. **Jones, S., Laukka E. J., Bäckman, L.:** Differential verbal fluency deficits in the preclinical stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cortex*, 2006, 42, s. 347–355.
13. **Henry, J. D., Crawford, J. R., Phillips, L. H.:** Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 2004, 42, s. 1212–1222.
14. **Grieve, S. M., Williams, L. M., Paul, R. H. et al.:** Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2007, 28, s. 226–235.
15. **Kilada, S., Gamaldo, A., Grant, E. A. et al.:** Brief screening tests for the diagnosis of dementia: comparison with the mini-mental state exam. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2005, 19, s. 8–16.
16. **Topinková, E., Jiráček, R., Kožený, J.:** Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro Praxi*, 2002, 6, s. 323–328.
17. **Knottnerus, J. A., van Weel, C., Muris, J. W.:** Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ*, 2002, 324, s. 477–480.
18. **Vandenberghe, R., Tournoy, J.:** Cognitive aging and Alzheimer's disease. *Postgrad Med. J.*, 2005, 81, s. 343–352.
19. **Zhou, X., Chen, C., Zhang, H. et al.:** Neural substrates for forward and backward recitation of numbers and the alphabet: a close examination of the role of intraparietal sulcus and perisylvian areas. *Brain Res.*, 2006, 1099, s. 109–120.
20. **Bookheimer, S. Y., Zeffiro, T. A., Blaxton, T. A. et al.:** Activation of language cortex with automatic speech tasks. *Neurology*, 2000, 55, s. 1151–1157.
21. [http://www2.czso.cz/csu/2003edicniplan.nsf/t/F6002AC9D6/\\$File/411303a3.pdf](http://www2.czso.cz/csu/2003edicniplan.nsf/t/F6002AC9D6/$File/411303a3.pdf)
22. **Brucki, S. M., Rocha, M. S.:** Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2004, 37, s. 1771–1777.
23. **Joy, S., Fein, D., Kaplan, E.:** Decoding digit symbol: speed, memory, and visual scanning. *Assessment*, 2003, 10, s. 56–65.
24. **Fleisher, A. S., Sowell, B. B., Taylor, C. et al.:** Alzheimer's Disease Cooperative Study. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 2007, 68, s. 1588–1595.
25. **Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X. et al.:** Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006, 63, s. 916–924.
26. **Connelly, P. J., Prentice, N. P., Fowler, K. G.:** Predicting the outcome of cholinesterase inhibitor treatment in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, 76, s. 320–324.
27. **Elkins, J. S., Knopman, D. S., Yaffe, K., Johnston, S. C.:** Cognitive function predicts first-time stroke and heart disease. *Neurology*, 2005, 64, s. 1750–1755.
28. **Pavlik, V. N., de Moraes, S. A., Szklo, M. et al.:** Relation between cognitive function and mortality in middle-aged adults: the atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Epidemiol.*, 2003, 157, s. 327–334.

Tato práce vznikla v rámci povinně volitelného kurzu Kognitivní funkce – teorie a praxe na 3. LF UK Praha a na sběru dat se podíleli studenti 3. ročníku magisterského oboru studia preventivní medicíny: Sylvie Opatrná, Lenka Svrčinová, Iveta Weissová, Veronika Kotinová, Markéta Součková, Jana Cvrková, Boris Dvořáček, Lenka Pleštilová, Martina Kubíková, Růt Kostúrová, Katarína Kešeláková a Oskar Kubica, za což jim patří díky.

Fotodynamická terapie i viditelným světlem

Kurkumin je dietní pigment z *Curcuma longa*, který inhibuje buněčnou proliferaci a indukuje apoptózu, a to již v nízkých koncentracích (3,7–55 µg/ml). Má antiproliferativní vliv hlavně ve spojení s UVA nebo i s viditelným světlem.

Ve tkáni to znamená pomnožení fragmentů jaderných, uvolnění cytochromu c z mitochondrií, aktivaci kaspáz 8 a 9 a inhibice NF-κB aktivity. Tedy sumárně: Tak by se daly zastavit hyperproliferativní procesy pomocí topického kurkuminu a UVA, ale i pomocí viditelného světla – odstraněno nebezpečí karcinogeneze.

Literatura:

Jadranka, D. et al.: Low concentrations of curcumin induce growth arrest and apoptosis in skin keratinocytes only in combination with UVA or visible light. *J. invest. Dermatol.*, 2007, 127, s. 1992–2000.

P. Barták

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Migrační tendence u českých lékařů

¹Hnilicová H., ²Vavrečková J., ³Dobiášová K.¹Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví 1. LF UK, Praha²Výzkumný ústav práce a sociálních věcí, Praha³Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví 1. LF UK, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Výzkum migračních tendencí lékařů v České republice byl součástí širšího projektu Výzkumného ústavu práce a sociálních věcí v Praze (dále VÚPS), zaměřeného na riziko „brain drain“, které se očekávalo po přijetí České republiky do EU. Lékaři byli vytipováni jako potencionálně velmi riziková skupina. Cílem studie bylo zjistit, jak velká část lékařů uvažuje o migraci, do jaké míry je odchod lékařů do zahraničí reálný, jaké jsou příčiny uvažované migrace a které země jsou nejčastějším cílem.

Metody a výsledky. Jednalo se o dotazníkové šetření, kterého se účastnilo 462 respondentů především z nemocnic. Šetření nebylo reprezentativní, mělo charakter výzkumné sondy. Téměř polovina dotázaných lékařů (45 %) teoreticky uvažuje o migraci. Pravděpodobnost uskutečnění migračního úmyslu je však podstatně nižší. Použitý model migračního chování a analýza výsledků dovolují odhadnout, že přibližně okolo 6 % českých lékařů odejde v nejbližších letech do zahraničí, a to nejčastěji do Velké Británie, Irska a Německa. Nejvýznamnějšími důvody pro migraci jsou snaha získat lepší příjem, zlepšit jazykové dovednosti a poznat lepší pracovní podmínky.

Závěry. Úbytek českých lékařů je průběžně nahrazován lékaři přicházejícími ze Slovenska. Dramatický nedostatek celkového počtu lékařů v nejbližších letech proto nelze očekávat. Výzkum však naznačil, že spíše než mladí začínající lékaři odchod do ciziny častěji reálně plánují zkušení specialisté středního věku.

Klíčová slova: migrační úmysl, odhadovaná migrace, „push-pull“ faktory, cílové země, bariéry migrace.

ABSTRACT

Hnilicová H., Vavrečková J., Dobiášová K.: Migration Trends of Czech Physicians

Background. Empirical study on the migration trends in the Czech Republic was a part of the larger research project run by the Research Institute for Labour and Social Affairs in Prague. The physicians were identified as a high risk professional group from the point of view of “brain drain” which was expected after accession of the Czech Republic to EU. To identify how many of the Czech physicians consider migration during their professional life, the probability of the implementation of the migration intention, the most frequent destination countries and push-pull migratory factors.

Methods and Results. Questionnaire survey was basically a pilot study in which 462 respondents participated. Sample was not representative. Very high migration potential of the Czech physicians was empirically verified; 45% of the respondents theoretically considered migration as a possible life's career. Probability that they will actually emigrate is substantially lower. Based on the used migratory behavior model it is estimated that in the forthcoming years about 6% of the Czech hospital physicians will leave their homeland to work abroad. The most popular destination countries are the Great Britain, the Ireland, and the Germany. Push-pull migratory factors are as follows to get better income, to improve language competencies, to experience more professional working conditions.

Conclusions. Decline of the Czech physicians due to migration is continuously mitigated by the physicians coming from Slovakia. To consider the total number of the physicians, dramatic shortage is not expected in the nearest future. There are some indicators suggesting higher probability of real migration among high specialized middle aged Czech physicians in comparison to the young physicians.

Key words: migration intent, estimated migration, push-pull factors, destination countries, migration barriers.

Hn.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 49–54.

TEORETICKÝ ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Migrace lékařů jako politický a ekonomický problém

Rychle se zvyšující migrace lékařů vzbuzuje na celém světě velkou pozornost politiků i běžných občanů. Má se za to, že dopad migrace na fungování zdravotnictví v dotčených zemích je značný. Potvrzuje to i Všeobecná dohoda o obchodu a službách (GATS – General Agreement on Trade in Services), kde se v článku 4 praví, že migrace ve zdravotnictví se stává jedním z prioritních ekonomických a sociálních problémů, které je nutné řešit na globální úrovni (1). Politická rozhodnutí zaměřená na ovlivnění migrace jsou problematická, protože většinou nejsou k dispozici validní data. Migrační statistiky v mnoha zemích buď vůbec neexistují, nebo jsou nekompletní a nesrovnatelná (1). Přesto některá důležitá fakta známá jsou. Je zjištěno, že 20–25 % lékařů pracujících v Austrálii, USA a v Kanadě pochází z jiných zemí (2–4). V Evropě se otázka migrace lékařů stala aktuální v posledních 10 letech. Pracovní trh vyspělých zemí se otevřel a je reálné riziko, že země střední a východní Evropy se stanou na dlouhou dobu zdrojovými zeměmi, nahrazujícími nedostatek kvalifikovaných odborníků v bohatších zemích, a to se všemi pozitivními i negativními dopady (5–9).

Proč lékaři migrují: „push-pull“ migrační faktory

Lékaři patří ve vyspělých zemích dlouhodobě k nedostatkovým profesím. Patří k nejžádanějším odborníkům na pracovním trhu ve vyspělých zemích (3, 10). K nejdůležitějším příčinám patří stárnutí populace a s tím spojený vyšší výskyt chronických nemocí, který znamená objektivní nárůst spotřeby zdravotní péče. K tomu přistupují vcelku neatraktivní pracovní podmínky ve zdravotnictví, a to zejména dlouhá pracovní doba, směnný provoz a zvyšující se riziko násilí¹, které mnoho potenciálních zájemců odrazuje od studia medicíny. Významnou roli hraje i fakt, že až na výjimky, jsou ve zdravotnictví v zemích EU – ve srovnání s jinými rezorty – relativně nižší mzdy. Vyplývá to z pojetí zdravotnictví jako veřejného sektoru, kde jsou mzdy regulovány a jejich růst závisí na složitém politickém vyjednávání (6, 7). Existují přitom poměrně velké rozdíly v platech lékařů mezi jednotlivými zeměmi. Podle studie OECD Health Data 2007 k nejlépe placeným lékařům na světě patří američtí a britští lékaři spolu s lékaři na Novém Zélandu. Čeští a maďarští lékaři jsou naopak uváděni jako placeni nejhůře (4). Výzkumy ukazují, že migrační faktory, které lékaře vytlačují z vlastní země a v jiných naopak přitahují (tzv. „push - pull“ faktory), jsou na straně domácího prostředí špatné mzdové a pracovní podmínky a málo příležitostí k osobnímu růstu. Devizou na straně cílových zemí je nabídka podstatně vyššího příjmu, zlepšení pracovního prostředí a zajištění lepšího života pro sebe i pro svou rodinu (7–9). Proto specializované náborové agentury vyhledávají lékaře v méně rozvinutých zemích a nabízejí dobré pracovní podmínky a lepší příjmy, než je v těchto zemích obvyklé.

Migrační situace v České republice

Česká republika je v tomto ohledu považována za potenciálně velmi zajímavou „zdrojovou“ zemi, která by

mohla „dodávat“ bohatým zemím EU chybějící lékaře. Nespokojenost mladších lékařů s platy je všeobecně známa. K tomu přistupují jejich relativně dobré jazykové znalosti a neexistence významnějších administrativních překážek pro práci v zahraničí. Možnost získat v cizině několikanásobný příjem je pro mnohé z nich velmi lákavá (11–13). Riziko odchodu lékařů do zahraničí bývá v České republice čas od času medializováno jako významné ohrožení dostupnosti a kvality zdravotní péče. Česká republika se však postupně stává také cílovou migrační zemí. Od roku 2003 k nám ročně přichází okolo 200 lékařů/cizinců, kteří zde najdou uplatnění. V roce 2006 bylo v českém zdravotnictví zaměstnáno 1524 lékařů – cizinců. Většina z nich (80 %) pochází ze Slovenska (12, 14). Ze všech uvedených důvodů VÚPSV realizoval v letech 2005–2006 výzkum migračních úmyslů českých lékařů, s cílem objektivizovat migrační situaci a vnést více světla do této problematiky.

EMPIRICKÝ VÝZKUM MIGRAČNÍCH ÚMYSLŮ ČESKÝCH LÉKAŘŮ

Cíle studie

- zjistit jaké je reálné riziko „brain drain“, tj. kolik českých lékařů z potenciálně rizikové skupiny pomýšlí v dohledné době opustit vlast a pracovat v cizině
- analyzovat jejich připravenost k migraci (časový horizont uvažované migrace a praktické kroky, které již potenciální migranti učinili)
- identifikovat pro-migrační motivační faktory a bariéry migrace
- identifikovat nejčastější cílové migrační země

Metodologie a vzorek respondentů

Jednalo se o dotazníkové šetření, ve kterém byl použit 37 položkový dotazník, členěn do třech tematických bloků: profesní charakteristiky, postoje k migraci a profesní mobilita a socio-demografické charakteristiky dotázaného. Jeho vyplnění trvalo cca 20 minut. Sběr dat se uskutečnil v roce 2006 a probíhal několika kanály: v průběhu školících akcí v Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví Praha; pomocí externích spolupracovníků přímo v nemocnicích a část dotazníků byla rozesílána elektronicky.

Výběr respondentů nebyl reprezentativní. Výzkum měl povahu sondáže s preferencí migračně rizikové skupiny a s omezením věku do 55 let. Na základě doporučení z expertního šetření, které výzkumu předcházelo (11), byli cíleně osloveni zejména lékaři z nemocnic. Většina oslovených expertů (celkem 10) se shodla, že ambulantní lékaři pracující ve svých soukromých praxích nepatří ke kandidátům migrace. Celkem bylo získáno 462 respondentů, z toho 77 % z nemocnic (tab. 1). Pro statistické zpracování dat bylo použito softwaru SPSS verze 11,5. Bylo provedeno třídění prvního a druhého stupně a následné testování závislosti proměnných pomocí kontingenčních tabulek. V případě, že byla statistická závislost dokázána, byla pro identifikaci polí, kde se závislost

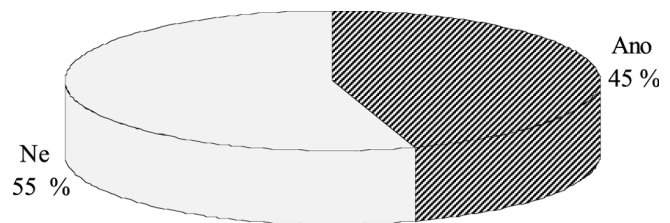
¹Viz např. Čabanová, B., Dobiášová, K., Hnilicová, H.: Násilí na pracovišti ve zdravotnictví v mezinárodním kontextu. Zdravotnictví v ČR, 2005, 3/VIII, s. 116–120.

Tab. 1. Vzorek respondentů v % (n = 462)

Věková struktura	24–34	38 %	
	35–44	26 %	
	45–55	36 %	
pohlaví	muži	58 %	ženy 42 %
	rodinný stav	ženatí/vdané	66 %
specializace	svobodní/rozvedení s partnerem	24 %	
	svobodní/rozvedení bez partnera	10 %	
	interní medicína	17 %	
délka praxe	anesteziologie	10 %	
	chirurgie/ortopedie	8 %	
	pediatrie	8 %	
	kardiologie	6 %	
	stomatologie	11 %	
	ostatní	40 %	
	méně než 1 rok	5 %	
počet atestací	1–5 let	23 %	
	6–10 let	17 %	
	11–15 let	11 %	
	více než 15 let	44 %	
funkce	zatím bez atestace	22 %	
	základní atestace v oboru	25 %	
	další jedna atestace v oboru	28 %	
	dvě a více atestací	25 %	
pracoviště	primáři	23 %	
	ordináři	8 %	
	zástupci primáře	5 %	
	sekundární lékaři	48 %	
	ostatní	16 %	
pracoviště	fakultní nemocnice	40 %	
	okresní a městské nemocnice	29 %	
	krajské nemocnice	8 %	
	ostatní	23 %	

Tab. 2. Podíl dočasných a trvalých migrantů v % (n = 207)

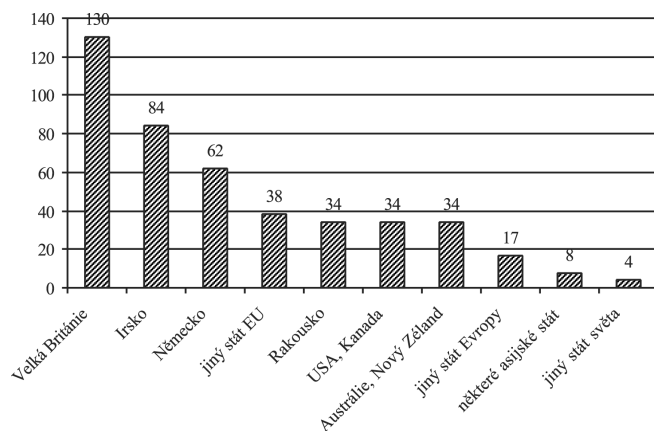
Dočasná migrace	v %
chtějí se vrátit do 5 let	46
chtějí zůstat v cizině déle než 5 let	13
chtějí se vrátit, zatím neví, kdy	28
celkem dočasných migrantů	87
Trvalá migrace	
nechtějí se vrátit	13

**Graf 1.** Pomyslíte na to, odejít pracovat do zahraničí?
N = 462, v %**Vzorce migračního chování – očekávaná délka zahraniční migrace**

Většina (87 %) potencionálních migrantů, tj. těch, kteří odpověděli kladně na výše uvedenou otázku, uvažuje o dočasné, návratové migraci. Nejpreferovanější délkou pracovního pobytu v zahraničí je období od jednoho do dvou let a období od dvou do pěti let (necelých 50 % dotázaných). Určitá část potencionálních migrantů (13 %) deklaruje migraci trvalou (tab. 2).

Cílové země a proč si je respondenti vybrali

Nejčastějšími cílovými zeměmi jsou pro české lékaře Velká Británie, Irsko a Německo (graf 2).² V hierarchii motivů pro výběr cílové země dominuje nabídka vysokého výdělku. Za důležitou ji považuje 81 % potencionálních migrantů. Dále se ukázaly jako nejdůležitější motivy příležitost najít si

**Graf 2.** Do které země máte v úmyslu odejít?
N = 207, v absolutních hodnotách

odehrává, použita adjustovaná rezidua na hladině významnosti $p = 0,05$. Pokud je hodnota adjustovaného rezidua v některém z polí kontingenční tabulky vyšší než 1,96, je zmíněná kategorie zastoupena významně více než ve sledovaném souboru. Pokud je hodnota adjustovaného rezidua nižší než –1,96, je tato kategorie naopak zastoupena významně méně.

Popis vzorku podle pobytu v zahraničí a jazykové vybavenosti respondentů

V posledních 15 letech pracovalo nebo studovalo v zahraničí 29 % dotázaných. Respondenti hodnotili znalost pěti světových jazyků, a to na čtyřstupňové škále. Výsledky ukázaly, že mezi lékaři je nejvyšší znalost angličtiny a němčiny. Většina (94 %) ovládá na různé úrovni jazyk anglický. Na komunikativní úrovni (plynulá a aktivní znalost) ovládá angličtinu téměř 70 % dotázaných lékařů. Znalost němčiny uvádí sice 62 % dotázaných, komunikativní úroveň však uvádí necelých 30 % respondentů. Znalost ostatních jazyků je spíše výjimečná.

VÝSLEDKY**Migrační potenciál**

Na základní otázku, zda respondent pomýšlí odejít pracovat do zahraničí, odpovědělo kladně 45 % dotázaných, tj. 207 osob (graf 1).

²V dotazníku bylo možné uvést maximálně tři cílové země, celek tedy nepředstavuje 100 %, ale vypovídá o nejčastěji volených teritoriích.

Tab. 3. Migrační úmysl dle pohlaví a věku v %, adjustovaná rezidua (n = 462)

pohlaví		Pomýšlí na to odejít pracovat do zahraničí	nepomýšlí na to odejít pracovat do zahraničí	% v celkovém vzorku
muži	% z celku	29,5 %	29,2 %	58,7 %
	adj. rezidua	2,6	-2,6	
ženy	% z celku	15,6 %	26,7 %	41,3 %
	adj. rezidua	-2,6	2,6	
věk				
24–34	% z celku	23,2 %	14,8 %	38,0 %
	adj. rezidua	5,3	-5,3	
35–44	% z celku	11,9 %	13,2 %	25,2 %
	adj. rezidua	0,5	-0,5	
45–55	% z celku	10,2 %	26,6 %	36,8 %
	adj. rezidua	-5,8	5,8	

Pozn.: Statisticky významné hodnoty jsou označeny tučně.

Tab. 4. Migrační úmysl dle funkčního zařazení a úrovně vzdělání v %, adjustovaná rezidua (n = 462)

funkční zařazení		Pomýšlí na to odejít pracovat do zahraničí	nepomýšlí na to odejít pracovat do zahraničí	celkem %
primář	% z celku	8,6 %	14,3 %	22,9 %
	adj. rezidua	-1,8	1,8	
zástupce primáře	% z celku	2,1 %	3,3 %	5,5 %
	adj. rezidua	-0,6	0,6	
ordinář	% z celku	2,9 %	4,8 %	7,6 %
	adj. rezidua	-0,9	0,9	
sekundární lékař	% z celku	27,4 %	21,0 %	48,3 %
	adj. rezidua	4,4	-4,4	
ostatní	% z celku	4,5 %	11,2 %	15,7 %
	adj. rezidua	-3,0	3,0	
počet atestací zatím bez atestace	% z celku	11,9 %	9,7 %	21,7 %
	adj. rezidua	2,1	-2,1	
základní atestace v oboru	% z celku	13,5 %	11,3 %	24,8 %
	adj. rezidua	2,2	-2,2	
další 1 atestace	% z celku	9,1 %	19,2 %	28,3 %
	adj. rezidua	-3,6	3,6	
další 2 atestace	% z celku	10,2 %	11,9 %	22,1 %
	adj. rezidua	0,1	-0,1	
další 3 atestace	% z celku	0,9 %	2,2 %	3,1 %
	adj. rezidua	-1,3	1,3	
délka praxe méně než 1 rok	% z celku	2,2 %	2,4 %	4,6 %
	adj. rezidua	0,2	-0,2	
1–5 let	% z celku	12,9 %	10,5 %	23,4 %
	adj. rezidua	2,4	-2,4	
6–10 let	% z celku	10,5 %	7,0 %	17,5 %
	adj. rezidua	2,9	-2,9	
11–15 let	% z celku	5,0 %	6,1 %	11,1 %
	adj. rezidua	0,0	0,0	
déle než 15 let	% z celku	14,6 %	28,8 %	43,4 %
	adj. rezidua	-4,3	4,3	

Pozn.: Statisticky významné hodnoty jsou označeny tučně.

Tab. 5. Časový horizont realizace migračního záměru (n = 207)

Časový horizont	%
v období do 1 roku	19,2
do 2 let	34,5
později	18,2
zatím nevím	28,1

práci v oboru a získat lepší pracovní podmínky. Pozitivně se vyjádřily dvě třetiny. Vysoký význam je připisován znalosti jazyka (72 %) a možnosti jeho dalšího rozvoje. Jako důleži-

tý byl uváděn rovněž fakt, že respondent zná vybranou zemi a její kultura mu není cizí. Lze shrnout, že výběr tří nejčastějších zemí byl determinován tím, že v těchto zemích existují dobré pracovní příležitosti, nacházejí se relativně blízko a mluví se tam anglicky nebo německy.

Charakteristika potencionálních migrantů

Srovnání skupiny potencionálních migrantů s celým vzorkem přineslo následující zjištění. Ve skupině potencionálních migrantů je oproti celkovému vzorku statisticky významně vyšší podíl mužů a respondentů ve věku 24–34 let (tab. 3). Z hlediska funkčního zařazení a úrovně vzdělání je zde významně více sekundárních lékařů, kteří jsou

zatím buď bez atestace, nebo se základní atestací v oboru, s délkou praxe od 1 do 10 let (tab. 4). Ukázal se rovněž signifikantně vyšší zájem odejít za prací do zahraničí u těch lékařů, kteří mají dobrou znalost dvou cizích jazyků (hodnota adjustovaného rezidua 3,9) a kteří v posledních 15 letech studovali nebo pracovali v zahraničí (hodnota adjustovaného rezidua 4,8).

Reálnost migračního úmyslu

Na reálnost migrace lze usuzovat podle toho, zda ti, kteří zájem o migraci deklarují, již pro to učinili konkrétní kroky. Pravděpodobnost uskutečnění migrace závisí také na časovém horizontu, ve kterém se adept chystá odejít. Všeobecně platí, že čím vzdálenější je udávaný termín, tím větší je hypotetičnost migračního záměru a naopak – s brzkým termínem je migrace pravděpodobnější a jsou s ní zpravidla spjaty i konkrétní realizační kroky.

Zjistili jsme, že třetina (66 osob) z potencionálních migrantů učinila již určité konkrétní kroky pro realizaci migrace. Tito respondenti se od celé skupiny potencionálních migrantů v některých ohledech liší. Je zde oproti celkovému vzorku signifikantně více zastoupen vyšší věkový průměr, převažuje věková kategorie 40–44 let (adjustované reziduum 2,3), více jsou zastoupeni vysoce kvalifikovaní lékaři se dvěma a více atestacemi (adjustované reziduum 4,2) a s praxí v oboru 15 a více let (adjustované reziduum 2,4). Rovněž je zde více primářů (adjustované reziduum 2,9). U odborníků s ambicí zastávat v zahraničí kvalifikované místo lze hypoteticky předpokládat, že seriózní úvaha reálného odchodu zahrnuje období cca jednoho roku. Předpokládali jsme proto, že ti, kteří již učinili konkrétní kroky a plánují odejít v dohledné době, tj. přibližně do jednoho roku, lze považovat za migračně nejrizikovější skupinu. Zjistili jsme, že v horizontu jednoho roku chce odejít necelá pětina potencionálních migrantů (tab. 5).

Na základě kombinace obou dvou zmíněných ukazatelů (realizace konkrétních kroků k realizaci migrace a časový horizont realizace migračního záměru) jsme získali skupinu, kterou jsme pracovně označili jako „žhaví kandidáti migrace“. Jsou to ti potencionální migranti, kteří již podnikli nějaké konkrétní kroky pro uskutečnění migrace a zároveň plánují odejít z České republiky v horizontu jednoho roku. Respondentů s těmito charakteristikami jsme mezi potencionálními migranty našli 26. V celém vzorku jejich podíl činí 6 %. Pokud bychom toto procento extrapolovali na celou populaci nemocničních lékařů mladších 55 let, kterých v roce 2006 pracovalo v rezortu zdravotnictví 17 318³, znamenalo by to, že počet těch, kteří by mohli v nejbližší době (v horizontu 1 až 2 let) odejít pracovat do zahraničí, by se mohl pohybovat okolo 1000 osob. Náš výzkum však nebyl reprezentativní, proto tento odhad je nutné brát s patřičnou rezervou a považovat jej pouze za orientační.

Bariéry zahraniční migrace lékařů

Výzkum také zjišťoval, jaké jsou důvody pro setrvání ve vlasti u těch, kteří o migraci neuvažují (55 % všech respon-

dentů). Nejčastěji byla uváděna obava ze ztráty kontaktu se svým sociálním prostředím, rodinou a přáteli. Další nejčastějšími bariérami migrace jsou dobrá práce doma v České republice a očekávané jazykové problémy.

DISKUZE

Čeští lékaři mají velmi pozitivní postoj k zahraniční pracovní migraci. Ve srovnání s výsledky starších šetření provedených u nás lze usuzovat na vzrůstající migrační tendence.⁴ Výsledky obdobných výzkumů v dalších nových členských zemích EU ukazují na víceméně podobnou situaci: Úmysl odejít pracovat do ciziny vyjádřilo v Maďarsku 48 % respondentů, v Polsku 35 %, v Estonsku 56 %, v Litvě 38 % (7–9). Nepochybně to ukazuje celkovou nespokojenost lékařů v těchto zemích s podmínkami, ve kterých pracují. Nicméně, reálná migrace v České republice bude i v nejbližších letech pravděpodobně podstatně nižší. Situaci u nás ovlivňuje fakt, že současný a pravděpodobně i budoucí odliv našich lékařů do ciziny je průběžně nahrazován imigrací lékařů ze Slovenska. Dramatický nedostatek lékařů v nejbližších letech proto nehrozí. Znepokojivé je však zjištění, že připravenost migrační úmysl uskutečnit je vyšší mezi zkušenými lékaři, často zastávajícími vedoucí pozice. Jako největší riziko se tedy nejeví počet lékařů, kteří hodlají odejít do ciziny, ale spíše jejich kvalita. Jsou to častěji produktivní specialisté středního věku, kterých ani v našem zdravotnictví není nadbytek. Je otázkou, zda mohou lékaři přicházející ze Slovenska tuto skupinu adekvátně nahradit.⁵ I přes omezenou možnost generalizovat, která vyplývá z metodologických omezení našeho šetření, je nutné považovat tento poznatek za závažný. Lze doporučit všem orgánům i jednotlivcům, odpovědným za rozhodování v oblasti rozvoje lidských zdrojů ve zdravotnictví, aby rizika, plynoucí z těchto zjištění, brali v úvahu. Významný je rovněž poznatek, že podíl těch, kteří chtějí natrvalo emigrovat, je mezi lékaři třikrát vyšší, než je podle průzkumu z roku 2003 takto uvažujících lidí v celé české populaci (15).

ZÁVĚR

Migrační potenciál u českých lékařů je velmi vysoký. Téměř polovina respondentů v našem průzkumu uvažuje o migraci jako o možné životní alternativě. Reálná migrace v nejbližších letech pravděpodobně bude podstatně nižší. Na základě použitého modelu migračního chování ji lze odhadovat na přibližně 6 % lékařů, a to především těch, kteří pracují v nemocnicích. Budou mezi nimi častěji zkušenější specialisté středního věku, patřící ve svých nemocnicích ke klíčovému odborníkům. Mladí lékaři bez dostatečných zkušeností a praxe o migraci uvažují sice často, zatím však spíše teoreticky. Zda svůj migrační úmysl v budoucnu uskuteční či nikoliv, nelze v současné době seriózně odhadnout. Skutečný vývoj migrace bude záviset na celkovém sociálně-ekono-

³ÚZIS ČR, vyžádaný údaj, říjen 2007.

⁴E. Křížová (Křížová, E.: Proměny lékařské profese. Praha, SLON, 2006) uvádí, že třetina dotázaných lékařů absolventů z let 1993–1998 vypověděla, že vážně uvažuje o pracovním pobytu v zahraničí.

⁵Podrobnější data o věku a kvalifikaci slovenských lékařů, pracujících v našem zdravotnictví, nejsou k dispozici.

mickém klimatu v naší zemi a zvláště pak na dopadu připravované zdravotnické reformy na sociální a profesní situaci lékařů.

LITERATURA

1. **Diallo, K.:** Data on Migration of health-care workers: sources, uses, and challenges. Bulletin of WHO, 2004, 82(B), s. 601–607.
2. **Patel, V.:** Recruiting doctors from poor countries: the great brain robbery? Brit. Med. J., 2003, 327, s. 926–928.
3. **Fitzhugh, M.:** The Metrics of the Physician Brain Drain. N. Engl. J. Med., 2005, 353, s. 1810–1818.
4. OECD Health Data 2007: Statistics and Indicators for 30 Countries, online version, ISSN 1683–6243.
5. **Margilis, M., Mazumdar, S., Simons, C., et al:** Positive Brain Drain. New York, Newsweek (International ed.), 2004, s. 30.
6. **Pedersen, P. J., Pytlíkova, M., Smith, N.:** Selection or Network Effects? Migration Flows into 27 OECD Countries, 1990–2000. IZA, Bonn, Germany. Discussion Paper, 2004, 1104.
7. World Bank EU8 Quarterly Economic Report PART II: Special Topic September 2006: Labor migration from the new EU Member States.
8. **Fihel, A., Kaczmarczyk, P., Okolski, M.:** Labour Mobility in Enlarged European Union. International Migration from the EU 8 countries. Centre of Migration Research, Working Papers, 2006, 14/72.
9. **Vork, A. et al.:** Migration of Healthcare Workers from Estonia: the potential extent of migration, its influence on the needs of healthcare workers and political choices. PRAXIS Centre for Policy Studies, Tallin 2004. www.ilo.org/public/dialogue/sector/sectorsHealth/migration
10. **Alkire, S., Lincoln, Ch.:** Medical Exceptionalism in International Migration: Should Doctors and Nurses be Treated differently? JLI Working paper 7–3 www.globalhealthtrust.org/doc/abstractsWG7/Alkirepaper.pdf
11. **Vavrečková, J. et al.:** Migrace odborníků do zahraničí a potřeba kvalifikovaných pracovních sil, VUPSB 2006, ISBN 80-870007-00-X.
12. **Michalička, L., Baštýř, I., Bruthansová, D.:** Statistické analýzy vývoje počtu českých lékařů, příjmové komparace lékařů v ČR a v zahraničí, monitoring volných lékařských míst, dílčí studie, VÚPSV, 2006.
13. **Vavrečková, J. et al.:** Riziko odlivu lékařů a odborníků IT/ICT z České republiky do zahraničí, VÚPS 2007.
14. www.MZCR.cz – ztaženo 1. 3. 2007
15. **Vavrečková, J.:** Migrační potenciál českého obyvatelstva v procesu evropské integrace, Praha, VUPSV 2003.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích *neopomýjeli citovat domácí autory.*
Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.
Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Politická korektnost a myšlení lékařů

Křížek G. O.

SOUHRN

Autor se pokouší hodnotit dopad relativně nového a špatně definovaného termínu „politická korektnost“ na myšlení lékařů i na celou společnost. Poukazuje na výhody i nevýhody tohoto jevu. Zajímavé jsou z tohoto hlediska změny – a tím zatemňování – známých deskriptivních diagnóz a jejich náhrady nedeskriptivními názvy. Autor uvádí příklady i z Bible, ale také z relativně starší české lékařské literatury včetně Časopisu lékařů českých.

Klíčová slova: politická korektnost.

SUMMARY

Křížek G. O.: The Political Correctness and the Medical Thinking

The „Political correctness“ is a rather new-about 25 years old – and poorly defined phenomenon. It is being used in an attempt to improve and to „euphemize“ the present language and the terminology in various areas. the author tries to show the impact of Political correctness upon the medical diagnostic skills and its possible disadvantages.

Key words: political correctness.

Kr:

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 55–57.

Politická korektnost (PK) je poměrně nedávno – v dnešním smyslu užíváno asi od roku 1980 – se objevil nešťastné skloubení substantiva s adjektivem, na které můžeme nahlížet, ne-li jako na „oxymoron“ v anglickém významu, nebo „epitheton perfidum“ spíše než „epitheton constans“, jako na něco velmi blízkého pojmu „contradictio in adiecto“.

Sám tento název dává tušit, že krom korektnosti „sensu strictiori“ existují zřejmě jiné korektnosti, od původní více či méně se vzdalující. Tak jako nelze říci o ženě, že je „tak trochu těhotná“, nelze říci, že něco je „tak trochu pravda, byť politicky nekorektní“, nebo naopak „tak trochu lež, byť politicky korektní“. Někomu by se mohlo zdát, že na takovéto pseudointelektuální úvahy je škoda papíru, nebýt například toho, že laureát Nobelovy ceny z roku 1962 James Watson řekl cosi, co opíral o několik desítek let svých výzkumů a musel se poděkovat ze svého postavení proto, že svůj výrok opomněl sdělit formou politicky korektního zaklínadla, čímž se údajně dotkl citění jedné minority (Washington Post, Oct.20, 2007, str. A2). S tím se vynořuje otázka, kde začíná a kde končí svoboda slova vědců – jeden ze základního postulátu demokracie. Ne tak dávná minulost ukazuje situace, že vědec směl říkat jen to, co bylo jistým pochlebováním mocenským kruhům (námět xenophobia může sloužit co pars pro toto).

Bývaly doby, kdy cílevědomý mučedník (nebo paranoia reformatoria?) docílil rozšíření svých názorů teprve tehdy, dal-li se upálit.

Věta: „This is not politically correct“ byla prvně vyslovena Nejvyšším soudem USA v roce 1793 během jednoho soudního procesu, ovšem ve zcela jiném významu. V současné době lze hledět na PK na mnoha různých úrovních. Pokusím se uvést všeobecný příklad: Není tomu ani 20 let, kdy se malá, ale velmi bojovná skupinka amerických psychiatrů zasazovala o to, aby slovo „religiózní“ bylo vyloučeno z psychiatrické terminologie, neboť se dotýká všeobecného náboženského citění lidí (že tedy neexistuje religiózní paranoia, či religiózní blud; přitom v Americe existují stovky pacientů, kteří tvrdí, že jsou Ježíš Kristus apod.) „Wikipedia the free encyclopedia 2006“ praví o PK přibližně toto: PK dle KONZERVATIVNÍ kritiky představuje vlastně cenzuru a „sociální“ inženýrství, ovlivňující lidovou kulturu, hudbu, film, literaturu, umění a inzerci.

LIBERÁLNÍ a „progresivní“ komentátoři však namítají, že termín PK byl „historicky zneužit a zajat“ americkými konzervativci kol roku 1980 a redefinován jako cesta k „převlečení“ debat o diverzitě a nestejně distribuci moci a privilegií v USA, a slouží k odvedení pozornosti od debat o diskriminaci a nestejném zacházení na podkladě rasy, společenské třídy a pohlaví“. V zásadě jde o to, aby se stávající terminologie jaksí vylepšila a dosáhla jakési „pseudoeufemizace“ a „pseudoessthetizace“ dosud běžně užívaného výraziva, které se může dotýkat citů nějaké skupiny či menšiny různého typu. (tak bych to definoval já – GOK). Uvádím příklad všeobecného dosahu, ukazující

slang amerických právníků: Místo „stařena byla zavražděna na ulici před svým domem” se považuje za vhodné sdělit „stařena zemřela v procesu pouličního zločinu” (tím se hned odmanévruje jinak logický následující dotaz KDO byl ten, co ji zavraždil, z čehož by mohla vyplynout politicky nekorektní odpověď, byl-li to ILEGÁLNÍ immigrant či příslušník minority).

Jedny z nejstarších známých příkladů PK lze nalézt v Bibli. Dle „HV.Morton's: In the steps of St. Paul” z roku 1936, Sv. Pavel v „Listu Galatským” (psáno pravděpodobně v Efezu v letech 52–56 po Kristu) hovoří „k otrokům a loupežníkům”, ale raději mluví ke „Galatským”, čímž oslovuje každého, jak aristokraty, tak otroky žijící v této římské provincii.

Dle mého názoru Bible skýtá i jiné příklady: Deuteronomium 23:18 praví: Nepřineseš mzdy nevěstky a mzdy psa do domu Hospodina Boha svého z jakéhokoli slibu, nebo to obě ohavnost je Hospodinu Bohu Tvému. (Znalci a interpreti Písma Sv. se shodují v tom, že „pes” byl eufemismus pro mužského prostituta, pro kterého asi nebylo lepší označení, a poukazují na tehdy běžnou chrámovou prostituci související se starověkými kulty plodnosti.)

Tentýž odstavec dle současného Českého ekumenického překladu je ještě daleko méně srozumitelný: Nepřineseš nevěstčí mzdu a psovskou odměnu do domu Hospodina, svého Boha, ať jde o jakýkoli slib, neboť oboje je Hospodinu, tvému Bohu, ohavností. U slovníku lékařů můžeme pozorovat v průběhu posledních 150 či méně let podobný trend. A právě náš Časopis lékařů českých (ČLČ) může poskytnout krásné příklady, při nichž by dnešnímu recenzentovi vstávaly vlasy. ČLČ 1865, 160 otiskl příspěvek J. Rudy, nazvaný: „Špitál k léčení ochlastů v Americe”. Dnes by to musel nazvat daleko ušlechtileji. Budiž řečeno, že ještě asi před 70–80 lety zpívali trampové u ohně písničku „V krčmě Santa Puello”, jejíž refrén zní: „A když dýky zachrastí, zvedají se ochlasti, každéj to mydlí, dubovou židlí, že mu držku rozmastí”.

V ČLČ 1867, 114 J. Ceyp z Peclínovce píše o „pronikavém pohledu šilence, mdlém melancholika, duchaprázdném blbce”... doslova nepřekonatelným onomatopoickým dopadem těchto termínů stručně a jasně vystihuje skutečnost. Dnes by mu dalo velikou námahu tyto výrazy obejít citlivějšími a spotřeboval by více inkoustu a papíru, aby se nedotkl žádné hendikepované menšiny.

Senilní demence, „stařecká zblbělost”, byla nahrazena „stařeckou otupělostí”. Neurolog akademik Kamil Henner píše o tom, že v psychiatrických ústavech dochází ke kumulaci „celkově degenerovaných”. Na slova degenerovaný, primitivní apod. je nutno si dát dnes, např. v USA zejména, veliký pozor. Termín „primitivní” je nahrazován slovy „vývojový či vývojová”, „negramotný je „preliterátní” aj. Dnešní neuropsychiatrická terminologie dávno opustila termín „agramatismus neboli negrismus” u pacientů, kteří ztratili anebo nikdy nenabýli schopnost správně gramaticky mluvit. V dobách, kdy za svůj úspěch spisovatelé či hudební skladatelé nejednou platili daň v podobě progresivní paralýzy, lékaři používali zajímavá těžko vyslovitelná sousloví k odhalení dysartrie. Pražští čeští psychiatři měli své: „lyžař zalyžařivší si”, „první pražská paroplavba” – překlad toho, co němečtí lékaři ve Vídni používali „Donaudampfschiffahrtsgesellschaft”. V Praze i ve Vídni bylo známé rčení „Dritte reitende Artilleriebrigade”, ve Vídni bylo též užíváno

„Hottentoten Potentaten Attentäter”, což by dnes mohlo někomu vadit.

Dozvěděl jsem se (jsa cizinec), že mladší pražští lékaři během různých oslav vzájemně zkoušejí stav své střízlivosti opakováním „Nenaleju-li ti já, naleje ti Julia”.

Krásná a výstižně popisná diagnóza mongoloidní idiocie byla nahrazena Downovým syndromem, rovněž v sobě zahrnující popis familiární amaurotická idiocie se změnila na Tay-Sachs, což jistě chválí jména objevitelů, ale nic neříká vyčerpanému studentovi, který se musí navíc naučit, co to chce říci. Těž zmizely výrazy idiot, imbecil, debil. Nádherně popisná diagnóza „idiot savant” se změnila na „savant”, což je zavádějící. (Jakási teorie se snaží okazovat, že když člověku zakáží některé výrazy a podsunu mu takové, jaké se mně líbí, začne ten člověk myslet tak, jak já chci, tedy aby mně tak či onak sloužil.)

V Rakousku se před nějakými 30–40 lety začalo říkat „Morbus Bleuler” místo schizofrenie z důvodů „utajení před pacienty a rodinami”. Je ovšem pravda, že takové triky byly i nebyly zapotřebí v dávnějších dobách, kdy ve stísněných nemocničních poměrech bylo nutno mluvit před pacientem o pacientovi. Tehdy ovšem lékaři v čas potřeby uměli promluvit latinsky, ale i tehdy existoval okřídlený termín „pia fraus” (*zbožná lest*, nikoli lež), přikazující klamat pacienta v jeho zájmu, nesděliti mu infaustní prognózu apod. Někdo by mohl namítnout, že nemá smyslu být v tom či onom směru diagnostickým hnidopichem, či brusičem jazyka. To je jistě někdy pravda, ale ne vždy. Někdy opravdu záleží na přehození dvou hlásek. Před lety se v infekčním pavilonu octl pacient s nezvyklými příznaky a pomyslelo se na vozňívku. Jako jindy tak často v nouzi, povolali klinické studnici moudrosti patologa Heřmana Šikla. Šikl vstoupil do místnosti, pohlédl na pacienta a pravil: „Ne malleus, má lues”. A opravdu tomu tak bylo. Šéf oddělení servilně přistoupil řka: „Ano, pane profesore, my jsme si také mysleli...” V tom ho Šikl přerušil dvěma větami. „H... jste si mysleli. Jinak byste za mnou nechodili.” Takto si prý Šikl dělal nepřátele.

Bylo by jistě chybou usuzovat, že pouze lékařský stav trpí PK ve smyslu znásilňování lékařské svobody myšlení a diagnostické terminologie. Jde o celou společnost a různé jazyky. Zajímavá je v tomto směru angličtina, a to i v místech, kde čeština má ještě odvahu vzdorovat a nedělat z názvů pro mužská povolání hermafrodity či názvy bezpohlavné. V Čechách se, pokud vím, opět říká hasič a nikoli požárník. (Je to pochopitelné, hasič má požáry hasit a ne způsobovat. Je ale zajímavé, že v případech dětských zhářů jsou to často děti hasičů, jsou to tedy malí požárníci.) Angličtina „kastruje” mužská povolání, končí na „man”, tedy muž. Fireman, congressman, policeman, chairman, se změnilo na „firefighter”, „congressman” je „member of congress”, „chair” místo chairman, „police officer” místo policeman (výsledek tlaku feministického hnutí).

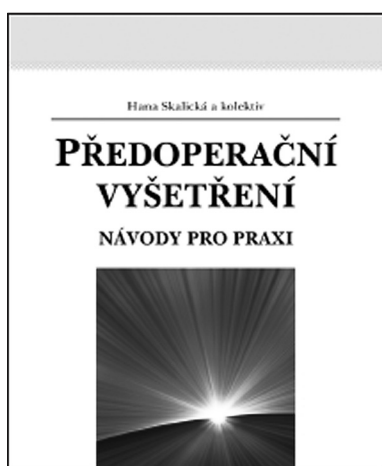
V češtině řada výrazů podléhá jednak významovým přesunům, jednak eufemizaci a „estetizaci”. Ras-pohodný, nakonec drnomistr. Kat-popravčí – i ten zmizel se zrušením trestu smrti. Před 50 lety koloval vtíp, že prostitutka se musí nazývat „sexuální pracovnice”. Dnes se podobné výrazy „erotická masérka”, „erotická pracovnice” apod. staly skutečností. Měnit diagnózy tak, že někdy, jak jsem se pokoušel demonstrovat, již samy neobsahují, z důvodů PK, popis cho-

roby, je dle mého názoru matoucí a pro studenty nevýhodné. Jak ale celkový vývoj jazyka ukazuje, „eufemizace“ a „estetizace“ mluvy již dlouho probíhá. Tak jako pubescent mluví nevybíravě a často nazývá věci „pravými jmény“, tak i jazyk jako by dospíval či stárnul, a užívá popisy nejrůznějších jevů opatrněji.

Dnes již je běžné, že termíny „slepý, hluchý, tlustý, hrbatý (bible pro hrbatý užívá „hrbovatý“, co velmi diskvalifikující

označení) byly vystřídány snad bez námítky výrazy „nevidomý, neslyšící, silný“ apod.

Chtěl bych podotknout na závěr, že popisované jevy líčím tak, jak se mi jeví co emigrantovi žijícímu od roku 1966 mimo Českou republiku. Je více než pravděpodobné, že náhled lidí nepřetržitě žijících v Čechách může být na mnoha místech odlišný.



PŘEDOPERAČNÍ VYŠETŘENÍ

Hana Skalická a kolektiv

Publikace se zabývá problematikou předoperačního vyšetření a je určena těm lékařům, kteří si v dané problematice potřebují ujasnit některé postupy. Kniha vznikla z potřeby vyjasnit rozdílné pohledy na předoperační vyšetření u akutních a plánovaných operací i invazivních výkonů. Souhrnně zpracovaná rizika v nosných oborech budou přínosem při zvyšujícím se počtu polymorbidních pacientů. Mohou z ní těžit jak všeobecní lékaři, tak i ambulantní specialisté.

Kniha je určena dále lékařům na lůžkových i příjmových odděleních nemocnic, důležité informace zde najdou lékaři chirurgických oborů, oddělení vyšetřovacích metod a samozřejmě anesteziologové. Publikace

ce si dala za cíl být užitečná svou praktičností a shrnuje poslední odborné názory z různých úhlů pohledu. Na jejím sepsání se podíleli odborníci z několika oborů.

Zcela záměrně byl zvolen zvolený přístup k problematice, a možná proto se může zdát kniha některým čtenářům příliš stručná, jiným naopak podrobná. Pokud se ale čtenář (lékař, kterého se tato problematika týká) nad problematikou předoperačních vyšetření zamyslí - pak tato publikace splnila svůj účel.

Vydalo nakladatelství Grada v roce 2007, formát A5, brožovaná vazba, 152 stran, cena 290 Kč, 459 Sk, ISBN 978-80-247-1079-2, kat. číslo 1056

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

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Historicko-medicínská výročí v roce 2008

Tomíček D.

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK, Praha

OSOBNOSTI

25 let (1983)

Slavík, Jaroslav (17. 11. 1901 – 8. 7. 1983) – docent ortopedie. Velká část jeho vědeckých publikací byla věnována problematice pes equinovarus a coxa plana. Je autorem monografie *Coxa plana*. Své celoživotní zkušenosti shrnul v *Příručce ortopedické chirurgie*.

Špinka, Josef (17. 12. 1905 – 18. 3. 1983) – docent chirurgie LF UK v Plzni. Před válkou se zabýval problematikou chirurgické léčby tyreotoxikóz. Již v roce 1943 zavedl jako první u nás soustavou preventivní prohlídku novorozenců s vrozenou kyčelní dysplazií. Zasloužil se o vybudování plzeňské kliniky

Žlábek, Karel (8. 1. 1902 – 22. 5. 1983) – profesor normální anatomie LF MU Brno. Od počátku se zabýval převážně myologií, věnoval se také dějinám anatomie. V závěru své kariéry se zabýval otázkami cévního zásobení ledvin. Je autorem řady učebnic. Velké zásluhy měl o vybudování brněnského anatomického ústavu a jeho anatomického muzea.

50 let (1958)

Brychta Jaroslav (1899–1958) – lékař a praktik v Hradci Králové. Od roku 1938 působil jako správce bioklimatické stanice tamtéž. Zakladatel československé biometeorologie a bioklimatologie.

Hůlka, Jaroslav (1893–1958). Český oftalmolog od roku 1924 působící v USA. Je autorem knih *Fakta o tuberkulóze v Československu*, *Sociální diagnostika tuberkulózy*, *Sociální přehled tuberkulózy v Československu a Podivnosti americké medicíny*.

Janoušek, Stanislav (11. 2. 1900 – 4. 2. 1958) – profesor vnitřního lékařství. Vynikl v problematice klinické enzymologie. Studoval proteolytické systémy a pepsinogen v krevním séru. Je objevitelem korelace kathepsinového systému s intenzitou transaminační aktivity séra.

Klein, Karel (1890–1958) – internista. V roce 1946 byl habilitován v Praze, od roku 1948 žil a působil v USA, věnoval se mj. překládání Purkyňových spisů. Je autorem monografií *Novější názory na patogenesi ikteru* a *Funkcionální vyšetřování zažívacího ústrojí a ledvin* a spoluautorem knih *Patologie a terapie chronických průjmů* či *Správná výživa zdravých a nemocných*.

Lauterer, Zdeňek (22. 4. 1891 – 22. 2. 1958) – profesor psychiatrie a neuropatologie LF MU Brno. V ústavu pro chromylné v Brně zřídil biochemickou a likvorologickou laboratoř a zavedl moderní diagnostické a terapeutické metody. Ve svých odborných publikacích se zabýval problematikou řady oborů, je autorem učebních textů pro mediky a za jeho života nevydané monografie *Lékařská psychologie*.

Lukeš, Jan (19. 4. 1885 – 14. 5. 1958) – profesor všeobecné patologie, patologické anatomie a mikrobiologie LF MU Brno. Ve své vědecké činnosti se věnoval především veterinární patologii a mikrobiologii. V roce 1922 objevil a bakteriologicky prokázal původce štutgartské nemoci psů přenosné na člověka. Dále se zabýval srovnávací patologickou anatomii tuberkulózy.

Zahradníček, Jan (13. 6. 1882 – 12. 10. 1958) – profesor ortopedie a dětské chirurgie. Habilitován prací o amputacích, publikoval spisy o břišní chirurgii, čelistní chirurgii, onemocnění páteře a traumatologii. Průkopnickou se stala především jeho moderní koncepcí operační léčby vrozené luxace kyčelního kloubu. Vedle vědecké práce se zasloužil o rozvoj péče o tělesně postižené.

75 let (1933)

Feierabend, Bohuslav (23. 7. 1895 – 6. 7. 1933) – docent sérologie a imunologie. Vybuoval a vedl oddělení pro výrobu léčivých sér a očkovacích látek Státního zdravotního ústavu v Praze a zasloužil se o jeho propagaci. Má výrazný podíl na rozvoji výroby imunobiologických preparátů v Československu.

Franz, Karel (18. 3. 1864 – 9. 12. 1933) – profesor vnitřního lékařství. V rakouské a později v československé armádě vedl protituberkulózní boj. Byl organizátorem zakládání vojenských léčebných ústavů. Jako nejvýznamnější vědecký přínos jsou považovány jeho práce o použití tuberkulínu u zdravé populace.

Moll, Leopold (2. 3. 1877 – 21. 2. 1933) – docent dětského lékařství na DMF, profesor téhož na MF ve Vídni. Je autorem bezmála stovky odborných publikací, z nichž nejvýznamnější je monografie *Säugling und Kleinkind*. Ve své vědecké práci se zabýval především kojeneckým věkem a péčí o kojence

Slavík, Vladimír (3. 8. 1866 – 4. 9. 1933) – profesor soudního lékařství. Autor několika set odborných článků a soudně lékařských posudků. Své letité zkušenosti s problematikou příčin náhlého úmrtí a diagnostikou otrav zpra-

coval monograficky v práci *Aetiologie náhlého úmrtí a jeho soudně lékařská důležitost a Soudně lékařská diagnostika otrav*.

Rubeška Václav (4. 2. 1854 – 25. 5. 1933) – patří k zakladatelům našeho moderního porodnictví a gynekologie a je autorem učebnic pro porodní babičky. Kromě této opakovaně vydávané publikace uveřejnil okolo 100 prací. Věnoval se zejména ovariálním cystám, retrodeviaci uteru a zhoubným novotvarům dělohy a pochvy. V rukopise zanechal rozsáhlé *Příspěvky k dějinám porodnictví v Čechách*.

100 let (1908)

Bláha Roman (5. 8. 1908) – profesor rentgenologie LFH UK. Zabýval se různými úseky radiologie, nejvíce rentgenovou osteologií. Z této oblasti publikoval dvoudílnou monografii *Rentgenologie kostí a kloubů*, první toho druhu u nás. V roce 1939 obdržel Československý válečný kříž.

Eiselt, Bohumil (28. 8. 1831 – 22. 8. 1908) – profesor vnitřního lékařství. Věnoval se interně v celém jejím rozsahu, zvláště se zaměřoval na choroby hrudní a infekční nemoci. Proslul jako výborný diagnostik. Od 60. let usiloval o vydání velkého českého lékařského kompendia, které se podařilo uskutečnit až v roce 1878, kdy vyšel pod jeho redakcí první sešit *Odborné patologie a terapie* (do roku 1889 vyšlo pět dílů, šestý nedokončen).

Čížková, Jiřina (17. 9. 1908) – profesorka dětského lékařství LFH UK. Zakladatelka dětské endokrinologie v Československu a klinického dorostového lékařství. Spolu s profesorem Peterem stála u zrodu československé dětské gynekologie. Společně s profesory Brdlíkem a Procházkou založila ambulantní a klinickou péči o dětské diabetiky. Významné jsou též její práce o inhibičním faktoru růstu.

Kruta, Vladislav (27. 6. 1908 – 6. 9. 1979) – profesor fyziologie. Zabýval se především fyziologií srdce, druhým hlavním oborem jeho činnosti byly dějiny lékařství. Mimo vlastní obor se zasloužil o vybavení továrny na penicilín v Roztokách u Prahy. Za války se jako kapitán letectva, lékař československé armády a poradce exilové vlády aktivně účastnil zahraničního odboje.

Mašek, Josef (8. 3. 1908) – profesor vnitřního lékařství. Svou vědeckou práci zaměřil na choroby trávicího ústrojí a látkové přeměny, po válce zvláště na poruchy glykoregulace a střevního vstřebávání. Od 50. let 20. století řešil komplex otázek výživy, metabolismu a jeho poruch. Horlivě propagoval správnou výživu.

Matys, Václav (7. 10. 1868 – 18. 11. 1908) – profesor očního lékařství. V roce 1905 byl habilitován pro oční lékařství. Od roku 1908 vedl soukromou praxi v Praze. V témže roce byl rovněž jmenován mimořádným profesorem oftalmologie. Publikoval práce z okulistické embryologie.

Nedvěd Miloš (21. 9. 1908 – 23. 3. 1943) – docent vnitřního lékařství in memoriam. Pozornost soustředil především na problematiku léčby a odstraňování bolestí, hypoglykémie a chorob končetinových tepen. Z jeho iniciativy a pod jeho vedením vznikl tzv. Nedvědův plán, který stanovil mnohé zásady budoucího socialistického zdravotnictví v osvobozené republice. Zahynul v koncentračním táboře Osvětim–Birkenau.

Padovec Jaroslav (12. 10. 1908 – 19. 6. 1982) – profesor gynekologie a porodnictví LFH UK. I mezinárodně uznáva-

né jsou jeho práce o rakovině děložního hrdla, cenná jsou také jeho pojednání o prekancerózách a prevenci maligních chorob ženských pohlavních orgánů. Druhou hlavní oblastí jeho zájmu byly otázky srážlivosti krve při porodu a u gynekologických chorob. Zabýval se také trombolickou chorobou v oblasti gynekologie a porodnictví.

Petráň, Václav (29. 5. 1908 – 11. 9. 1962) – docent psychiatrie LFH UK. Za hlavní oblast jeho zájmu je považována průmyslová psychiatrie netoxikologická a zejména toxikologická. Zabýval se i toxikologií lékovou, psychiatrickou biochemií a imunologií. Mimořádně hodnotná je mj. jeho monografie *Psychiatrická péče o pracující, zvláště v průmyslových závodech*.

Pítha, Václav, ml. (30. 4. 1908 – 16. 10. 1974) – profesor neurologie. Ve svých neurologických pracích popsal řadu nových semiologických jednotek. Publikoval práce na pomezí neurologie s vnitřním lékařstvím, oftalmologií, pediatrií, neurochirurgií a dalším. Zvláštní pozornost zaměřil na elektroneurologii a dětskou neurologii. Je autorem nebo spoluautorem deseti monografií.

Procházka, František (25. 12. 1908 – 10. 7. 1944) – docent vnitřního lékařství in memoriam. Vědecky se zabýval poruchami látkové výměny, klinicky hematologií. Aktivně spolupracoval s odbojovou skupinou ÚVOD. Za svou činnost byl vězněn, mučen a popraven v Drážďanech. Habilitován pro patologii a terapii nemocí vnitřních posmrtně v roce 1946.

Šercl, Miroslav (14. 2. 1908 – 14. 9. 1972) – profesor neurologie LFH UK Hradec Králové. Ve své vědecké práci se věnoval většinou neurologickým disciplínám. Byl výtečným organizátorem, zasloužil se o vybudování a rozvoj klinických pracovišť v Olomouci i Hradci Králové a dalších léčebných a rehabilitačních pracovišť v Severomoravském kraji.

Šilink, Karel (24. 8. 1908 – 23. 6. 1973) – docent vnitřního lékařství. Přední československý endokrinolog, průkopník Charvátovy koncepce boje proti endemické tyreopatii, zakladatel endokrinologického ústavu. V 60. letech 20. století se zabýval především lékařskou kybernetikou. Autor monografie *Endemic Goitre and Allied Diseases*.

Šimek, Jiří (19. 7. 1908) – docent neurologie. Jeho práce z klinické neurologie obsáhly nejrůznější nosologické jednotky. Rozsáhlá je skupina prací o EEG (mj. monografie *Jak číst elektroencefalogram*). Je autorem nebo spoluautorem několika studijních textů a učebnic. Patří mezi přední představitele československé neurologie.

Vencovský, Eugen (9. 4. 1908) – profesor psychiatrie LFH UK. Ve své odborné činnosti se věnoval téměř všem psychiatrickým oborům. Hlavními obory jeho zájmu jsou psychofarmakoterapie a farmakopsychiatrie. Zabýval se také historií psychiatrie. Vychoval vlastní psychiatrickou školu. Hodnocen je také jako neúnavný organizátor československé i světové psychiatrie.

150 let (1858)

Anton, Gabriel (28. 8. 1858 – 5. 1. 1933) – profesor psychiatrie a neurologie na lékařských fakultách v Innsbrucku, Štýrském Hradci a Halle. Za jeho hlavní dílo jsou považovány monografie *Angeborene Erkrankungen d. Zentralnervensystems* a *Bau und Leistung d. Stirnhirnes*.

Kraus, Friedrich (31. 5. 1858 – 2. 3. 1936) – docent vnitřního lékařství na DMF v Praze a profesor téhož na MF ve Vídni a Štýrském Hradci. Autor četných studií o nemocích metabolismu, krve, srdce, plic a infekčních nemocí. Pozoruhodné je jeho devatenácti svazkové dílo *Spezielle Pathologie und Therapie*.

Kuffner, Karel (5. 12. 1858 – 22. 2. 1940) – profesor psychiatrie a neuropatologie. Zakladatel české vědecké psychiatrie a významný psychiatrické školy. Své poznatky, zejména ze studia psychóz, publikoval v člancích, přednáškách, větších pracích a také v řadě vydaných soudních posudků. Vrcholem jeho díla byla dvoudílná první česká učebnice oboru *Psychiatrie pro studium a praktickou potřebu lékaře I, II*. Ve svých publikacích vytvořil mj. českou psychiatrickou terminologii.

200 let (1808)

Bayer, Tadeáš, šlechtic z Bayerů (7. 10. 1737 – 1808) – ředitel lékařsko-chirurgických studií. Pro mediky ve vojenské nemocnici v Hyberské ulici zavedl klinickou výuku. Kromě jiného napsal pro historii zdravotnictví cennou monografii *Beschreibung der Armenversorgungsanstalten in der königl. Böhmischen Hauptstadt Prag*.

Dlahý, Johann (26. 3. 1808 – 29. 7. 1888) – profesor patologické anatomie. V Praze propagoval pokrokové vědecké názory svého učitele K. Rokytanského. Do soudního lékařství přinesl zásady patologicko-anatomického myšlení a techniku pitvy. Za jeho hlavní dílo je považován spis *De pneumonia adultorum secundum observationes in nosocomio Pragensi collectas*.

Hofmeister, Franz st. (8. 12. 1808 – 20. 1. 1878) – děkan doktorského kolegia. Ve spolku německých lékařů v Praze často referoval o svých klinických zkušenostech. 6. 2. 1847 byla provedena v jeho přítomnosti v nemocnici u milosrdných bratří první éterová narkóza u nás. V roce 1866 mu byl udělen rytířský kříž Františka Josefa.

Král, Josef (1808–1890) – lékař a praktik v Rakovníku. Působil také jako starosta města, zemský i říšský poslanec. Je autorem spisu *Conspectus morborum in clinico medico Pragensi*.

Oppolzer, Johann, rytíř (4. 8. 1808 – 16. 4. 1871) – profesor vnitřního lékařství. Významný představitel tzv. pražské lékařské školy, stoupenec pokrokových vědeckých směrů v medicíně. Zaváděl fyzikální vyšetřování nemocných orgánů a fyziologicky zdůvodňované léčení. Stál u zrodu pražského fakultního časopisu VHP. Publikoval málo, soukromě byly vydány jeho přednášky o speciální patologii.

Reiss, Franz Alois (12. 8. 1808 nebo 17. 9. 1809 – 27. 3. 1861) – profesor farmakologie. V roce 1851 vydal tiskem své přednášky *Grundzüge der Pharmakognosie zum Behufe seiner Vorlesungen*, byl jedním ze zakladatelů fakultního časopisu VHP, do kterého přispíval recenzemi a referáty, zejména z farmakologie a balneologie.

250 let (1758)

Matuška, Ignác Hadrián (16. 11. 1758 – 7. 12. 1819) – profesor speciální patologie a klinické praxe. V Praze přednášel jako první lékařskou literární historii – dějiny lékařství. Je autorem práce *Über Blatternausrottung, Blattern und Kuhpocken Impfung*, ve které se projevil jako zastánce variolizace.

UDÁLOSTI

(25 let) 1983

Americké botaničce Barbaře McClintockové byla udělena **Nobelova cena za medicínu a fyziologii** za její objevy struktury pohyblivých genů.

Biopsie choriových klků byla zavedena do prenatalní diagnostiky. S genetickou diagnózou bylo tak možné začít již od osmého týdne těhotenství.

Orgánové výzkumy mozku, které uskutečnil Mahlon DeLong v Baltimoru, přinesly nové poznatky o Alzheimerově chorobě.

Nová **očkovací látka proti leprě**, kterou vyvinuli v National Institute for Medical Research v Londýně, byla testována v Norsku.

Americký vědec James F. Gusella z Bostonu poprvé zmapoval **gen choroby u člověka**, a to Huntingtonovy chorey.

(50 let) 1958

Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii získali americký biolog George Wells Beadle a americký biochemik Edward Lawrie Tatum za objev, že účinnost genů spočívá v regulaci určitých chemických pochodů. Zároveň se laureátem stal americký mikrobiolog Joshua Lederberg za objevy genetické rekombinace a organizace genetického materiálu u bakterií.

Švédský kardiolog Åke Senning implantoval ve spolupráci s Rune Elmquistem ve Stockholmu jednomu svému pacientovi **kardiostimulátor**.

V Paříži byly poprvé úspěšně léčeny oběti záření **transplantací kostní dřevě**.

Britský gynekolog Ian Donald dokázal pomocí **ultrazvukové techniky** zobrazit plod v těle matky.

Francouzský hematolog Jean Dausset objevil **HLA-systém** důležitý pro imunitní ochranu. Tím byl vytvořen předpoklad pro imunosupresi rozhodující při transplantaci ledviny.

(75 let) 1933

Americký genetik Thomas Hunt Morgan se stal laureátem **Nobelovy ceny za medicínu a fyziologii** za objevy o významu chromozómů jako nositelů dědičnosti.

Němečtí badatelé Tadeusz Reichstein, Andreas Grüssner a Rupert V. Oppenauer téměř současně provedli **syntézu vitamínu C**. V tomto roce se poprvé vědecky zkoumal obsah vitamínu C v různých ovoci.

Americký chirurg Evarts Ambrose Graham poprvé úspěšně odstranil celé **plicní křídllo stížené karcinomem**.

Londýnský fyziolog Henry Hallet Dale rozdělil **autonomní nervový systém** do dvou částí a pojmenoval je „parasympatikus“ a „sympatikus“.

Adolf Hitler byl jmenován říšským kancléřem a nacionálně-socialistická **politika** začíná zasahovat i oblast lékařství. V témže roce v Halle začal první rasově hygienický kurz, byla ukončena činnost pokladenských lékařů neárijského původu a uzavřeny byly sexuologické výzkumné ústavy.

(100 let) 1908

Ruský biolog Ilja Iljič Mečnikov a německý lékař Paul Ehrlich získali **Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii** jako ocenění jejich prací o imunitě.

Richard von Zeynek, ordinář pro lékařskou chemii na pražské německé lékařské fakultě, **prosádl léčbu diatermií**, tj. hlubokým prohřátím těla vysokofrekvenčními proudy.

Vídeňský gynekolog Friedrich Schauta uveřejnil monografii na téma **odstranění dělohy** (vaginální hysterektomie) u rakoviny děložního hrdla.

Leo Buerger, profesor urologické chirurgie v New Yorku, popsal chorobu zvanou **thromboangiitís obliterans**, která působí tepenné uzávěry na základě zánětu vnitřní cévní stěny.

V Praze byl založen **Zemský spolek pro výchovu a opatrování slepých**. Jeho předsedou byl profesor očního lékařství na české lékařské fakultě v Praze Jan Deyl.

(150 let) 1858

Rudolf Virchow postavil svou **buněčnou patologii** (Cellularpathologie) na biologický základ a zahájil tak éru medicíny založené na skutečných přírodovědných principech.

Při Purkyňově *Živě* začala vycházet příloha s názvem **Domácí lékař**. Jejím redaktorem byl J. Podlipský.

(200 let) 1808

Francouzský lékař François Joseph Victor Broussais zveřejnil své *Histoire des phlegmasies ou inflammations chroniques (Dějiny chronických zánětů)* a založil tak **fyziologické lékařství**.

J. N. Corvisart vydal pod názvem *Nouvelle méthode pour reconnaître les maladies internes de la poitrine (Nová metoda zjišťování vnitřních chorob hrudníku)* francouzský překlad Auenbruggerovy **práce o perkusi**, kterou několikanásobně rozšířil vlastními poznámkami.

(250 let) 1758

Anton de Haën zavedl na vídeňské klinice **měření tělesné teploty pacientů**.

(300 let) 1708

Herman Boerhaave publikoval v Leidenu první vydání svého **díla Institutiones medicae**, jež se staly základní učebnicí na mnoha lékařských fakultách v Evropě 18. století.

Pařížskému ranhojiči Jean-Luis Petitovi se v zásadě náhodou podařilo **první úspěšné odstranění očního zákalu**.

Po velmi mírné zimě se v Polsku, Slezsku, Prusku, Pomoranech, Moravě a Čechách šířil **dýmějový mor**. Předposlední epidemie této nemoci ve střední Evropě vypukla následujícího roku.

(350 let) 1658

Athanasius Kircher v díle *Scrutinium physico-medico pestis* uveřejnil výsledky svého mikroskopického zkoumání *Choroboplodné organismy*, které pozoroval, považoval za následek hnití a označil je jako *animalcula*.

Byla založena **matrika** pražské lékařské fakulty.

(450 let) 1558

Tiskem byl vydán spis L. Cornara *Trattato de la vita sorbia* věnovaný problémům **osobní hygieny** a také nemocem ve stáří.

(600 let) 1408

Francouzský teolog Jean de Gerson sepsal spis *De arte moriendi (O umění umírat)*. Dílo se stalo základem v pozdním středověku velmi populárního žánru „**nauky o dobrém smrti**“ (*ars bene moriendi*).

(700 let) 1309

V turecké Amasyi byla založena první **Seldžucká nemocnice**. Následujících 14 let zde působil proslulý lékař a překladatel do tureckého jazyka Šerefeddín Sabonucuoglu.

(1000 let) 1008

Podle říšských pramenů řádila v tomto roce v německých oblastech intenzivně **epidemie** („mor“), šířící se již několik let Evropou. Anály a kroniky vydávají svědectví o „nevýslovně velkém množství obětí“

(1550 let) 458

V Japonsku je pramenem *Nihon – šoki* doložena první **soudní lékařská pitva**: císař Jújaku nařídil pitvat princeznu Takuhaty, jež spáchala sebevraždu.

Zkratky

DMF – Deutsche medizinische Fakultät

LF – lékařská fakulta

LFH – lékařská fakulta hygienická

MF – medizinische Fakultät

MU – Masarykova universita

UK – Universita Karlova

VHP – Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde

LITERATURA

1. **Hlaváčková, L., Svobodný, P.:** Biografický slovník pražské lékařské fakulty 1348–1938, I–II. Praha, Karolinum, 1988, 1993.
2. **Hlaváčková, L., Svobodný, P.:** Biographisches Lexikon der Deutschen Medizinischen Fakultät in Prag 1883–1945. Praha, Karolinum, 1998.
3. **Matoušek, M.:** Malý biografický slovník československých lékařů, Praha, SPN, 1964.
4. **Nyklíček, L., Štein, K.:** Dějiny medicíny v datech a faktech. Praha, Avicenum, 1985.
5. **Schott, H.:** Kronika medicíny. Praha, Fortuna Print, 1994.

SJEZDY

Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 40. výroční cytogenetická konference

Praha, 19.–21. září 2007

Michalová K.

Ve dnech 19.–21. září 2007 se v hotelu Krystal v Praze konala již 40. výroční konference Cytogenetické sekce Čs. biologické společnosti, která byla po několikáté spojena s Celostátním sjezdem Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP, který se od roku 1972 pořádá pravidelně každé čtyři roky. Tyto dva sjezdy s mezinárodní účastí, tak důležité především pro všechny klinické genetiky a cytogenetiky, pořádáme společně proto, že se tematika obou navzájem prolíná a je zajímavá pro všechny, kteří pracují v oboru. Spojení v jednu velkou událost znamená větší účast zainteresovaných pracovníků a bohatší program, který jsme rozdělili do následujících sekcí: Cytogenetika, Klinická cytogenetika, Nádorová cytogenetika, Molekulární genetiky a Klinická genetiky.

Čtyřicáté výroční shromáždění Cytogenetické sekce je významné také tím, že je tato odborná společnost nejstarší v Evropě, ne-li ve světě, nikoliv podle průměrného věku jejích členů, ale podle roku založení sekce při brněnské pobožce Čs. biologické společnosti a že si udržuje elán a tradici pořádání sjezdů každoročně. První výroční zasedání Cytogenetické sekce s mezinárodní účastí se konalo 23. až 24. dubna 1968 v Brně. V loňském roce, kdy uplynulo 50 let od objevu přesného počtu lidských chromozómů, se cytogenetici sešli v Českých Budějovicích, kde vzpomněli tento významný objev, který prakticky nastartoval vznik nového oboru v lékařství. Letos zahájil společný sjezd prof. MUDr. Petr Goetz, CSc., předseda Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP průřezem dějinami lékařské genetiky a cytogenetiky u nás. Jeho přehled začíná v roce 1915, kdy prof. V. Růžička, přednosta Ústavu pro všeobecnou biologii a pokusnou morfologii pražské lékařské fakulty píše souhrnnou práci o lékařské genetice a později monografii „Biologické základy genetiky“. Dále prof. P. Goetz zmínil předválečný i poválečný přínos nástupce prof. V. Růžičky, prof. B. Sekly a jeho neuvěřitelný přínos pro obor lidské a klinické genetiky v Československu. Prof. B. Sekla napsal řadu významných publikací, stál u založení Ústavu pro národní eugeniku v Praze na Albertově a po válce byl vedoucím Ústavu lékařské biologie a genetiky na Fakultě všeobecného lékařství v Praze. Jako jediný význačný lékařský genetik nikdy nepřijal učení sovětského pavědce T. Lysenka, stejně jako prof. K. Hrubý z Přírodovědecké fakulty v Praze a prof. J. Kříženecký z Brna. Až v 60. letech 20. století začali českoslovenští genetiky dohnět ztracená léta, vznikaly první genetické poradny a cytogenetické laboratoře na lékařských fakultách v Praze, Brně i Bratislavě. První Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky se uskutečnil v Plzni v roce 1972 a od té doby se pravidelně ve čtyřletých interva-

lech schází obec lékařské genetiky a referuje na těchto sjezdech dosažené výsledky a mapuje pokrok v metodách a přístupech používaných v našich genetických poradnách a laboratořích. Klinická genetiky a cytogenetiky v České republice je na vysoké evropské úrovni a prenatální i postnatální péče je zajišťována kvalitními a vzdělanými pracovníky. Pracovní dny, pracovní schůze a semináře jsou pořádány oběma společnostmi každoročně téměř každý měsíc.

Tolik jen stručně o historii a nyní zpět k programu sjezdu. První dopoledne bylo věnováno zahraničním hostům, kteří nás seznámili s novými aktivitami vznikajícími za podpory EU – prof. S. Ayme hovořila o Orphanetu, databázi rodin se vzácnými genetickými chorobami, ve které je současně i encyklopedie těchto vzácných onemocnění. Orphanet databáze slouží denně 25 000 uživatelům ze 170 zemí a lze ji najít na adrese www.orpha.net. Dr. R. Hastingsová udělala přehled testování kvality laboratorní práce v cytogenetických laboratořích, které se zabývají prenatálním i postnatálním vyšetřováním. Vloni i letos proběhlo první hodnocení kvality podle směrnic Eurogentestu, který se za finanční podpory EU věnuje kontrole kvality práce laboratoří nejen cytogenetických, ale také molekulárně biologických. U cytogenetických laboratoří je zatím účast v testování a hodnocení kvality dobrovolná, ale velmi brzy můžeme očekávat povinné testování při nejmenším pro rutinní laboratoře, které se budou připravovat na akreditaci. Prof. H. H. Ropers hovořil o čípech v diagnostice genetických chorob a o nových perspektivách při vyšetřování genetických onemocnění. V poslední zvané přednášce prof. J. Harbott z Giessenu v přehledu probral význam nádorové cytogenetiky u dětských leukémií, se kterými má z celého Německa největší zkušenosti jeho laboratoř.

Českou část sjezdu jsme zahájili cytogenetikou evoluce druhů Bovidae a Equidae, kterou prezentovali prof. J. Rubeš a dr. P. Musilová z Výzkumného ústavu veterinárního lékařství v Brně. Jejich pracovní kolektiv řeší poznání evoluce těchto druhů nejmodernějšími metodickými přístupy molekulární cytogenetiky a je jednoznačně první na světě při hodnocení obou těchto druhů. Dále v této sekci odezněly zajímavé práce z oblasti prenatálního vyšetřování poruch reprodukce (P. Lonský et al., Praha), v prenatální diagnostice (P. Čapková et al., Olomouc), při vyšetřování dětí s mentální retardací a faciální dysmorfii (V. Vranová et al., Brno) a při určování původu malých nadpočetných chromozómů (E. Kočárek et al., Praha). Není jistě nutné dodávat, že na všech pracovištích jsou v rutinním provozu zavedeny metody molekulárně cytogenetických analýz.

Ve dvou sekcích Nádorové cytogenetiky referovali zástupně dvěma největšími onkocytogenetickými center v České republice, a sice Centra nádorové cytogenetiky Ústavu klinické biochemie 1. LF UK a VFN Praha a Onkohematologické kliniky FN Olomouc o výsledcích výzkumu i diagnostiky nemocných s difuzním velkobuněčným karcinomem (M. Jarošová et al., Olomouc), s mnohočetným myelomem (J. Balcárková et al., Olomouc), B-nehodgkinského lymfomu (H. Pospíšilová et al., Olomouc), T-akutní lymfatické leukémie (L. Babická et al., Praha), myelodysplastického syndromu (J. Březinová et al., Praha), akutní myeloidní leukémie (M. Holzerová et al., Olomouc), B-chronické lymfatické leukémie (A. Berková et al., Praha), nádorů močového měchýře (L. Grosová et al., Praha). Mezinárodní charakter si tyto sekce udržely přednáškami ze Slovenska – Aberace MLL genu u akutní myeloidní leukémie (M. Džubasová et al., Bratislava) a Diagnostika solidních nádorů metodou FISH (D. Žákovičová et al., Bratislava).

Druhý den konference zahájil prof. J. Forejt z AV ČR zvanou přednáškou Meiotická inaktivace pohlavních chromozómů, která zazněla in memoriam na počest dr. L. Kozáka, který tragicky zahynul na jaře 2007 při výstupu na Mount Everest. Dr. L. Kozák byl vedoucí laboratoře Molekulární genetiky FN Brno, člen výboru SLG, člen redakční rady časopisu Klinická biochemie a metabolismus a hlavně výborný vědec, organizátor a přítel nás všech. Výbor SLG rozhodl, že na všech dalších sjezdech bude zařazena Kozákova přednáška, na kterou budeme zvat významné vědce z oblasti molekulární genetiky. Pozvali jsme prof. J. Forejta nejen proto, že je vynikající vědec v oboru molekulární genetiky, ale i proto, že byl dlouhá léta členem výboru Cytogenetické sekce a mnohokrát významně přispěl k pokroku savčí cytogenetiky u nás. Po této přednášce následovaly dva bloky molekulární genetiky, ve kterých byla referována problematika molekulárně genetické diagnostiky u mužů s poruchou reprodukce (I. Hrdlička et al., Praha), u Beckwith-Wiedemanova syndromu (A. Křepelová et al., Praha), u Marfanova syndromu (E. Průšová et al., Nový Jičín), Gilbertova syndromu (A. Bóday et al., Nový Jičín), Barterova a Gitelmanova syndromu (M. Urbanová et al., Praha), u pacientů s nesyndromovou ztrátou sluchu (R. Pourová et al., Praha). Doc. M. Korabečná z Plzně se zamýšlela nad biologickým významem volně cirkulující DNA, dr. M. Tesařová a kolektiv z Prahy nás seznámili s mutacemi v mitochondriální tRNA a dr. I. Valášková a kolektiv s mutacemi v genu RYR1 u maligní hypertemie. Ve druhém bloku molekulární genetiky odezněly práce spíše metodického charakteru – a sice pilotní studie izolace RNA z lidské placenty (M. Pejznochová et al., Praha), diagnostika aneuploidii v prenatalní diagnostice metodou QF-PCR (M. Putzová et al., Praha), kvantifikace STR lokusů volně fetální DNA během těhotenství (R. Vodička et al., Olomouc), validní a ekonomická diagnostika u tuberózní sklerózy (R. Vrtěl et al., Olomouc), molekulární diagnostika neurofibromatózy typu 2 (A. Bittnerová et al., Brno), validace metody k vyšetření mutace F508 genu CFTR (A. Štambergová et al., Praha), dále studie pomocí metody MLPA (J. Čamajová et al., Praha, K. Zídková a et al., Praha) a další.

V sekci Klinická genetika uvedl prim. V. Gregor (Praha) přehled 35 let diagnostiky Downova syndromu, prof. J. Šantavý a kolektiv (Olomouc) se zabýval skríninkovými programy v těhotenství, M. Balašková a kolektiv (Praha) zjišťova-

la, zda se snížila incidence cystické fibrózy vlivem prenatalní diagnostiky, kolektiv doc. M. Macka sr. (Praha) sledoval zvýšení efektivity kombinovaného skríninku 1. trimestru pomocí počítačového hodnocení genetických rizik a H. Hyjánek a kolektiv z Olomouce posoudili prenatalní diagnostiku cytomegalové infekce v graviditě. Poslední dvě práce tohoto bloku se věnovaly etice v lékařské genetice (V. Franková et al., Praha; K. Procházková et al., Praha).

Poslední den sjezdu, v pátek dopoledne, byla opět na programu klinická genetika a poradenství. Vývoji genetického testování dispozice k nádorům prsu a ovarií byl věnován referát dr. L. Foretové a kolektiv (Brno), chondrodysplazií se zabývala doc. A. Baxová s kolektivem (Praha), Williams-Beurenovým syndromem dr. A. Puchmajerová a kolektiv (Praha), korelaci genotypu a fenotypu u vzácných syndromů Noonanové, Leopard, CFC a Costello posoudila dr. M. Koudová a kolektiv (Praha), se syndromem delece 22q13.3 nás seznámila dr. Z. Vlčková a kolektiv (Praha), před CADASIL varovala dr. V. Křivková a kolektiv (Hradec Králové) a současné poznatky o genové regulaci vývoje uropoetického systému plodu shrnula doc. A. Šantavá a kolektiv (Olomouc).

V poslední části sjezdu prim. I. Šubrt a kolektiv (Plzeň) posoudil vztah mezi habituálním potrácením a trombofilními faktory, dr. P. Seeman (Praha) se věnoval genetice dědičných neuropatií, dr. A. Oltová a kolektiv (Brno) uvedla vrozené aberace gonozómů vyšetřené na oddělení lékařské genetiky v posledních letech, prim. M. Havlovicová a kolektiv hodnotila subtyp mentálního defektu a genetických komorbidit u nemocných s autismem, dr. L. Raszyková a kolektiv ocenila možnosti využití vazby polymorfních markerů v preimplantační genetické diagnostice monogenních onemocnění, dr. I. Dhailah a kolektiv (Olomouc) znovu probrala výhody a nevýhody prenatalního skríninku prvního a druhého trimestru. Poslední velmi pěknou a koncizní přednášku měla dr. J. Židovská a kolektiv (Praha), která je českým expertem pro genetické testování a poradenství u Huntingtonovy nemoci a řídí kolektiv klinických genetiků, kteří se touto problematikou zabývají. Touto přednáškou byly ústní prezentace ukončeny.

Kromě ústních sdělení bylo po celou dobu sjezdu vystaveno 59 posterů, s diskuzí účastníků o každé přestávce. Také postery byly tematicky rozděleny do sekce Cytogenetika (18 posterů), Molekulární genetika (29 posterů) a Klinická genetika (12 posterů). Postery byly po obsahové i grafické stránce velmi zdařilé a diskuze před nimi byla bohatá.

Sjezd byl úspěšný po stránce vědecké i společenské. Sešli jsme se ve shodě, která vládne mezi cytogenetiky i genetiky ze SLG již řadu let. Měli jsme příležitost si popovídat na uvítací recepci i na společné večeři v Ledeburských zahradách. Příští Výroční konference Cytogenetické sekce ČS. biologické společnosti se bude konat v Olomouci ve dnech 11. až 12. září 2008 a organizátorem bude prof. Marie Jarošová z Onkohematologické kliniky FN Olomouc. Sjezd lékařské genetiky bude za 4 roky, zatím nevíme, kde, ale určitě víme, že se mezitím společně sejdeme na mnoha pracovních dnech, monotematických zasedáních a seminářích.

prof. ing. Kyra Michalová, DrSc.
předsedkyně Cytogenetické sekce a místopředsedkyně výboru SLG
Centrum nádorové cytogenetiky ÚKBLD 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: kyra@vfn.cz

SJEZDY

Obezitologie 2007

14. výroční kongres

České obezitologické společnosti ČLS JEP

Plzeň, 18.–20. října 2007

Sucharda P.

Po 8 letech se Obezitologie vrátila do města na soutoku západočeských řek, ne však do prostor lékařské fakulty, ale do konferenčního sálu moderního Parkhotelu na plzeňských Borech.

Zájem o celostátní setkání obezitologů nebyl menší než v posledních letech a počet účastníků se opět blížil dvěma stům. Počet přihlášených sdělení si poprvé vyžádal (zatím jen v poslední jednací den) dvě paralelní sekce. Nakonec se podařilo zajistit – především velkou zásluhou plzeňských organizátorek MUDr. Dagmar Matějkové a MUDr. Dany Müllerové – i dostatečnou sponzorskou podporu, takže i po technické a společenské stránce proběhl kongres zcela standardně.

Ovšem zásadním přínosem letošního kongresu bylo multioborové řazení odborných sdělení v sekcích, věnovaných prevenci a léčbě obezity. Po většinu kongresu byla v každém bloku zastoupena témata internistická i chirurgická (bariatrická), psychologická, pediatriká i dalších oborů. Stejně tak byla zařazena i sdělení sester a některých nelékařských profesí (např. fyziatrie). Nesetkal jsem se s jedinou kritikou této inovace a jsem přesvědčen, že velmi dobře vystihuje mezioborovou podstatu obezitologie.

Čtyři takto pojaté sekce byly doplněny úvodním blokem věnovaným intenzivní péči o obézní pacienty, sekcemi Kardiometabolická rizika obezity, Prevence obezity a závěrečnou paralelní sekcí Novinky ve výzkumu obezity.

Slavnostní Šonkovu přednášku přednesla na téma „Prevence a léčba obezity u dětí“ prof. Lidka Lisá, které bylo také (společně s prof. Janou Pařízkovou) uděleno čestné členství České obezitologické společnosti.

V referátu z konference se sluší zmínit některá konkrétní sdělení, ne snad proto, že by ostatní za zmínku nestála,

ale že vypovídají o šíři, kterou moderní obezitologie musí obsáhnout. Přehled o intenzivní péči o obézní podali Štěpán Svačina (Praha) a Martin Matějovič (Plzeň), problematiku kardiometabolického rizika shrnula Hana Rosolová (Plzeň), chirurgické léčby Martin Fried (Praha). Velmi srozumitelně přednášela Jana Vyskočilová (Plzeň) jednak o hypoventilačním syndromu, jednak o poruchách dýchání a obezitě. Řadou sdělení byla zastoupena oblast pohybové aktivity (Matoulek et al., Praha). Početně byla zastoupena problematika dětské obezity, zvláště psychologická. Zklamáním bylo sdělení zástupkyně Ministerstva zdravotnictví ČR (místo omluveného hlavního hygienika), které přes značný rozsah přineslo jen velmi málo pozitivního. Velké pochybnosti vyvolaly údaje o výsledcích (a indikacích) bariatrické léčby, uvedené v psychologicky orientované práci (Kořán, Praha). Naprostá většina z 59 přednesených sdělení však přinesla četnou konstruktivní diskuzi.

Společenský večer v Městském muzeu odpovídal stále ještě relativně komornímu charakteru obezitologických konferencí, přinejmenším ve srovnání se sjezdy kardiologickými. Budoucnost obezitologických kongresů je nepochybně v konání dosud roztržštěných menších akcí (bariatrických, pediatrikých) na jednom místě a jedné době. Jsem přesvědčen, že tento trend potvrdí 1. středoevropský kongres o obezitě a výživě (CECON, <http://www.cecon2008.cz/>), který se bude konat 25.–27. září 2008 v Karlových Varech.

MUDr. Petr Sucharda, CSc.
III. interní klinika VFN a I. LF UK
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: petr.sucharda@lf1.cuni.cz

DOPISY REDAKCI

Bohemica non legantur

Toto v klasickém jazyce dřívějších evropských českých vzdělanců vyjádřené povzdechnutí se mi opět připomnělo, když jsem v Časopisu lékařů českých četl výzvu redakční rady, aby přispěvatelé ve svých publikacích neopomíjeli citovat domácí autory i aby tak činili v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.

Připomněla se mi tak čtenářská zkušenost z českých lékařských periodik za dlouhá léta potvrzovaná, že se české práce dříve publikované necitují – činí to skoro dojem, jako by je současní autoři snad ani nečetli.

Za všechny ty čtenářské „prožitky“ lze uvést jen z poslední doby – jako pars pro toto – čtyři v různých odborných časopisech posbírané publikované příspěvky, navíc z oboru mně blízkého.

V brněnském Kardio-fóru (v edukační příloze kardiologické revue) série článků kolektivu II. pražské interní kliniky vedené prof. MUDr. Michaellem Aschermannem, které byly věnovány problematice plicní hypertenze z pohledu současných znalostí (1). Tuto pro klinickou praxi důležitou chorobnou jednotku – zvláště u nás na Mostecku – si zvykla naše generace odkojená Pavlem Woodem a Evženem Braunwaldem označovat od poloviny minulého století jako cor pulmonale či pulmonální chorobu srdeční. Při čtení současných příspěvků pražských klinických pracovníků mne však překvapily chybějící odkazy na minulou činnost právě této kliniky v oblasti cor pulmonale. Byla to přece II. interní pražská klinika zejména od doby Františka Herlese a jeho spolupracovníků a žáků, která určovala v minulém století směr a obsah bádání na tomto úseku u nás. Na tuto skutečnost poukázal Pavel Jerie (2) ve svém diskuzním příspěvku s vyjmenováním a charakteristikou předních příslušníků této kliniky publikujících v té době k tomuto tématu. Odpověď M. Aschermanna a P. Jansy (3) mne však zklamala: Obešla v podstatě meritum diskusního příspěvku P. Jerie.

Právě na tomto příkladu lze dokumentovat potřebu udržovat kontinuitu a historické povědomí u mladší lékařské generace, jak na to právem upozornila výzva redakční rady Časopisu lékařů českých.

Otázka náhlé smrti se stala aktuální při rozkrývání klinického obrazu a jeho různých projevů u nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Sami jsme tomu podlehlí a publikovali jsme svoje omezené regionální zkušenosti z dvouleté sondy ve spolupráci s prosektorkou a s praktickými lékaři (4). Zaujal mne proto článek L. Křivana (5) věnovaný náhlé srdeční smrti a tomu jak jí předcházet. Problém je autorem nazírán podle rizika náhlé srdeční smrti a podle možnosti preventivní implantace ICD. Postrádal jsem však citaci základní domácí monografie z roku 1998 napsané špičkovým českým autorem a jeho spolupracovníky (6). Byla napsána na úrovni znalostí té doby a po mém soudu si citaci zasloužila.

Třetí – tentokrát mezioborová – problematika hypertenze v těhotenství se kryla s naším zájmem o kardiovaskulární problematiku těhotenství. Věnovali jsme jí v Mostě jednání

pracovního dne České kardiologické společnosti v říjnu 1979. Zaujala mne proto publikovaná práce R. Cífkové (7) z pracoviště preventivní kardiologie IKEM Praha seriózně informující o současném stavu znalostí v tomto hraničním problému praktické kardiologie a porodnictví. Bolestně jsem však postrádal citaci monografie brněnského Karla Janků shrnující v roce 1998 problém hypertenze v těhotenství (8). Omluvou snad může být okolnost, že byla publikována jako regionální monografie v Institutu pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně – asi málo dostupném a sotva více čteném.

Konečně v Časopisu lékařů českých vyšla v čísle 2006/5 série článků ze VI. interní kliniky pražské věnovaná angiologii. Zaujaly mne proto, že byly napsány současnými pracovníky kliniky, kde se pěstovala od zakladatelské osobnosti Bohumila Prusíka intenzivní česká angiologie spojená dále se jmény Zdeňka Reiniše, Josefa Pokorného, Vladimíra Puchmayera a mnoha jiných. V článku M. Chocholy a spolupracovníků o Buergerově chorobě (9) jsem opět postrádal odkaz na tuto angiologickou minulost kliniky, na níž autor v současné době pracuje. Alespoň měla být citována práce Vladimíra Puchmayera z roku 1983 (10).

Čtyři „kazuistiky“ z poslední doby odrážejí – opravdu jako pars pro toto – dlouhodobější neradostný stav nedostatečné citace domácí literatury v českých lékařských periodících. Je to podnět k tomu, aby už recenzenti prací posuzovaných před otištěním věnovali pozornost vhodné citaci domácích již publikovaných a aktuálních příspěvků a podle potřeby navrhovali jejich doplnění.

PRAMENY

1. **Aschermann, M. et al.:** Plicní hypertenze – serie článků Kardio-fórum 2005, 3.
2. **Jerie, P.:** Plicní hypertenze a cor pulmonale. Kardiologická revue, 2005, 7, s. 216–217.
3. **Aschermann, M., Jansa, P.:** Komentář k poznámkám MUDr. Pavla Jerie. Kardiologická revue, 2006, 8(1-2), s. 80.
4. **Ulrich, J., Schmittová, M.:** Analysis of sudden deaths in a district of Bohemia in the period 1971–1973.
5. **Křivan, L.:** Náhlá srdeční smrt: jak jí předcházet. Kardiologická revue, 2006, 8, s. 20–24.
6. **Fejfar, Z. et al.:** Náhlá srdeční smrt. Praha, Publishing, 1998.
7. **Cífková, R.:** Hypertenze v těhotenství. Vnitř. Lék., 2006, 52, s. 263–270.
8. **Janků, K.:** Hypertenze v těhotenství. Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 1998
9. **Chochola, M. et al.:** Buergerova choroba. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 358–362.
10. **Puchmayer, V.:** Smoking as a risk factor for the development of arterial occlusive disease. Praha, Acta universitatis Carolinae, 1984.

MUDr. Jaroslav Ulrich, CSc.
Josefa Suka 1591/blok 511, 434 01 Most

ZPRÁVY

JIŽ POTŘETÍ BYLA UDĚLENA CENA ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Na poslední redakční radě Časopisu lékařů českých roku 2007 předal 29. listopadu v budově České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně v Sokolské ulici vedoucí redaktor časopisu prof. MUDr. Jiří Horák, CSc. Cenu Časopisu lékařů českých za rok 2006.

Cena je udělována za nejlépe hodnocenou původní práci publikovanou v Časopisu lékařů českých. Práce vybírala stejně jako v předchozích letech porota sestavená z předních odborníků, členů redakční rady časopisu.

Časopis lékařů českých je periodikum, které je nejstarším a nepřetržitě od roku 1862 vycházejícím českým mezioborovým medicínským časopisem. Periodikum, které se podílí po řadu generací na formování a kultivaci lékařského stavu ve snaze podpořit, rozšířit a stimulovat základnu v časopisu publikujících vědců a lékařů, kteří jsou nebo mají předpoklady stát se reprezentativní elitou českého odborného lékařského písemnictví.

Ve třetím ročníku Ceny Časopisu lékařů českých byla jako nejlepší původní práce publikovaná v Časopisu lékařů českých v roce 2006 vybrána práce autorů Lindner J., Jansa P., Kunstýř J., Bláha J., Grus T., Mlejnský F., Heller S., Škvařilová M., Ambrož D., Tošovský J., Aschermann M., Linhart A., Křivánek J. Vítková I., Střítecký M.: Endarterektomie plicních tepen – chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze (Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 307–312).

Práce se zabývá chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí, která je v indikovaných případech úspěšně léčitelná chirurgickou metodou – endarterektomií plicních tepen. Ta je v České republice dostupná až od roku 2004, kdy byl zahájen program této chirurgické léčby týmem pod vedením doc. Jaroslava Lindnera na II. chirurgické klinice 1. LF UK v Praze v Kardiocentru VFN v Praze ve spolupráci s předním světovým pracovištěm zabývajícím se touto problematikou (prof. Mayer, Univerzita Mainz, SRN). Časné výsledky publikované v této práci jsou velmi povzbudivé a jsou srovnatelné s výsledky předních světových center. Pozitivní zprávou je také mezinárodní spolupráce a poskytování této



Obr. 1. Za práci kolektivu autorů Endarterektomie plicních tepen – chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze převzal z rukou vedoucího redaktora Časopisu lékařů českých prof. MUDr. Jiřího Horáka, CSc. Cenu Časopisu lékařů českých doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc. (vlevo).

vysoce specializované péče zahraničním pacientům ze Slovenska, kde se tato léčba neprovádí.

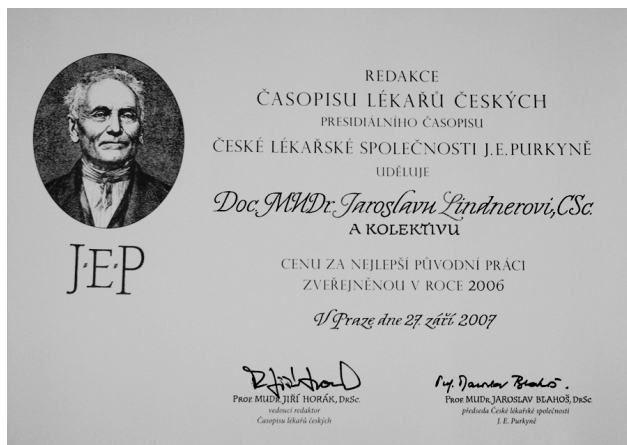
Za práci kolektivu autorů převzal 1. cenu dotovanou 25 000 Kč firmou Janssen-Cilag vedoucí autorského kolektivu doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.

Doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc. promoval v roce 1983 na Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze a nastoupil na II. chirurgickou kliniku FN II s FP v Praze. Postupně složil atestaci I (1986) a II stupně (1992) z chirurgie. Odborným zájmem byla především cévní chirurgie, ze které atestoval v roce 1995. V témže roce přešel na Klinikou kardiologické chirurgie a začal se systematicky věnovat kardiochirurgii, ze které atestoval 2000. V roce 2001 obhájil kandidátskou dizertační práci v oblasti cévní chirurgie. V roce 2006 byl habilitován na docenta chirurgie na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy, habilitační přednáškou „Chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze“.

V roce 1993 absolvoval půlroční stáž

v Edinburghu a Cardiffu u prof. Jenkinse, prof. Ruckley a prof. Puntise a v roce 1996 stáž v USA (Texas Heart Institute, Houston) pod vedením prof. Reula. Dále absolvoval školení v plastikách mitrální chlopně a léčbě fibrilace síní v Paříži (prof. Carpentier a prof. Cox) a opakované stáže s praktickou výukou v léčbě fibrilace síní (Bochum, Německo). V roce 2004 zavedl s týmem spolupracovníků do té doby v České republice nepoužívanou metodu chirurgické léčby tromboembolické plicní hypertenze – endarterektomií plicních tepen. Absolvoval stáže v Mainzu (prof. Mayer) a San Diegu (prof. Jamieson). Je vedoucím chirurgického týmu programu chirurgické léčby plicní hypertenze v Kardiocentru VFN.

Je členem České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, kardiologické, angiologické a chirurgické společnosti, členem výboru Pracovní skupiny plicní cirkulace České kardiologické společnosti a členem Evropské společnosti kardiochirurgie a hrudní chirurgie.



Obr. 2. Diplom za nejlepší původní práci Časopisu lékařů českých v roce 2006

Publikoval 1 monografii a je spoluautorem dalších 3 monografií jako autor kapitol. Publikoval řadu publikací u nás i v zahraničí s tematikou plicní hypertenze, v roce 2006 obdržel cenu České angiologické společnosti za nejlepší publikaci s žilní problematikou.

Helena Glezgová
Časopis lékařů českých – NTS ČLS JEP
Sokolská 31, 120 21 Praha 2
e-mail: helena.glezgova@seznam.cz

OSOBNÍ ZPRÁVY

**K PĚTADEVADESÁTINÁM
FARMAKOLOGICKÉ
LEGENDY
PROF. MUDr. Dr. H. C.
HELENY RAŠKOVÉ, DrSc.
(*2. LEDNA 1913)**

Přímá úměra mezi výjimečností osobnosti a její dlouhověkostí není v české farmakologii neobvyklá. Na stránkách Časopisu lékařů českých jsme se před časem poklonili úctyhodně prožitým 88 letům jednoho ze zakladatelů české farmakologie na přelomu 19. a 20. století a jednoho z přímých žáků Purkyňovské školy profesora MUDr. Karla Chodounského (1843–1931). Počátek roku 2008 je příležitostí vzdát hold další přelomové osobnosti nejen české a slovenské, ale i celosvětové farmakologie, profesorce Heleně Hellerové – Raškové. Jako nezpochybnitelná tvůrkyně mezinárodně uznávané „československé farmakologické školy“ 50. a 60. let minulého století měla nemalý podíl na zakotvení farmakologie jako samostatné disciplíny v rámci světové organizace věd a na novodobějším pojmání farmakologických principů v etapě „startující farmakoterapeutické exploze“.

Z řady statí, které se v minulosti pokoušely o rekapitulace životního „curricula“ paní profesorky, vyplývá, že medicínu, vědu a mezinárodnost jí nadělilo samo prostředí, ze kterého vzešla. Otec Čech, matka Ruska, oba lékaři, působili v době jejího narození a v jejím nejranějším věku ve Švýcarsku na curyšské univerzitě. Jubilantka se ve svých vzpomínkách zmiňuje, že otec měl i matematické a hudební nadání a že jako nadšený violista byl členem „domácích kvartetových večírků“ spolu s Albertem Einsteinem a s dalším „nobelistou“ fyziologem Walterem Hessem. Obdivované polyglotství paní profesorky (schopnost plynulé konverzace mezi angličtinou, němčinou, franštinou, ruštinou a samozřejmě češtinou) má zřejmě prapůvod v mezinárodní rodinné atmosféře a v následné linguistické cílevědomosti v předmaturitních obdobích. Ta prožívala už v Československu, ve východočeském Dvoře Králové nad Labem, kde její rodiče po první světové válce zakotvili. Lékařskou fakultu na Karlově univerzitě absolvovala v letech 1931–1937.

První popomoční praxí byla pražská interní klinika se záměrem věnovat se balneologii, klinickou kariéru jí však přetrnula německá okupace a násilná likvidace českého vysokého školství. Azylem se jí stal post závodní lékařky ve Fragnerově farma-



ceutickém průmyslovém podniku v Praze–Měcholupech (pohrobkem této první větší farmaceutické velkovýroby na našem území byla „Spofa“, pak „Léčiva“ a nyní „Zentiva“). Díky vlastenectví a prozíravosti dr. Jiřího Fragnera (syna zakladatele firmy a bratra architekta Jaroslava, autora poslední přestavby pražského Karolina) našlo v jeho instituci útočiště několik vědeckých osobností z uzavřené univerzity (mikrobiolog Ivan Málek, biochemici Jan Šůla a Josef Košťál, farmakolog Jaroslav Lebduška, Josef Charvát jako klinický konzultant a další). Mezi jejich nejvýznamnější výdobytky této válečné éry patřil vývoj – před okupanty utajeného – originálního antibiotika Mykoin BF510, který byl klinicky úspěšně ověřován na jaře 1945, tedy v době, kdy ve středoevropském regionu nebylo o penicilinové éře ještě ani zdání. Jak sama paní profesorka uvádívá, byl to tento výzkum a tento tým, které ji motivovaly pro volbu farmakologie jako celoživotního profesionálního osudu. Na konci druhé světové války osvědčila svou příslovečnou mnohočetnou aktivitu při organizování „týlového“ zázemí svému muži dr. Karlu Raškoví (pozdějšímu profesorovi a mezinárodní epidemiologické autoritě), když se ujal rizika spojeného s likvidací tyfové epidemie v terezínském koncentračním táboře.

Záhy po znovuoctvení českého vysokého školství byla však už mezi obnovovateli farmakologického ústavu lékařské fakulty na pražském Albertově. V jejich čele stál profesor Bohuslav Polák, poslední přednosta farmakologického ústavu před 17. listopadem 1939 a někdejší tvůrce slovenské farmakologie na bratislavské univerzitě. Mezinárodní kontakty, které v rámci poválečného uvolnění dr. Rašková

navázala, jí umožnily odhadnout tehdy recentní farmakologické trendy, a stala se tak postupně přirozenou autoritou nejen mezi univerzitními spolupracovníky, ale i ve farmakologickém bádání rodičího se „sjednocovaného farmaceutického průmyslu“. Při poválečném hladu po vědění a bádání vznikl tak v pražském Purkyňově ústavu tým mladých farmakologických nadšenců, oplývajících entuziasmem a elánem, avšak nevyzrálých invenčně a metodicky a navíc improvizujících ve sporých laboratorních podmínkách. Se západoevropskou vědou se dařilo docentce Raškové komunikovat i po vytvoření politických bariér, takže v dobách mocenských tlaků, které orientovaly naši společnost výhradně na východ, udržela českou a slovenskou farmakologii v „kosmopolitnějších“ vědeckých kontaktech. Z její iniciativy se v Ústavu objevovaly takové západoevropské autority, jakými byli profesori Heymans, Gaddum, Ariens, Burn, Cheymol, von Brücke. Uvědomovala si to i řada východoevropských farmakologických koryfejí (Aničkov, Zakusov, Koštojans, Birjukov z Ruska, Kubikovski z Polska, Szekeresz z Maďarska, Jung z východního Německa atd.), takže pražská farmakologie se stala spontánním vědeckým centrem, snažícím se překlenovat politické přehradu. Vyvrcholením této periody byl počátek 60. let, kdy se paní profesorce podařilo nepopsatelným manévrováním protlačit na první celosvětový farmakologický kongres, který se konal v srpnu 1961 ve Stockholmu, k aktivní účasti několik desítek českých a slovenských farmakologů. Při neméně složitém taktizování na tomto mezinárodním fóru pak prosadila (bylo to ve dnech, kdy vrcholila jedna z východo-západních krizí postavením berlínské zdi), aby se druhý světový farmakologický kongres konal v roce 1963 v Praze. Jeho význam v mezinárodních konsekvencích vyzněl jednak jako první poválečná takto rozsáhlá vědecká akce na východ od Aše a jednak jako vyvrcholení několikaleté snahy (zahájené na farmakologickém meetingu v Londýně 1947) po vytvoření samostatné farmakologické asociace na celosvětové úrovni. Z evropských farmakologů se na vzniku IUPHARu (Mezinárodní farmakologické unie) rozhodující měrou podepsali právě Helena Rašková a švédský profesor Börje Uvnäs. Jako ocenění těchto zásluh zastávali oba v předsednictvu této instituce v prvních funkčních obdobích zásadní a rozhodující funkce a v 90. letech jim Evropská unie udělila nejvyšší možné vyznamenání – zlaté medaile. Pro naše farmakology byl

pražský kongres odrazovým můstkem, otevírajícím dlouhodobé stáze na špičkových západoevropských a severoamerických výzkumných pracovištích. Dominantním faktorem v této zahraniční explozi našich farmakologů byla osobnost paní profesorky s jejími konexemi a s odvahou ujmout se nejednoho z těch, kteří se díky původu či přesvědčení obtížně prodírali tehdejší tuzemským politickým klimatem. Pyramida jejích nejbližších spolupracovníků (v čele s profesorem Zdeňkem Votavou) a prvních žáků se rozrůstala na vědecké vnuky a právnyky, kteří se v dalších desetiletích dostávali na ne jeden významný výzkumný post nejen v Česku a na Slovensku, ale i ve vzdálenějších destinacích – v USA, v Kanadě, v Japonsku. Z té první generace žáků vyšli například Jiří Vaněček, Max Wenke, Miroslav Mráz, Vojtěch Grossmann, Václav Trčka, Vojtěch Sobek, Zdena Horáková, Miloš Háva, Ivo Janků a i autor této stati, z těch dalších následovníků např. Jiří Elis, Radan Čapek, Sixtus Hynie, Karel Mašek, Jan Štulc, Vladislav Eybl, Vlado Kovalčík, Pavol Hrdina, Pavol Švec, Viktor Bauer, Ota Gulda, Miloslav Kršiak, Jan Švihovec, Ladislav Volicer, Ondřej Kadlec, František Perlík, Radomír Nosál, Tomáš Sechser, Zdeněk Zídek a i několik osobností, pro které byla farmakologie vědeckým úvodem do klinických sfér, například Václav Špičák, Otto Küchel, Miroslav Šamánek.

Kromě met v experimentální farmakologii druhé poloviny 20. století, které jsou spojovány se jménem profesorky Heleny Raškové, je nepominutelná její iniciativa v historii lékové toxikologie. Československá toxikologická sekce, u jejíhož zrodu stála, byla v roce 1963 jedním ze zakládajících členů European Society for Study of Drug Toxicity, předchůdkyni dnešního toxikologicky šířeji pojatého EUROTOXu. První sjezdy evropské toxikologie se tak z iniciativy Heleny Raškové podařilo uspořádat na našem území – v Praze (1967) a v Karlových Varech (1974). Další podpora farmakologie, k jehož diferenciaci docházelo ve druhé polovině 50. let, byla klinická farmakologie. Její tuzemské zárodky jsou sice spojovány se školou pro-



Dr. Helena Rašková za okupace

fesora O. Šmahela v pražském krčském klinickém centru, ve stejné době však konstituovala H. Rašková klinicko-farmakologické oddělení (bez lůžkové baze) v rámci akademického Farmakologického ústavu, které s Krčí spolupracovalo. Evropská farmakologická historie tak zaznamenává paní profesorku při organizování prvních klinicko-farmakologických „dvojité zaslepených“ a „placebových“ studií.

Publikační výčet výzkumných oblastí, do kterých ať již invenčně, anebo vlastními experimentálními přístupy H. Rašková zasáhla, je i určitou reminiscencí metamorfózy jejího vědeckého (a nejen vědeckého) života. Dají se z něho vyčíst začátky farmakologických testací v lékovém vývojovém skříninku (od zavádění testů na pyrogenitu ve 40. letech až k předklinickému a klinickému ověřování konkrétních látek, např. antithyreoidálního isothiouracilu a cytostatika 6-azauridinu), farmakodynamické studie a terapeutické aplikace rostlinných izolátů v chemických laboratořích F. Šorma a Vl. Herouta (apigenin, azuleny), stopování farmakologických interakcí na interoreceptorech, mechanismy fenolem navozované nespecifická rezistence, které vyústily v systematický farmakologický výzkum bakteriálních toxinů (shrnutý do unikátní monografie v roce 1958) a i veterinárně

směřovaný výzkum farmakoterapie dehydratovaného organismu (v 70. a 80. letech, kdy ji tehdejší politikum donutilo opustit vědecké instituce, u jejichž zrodu stála). Seznam útvarů, které v prvním poválečném čtvrtstoletí iniciovala, je úctyhodný. V roce 1955 se jí podařilo osamostatnit a vytvořit farmakologický ústav Fakulty dětského lékařství (nyní 2. lékařské fakulty). V jeho čele stála do roku 1972. Své autority ve tvorbě se Akademii věd využila k založení akademického farmakologického pracoviště nejprve jako laboratoře při Ústavu organické chemie a biochemie, později (od roku 1963) jako samostatného Farmakologického ústavu ČSAV. Jeho ředitelkou byla do roku 1970 (ústav splynul v roce 2001 s Ústavem experimentální medicíny). Vybudovala pobočku pražského farmakologického akademického centra v Bratislavě, ze které se v roce 1969 oddělil stávající Ústav experimentální farmakologie Slovenské akademie věd. V roce 1959 zorganizovala Československou farmakologickou společnost jako součást Lékařské společnosti J. E. Purkyně, opakovaně byla volena do funkce předsedkyně. Pokračovatelem je nynější Česká společnost pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii ČLS JEP, profesorka Helena Rašková je její čestnou předsedkyní. Je tedy dodnes – se svou neutuchající diskuzní vitalitou – uprostřed nejednoho farmakologického a i nefarmakologického dění.

Formálním vyjádřením uznání všeho toho, co paní profesorka v historii lékových oborů ovlivnila, jsou desítky čestných členství a medailí vědeckých společností a vysokoškolských institucí od Západu po Japonsko, čestný doktorát Univerzity ve švýcarském Lausanne atd. Neformálnější holdem je úcta široké farmakologické rodiny a zvláště všech těch, které svou neopakovatelnou vědeckou osobností bezprostředně „nakazila“ a kteří se snaží ve spirále dalšího objevování na její krédo navazovat.

Díky, paní profesorko!

Za Českou společnost pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii ČLS JEP prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc.

**PROF. MUDr.
VLADIMÍR BENCKO, DrSc.
JUBILUJÍCÍ**

Čas je neúprosný, ale současně spravedlivý a všem plyne stejně rychle. Jen tak se mohlo přihodit, že zcela nepozorovaně uběhlo dalších deset let a prof. Vladimír Bencko se opět dožívá význačného životního jubilea – sedmdesátky.

Profesor Bencko se narodil 6. ledna 1938 v Rimavské Sobotě. Medicínu studoval v Brně a Praze, promoval na Lékařské fakultě hygienické UK v Praze (nyní 3. LF UK) v roce 1961. Svou vědeckou kariéru začal pod vedením prof. MUDr. Karla Symona obhajobou kandidátské dizertační práce v roce 1967, tématem doktorské dizertační práce v roce 1980 byla už toxikologická problematika arzenu v souvislosti se spalováním uhlí s mimořádným obsahem této noxy. Habilitován byl až po „sametové revoluci“ v roce 1991, profesorem hygieny jmenován 1993.

Po dvou letech strávených po promoci na okresní hygienické stanici v Popradu nastoupil do Ústavu hygieny Institutu hygieny a epidemiologie, nyní Státního zdravotního ústavu v Praze. Svou pedagogickou práci začal (1973–1986) jako odborný asistent Katedry hygieny obecné a komunální LFH UK. V letech 1986–1990 působil v Ústavu tropického zdravotnictví ILF (dnes IPVZ Praha), s úkolem vybudovat oddělení hygieny tropů pod vedením prof. MUDr. Vladimíra Šerého, DrSc. Od roku 1990 je přednostou Ústavu hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN.

Profesor Vladimír Bencko je autorem více než 220 odborných a vědeckých publikací. Působil jako dočasný poradce Světové zdravotnické organizace. Do rozpadu federace (1990–1992) byl poradcem předsedy Federálního výboru pro životní prostředí.



V roli člena předsednictva vědecké rady MZ ČR se významně spolupodílel na vypracování koncepce oborů hygiena a epidemiologie. Působí také v řadě mezinárodních organizací: Od roku 1995 je konzultantem Committee for Challenges to Modern Society/NATO, od roku 2001 zástupcem České republiky ve stálém výboru European Medical Research Councils při European Science Foundation se sídlem ve Štrasburku.

Hlavními předměty jeho odborného zájmu je především biologický monitoring a hodnocení zdravotních rizik expozice člověka toxickým kovům a polyhalogenovaným uhlovodíkům, nepříznivé účinky znečištění prostředí endokrinními modulatory, nemocniční hygiena a epidemiologie zhubných novotvarů. Je zakládajícím členem Central and Eastern European Chapter of International Society for Environmental Epidemiology, v letech 1999–2001 působil ve funkci předsedy této sekce. Je doživotní člen Society for Environmental Geochemistry and Health.

Je také členem několika redakčních rad: mezinárodního časopisu Central European Journal of Public Health, Associated Editor časopisu Occupational Hygiene, Risk Management of Occupational Hazards, dále je Contributing Editor časopisu International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health a člen redakční rady The Annals of Agricultural and Environmental Medicine a rovněž European Journal of Inflammation.

Díky své obsáhlé vědecké činnosti byl oceněn doživotním členstvím v Hungarian Society of Occupational Health. International Institute for Advanced Studies in Systems Research and Cybernetics mu udělil v roce 1997 “Outstanding Scholarly Achievement and Distinguished Service Award in Recognition of His Outstanding Scholarly Work and Distinguished Loyal Service to His Profession“. V roce 1998 obdržel pamětní medaili 1. LF UK k 650. výročí založení UK. Je čestným členem Slovenské společnosti hygieniků od 1998. V roce 1999 obdržel Cenu ministra životního prostředí ČR. V roce 2004 byl zvolen čestným profesorem International Medical Association of Bulgaria (IMAB).

Obor hygiena má jistě jednoho ze svých hlavních mezinárodně respektovaných zastánců právě v profesoru Benckovi. Jeho oblíbeným tématem je arzen se všemi komplexními vlivy na zdraví především v rámci hygieny prostředí. Právě tento termín vždy preferuje před dnes módním novotvarem „environmentální zdraví“.

Profesor Bencko se vždy těšil plnému zdraví a záviděníhodnému pracovnímu elánu, což mu také přeje kolektiv jeho ústavu ještě do mnoha dalších let.

*kolektiv Ústavu hygieny a epidemiologie
1. LF UK a VFN
Studničkova 7, 128 00 Praha 2*

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

UPOZORNĚNÍ

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

Pokyny pro autory

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

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

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

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Časopis lékařů českých je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním. Tím se liší od úzce oborově profilovaných časopisů odborných společností. Je časopisem vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

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

OBCENÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí.

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

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvyklostech pracoviště. **K originálu rukopisu přiložte prohlášení, že text nebyl a nebude publikován v jiném časopisu, a prohlášení podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.**

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (ČSN 88 0410), a to nejlépe výraznou (barevnou) tuhou. **Korektury vracete obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce.** Na pozdější autorské korektury nemůže být z časových důvodů brán zřetel.

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

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

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

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

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

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být na zvláštním listu, číslována arabskými číslicemi, s popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. **Číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.**

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5", CD, zip nebo jaz, ale veškerá dokumentace musí být zaslána i v papírové podobě.** Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif).

U mikrofotografií musí být uveden způsob barvení a zvětšení. Každou ilustraci označte na rubu jménem autora a počátkem názvu práce a označte horní okraj obrázku. Jménem autora a názvem práce označte i médium (disketu, CD...). **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta.**

Možnosti barevné reprodukce jsou v časopisu omezeny. Časopis přešel na systém úhrady barevných reprodukcí. V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, **které obrázky mají být barevné, a připojit písemný souhlas s platbou.** Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Barevné strany bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, si hradí autoři sami.** Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace jsou sestaveny v pořadí, v jakém se vyskytují v textu, nikoliv řazeny abecedně.** V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1).

Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“, „ústní sdělení“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. Při citacích **upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.**

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

1. **Haškovcová, H.:** Informovaný souhlas. Praha, Galén, 2007, 104 s.
2. **Máček, M.:** Stárnutí a tělesná aktivita. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jiráček, R. et al.: Geriatrie a gerontologie. 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 2004, s. 153–164.

3. **Dunovský, J.:** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech, České Budějovice, Zdravotně sociální fakulta JU, 2003, s. 5-15.
4. **Gürlich, R., Novotný, J., Stríž, I. et al.:** Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 597-600.

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

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

ETICKÉ ASPEKTY

Je-li referováno o pokusech na lidech, přiložte čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místní etickou komisí. **Zásadně neuvádějte na ilustrujícím materiálu jména nebo iniciály nemocných nebo nemocniční či protokolová čísla.** U pokusů na zvířatech uveďte, zda byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální používání zvířat, nebo přiložte čestné prohlášení o souhlasu místní etické komise.

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil.

Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují.

Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

Přehledový článek

Maximální rozsah 10 stran textu, tj. 2500 slov, 40 citací, 4 kusy libovolných ilustrací, pokud redakce nerozhodla jinak.

Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody

Maximální rozsah textu 10 stran, tj. 2500 slov, 6 tabulek, 40 citací, 4 ilustrace.

Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství, Vzdělávání

Maximální rozsah 8 stran, tj. 2000 slov, 30 citací, 4 ilustrace.

Komentáře

Maximální rozsah 4 strany, tj. 1000 slov, 5 citací.

Zprávy ze sjezdů a konferencí

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov; u světových sjezdů 3 strany, tj. 750 slov.

Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

Dopisy redakci, Diskuze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov, 5 citací.

Zprávy, Osobní zprávy

Maximální rozsah 1,5 strany.

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

Otázky z praxe

Maximální rozsah půl strany, bez citací.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

Aktuální téma, Přehledový článek, Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Souhrn: 2× (1× česky, 1× anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov) bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text. Seznam použitých zkratk. Literatura. Poděkování. Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Původní práce, Vyšetřovací metody

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Strukturovaný abstrakt: 2× (1× česky, 1× anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov).

Části abstraktu:

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

Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti.

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

Vlastní text, metody, výsledky, diskuze. Seznam použitých zkratk. Literatura.

Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

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

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Vlastní text, celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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

Redakce nepřijme práce:

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

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zaslejte na adresu:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

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

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

e-mail: horak@fnkv.cz

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

THOMAS HUNT MORGAN

(1866–1945)

Nositel Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu se stal v roce 1933 za objev role chromozómů v dědičnosti Thomas Hunt Morgan.

Thomas Morgan se narodil 25. září 1866 v Lexingtonu v Kentucky (USA) v prominentní jižanské rodině. Od dětství ho zajímaly přírodní vědy a už jako malý chlapec si vytvářel sbírky ptáků, ptačích vajec a fosilií. Studoval na státní koleji (pozdější univerzitě) v Kentucky a roku 1886 získal bakalářský titul. Poté strávil rok v Annisquam, v mořské laboratoři Bostonské společnosti přírodních věd a ve studiích zoologie pokračoval na John Hopkins University v Baltimore (Maryland), kde studoval morfologii a embryologii u W. K. Brookse a biologii a fyziologii u H. Newella Martina. V letech 1888–1889 se účastnil výzkumu mořských pavouků (*Pycnogonida*) pro státní rybnou komisi ve Woods Hole a doktorát složil roku 1890 pojednáním o jejich embryologii a fylogenezi. V roce 1902 se účastnil expedic na Jamajku a na Bahamy. V 90. letech 19. století navštívil také opakovaně Evropu. Pracoval v mořské zoologické laboratoři v Neapoli, kde se seznámil s německým biologem, vitalistou, Hansem Drieschem, který ho získal pro experimentální embryologii.

V letech 1891–1904 pracoval jako docent a později profesor biologie na Bryn Mawr College, kde se zabýval experimentální embryologií. Studoval regeneraci žízá a vývoj u ježovek a žab (*The Development of the Frog's Egg*, 1897, *Regeneration*, 1901, *Evolution and Adaption*, 1903). Na Bryn Mawr se setkal se svou budoucí ženou, Lilian Vaughan Sampsonovou, která také později spolupracovala na jeho výzkumech s octomilkami (*Drosophila melanogaster*). Těm se plně věnoval na svém dalším působišti: Od roku 1904 až do roku 1928 byl zaměstnán jako profesor experimentální zoologie na Columbijské

univerzitě v New Yorku. Na Columbijské univerzitě měl svou světově proslulou laboratoř, ve které 17 let chovali drozofily a experimentovali s jejich dědičnými mutacemi, známou jako „the Fly Room“. V této nevelké, ale proslulé místnosti o asi 35m² s několika stoly se vystřídalo mnoho domácích i cizích studentů, doktorandů a postdoktorandů.

Nakonec, v roce 1928, přešel Morgan na Kalifornský technologický ústav (Cal Tech) v Pasadeně, kde dostal nabídku vybudovat oddělení biologie podle svých představ a kam ho následovalo mnoho kolegů a studentů. Tyto Kerckhoff Laboratories of Biological Sciences se staly ústředím genetických výzkumů. V posledních letech měl svou soukromou laboratoř experimentální genetiky v Corona del Mar. V Kalifornii zůstal po zbytek života, bylo mu 79 let, když 4. prosince 1945 v Pasadeně zemřel.

Za svůj život napsal 22 knih a 370 odborných pojednání. Nejslavnější jsou jeho práce z oblasti genetiky. Na studium makromutací u *Drosophila melanogaster* se Morgan zaměřil po znovuobjevení mendeliánské teorie dědičnosti v roce 1900 C. Corrensem, E. von Tschermakem a H. de Vries. Odhadl vynikající předpoklady octomilky pro to, aby se stala modelem živočišného organismu vhodným pro studium evoluce (krátká generační doba – její kompletní životní cyklus trvá 10 dní a do roka vystřídá 30 generací – velká plodnost, snadné uchovávání a množení kultur apod.). Na ní prokázal, že geny jsou umístěny na chromozómech a jsou mechanickou základnou pro dědičnost (ačkoliv na počátku pokusů chtěl prokázat pravý opak). Na základě tohoto zjištění zformuloval Morganovy zákony dědičnosti a položil základ moderní genetiky. Morganův objev byl důležitý zpětně k objevu G. Mendela, neboť poskytoval mechanismus, jakým se daly vysvětlit Mendelovy principy (*Mechanism of Mendelian Heredity*, T. H. Morgan spolu s A. H. Sturtevantem, C. B. Bridgesem a H. J. Mülle-

rem, 1915). Thomas Hunt Morgan byl prvním genetikem, který získal Nobelovu cenu. Dostal ji roku 1933 za demonstraci mechanismu dědičného přenosu u octomilek a o finanční odměnu se rozdělil se svými spolupracovníky.

Ke klasickým pracím patří nejen jeho díla o genetice, ale rovněž jeho práce týkající se experimentální embryologie a regenerace; dále se věnoval cytologii a dílem i evoluční teorii: *Experimental Zoology* (1907), *Heredity and Sex* (1913), *Sex Linked Inheritance on Drosophila*, spolu s C. B. Bridgesem (1916), *The Physical Basis of Heredity* (1919), *Evolution and Genetics* (1925), *The Theory of the Gene* (1926), *Embryology and Genetics* (1934) aj.

Morgan proslul nejen jako vynikající vědec, ale i jako skvělý týmový pracovník a pedagog. Jeho následovníci na oddělení biologie, které založil v Kalifornském ústavu technologie, získali Nobelovu cenu v dalších sedmi případech. Morgan sám se v pozdějších letech soustředil na embryologii. Byl ostrým kritikem rostoucího eugenického hnutí, které zneužívalo myšlenky genetiky k propagování rasistických teorií. Jeho činnost byla oceněna mnoha prestižními posty v americkém vědeckém světě, ale i v zahraničí. Královská společnost v Londýně ho zvolila svým zahraničním členem v roce 1919 a v roce 1924 mu udělila Darwinovu medaili, v roce 1939 Copley medaili – nejstarší a nejvyšší ocenění vědecké práce; čestná uznání získal na mnohých amerických univerzitách a vědeckých institucích.

Zdroje: Dictionary of Scientific Biography IX, The McGraw-Hill Encyclopedia of World Biography 7; nobelprize.org, Wikipedia aj.

PhDr. Hana Mášová, Ph.D.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků
1. LF UK
121 08 Praha 2, Kateřinská 32
e-mail: hana.masova@lf1.cuni.cz



Dávat je nejvyšší výraz moci.

ERICH FROMM