

# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146  
2008, č. 10, s. 557–596  
CLC EAL 147 (5)  
557–596 (2008)

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

ROČNÍK 147/2008, č. 11

## VEDOUcí REDAKTOR

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

## REDAKČNÍ RADA

*Prof. MUDr. 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 UVN  
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 kardiiovaskulární chirurgie  
1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

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

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

*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 FNM  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

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

## KONZULTANTI

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

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

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

## OBSAH

## Přehledové články

Čada Z., Plzák J., Chovanec M., Dvořánková B., Lacina L., Szabó P., Smetana K., Jr., Betka J.: Galektiny v dlaždicových karcinomech hlavy a krku ..... 559

## Původní práce

Al-Tashi M., Rejchrt S., Kopáčová M., Tyčová V., Široký M., Repák R., Tachecí I., Douda T., Cyrany J., Fejfar T., Hůlek P., Bukač J., Bureš J.: Hiatal hernia and Barrett's oesophagus. Impact on symptoms occurrence and complications ..... 564

## Kazuistika

Kozáková D., Machálek K., Brtko P., Szépe P., Vaňuga P., Pura M.: Primary B-cell pituitary lymphoma of the Burkitt type: case report of the rare clinic entity with typical clinical presentation ..... 569  
 Žofková I.: Patogeneticky komplikovaný případ osteoporózy u mladého muže ..... 574

## Speciální sdělení

Hirt M., Verner R.: Průvodní list k pitvě na soudním lékařství ..... 578

## Dějiny lékařství

Hlaváčková L.: Z historie „jubilejního pavilonu“ v pražské všeobecné nemocnici ..... 580  
 Mařatka Z.: Racionalita a iracionalita v medicíně a v životě ..... 584

## Abstrakta

Pracovní den Centra *in vitro* fertilizace v ÚPMD ..... 588

## Osobní zprávy

..... 593

Zprávy ..... 573, 587, 592

Knihy ..... 563

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých ..... 594

## Laureáti Nobelovy ceny

Fritz Albert Lipmann, Hans Adolf Krebs ..... 596

## CONTENTS

(No. 11, 1<sup>st</sup> September) Journal of Czech Physicians

## Review Articles

Čada Z., Plzák J., Chovanec M., Dvořánková B., Lacina L., Szabó P., Smetana K., Jr., Betka J.: Galectins in Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck Cancers ..... 559

## Original Articles

Al-Tashi M., Rejchrt S., Kopáčová M., Tyčová V., Široký M., Repák R., Tachecí I., Douda T., Cyrany J., Fejfar T., Hůlek P., Bukač J., Bureš J.: Hiatal hernia and Barrett's oesophagus. Impact on symptoms occurrence and complications ..... 564

## Case Report

Kozáková D., Machálek K., Brtko P., Szépe P., Vaňuga P., Pura M.: Primary B-cell pituitary lymphoma of the Burkitt type: case report of the rare clinic entity with typical clinical presentation ..... 569  
 Žofková I.: Pathogenetically Complicated Case of Osteoporosis in a Young Man ..... 574

## Special Article

Hirt M., Verner R.: Accompanying Document to Autopsy at Forensic Medicine Department ..... 578

## History of Medicine

Hlaváčková L.: From the History of Jubilee Pavilion at the General Hospital in Prague ..... 580  
 Mařatka Z.: Rationality and Irrationality in the Medicine and in the Life ..... 584

## Abstracts

2<sup>nd</sup> Working Day of the Centre for *in vivo* Fertilization in UPMD ... 588

## Personal News

..... 593

News ..... 573, 587, 592

Books ..... 563

## Instruction to the Authors

..... 594

## Nobel Prize Laureates

Fritz Albert Lipmann, Hans Adolf Krebs ..... 596

<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.

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

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

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

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1212 Kč (1668 Sk, 55,32 €), jednotlivé číslo 101 Kč (139 Sk, 4,61 €).  
 Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách 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 30. 10. 2008. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu, Vydavatel a redakční rada upozorní, 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 fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Galektiny v dlaždicových karcinomech hlavy a krku

Čada Z.<sup>1,2</sup>, Plzák J.<sup>1,2,3</sup>, Chovanec M.<sup>1,2,3</sup>, Dvořánková B.<sup>1,3</sup>, Lacina L.<sup>1,3,4</sup>, Szabó P.<sup>1</sup>, Smetana K., Jr.<sup>1,3</sup>, Betka J.<sup>2</sup><sup>1</sup>Karlova Univerzita, 1. lékařská fakulta, Anatomický ústav, Praha<sup>2</sup>Karlova Univerzita, 1. lékařská fakulta, Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN Motol, Praha<sup>3</sup>Karlova Univerzita, 2. lékařská fakulta, Centrum buněčné terapie a tkáňových náhrad, Praha<sup>4</sup>Karlova Univerzita, 1. lékařská fakulta, Dermatovenerologická klinika VFN, Praha

## SOUHRN

Nádory hlavy a krku tvoří kolem 5 % všech nádorů. Osmdesát až devadesát procent těchto nádorů je představováno dlaždicovými karcinomy. I přes rozvoj chirurgických poznatků a metod včetně onkologických léčebných režimů, je terapie těchto tumorů svízelná a pětileté přežití u pokročilých nádorů je stále velmi nízké. Řešením situace je hledání nových znaků (markerů), které by lépe charakterizovaly tyto nádory a napomohly tak při upřesnění léčebné strategie. Jedním z těchto znaků by mohly být endogenní lektiny zvané galektiny a jejich ligandy. V patologii dlaždicových karcinomů hlavy a krku se nejvíce uplatňují galektin-1, -3 a -7.

**Klíčová slova:** dlaždicové karcinomy hlavy a krku, lektiny, galektiny, prognostické znaky.

## SUMMARY

Čada Z., Plzák J., Chovanec M. et al.: *Galectins in Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck Cancers*

Cancers of head and neck represents about 5% of all tumors. 80 to 90% of these tumors are constituted of squamous cell carcinomas. Despite a rapid progress in diagnostics and therapy the overall 5-year survival of this type of cancer is among the lowest of the major cancer types. This unfavourable situation needs the extensive research to found new markers to better characterize biological behavior of tumors as a rational background for more sophisticated therapeutic modalities. Among the most promising markers are endogenous lectins called galectins and their ligands. Especially galectin-1, -3 and -7 play a key role in pathology of squamous cell carcinomas.

**Key words:** squamous cell carcinomas, lectins, galectins, prognostic markers.

Ča.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 559–563.

DLAŽDICOVÉ KARCINOMY  
HLAVY A KRKU

Dlaždicové karcinomy hlavy a krku představují kolem 5 % všech tumorů. Naprostou většinu z nich (90 %) tvoří dlaždicové karcinomy vycházející ze sliznic horních cest dýchacích a polykacích. Z klinického hlediska se dělí především dle lokalizace na karcinomy dutiny ústní, orofaryngu, epifaryngu, hypofaryngu, dutiny nosní, hrtanu a slinných žláz. Jedním z nejvíce rizikových faktorů pro vznik těchto nádorů je kouření. Více než 80 % nádorů hlavy a krku je spojeno s expozicí tabákovému kouři (1). Mezi další rizikové faktory dále patří především alkohol, lidský papiloma virus (HPV, sérotypy 2, 6, 11, 16 a další),

virus Epsteina a Barrové (EBV), dietní faktory (nedostatek β-karotenů, vitamínu A), faryngolaryngeální reflux, genetická predispozice (genetický polymorfismus genů enzymů, jež se podílejí na neutralizaci kancerogenů, např. CYP1A1, GSTM1 a další) (1), vlivy zevního prostředí (azbest, chrom, dřevný prach, prach v kožedělném průmyslu). Dlaždicové karcinomy hlavy a krku se nejčastěji vyskytují v orofaryngu a laryngu a jsou charakterizovány lokálním agresivním chováním a časným metastazováním do regionálních uzlin. Systémové metastázy jsou především v plicích a játrech. Terapie je chirurgická, onkologická nebo kombinace obou modalit. Cílem terapie je zajistit radikální odstranění nádoru a dosažení uspokojivé kvality života (2).

prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc.  
Anatomický ústav 1. LF UK  
U Nemocnice 3, 128 00 Praha 2  
fax: +420 224 965 770, e-mail: karel.smetana@lf1.cuni.cz  
prof. MUDr. Jan Betka, DrSc.  
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
fax +420 224 434 319, e-mail jan.betka@lfmotol.cuni.cz

Navzdory diagnostickým i terapeutickým pokrokům zůstává stále prognóza pacientů s karcinomy hlavy a krku vážná. Při léčbě je nutné zachování dostatečné radikality a zároveň ochrana pacientů před zbytečně agresivními postupy, které zhoršují funkční výsledky (3).

Proto je nutné hledat nějaké prognostické znaky-markery, které by lépe charakterizovaly tyto nádory. Molekulami, které by se mohly stát nadějnými prognostickými znaky, jsou členové rodiny endogenních živočišných lektinů-galektiny a jejich ligandy (4).

## LEKTINY

Lektiny jsou proteiny, které nemají charakter enzymů či protilátek a jsou schopné specificky rozpoznat sacharidové struktury (5). S lektiny se setkáváme u všech živých orga-

a afinitou k  $\beta$ -galaktosidům. Nacházejí se především v extracelulární matrix, v buněčném jádru, cytoplazmě a buněčné membráně. Doposud bylo popsáno minimálně 14 zástupců rodiny galektinů. Dle struktury se dají rozdělit do 3 skupin (tab. 2).

Galektiny se uplatňují v široké škále biologických dějů, kde se podílejí na regulaci proliferace, diferenciaci, apoptózy a modulaci mezibuněčné interakce a interakce s extracelulární matrix, a to jak v normě, tak i za patologických stavů. V kancerogenezi se uplatňují především galektin-1, -3, -7 (7, 8).

### Galektin-1




Galektin-1 (molekulární hmotnosti 14,5 kDa) se vyskytuje v mnoha tkáních (kostní, svalová, srdeční, placenta, lymfatická). Jeho funkce lze shrnout do následujících bodů: 1. buněčná adheze a mezibuněčné interakce; 2. imunomodu-

**Tab. 1.** Klasifikace živočišných lektinů (připraveno z dat získaných zejména z Gabius, 1997 a Smetana a André, 2008)

Rodina	Charakteristika	Sacharidové ligandy
C-lektiny	konzervativní CRD, pro vazbu se sacharidem potřebují divalentní kationty jako kofaktor	různé (manóza, galaktóza, fukóza, heparinový tetrasacharid)
I-lektiny	vykazují strukturální homologii s imunoglobuliny	různé (hyaluronová kyselina, $\alpha$ 2,3/ $\alpha$ 2,6-sialyllaktóza, manóza-6N-acetylglukóza), $\beta$ -galaktosidy
galektiny (S-lektiny)	konzervativní CRD, postrádají transmembránové hydrofobní úseky, pro vazbu nepotřebují divalentní kationty	
pentraxiny	pentamerové uspořádání	4,6 cyklický acetal, $\beta$ -galaktózy, galaktóza, sulfonylované a fosforylované monosacharidy
P-lektiny	konzervativní CRD	manóza-6-fosfát

CRD – karbohydráty rozpoznávající doména (carbohydrate recognition domain)

**Tab. 2.** Klasifikace galektinů dle struktury (dle různých autorů)

Typ galaktinu	Schéma struktury	Zástupci
<i>Prototyp</i> – nekovalentní homodimery, obě části mají stejnou CRD se specifitou pro stejný oligosacharid		galektin-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14
<i>Chimera typ</i> – obsahuje CRD na C konci aminokyselinového řetězce, N konec oligosacharid neváže		galektin-3
<i>Tandem-repeat typ</i> – obsahuje dvě kovalentně vázané CRD s různou specifitou		galektin-4 -6, -8, -9, -12

○ – karbohydráty rozpoznávající doména (CRD)

nismů od virů po živočichy. Nejdůležitější strukturální součástí molekuly každého lektinu je **doména rozpoznávající sacharidy** (Carbohydrate Recognition Domain – CRD). Naším zájmem byly a jsou **živočišné (endogenní) lektiny**, které dělíme na základě strukturálního uspořádání na pět tříd (tab. 1) (4, 6), a to především galektiny.

## GALEKTINY

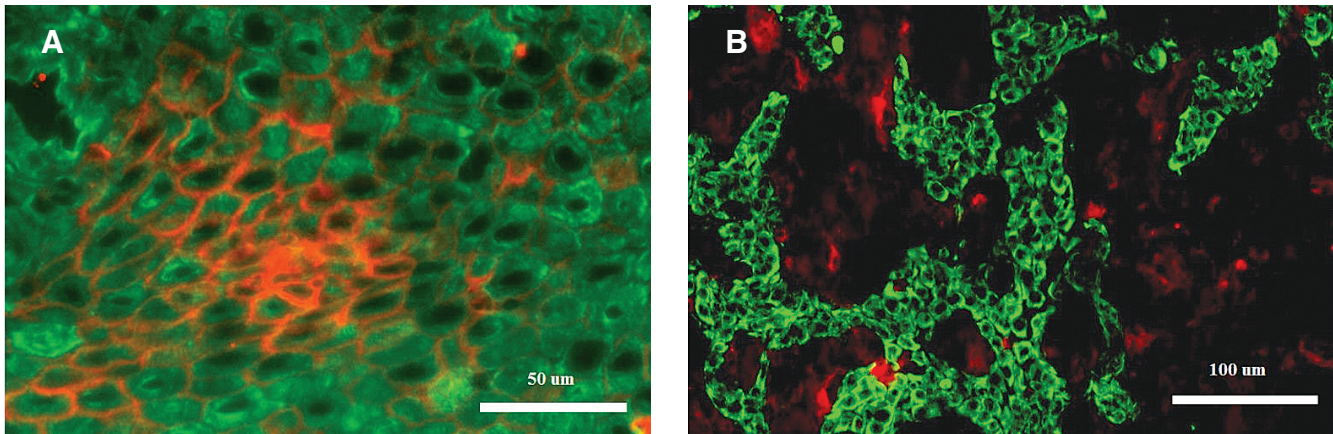
Galektiny patří mezi endogenní lektiny dříve nazývané S-lektiny, které jsou charakterizovány specifickou CRD

lace, zánětlivé procesy; 3. regulace buněčného růstu; 4. apoptóza; 5. sestřih pre-mRNA.

Galektin-1 vykazuje jak pozitivní, tak negativní efekt na buněčnou adhezi. Příkladem takového antagonistického chování je zesílení adheze u buněk melanomové linie, buněk čichového epitelu či rhabdomyosarkomu ve srovnání s normálními myoblasty, kde adhezi inhibuje (9). Galektin-1 je popisován jako významně proapoptotický lektin, který má zřejmě důležitou úlohu při selekci a vyzrání T-lymfocytů. Je zvýšeně exprimován v imunologicky privilegovaných orgánech, jako je placenta a oko. Pravděpodobně se uplatňuje jako protektivní faktor autoimunitních chorob právě pro

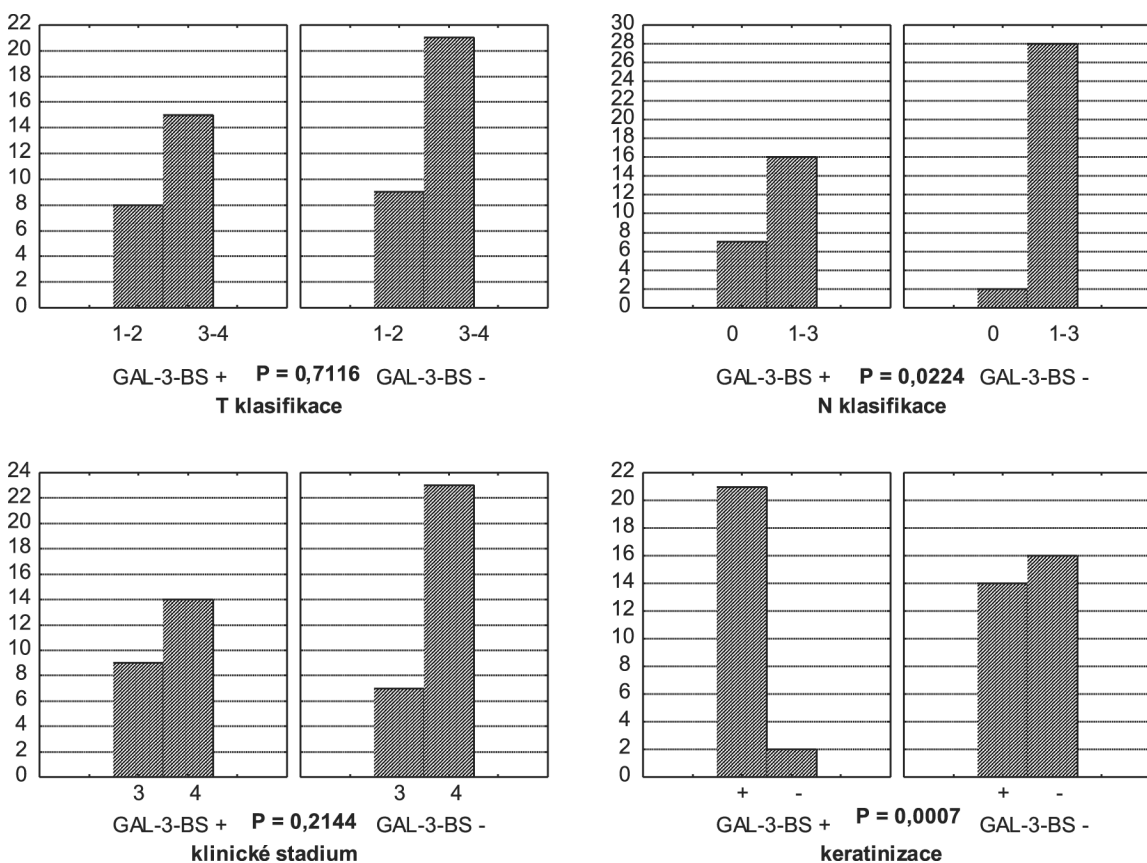
jeho indukční vlastnosti apoptózy u aktivovaných autoagresivních klonů T-lymfocytů (10). Protichůdné je působení galektinu-1 na buněčnou proliferaci. Jeho exprese stimuluje proliferaci endotelových buněk (11). Rovněž přidání nízkých dávek exogenního lektinu jejich proliferaci stimuluje. Naopak vysoká ji inhibuje (12). Galektin-1 je asociován s ribonukleoproteiny buněčného jádra (RNP), které jsou součástí sestřihových komplexů a podílejí se na vzniku definitivní podoby mRNA (13). Karcinomy hlavy a krku vykazují heterogenní expresi galektinu-1 (14). Exprese galektinu-1 je

v literatuře popisována u karcinomů s výrazně maligním fenotypem (vysoce atypická exprese diferenciačních znaků, například přítomnost keratinu-8) a zvýšenou tendencí k metastazování především v karcinomech jazyka. V karcinomech laryngu a hypofaryngu se galektin-1 vyskytuje heterogenně, kdy je jeho výskyt ovlivněn hypoxií v nádoru. Tyto nálezy u nádorů je možno dát do souvislosti s výskytem galektinu-1 u kmenových buněk dlaždicových epitelů, neboť se zdá, že se kmenové buňky podílejí na vzniku nádorů vycházejících z dlaždicových epitelů (15). Vysoký výskyt



**Obr. 1.** Dobře diferencovaný dlaždicový karcinom tonzily

Silná vazba galektinu-3 na povrchu buněk v centrální oblasti nádoru (A); regionální lymfatická metastáza dlaždicového karcinomu tonzily. Metastatické buňky obsahují cytokeratiny, ale nevážou galektin-3 (B). Dvojitě fluorescenční značení: LP-34<sup>+</sup> cytokeratiny zeleně vazba galektinu-3 červeně.



**Obr. 2.** Gal-3-BS-: Absence vazebných míst pro galektin-3 na nádorových buňkách (z angl. překladu galectin-3 binding sites); Gal-3-BS+: Přítomnost vazebných míst pro galektin-3 na nádorových buňkách

galektinu-1 ve stromatu dlaždicových karcinomů hlavy a krku je charakteristický (16) a může se podílet na indukci apoptózy lymfocytů infiltrujících oblast nádoru (viz výše).

### Galektin-3

Galektin-3 se podobně jako galektin-1 vyskytuje v buňkách (jádro/cytoplazma) a v mezibuněčné hmotě. Podílí se rovněž se na adhezi buněk i intercelulárních interakcích, regulaci dělení a apoptózy a sestřihu pre-mRNA. V dlaždicových epitelech je typická jeho přítomnost v suprabazálních vrstvách. Kromě toho je přítomen v makrofázích a Langerhansových buňkách (17). Je exprimován v karcinomech prostaty a štítné žlázy. Expresí galektinu-3 má proproliferativní a antiapoptotický účinek (7, 18). Karcinomy hlavy a krku vykazují rozdílný výskyt galektinu-3 v závislosti na oblasti, z níž tumor pochází. Rovněž subcelulární lokalizace galektinu (jádro/cytoplazma/membrána) může přinést cenné informace o biologickém chování nádoru a prognóze. Příkladem jsou práce, které poukazují na větší počet recidiv u karcinomů jazyka se současným zvýšením exprese galektinu-3 v cytoplasmě a snížením v jádru (19, 20). Podobný význam má i průkaz vazebných míst pro galektin-3, která se nacházejí zejména v mezibuněčných kontaktech buněk dobře diferencovaných dlaždicových karcinomů (obr. 1A), naopak snížená vazba galektinu-3 na buněčnou membránu je typická pro méně diferencované karcinomy a metastázy do uzlin (obr. 1B). S těmito výsledky je v souladu pozorování, které ukazuje zvýšenou vazbu galektinu-3 v korelaci s keratinizací tumorů a metastazováním do lymfatických (obr. 2). Tyto nálezy se odrazily v lepším přežívání pacientů s vysokou expresí vazebných míst pro galektin-3 (21).

### Galektin-7

Galektin-7 představuje endogenní lektin prototypního typu exprimovaný ve všech vrstvách dlaždicového epitelu. Za fyziologických podmínek se uplatňuje v procesech regulace proliferace, apoptózy a stratifikace dlaždicových epitelů. Předpokládá se, že hraje důležitou roli v embryonálním vývoji vrstevnatých epitelů (22). Tyto výsledky naznačují, že galektin-7 by mohl být dobrým markerem normální stratifikace dlaždicových epitelů. Velice zřídka je detekován v bazocelulárních karcinomech (23). Zvýšená exprese mRNA byla zaznamenána u linie keratinocytů po expozici UVB záření a po aplikaci pro-diferenciačních činidel (24). Je proto popisován jako p53 indukibilní gen 1 a jeho podíl na spuštění apoptózy, zejména u buněk s poškozenou DNA je zřejmý. Expresí tohoto lektinu v dlaždicových karcinomech je popisována s rozdílnými výsledky a prognostickými výhledy pro pacienta (25, 26).

## ZÁVĚR

Hledání nových prognostických znaků karcinomů hlavy a krku by mohlo přispět k lepší charakterizaci těchto zhoubných tumorů a k přípravě terapie „na míru“ pro konkrétního pacienta. Galektiny představují zajímavé proteiny, které by mohly rozšířit spektrum znaků pro jejich detailní biologickou charakterizaci (24, 27). Zejména reaktivita diferencovaných nádorových buněk pro značený exogenní galektin-3 se zdá být z hlediska stanovení další perspektivy pacienta velmi

slibná (21). Pro širší zavedení průkazu galektinů a jejich ligandů do klinické praxe je však nezbytný jejich další podrobný výzkum.

### Zkratky

- CRD – karbohydráty rozpoznávající doména (carbohydrate recognition domain)  
 EBV – virus Epstein a Barrové  
 HPV – lidský papiloma virus  
 RNP – ribonukleoproteiny buněčného jádra

## LITERATURA

1. Myers, E. N., Suen, J. Y., Myers, J. N., Hanna, E. Y. N.: Cancer of the head and neck. Philadelphia, Pennsylvania, Saunders, 2003, s. 5–28.
2. Boring, C. C., Squires, T.S., Ton, T.: Cancer statistics, 1992. CA Cancer J. Clin., 1992, 42, s. 19–38.
3. Ogawa, T., Tsurusako, Y., Kimura, N. et al.: Comparison of tumor markers in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Acta Otolaryngol (Stockh), 1999, 540 (Suppl.), s. 72–76.
4. Smetana, K., Jr., André, S.: Mammalian lectin as tool in glycochemistry and histochemistry with relevance for diagnostic procedure. In: McMahn, R. J. (Ed.) Avidin-Biotin Interactions, Methods and Applications. Humana Press, Totowa, NJ, USA, 2008, s. 171–185.
5. Kocourek, J., Hořejší, V.: Defining a lectin. Nature, 1981, 290, s. 188.
6. Gabius, H.-J.: Animal lectins. Eur J Biochem., 1997, 243, s. 543–576.
7. Plzák, J., Smetana, K. Jr., Hrdličková, E. et al.: Expression of galektin-3-reactive glycoligands in squamous cell cancer and normal epithelial cells as a marker of differentiation. Int. J. Oncol., 2001, 19, s. 59–64.
8. Lohr M., Lensch M., Andre S. et al.: Murine Homodimeric Adhesion/Growth-Regulatory Galektins-1, -2 and -7: Comparative Profiling of Gene/Promoter Sequences by Database Mining, of Expression by RT-PCR/Immunohistochemistry and of Contact Sites for Carbohydrate Ligands by Computational Chemistry. Folia Biologica, 2007, 53, s. 109–128.
9. Cooper, D. N. W., Massa, S. M., Barondes, S. H.: Endogenous muscle lectin inhibit myoblast adhesion to laminin. J. Cell Biol., 1991, 115, s. 1437–1448.
10. Perillo, N. L., Uittenbogaart, C. H., Nguyen, J. T. et al.: Galektin-1, an endogenous lectin produced by thymic epithelial cells, induces apoptosis of human thymocytes. J. Exp. Med., 1997, 185, s. 1851–1858.
11. Sanford, G. L., Harris-Hooker, S.: Stimulation of vascular cell proliferation by  $\beta$ -galactoside-binding lectins. FASEB J., 1990, 4, s. 2912–2918.
12. Adams, L., Scott, G.K., Weinberg, C.: Biphasic modulation of cell growth by recombinant human galektin-1. Biochem. Biophys. Acta, 1996, 1312, s. 137–144.
13. Vyakarman, A., Dagher, S. F., Wang, J. L. et al.: Evidence for a role for galektin-1 in pre-mRNA splicing. Mol. Cell Biol., 1997, 17, s. 4730–4737.
14. Plzák, J., Smetana, K. Jr., Chovanec, M., Betka, J.: Glycobiology of head and neck squamous epithelia and carcinomas. ORL, 2005, 67, s. 61–69.
15. Motlík, J., Klíma, J., Dvořánková, B., Smetana, K. Jr.: Porcine epidermal stem cells as a biomedical model for wound

- healing and normal/malignant epithelial cell propagation. *Theriogenology*, 2007, 67, s. 105–111.
16. Čada, Z., Bouček, J., Dvořánková, B. et al.: Nucleostemin expression in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Anticancer research*, 2007, 27, s. 3279–3284.
  17. Smetana, K. Jr., Holíková, Z., Klubal, R. et al.: Coexpression of binding sites for A(B) histo-blood group trisaccharides with galectin-3 and Lag antigen in human Langerhans cells. *J. Leukocyte Biol.*, 1999, 66, s. 644–649.
  18. Polyak, K., Xia, Y., Zweier, J. L. et al.: A model for p53-induced apoptosis. *Nature*, 1997, 389, s. 300–305.
  19. Honjo, Y., Inohara, H., Akahani, S. et al.: Expression of cytoplasmic galectin-3 as a prognostic marker in tongue carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2000, 6, s. 4635–4640.
  20. Piantelli, M., Iacobelli, S., Almadori, G. et al.: Lack of expression of galectin-3 is associated with a poor outcome in node-negative patients with laryngeal squamous-cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, s. 3850–3856.
  21. Plzák, J., Betka, J., Smetana, K. Jr. et al.: Galectin-3 – an emerging prognostic indicator in advanced head and neck carcinoma. *European Journal of Cancer*, 2004, 40, s. 2324–2330.
  22. Magnaldo, T., Fowles, D., Darmon, M.: Galectin-7, a marker of all types of stratified epithelia. *Differentiation*, 1998, 63, s. 159–168.
  23. Chovanec M., Smetana K. Jr., Plzák J. et al.: Detection of new diagnostic markers in pathology by focus on growth-regulatory endogenous lectins. The case study of galectin-7 in squamous epithelia. *Prague Med. Rep.*, 2005, 106, s. 209–216.
  24. Bernerd, F., Sarasin, A., Magnoldo, T.: Galectin-7 overexpression is associated with the apoptotic process in UVB-induced sunburn keratinocytes. *Cell Biology*, 1999, 96, s. 11329–11334.
  25. Saussez, S., Cucu, D. R., Decaestecker, C. et al.: Galectin 7 (p53-induced gene 1): a new prognostic predictor of recurrence and survival in stage IV hypopharyngeal cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2006, 13, s. 999–1009.
  26. Čada, Z., Chovanec, M., Smetana, K., Jr. et al.: Growth/malignancy-regulatory galectin-7: will the lectin's activity *in vitro* establish clinical correlations in head and neck squamous cell and basal cell carcinomas? *Histol. Histopathol.*, 2008 (in press).
  27. Liu, M., Weynand, B., Delos, M.: Prognostic factors in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Acta Otorhino-laryngol Belg.*, 1999, 53, s. 155–160.

Část výsledků shrnutých v tomto přehledném článku byla získána s podporou grantu IGA MZČR NR 9049-3, GA ČR 304/08/P175.

## KNIHY

### Velemínský, M.: NAŠE DÍTĚ ŠPATNĚ SPI – NESPRÁVNĚ NASTAVENÍ VNITŘNÍCH HODIN

Praha, Triton 2007, 142 s., 1. vydání, vázané, barevné, cena neuvedena.  
ISBN 978-80-7254-936-8.

Stížností na poruchu spánku slyší dětský lékař dosti často. I když se týká především starších kojenců a batolat, ani děti v pozdějším věku nejsou této poruchy ušetřeny. Podle literárních údajů se týká asi 50 % kojenců (!). Porucha spánku dítěte se však netýká jen jeho (tomu nespavost často vůbec nevádí), ale unavuje především rodiče. Zvláště matky, které musí vstávat k nespícímu dítěti i několikrát za noc, bývají vyčerpané. A tak dlouhodobá nespavost dítěte ovlivňuje negativně i pohodu

rodičů, a může tak narušit klidnou atmosféru domova.

Lékaře–nepediatry možná překvapí, že poruchu nočního spánku dítěte je možné zařadit do skupiny civilizačních chorob.

Referovaná kniha přináší úvahy lékařů, psychologů, osobní zkušenosti i informace literárních zdrojů. Obsah je rozdělen do 17 samostatných kapitol různého rozsahu (8–31 s.) Zahrnují problematiku ve značné šíři. Kapitoly 2–10 jsou věnovány fyziologickým informacím o spánku (Základy teorie spánku, Vývoj spánkových vzorců u dětí, Význam přístupu rodičů k dítěti, Základní terminologie spojená se spánkem kojenců, Doba spánku, Usínání, Ranní vstávání, Denní spánek a Místo a způsob spánku). Kapitoly 11–16 se věnují různým patologickým stavům, které mohou spánek provázet (Náměšičnost, Noční děs, Noční strachy

a noční můry, Tlučení hlavou a houpání, Syndrom spánkové apnoe a Bolest). Kapitoly 17 a 18 (Děti s duševní poruchou a Náhlá úmrtí kojenců) odbornou část uzavírají.

Text knihy je psán velmi dobrou češtinou a lehce se čte. Je v něm minimum odborných výrazů – a ty jsou ještě vysvětleny ve Slovníčku na konci knihy. Zvláštností je přenesení (obvykle sdělovaného) textu do formy „otázek rodičů“ a „odpovědí lékaře“. Tato forma uspořádání je náročná pro autora, ale za to velmi přibližuje text rodičům–laikům.

**Komu knihu doporučit? Samozřejmě by se s ní měli seznámit pediatři, i když z ní mohou čerpat cenné informace i rodiče, „jejichž dítě špatně spí“.**

Jan Petrášek  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

## PŮVODNÍ PRÁCE

## Hiatal hernia and Barrett's oesophagus Impact on symptoms occurrence and complications

Al-Tashi M.<sup>1</sup>, Rejchrt S.<sup>1</sup>, Kopáčová M.<sup>1</sup>, Tyčová V.<sup>2</sup>, Široký M.<sup>1</sup>, Repák R.<sup>1</sup>, Tachecí I.<sup>1</sup>, Douda T.<sup>1</sup>, Cyrany J.<sup>1</sup>, Fejfar T.<sup>1</sup>, Hůlek P.<sup>1</sup>, Bukač J.<sup>3</sup>, Bureš J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charles University in Praha, 2nd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine at Hradec Králové, University Teaching Hospital, Hradec Králové

<sup>2</sup>Charles University in Praha, The Fingerland Department of Pathology, Faculty of Medicine at Hradec Králové, University Teaching Hospital, Hradec Králové

<sup>3</sup>Charles University in Praha, Department of Medical Biophysics, Faculty of Medicine at Hradec Králové

### ABSTRACT

**The aim** of the study was to evaluate the influence of sliding hiatal hernia over the Barrett's oesophagus, including symptoms rate and complications.

**Methods:** A total of 520 (4.6%) cases of Barrett's oesophagus were found out of 18.276 upper gastrointestinal endoscopies, performed in 11.276 patients at a single tertiary centre in a period from 1994 to 2004.

**Results:** Sliding hiatal hernia was found in 58% of patients with Barrett's oesophagus, more frequently in men (60%). The association between hernia and some complications of Barrett's oesophagus was significant (94% of Barrett's ulcer, 77% of low-grade dysplasia with  $p < 0.01$ ). However, there was no significant association with adenocarcinoma (54%;  $p > 0.05$ ). The other complications of Barrett's oesophagus (i.e. bleeding, stenosis, high-grade dysplasia) were identified in small number (less than 10), so they were not evaluated statistically. Association between the presence of hiatal hernia and occurrence of symptoms (reflux symptoms, dysphagia, odynophagia, dyspeptic and other symptoms) was significant with  $p < 0.01$ .

**Conclusions:** Our study suggests that sliding hiatal hernia may play a significant role as a pathophysiologic factor in Barrett's oesophagus. Complications rate of Barrett's oesophagus were not equally frequent in particular cases with hiatal hernia. The occurrence of symptoms is getting more pronounced in those with sliding hiatal hernia.

**Key words:** Barrett's oesophagus, sliding hiatal hernia, symptoms, complications.

### ABSTRAKT

*Al-Tashi M., Rejchrt S., Kopáčová M., Tyčová V., Široký M., Repák R., Tachecí I., Douda T., Cyrany J., Fejfar T., Hůlek P., Bukač J., Bureš J.: Hiátová hernie a Barrettův ezofagus, četnost výskytu příznaků poruchy a komplikací*

**Cílem** studie bylo hodnocení vlivu skluzné hiátové hernie na Barrettův ezofagus včetně výskytu jednotlivých příznaků a komplikací.

**Metody.** Celkem bylo zpracováno 520 (4,6 %) případů Barrettova ezofagu diagnostikovaného při 18 276 horních gastrointestinálních endoskopiích, provedených u 11 276 pacientů v jednom terciární centru v letech 1994–2004.

**Výsledky.** Skluzná hiátová hernie byla nalezena u 58 % pacientů s Barrettovým ezofagem; častější výskyt byl u mužů (60 %). Souvislost mezi hernií a komplikacemi Barrettova ezofagu byla významná (94 % Barrettův vřed, 77 % low-grade dysplazie při  $p < 0,01$ ). Nebyla však prokázána souvislost s adenokarcinomem (54 %;  $p > 0,05$ ). Další komplikace Barrettova ezofagu (např. krvácení stenóza, high-grade dysplasia) byly diagnostikovány jen zřídka (méně než 10), takže nebyly statisticky vyhodnocovány. Souvislost mezi přítomností hiátové hernie a výskytem příznaků refluxu (dysfagie, odynofagie, dyspeptické a další příznaky) byla významná při  $p < 0,01$ .

**Závěry.** Studie ukazuje, že skluzná hiátová hernie může být významným patofyziologickým faktorem Barrettova ezofagu. Četnost komplikací Barrettova ezofagu není u jednotlivých případů stejná, zvláště u případů s hiátovou hernií. Výskyt příznaků je častější u pacientů se skluznou hiátovou hernií.

**Klíčová slova:** Barrettův ezofagus, skluzná hiátová hernie, příznaky, komplikace. *Po.*

*Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 564–568.*



A sliding hiatal hernia disrupts both the anatomy and physiology of the normal antireflux mechanism. It reduces lower oesophageal sphincter length and pressure, and impairs the augmenting effects of the diaphragmatic crura. It is associated with decreased oesophageal peristalsis, increases the cross-sectional area of the oesophago-gastric junction, and acts as a reservoir allowing reflux from the hernia sac into the oesophagus during swallowing. The overall effect is that of increased oesophageal acid and/or bile exposure. The presence of hiatal hernia is associated with symptoms of gastro-oesophageal reflux, increased prevalence and severity of reflux oesophagitis, as well as Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. Barrett's oesophagus is defined as a change in the oesophageal epithelium of any length that can be recognized at endoscopy and is confirmed to have incomplete intestinal metaplasia (colonic type) by biopsy of the tubular oesophagus and excludes intestinal metaplasia of the cardia (1, 2).

It is generally accepted that approximately 10% of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease will be diagnosed with this condition (3). It has been proposed that sliding hiatal hernia is a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease and its complications, particularly Barrett's oesophagus. The aim of this study was to evaluate the prevalence of sliding hiatal hernia in Barrett's oesophagus and its impact on symptoms rate and complications in patients of a single tertiary centre.

smoking, alcohol consumption, NSAIDs abuse, *Helicobacter pylori* infection and obesity) were studied. The complications of Barrett's oesophagus (ulcer, bleeding, stenosis, low- or high-grade dysplasia, and adenocarcinoma) and the clinical features (reflux and dyspeptic symptoms) were noted. The distribution of Barrett's oesophagus by age and gender was also assessed in this analysis.

Data were treated statistically by means of the NCCS programme. We used descriptive statistics, t-test, Mann-Whitney test, Chi-square test and Fisher's test. The association between the presence of sliding hiatal hernia and Barrett's oesophagus complications was examined on contingency tables. Because of great number of patients, the significance level was chosen at  $\alpha = 0.01$ .

## RESULTS

Out of 520 patients with endoscopical finding of Barrett's oesophagus, 259 (50%) had a histological verification of incomplete intestinal metaplasia and 261 (50%) revealed negative histology. Hiatal hernia was confirmed endoscopically in 301 (58%) of cases. Sliding hiatal hernia was found in 60% of 348 men and 55% of 172 women. Hiatal hernia was found in 80% of 57 cases with "classic" Barrett's oesophagus (long segment, histologically verified) and in 63% of all 259

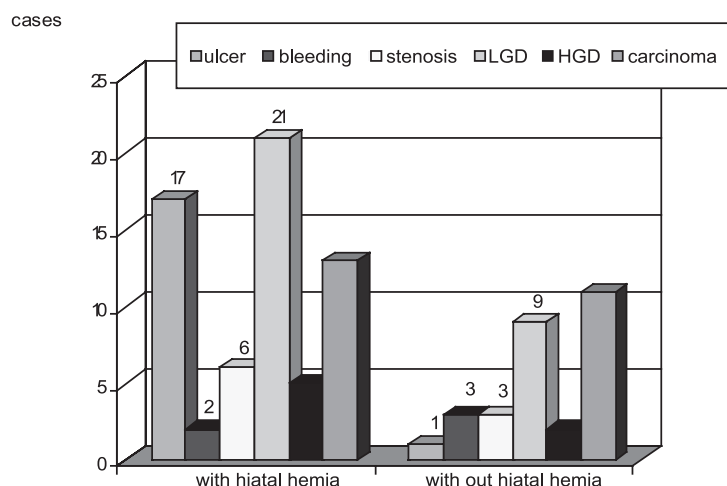


Fig. 1. Barrett's oesophagus: complication with and without hiatal hernia

## PATIENTS AND METHODS

A total of 520 (4.6%) cases of Barrett's oesophagus were found out of 18.276 upper gastrointestinal endoscopies, performed in 11.276 patients at a single tertiary centre from 1994 to 2004. This cohort was evaluated retrospectively. However, endoscopies were recorded and biopsy specimens were archived so that it was possible to re-check and/or re-evaluate particular cases if needed. The presence or absence of histological confirmation of Barrett's oesophagus, correlation with possible risk factors (i.e. sliding hiatal hernia, cigarette

histologically verified (both long and short segments). The association between hernia and some complications of Barrett's oesophagus was significant (94% of Barrett's ulcer, 77% of low-grade dysplasia;  $p < 0.01$ ), but not significant with oesophageal adenocarcinoma (54%;  $p > 0.05$ ). The other complications of Barrett's oesophagus (i.e. bleeding, stenosis, high-grade dysplasia) were identified in small number (less than 10 cases) so were not statistically evaluated. The association between presence of hiatal hernia and occurrence of symptoms (reflux symptoms, dysphagia, odynophagia, dyspeptic and other symptoms) was significant with  $p < 0.01$  (see Fig. 1 for details).

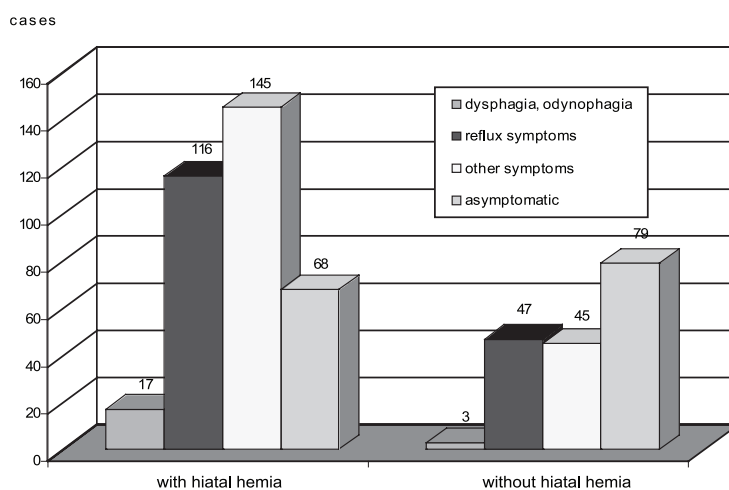


Fig. 2. Sliding hiatal hernia and presence of clinical symptoms

Possible risk factors (alcohol consumption, cigarette smoking, obesity, NSAIDs abuse and presence/absence of *Helicobacter pylori* infection) for Barrett's oesophagus confirmation were found in different significance. As a risk factor in our set of patients we found alcohol consumption, cigarette smoking and obesity ( $p < 0.01$ ). *Helicobacter pylori* infection or NSAIDs abuse were not found as a risk factor for Barrett's oesophagus ( $p > 0.05$ ).

Out of 163 patients complaining of reflux symptoms (heart burn, regurgitation) 71% had sliding hiatal hernia. Due to dysphagia or odynophagia 20 patients were investigated, 85% of them had sliding hiatal hernia. Dyspeptic and some other symptoms annoyed 190 patients, 76% of them had sliding hiatal hernia. The association between symptoms occurrence and sliding hiatal hernia was statistically significant ( $p < 0.01$ ). Asymptomatic patients with sliding hiatal hernia were found less frequently (46%) compared to those without hiatal hernia (54%) though this difference was not statistically significant (Fig. 2).

## DISCUSSION

Hiatal hernia refers to the herniation of parts of the abdominal contents through the oesophageal hiatus of the diaphragm. The most comprehensive classification scheme recognizes four types of hiatal hernia (4–6). Type I sliding hiatal hernia the commonest type, para-oesophageal hernias (types II to IV) are less common types of hiatal hernia, which account for up to 5% (6, 7). The factors governing the acquisition of specialized intestinal metaplasia and the pathological phenotype of Barrett's oesophagus are probably multi-factorial but the clearest pathophysiological association is with long-standing severe gastro-oesophageal reflux disease (8, 9). The changes in Barrett's oesophagus are characterized by increased frequency and duration of oesophageal acid exposure, increased bile reflux, decreased lower oesophageal sphincter pressure, and delayed oesophageal clearance compared to patients who have severe oesophagitis in absence of Barrett's epithelium (10, 11).

The histological verification of Barrett's oesophagus depends on the number of biopsy specimens taken at endoscopy (12). One previous study verified that number of specimens was significantly less in cases of Barrett's oesophagus suspected at endoscopy but not verified at histology. However complications including adenocarcinoma of the oesophagus were found within both types, thus endoscopic finding should be considered as determining (13). That is why in our present study we analyzed also cases of hiatal hernia within the suspected Barrett's oesophagus (typical endoscopic appearance without histological verification).

Hiatal hernia advance the reflux thereby: first, hiatal hernia impairs the clearance of acid from the oesophagus (14, 15), second, it acts as a reservoir from which acid readily refluxes into the oesophagus during swallowing-induced relaxation of the lower oesophageal sphincter (16), third, a large hiatal hernia causes a widening of the oesophageal hiatus that may impair the ability of the crural diaphragm to function as a sphincter (17). One *ex vivo* study presents that continuous acid exposure blocked cell proliferation in Barrett's oesophagus, whereas an acid-pulse enhanced cell proliferation as compared to pH 7.4 (18). According to another study (19) the length of Barrett's mucosa correlated with the duration of oesophageal acid exposure. Duration of oesophageal acid exposure appears to be an important contributing factor in determining the length of Barrett's mucosa.

The prevalence of sliding hiatal hernia varies from place to place with normal population. High frequency of hiatal hernia has been reported in several studies in Western general population. For example 16.6% of 670 subjects (Norway) (20), 22% of 293 subjects (USA) (21), 16.6% of 1000 subjects in Prague (22) and 14.5% of 1000 subjects (Sweden) (23) undergoing upper endoscopy were found to have a sliding hiatal hernia. We found 248 patients (25%) with hiatal hernia in a non-selected group of 999 subjects that underwent upper GI endoscopy at our endoscopic unit during the first half of year 2004.

In present study, sliding hiatal hernia was clearly verified in a great percentage of patients with a long segment of Barrett's oesophagus (80%) and in 55% of

patients with a short segment. Cameron et al. in their study on prevalence and size of hiatal hernia within Barrett's oesophagus found even greater presence of hiatal hernia than we did: 96% of patients with long segment of Barrett's oesophagus, and in 72% of patients with short segment of Barrett's oesophagus (24). The role of sliding hiatal hernia in the developing of Barrett's oesophagus and some of its complications is understood in our study, because of high existence of it with our studied patients. The finding of hiatal hernia in different studies has a statistically significant high risk for a development of dysplasia and oesophageal adenocarcinoma as a complication of Barrett's oesophagus (24–26). Our study whoever did not support this suggestion. The role of other risk factors in Barrett's oesophagus formation as alcohol consumption, cigarette smoking or obesity was verified by our study as well by several other studies (26, 27). According to other studies, there is a suggestion that patients with sliding hiatal hernia have heart burn and gastro-oesophageal regurgitation several times more frequently than patients without hernia, even in absence of oesophagitis and they are less sensitive to anti-secretory therapy (28, 29). Asymptomatic patients with Barrett's oesophagus are reported in about 25% (30), in our study the rate is nearly the same (28%).

### CONCLUSIONS

Sliding hiatal hernia is a major risk factor for development of Barrett's oesophagus. Hiatal hernia is a predictive factor for the presence of gastro-oesophageal reflux and other symptoms in cases with Barrett's oesophagus.

### REFERENCES

1. **Sampliner, R. E.:** Practice Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, 97, s. 1888–1895.
2. **Lukáš, K., Bureš, J., Drahoňovský, V. et al.:** Gastro-oesophageal reflux disease. Guidelines of the Czech Society of Gastroenterology (in Czech). *Čes. Slov. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, 57, s. 23–29.
3. **Sharma, P.:** Prevalence of Barrett's oesophagus and metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl 5), s. 48–54.
4. **Dodds, W. J., Walter, B.:** Cannon Lecture: Current concepts of esophageal motor function: clinical implications for radiology. *Am. J. Roentgenol.*, 1977, 128, s. 549–561.
5. **Mittal, R. K.:** Hiatal hernia: myth or reality? *Am. J. Med.*, 1997, 103, s. 33S–39S.
6. **Kahrilas, P. J.:** Hiatus hernia. *UpToDate* 2008, vol 16.2.
7. **Kahrilas, P. J.:** Hiatus hernia causes reflux: Fact or fiction? *Gullet*, 1993, 3 (Suppl.), s. 21.
8. **Spechler, S. J.:** Barrett's esophagus. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, s. 836–842.
9. **Stein, H. J., Hoefft, S., DeMeester, T. R.:** Reflux and motility patterns in Barrett's esophagus. *Dis. Esophagus*, 1992, 5, s. 21–28.
10. **Gillen, P., Keeling, P., Byrne, P. J., Hennessy, T. P. J.:** Barrett's esophagus: pH profile. *Br. J. Surg.*, 1987, 74, s. 774–776.
11. **Campos, G. M., DeMeester, T. R., Peters, J. H. et al.:** Predictive factors of Barrett's esophagus: multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch. Surg.*, 2001, 136, s. 1267–1273.
12. **Weinstein, W., Leh, W., Lewin, K. et al.:** How often is short segment Barrett's esophagus proven histologically? A prospective study. *Gastroenterology*, 2002, 122 (Suppl.), s. A293.
13. **Al-Tashi, M., Bureš, J., Rejchrt, S. et al.:** Barrett's oesophagus: prevalence and complications of disease between 1994 and 2003 (in Czech). *Čes. Slov. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, 59, s. 62–65.
14. **Mittal, R. K., Lange, R. C., McCallum, R. W.:** Identification and mechanism of delayed acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology*, 1987, 92, s. 130–135.
15. **Sloan, S., Kahrilas, P. J.:** Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology*, 1991, 100, s. 596–605.
16. **Mittal, R. K., Balaban, D. H.:** The esophagogastric junction. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, s. 924–932.
17. **Sloan, S., Rademaker, A. W., Kahrilas, P. J.:** Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, s. 977–982.
18. **Fitzgerald, R. C., Omary, M. B., Triadafilopoulos, G.:** Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus. An ex vivo proliferation and differentiation model. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, s. 2120.
19. **Fass, R., Hell, R. W., Garewal, H. S. et al.:** Correlation of oesophageal acid exposure with Barrett's oesophagus length. *Gut*, 2001, 48, s. 310.
20. **Berstad, A., Weberg, R., Larsen, I. F. et al.:** Relationship of hiatus hernia to reflux oesophagitis. A prospective study of coincidence, using endoscopy. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1986, 21, s. 55–58.
21. **Wright, R. A., Hurwitz, A. L.:** Relationship of hiatal hernia to endoscopy proven esophagitis. *Dig. Dis. Sci.*, 1979, 24, s. 311–313.
22. **Ténaiová, J., Tůma, L., Hrubant, K. et al.:** Incidence of hiatal hernias in the current endoscopic praxis (in Czech). *Čas. Lék. čes.*, 2007, 146, s. 74–76.
23. **Cronstedt, J., Carling, L., Vestergaard, P., Berglund, J.:** Oesophageal disease revealed by endoscopy in 1000 patients referred primarily for gastroscopy. *Acta Med. Scand.*, 1978, 204, s. 413–416.
24. **Cameron, A. J.:** Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, s. 2054–2059.
25. **Patti, M. G., Goldberg, H. I., Arcerito, M. et al.:** Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury. *Am. J. Surg.*, 1996, 171, s. 182–186.
26. **Avidan, B., Sonnenberg, A., Schnell, T. G. et al.:** Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, 97, s. 1930–1936.
27. **Avidan, B., Sonnenberg, A., Schnell, T. G., Sontag, S. J.:** Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus. *Dig. Dis. Sci.*, 2002, 47, s. 256–264.
28. **Frazzoni, M., De Micheli, E., Grisendi, A., Savarino, V.:** Hiatal hernia is the key factor determining the lansoprazole

- dosage required for effective intra-oesophageal acid suppression. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2002, 16, s. 881–886.
29. **Petersen, H., Johannessen, T., Sandvik, A. K. et al.:** Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophageal reflux symptoms. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1991, 26, s. 921–926.
30. **Gerson, L. B., Schetler, K., Triadafilopoulos, G.:** Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology*, 2002, 123, s. 461–467.

*The study was supported by the research project MZO 00179906 from the Ministry of Health, Czech Republic.*

### **Funkce eozinofilního granulocytu**

Eozinofilní granulocyty byly dlouho považovány za potentní efektorovou buňku, která uvolňuje řadu prozánětlivých cytotoxických mediátorů namířených na červy a na tkáňovou destrukci při chronických chorobách, např. astma. Ukazuje se ale, že eozinofily jsou součástí regulačního mecha-

nismu, který moduluje lokální tkáňovou odpověď. Také hrají roli v remodelaci a v tkáňových opravách imunitní odpovědi a v neuroimunitních interakcích, kde moduluje funkční aktivitu periferních nervů. Mohou je modulovat mediátory v bireakčních akcích mezi dvojicí buněk. Eozinofily jsou rezidenční buňky a nacházejí se všude v blízkosti periferních nervů. V práci je popsána neuroimunitní interakce eozinofil-

periferní nerv a je osvětlen význam eozinofilu v alergické chorobě, např. v astmatu.

#### **Literatura:**

**Raap, U., Wardlaw, J. A.:** A new paradigm of eosinophil granulocytes : neuroimmune interactions. *Experimental Dermatology*, 2008, 17, 90731–90738.

*P. Barták*

### **Sumoylizace v regulaci genové exprese**

Modifikace četných transkripčních faktorů včetně Sp3 a steroidogenního faktoru 1 malým ubiquitin-like modifikátorem (SUMO) jsou spojena s transkripční represí. Autoři ukazují, že SUMOylizace transkripčních faktorů, vázaných na DNA, provokuje pevnost kompaktního

represivního chromatinu s charakteristickou heterochromatinu. Imunoprecipitační pokusy ukazují SUMO-dependentní doplnění chromatinového modelu Mi-2, MBT-doménových proteinů, heterochromního proteinu 1 a histonových metyltransferáz SETBD1 a SUVA4-20H. Tyto nálezy ukazují, že sumoylizace má rozhodující roli v regulaci genové exprese tím, že iniciuje změny chromatinové

struktury, které vrátí DNA do transkripční mašinerie.

#### **Literatura:**

**Stielow, B. et al.:** Sumo-modified Sp3 represses transcription by provoking local heterochromatic gene silencing. *EMBO reports* AOP doi: 0.1038/embor.2008.127

*P. Barták*

### **Nejstarší pleiomorfni hormon – melatonin**

Melatonin je důležitý pro soužití organismu se zevním prostředím, reguluje chronobiologicky reprodukci, fenotyp a funkci prsní žlázy. Je produktem glandula pinealis, a proto má veliké spektrum funkcí, z nichž mnohé jsou zprostředkované vysoce affinitními

membránami (M1 a M2) nebo specifickými receptory cytosolickými i nukleárnými (ROR $\alpha$ ). Jiné mají funkci antioxidantů. V současnosti se ukazuje, že cílem melatoninu není savčí kůže nebo vlasový folikul, spíše naopak, že právě v nich se může melatonin extrapineálně syntetizovat. Je to jakýsi kožní protektor, jehož četné aktivity mohou působit na biologii i patologii kůže.

#### **Literatura:**

**Fischer, T. W. et al.:** Melatonin as major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair. *Experimental Dermatology*, 2008, 17, s. 713–730.

*P. Barták*

### **Dendritické buňky ve virové infekci**

Ochranná imunita proti virovým patogenům je závislá na malé populaci paměťových CD8<sup>+</sup> T-buněk. Začíná to komunikací mezi naivními T-buňkami a buňkami dendritickými v zánětlivém prostředí sekundární lymfatické tkáně. Náhledy do různých

populací dendritických buněk a do kinetiky prezentace antigenu během virové nákazy ujasnily způsob, jakým dendritické buňky formují imunitní odpověď. Autoři podávají přehled současného vědění o schopnosti dendritických buněk řídit expanzi CD8<sup>+</sup> T-buněk a jejich přeměnu v buňky paměťové a také o molekulárních signálech, které koordinují buněčnou obranu.

#### **Literatura:**

**Masson, F. et al.:** Dendritic cells: driving the differentiation programme of T cells in viral infections. *Immunology and Cell Biology*, 2008, 86, s. 333–342.

*P. Barták*

## KAZUISTIKA

## Primary B-cell pituitary lymphoma of the Burkitt type: case report of the rare clinic entity with typical clinical presentation

<sup>1</sup>Kozáková D.\*, <sup>2</sup>Machálek K.\*, <sup>1</sup>Brtko P., <sup>2</sup>Szépe P., <sup>1</sup>Vaňuga P., <sup>1</sup>Pura M.

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, the National Institute of Endocrinology and Diabetology, Lubochňa, Slovakia

<sup>2</sup>Institute of Pathology, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, Martin, Slovakia

## SUMMARY

Primary CNS lymphomas (PCNSLs) constitute 3% of all intracranial neoplasms. From these, primary pituitary lymphomas (PPLs) represent extremely rare clinical entity. Nearly all of PCNSLs are non-Hodgkin diffuse large B-cell lymphomas. We present a 60-year-old female with right-sided third cranial nerve palsy, mild bitemporal visual field deficit, severe cephalgia, and polyuria-polydipsia. Hypopituitarism with hyperprolactinemia was confirmed; brain imaging revealed a 16 mm-diameter sellar mass with suprasellar extension. A presumptive diagnosis of pituitary adenoma was established. The patient underwent a neurosurgical intervention. Histopathological examination and immunophenotyping (cytokeratin<sup>-</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD79<sup>+</sup>, bcl-2<sup>-</sup>) verified high-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma of the Burkitt type. Systemic work-up showed no other foci of lymphoma, the patient's HIV status was negative, Epstein-Barr virus status was not disclosed. Although PPL can be undistinguishable from pituitary adenoma at imaging, one should consider lymphoma when evaluating an invasive sellar mass that is iso- to hypointense on T2-weighted magnetic resonance images, particularly when the patient is immunocompromised or old and presents with diabetes insipidus, cranial nerve palsy and fever of unknown origin in addition to the expected finding of hypopituitarism.

**Key words:** primary pituitary lymphoma; high-grade B-cell lymphoma; Burkitt lymphoma; hypopituitarism; diabetes insipidus; cranial nerve palsy; fever of unknown origin; magnetic resonance imaging.

## SOUHRN

*Kozáková D., Machálek K., Brtko P. et al.: Primárny B-bunkový non-Hodgkinov lymfóm Burkittovského typu: popis prípadu s typickými klinickými prejavmi*

Primárne lymfómy CNS (PCNSL) tvoria 3 % všetkých intrakraniálnych nádorov. Z týchto predstavujú mimoriadne vzácnu a významnú klinickú jednotku primárne lymfómy hypofýzy (PPL). Prakticky všetky PCNSL sú non-Hodgkinove difúzne veľkobunkové B-bunkové lymfómy. Prezentujeme prípad 60-ročnej pacientky s pravostrannou obrnou tretieho hlavového nervu, bitemporálnou poruchou perimetra mierneho stupňa, silnou cefaleou a polyúriou-polydipsiou. Vyšetrenia potvrdili hypopituitarizmus s hyperprolaktinémiou, pri morfológickom vyšetrení mozgu sa zobrazila expanzia hypofýzy s priemerom 16 mm a supraselárnou propagáciou. Predbežne stanovenou diagnózou bol adenóm hypofýzy. Pacientka podstúpila neurochirurgický výkon. Histopatologické vyšetrenie a imunofenotypizácia (cytokeratín<sup>-</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD79<sup>+</sup>, bcl-2<sup>-</sup>) ozrejmili vysoko malígny B-bunkový non-Hodgkinov lymfóm Burkittovho typu. Komplexnými vyšetreniami sa nepreukázali žiadne ďalšie ložiská lymfómu, HIV status pacientky bol negatívny, status infekcie vírusom Epstein-Barovej sa nevyšetroval. Aj keď PPL môžu byť pri zobrazovacom vyšetrení neodlíšiteľné od adenómov hypofýzy, o lymfóme treba uvažovať v prípade nálezu invazívnej sellárnej expanzie, ktorá je pri vyšetrení magnetickou rezonanciou izo- až hypointenzná v T2-váženom obraze, najmä pokiaľ ide o imunokompromitovaného pacienta alebo pacienta vysokého veku, a pokiaľ sú popri očakávanom hypopituitarizme prítomné aj diabetes insipidus, obrna hlavového nervu a horúčka nejasného pôvodu.

**Kľúčové slová:** primárny lymfóm hypofýzy, B-bunkový lymfóm s vysokým stupňom malignity, Burkittov lymfóm, hypopituitarizmus, diabetes insipidus, obrna hlavového nervu, horúčka nejasného pôvodu, magnetická rezonancia.

Ko.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 569–573.

\*these authors contributed equally to the study

Mikuláš Pura, M.D.  
Department of Endocrinology, the National Institute of Endocrinology and Diabetology,  
034 91 Lubochňa, Slovakia  
fax: +421 444 306 322, e-mail: mikulas.pura@nedu.sk

**T**umors of the central nervous system (CNS) with their prevalence 3.8–5.1 per 100,000 constitute the fourth cause of death in males aged 35–54 yr. In Europe, those tumors account for only 2% of all deaths due to cancer (1). Pituitary adenomas, having an annual incidence in the general population of about 25 per million (2), are the most common cause of a mass in the sella, accounting for up to 10–15% of CNS tumors (3). Primary CNS lymphomas (PCNSLs), defined as lymphomas limited to the cranial-spinal axis without systemic disease, are now thought to constitute 3% of all intracranial neoplasms (4, 5). From these, primary pituitary lymphomas (PPLs) represent an emerging clinical entity with an increasing numbers in a large series of pituitary masses (6) as well as in number of isolated reports in the last decade. These have been excellently reviewed by Giustina et al. (7).

Burkitt lymphoma is a childhood tumor that commonly affects abdominal organs. Involvement of the CNS is usually secondary and a manifestation of advanced systemic disease. Few cases of immunocompetent patients with the Burkitt type of PCNSL are reported in the literature (8–11), to the best of our knowledge, there is no report on Burkitt type of PCNSL presented as pituitary tumor. Here we report on the adult patient with PLL of the Burkitt type presenting with typical endocrinological and neurological symptomatology.

### CASE REPORT

A 60-year-old woman had a history of arterial hypertension, bilateral coxarthrosis, recurrent deep vein thrombosis, functional gastric dyspepsia and non-alcoholic liver steatosis; presented with brainstem ischemic stroke, right-sided third cranial nerve palsy, mild bitemporal visual field deficit, hemiparesis of the left upper extremity, weakness, severe cephalgia, nausea, vomiting, right-sided purulent otitis media with fever up to 40.0 °C and polyuria-polydipsia (up to 4.5 litres per day). The patient was admitted for presumed hypopituitarism, which was confirmed with the following abnormally low laboratory findings: plasma morning cortisol level (62 nmol/L; normal, > 300 nmol/L), follicle stimulating hormone level (1.62 U/L; normal in postmenopausal women, 20–138 U/L), luteinizing hormone level (0.07 U/L; normal in postmenopausal women, 15–62 U/L), thyroid stimulating hormone level (0.288 mIU/L; normal, 0.35–4.94 mIU/L), free thyroxine (7.4 pmol/L; normal, 9.0–19.0 pmol/L). Prolactin level was increased (1219 mU/L; normal in postmenopausal women, < 470 mU/L).

Brain computer tomography imaging revealed a 16 mm-diameter sellar mass with suprasellar extension, without significant perifocal edema, centro-medial structures without deviation from the middle line, obstruction of the circulation of the liquor or skull bone destruction. A presumptive diagnosis of pituitary adenoma was made. The patient underwent a neurosurgical intervention, intraoperatively also the sphenoidal extension of the tumor was recorded. Histology revealed a mitotically high active tumor with blastic-like neoplastic lymphoid cells with clumped chromatin and small nucleoli and large pale macrophages forming the “stars” in the “starry sky”. Immunophenotyping

(cytokeratin<sup>-</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD79<sup>+</sup>, bcl-2<sup>-</sup>) verified high-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma of the Burkitt type (Fig. 1). HIV status of the patient was negative, Epstein-Barr virus (EBV) status was not disclosed, systemic work-up including bone marrow aspiration were obtained and excluded systemic lymphoma (Fig. 2).

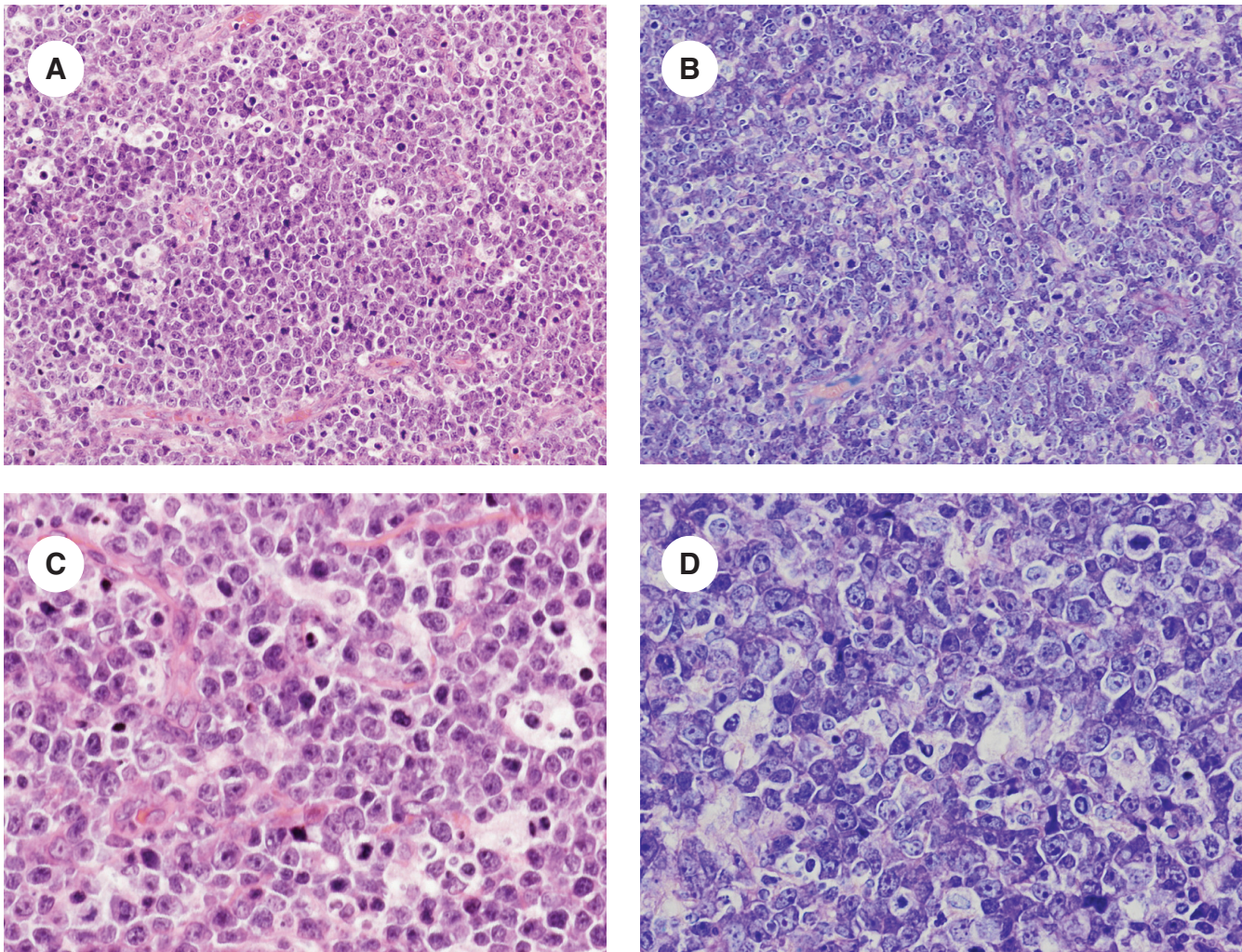
### DISCUSSION

Non-Hodgkin lymphomas may involve the CNS either as a primary tumor or after spreading from an established systemic lymphoma. This occurs in 5–29% of patients with systemic lymphoma (12). This frequency has largely increased because of the increasing number of patients with congenital and iatrogenic immunosuppression and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (13). Although recent data show an increase in the incidence of PCNSLs in immunocompetent individuals (4), thus representing approximately 3% of intracranial neoplasms (4, 5), reports of primary pituitary lymphoma have been exceedingly rare. In 2001 Giustina et al. summarized the cases of PPLs reported in some detail in the literature, specifically 14 cases of apparently PPLs and 10 cases of secondary localization or infiltration of the sella turcica (7). After this review few new cases of PPLs have been published (14–18).

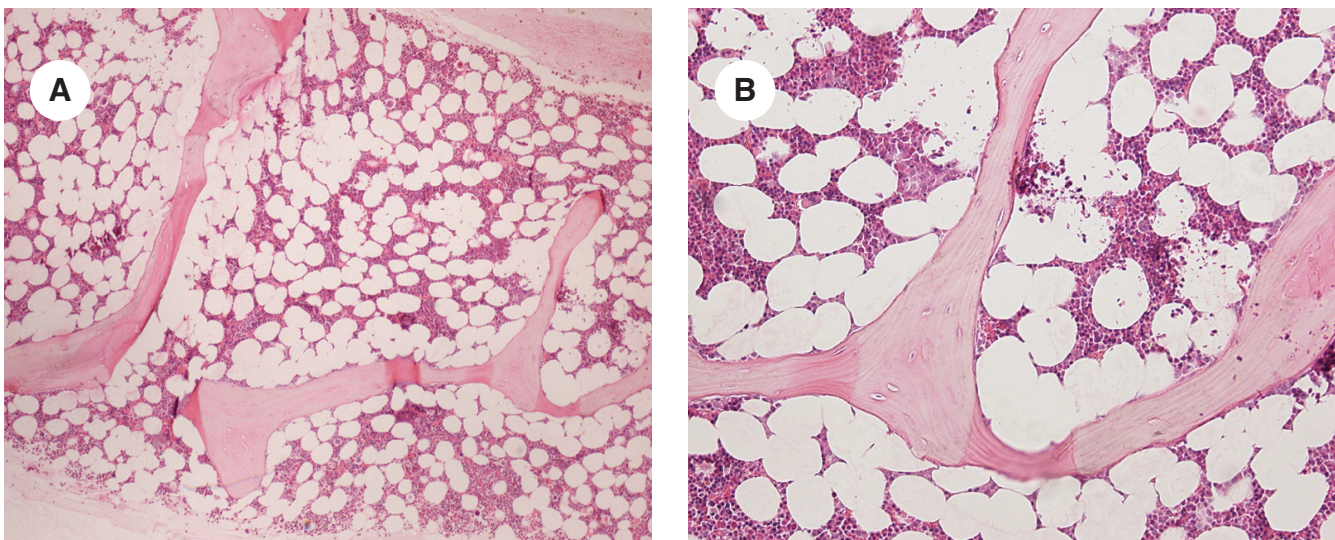
Besides the established common risk factors for PCNSLs – AIDS, organ transplantation, autoimmune or inflammatory disease requiring continual pharmacological immune suppression, and hereditary immunodeficiency syndromes (19), pituitary adenomas and lymphocytic hypophysitis have been implicated as hypothetical specific risk factors for PPLs (7, 19). A case of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the pituitary gland presenting as a homogeneously enhancing solid mass in the sellar region and in both parasellar regions was also reported (20). In immunocompetent patients, the median age at diagnosis of PCNSLs is 60 years, with a male/female ratio of 1.2. The highest risk group appears to be those of 60 years of age or older, as in present case. Among patients with AIDS, the typical age at presentation is younger; the mean age is 31 to 36 years. Consistent with the population at highest risk for AIDS in the past, the published male/female ratio for AIDS-associated PCNSLs in adults is 7.4 to 1.8 (7, 19).

Similarly to the large majority of PPLs recorded, also in our patient a preoperative misdiagnosis of pituitary adenoma had been made. In the series of patients with PPLs examined by Giustina et al., only in one case was the presumptive diagnosis lymphoma of the brain (7). Recently Kosák et al. reported a new case of primary B-cell lymphoma of the hypothalamo-pituitary area, in which correct presumptive diagnosis of lymphoma had been made, based on the patient's presentation, radiologic findings and cytologic analysis of the cerebrospinal fluid (21).

On imaging the differential diagnosis between PPL and a pituitary adenoma is not easy, but one should consider lymphoma when evaluating an invasive sellar mass that is iso- to hypointense on T<sub>1</sub>- and T<sub>2</sub>-weighted magnetic resonance (MR) images (14, 22). The lack of T<sub>2</sub> hyperintensity can be explained by dense cellularity and high nucleus-to-cytoplasm ratio of these tumours. This MRI



**Fig. 1.** Photomicrographs of a histological section showing a population of B-cell lymphoma of the Burkitt type arising in the pituitary gland – neoplastic lymphoid cells with pale macrophages forming the typical “starry sky” pattern (immunohistochemical stains not shown)  
 A) H & E stain, original magnification x 20, B) H & E stain, original magnification x 40, C) Giemsa stain, original magnification x 20, D) Giemsa stain, original magnification x 40



**Fig. 2.** Photomicrographs of a histological section from bone marrow core biopsy showing normocellular marrow without intrasinusoidal infiltration of lymphoma  
 A) H & E stain, original magnification x 4, B) H & E stain, original magnification x 10

feature can be useful in differential diagnosis of these tumours. On the other hand PCNSLs are significantly hyperintense after contrast administration in MRI (14, 22).

Imaging studies performed were not suggestive of lymphoma in our case, however, there were some clinical symptoms, that pointed to non-pituitary lesion in our patient. These were severe headache, ocular motor nerve palsy, diabetes insipidus, and fever. Severe headache without growth hormone hypersecretion and coexisting signs of hypopituitarism with diabetes insipidus and/or cranial nerve involvement should prompt the clinical suspect of a nonpituitary etiology of sellar mass. From these, clinical diabetes insipidus at presentation is highly suggestive of a nonpituitary etiology of a sellar or parasellar mass (6). Interestingly, even in a clinicopathological examination of brain tissue taken postmortem from patients with PCNSLs carried out to determine the topographic involvement of the CNS, particularly the posterior but not anterior lobe of the pituitary gland was involved (23). As many as 25% of patients with nonpituitary sellar or parasellar masses have impairment of cranial nerves II, III, IV, and VI (6). Cranial nerve involvements due to the pituitary lymphoma have been reported in 7 out of 17 of the patients (7, 16, 18, 21). These findings may also have a more insidious onset, with variable presentations ranging from diminished abduction of the ipsilateral eye due to sixth nerve involvement to diplopia associated with ocular motor nerve compression, or facial pain if the first and second branches of the trigeminal nerve are affected (7). Neurological symptoms of PPLs strictly reflect tumour location. Intra- and suprasellar location is associated mainly with hypopituitarism and visual disturbances. Infiltration of hypothalamus is associated with water imbalance syndromes. Less common symptoms are altered sexual behavior and eating disorders (hyperphagia) (24). One should keep in mind, that pituitary tumors are rarely associated with fever (6); on the other side lymphomas, both Hodgkin and non-Hodgkin types are the most common neoplasms causing fever of unknown origin (FUO) (25), via the production of pyrogenic cytokines (26). Cases of PPL presenting as FUO have been recorded (16, 27), however in our case fever was thought to be associated with otitis media.

The vast majority (approximately 90-95%) of PCNSLs are non-Hodgkin diffuse large B-cell lymphomas (28). The remaining cases comprise even more rare pathological entities such as low-grade PCNSLs, T-cell lymphomas, and Burkitt lymphomas (5, 28), as in present case. Histological picture of neoplastic lymphoid cells with pale macrophages forming the "starry sky" is typical of but not unique to Burkitt lymphoma (29). Few cases of immunocompetent patients with the Burkitt type of PCNSL are reported in the literature (8-11). Spath-Schwalbe et al., reported a case of a highly malignant B-cell lymphoma of the Burkitt type that responded partially to methotrexate (10), Toren et al. (11) described the case of a 6-year-old immunocompetent girl whose clinical diagnosis was Guillain-Barré syndrome but whose immunological, cytological, and molecular CSF studies were diagnostic for primary CNS Burkitt lymphoma. Hochberg et al. (30) reported on an immunocompetent patient with PCNSL and serological evidence of recent primary infection with the EBV, suggesting that the lymphoma would

have been induced by the virus. Finally, Monabati et al. (8) reported another case of an immunocompetent patient, in whom testing for the EBV produced negative results, who had a PCNSL in which histopathological studies revealed a high-grade non-Hodgkin lymphoma of the small, noncleaved, Burkitt type. In our HIV-negative patient the EBV status was not disclosed, however PPLs in association with EBV occur in a young, immunodeficient persons. In older persons there is no association with EBV (28).

In conclusion, PPL is an extremely rare cause of hypopituitarism. Although it can be undistinguishable from pituitary adenoma at imaging, one should consider lymphoma when evaluating an invasive sellar mass that is iso- to hypointense on T<sub>2</sub>-weighted MR images, particularly when the patient is immunocompromised or old and presents with diabetes insipidus, cranial nerve palsy and FUO in addition to the expected finding of hypopituitarism.

#### Abbreviations

AIDS	– acquired immunodeficiency syndrome
CNS	– central nervous system
EBV	– Epstein-Barr virus
FUO	– fever of unknown origin
MRI	– magnetic resonance imaging
PCNSL, PCNSLs	– primary central nervous system lymphoma(s)
PPL, PPLs	– primary pituitary lymphoma(s)

#### REFERENCES

1. **Flowers, A.:** Brain tumors in the older person. *Cancer Causes Control.*, 2000, 7, s. 523–538.
2. **Clayton, R. N.:** Sporadic pituitary tumours: from epidemiology to use of database. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 13, s. 451–460.
3. **Gsponer, J., De Tribolet, N., Déruaz, J. P. et al.:** Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine*, 1999, 78, s. 236–269.
4. **Eby, N. L., Grufferman, S., Flannelly, C. M., Schold Jr., S., C., Vogel, F. S., Burger, P. C.:** Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer*, 1988, 62, s. 2461–2465.
5. **Da Silva, A. N., Lopes, M. B., Schiff, D.:** Rare pathological variants and presentations of primary central nervous system lymphomas. *Neurosurg. Focus*, 2006, 21, s. E7, [online]. American Association of Neurological Surgeons, 2006 [cit. 2008-01-04]. Dostupné na: <<http://thejns.org/doi/pdfplus/10.3171/foc.2006.21.5.8>>.
6. **Freda, P. U., Post, K. D.:** Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 1999, 28, s. 81–117.
7. **Giustina, A., Gola, M., Doga, M., Rosei, E. A.:** Clinical review 136: Primary lymphoma of the pituitary: An emerging clinical entity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, s. 4567–4575.
8. **Monabati, A., Rakei, S. M., Kumar, P. V. et al.:** Primary Burkitt lymphoma of the brain in an immunocompetent patient. *Case report. J. Neurosurg.*, 2002, 96, s. 1127–1129.
9. **Shehu, B. B.:** Primary central nervous system Burkitt's lymphoma presenting with proptosis. *Ann. Trop. Paediatr.*, 2003, 23, s. 319–320.



10. **Spath-Schwalbe, E., Genvresse, I., Stein, H. et al.:** Primary cerebral highly-malignant B-cell lymphoma of the Burkitt type. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1999, 124, s. 451–455.
11. **Toren, A., Mandel, M., Shahar, E., et al.:** Primary central nervous system Burkitt's lymphoma presenting as Guillain-Barre syndrome. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1994, 23, s. 372–375.
12. **Fine, H. A., Mayer, R. J.:** Primary central nervous system lymphoma. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, s. 1093–1104.
13. **Snider, W. D., Simpson, D. M., Aronyk, K. E., Nielsen, S. L.:** Primary lymphoma of the central nervous system associated with acquired immune-deficiency syndrome (Letter). *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, s. 45.
14. **Kaufmann, T. J., Lopes, M. B., Laws Jr. et al.:** Primary sellar lymphoma: radiologic and pathologic findings in two patients. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2002, 23, s. 364–367.
15. **Stephens, J. W., Morganstein, D. L., McLaughlin, J. E. et al.:** Isolated B-cell lymphoma of the pituitary region: a rare clinical entity. *Hosp. Med.*, 2002, 63, s. 306–307.
16. **Huang, Y. Y., Lin, S. F., Dunn, P. et al.:** Primary pituitary lymphoma presenting as hypophysitis. *Endocr. J.*, 2005, 52, s. 543–549.
17. **Rudnik, A., Larysz, D., Blamek, S. et al.:** Primary pituitary lymphoma. *Folia Neuropathol.*, 2007, 45, s. 144–148.
18. **Wolfe, S. Q., Hood, B., Barker, J., Benveniste, R. J.:** Primary central nervous system lymphoma mimicking pituitary apoplexy: case report. *Pituitary*, 2008, doi: 10.1007/s11102-008-0084-8.
19. **Eichler, A. F., Batchelor, T. T.:** Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis, and staging. *Neurosurg. Focus* 2006, 21, s. E16 [online]. American Association of Neurological Surgeons, 2006 [cit. 2008-01-04]. Dostupné na: <<http://thejns.org/doi/pdfplus/10.3171/foc.2006.21.5.16>>.
20. **Lee, J. H., Lee, H. K., Choi, C. T., Huh, J.:** Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the pituitary gland: MR imaging features. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2002, 23, s. 838–840.
21. **Kosák, M., Obenberger, J., Campr, V. et al.:** Clinical case seminar: Correct evaluation of the clinical course and radiologic findings leading to the exact presumptive diagnosis of primary hypothalamo-pituitary lymphoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, submitted.
22. **Erdag, N., Bhorade, R. M., Alberico, R. A. et al.:** Primary lymphoma of the central nervous system: typical and atypical CT and MR imaging appearances. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2001, 176, s. 1319–1326.
23. **Onda, K., Wakabayashi, K., Tanaka, R., Takahashi, H.:** Intracranial malignant lymphomas: clinicopathological study of 26 autopsy cases. *Brain Tumor Pathol.*, 1999, 16, s. 29–35.
24. **Baehring, J. M., Hochberg, F. H.:** Central nervous system lymphoma in AIDS and non-AIDS patients. In: Black, P. M., Loeffler, J. S. (eds.). *Cancer of the nervous system*. Lippincott Williams and Wilkins, 2005, s. 589–603.
25. **Hirschmann, J. V.:** Fever of unknown origin in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, s. 291–300.
26. **Dinarello, C. A., Bunn Jr, P. A.:** Fever. *Semin. Oncol.*, 1997, 24, s. 288–298.
27. **Landman, R. E., Wardlaw, S. L., Connell, R. J. et al.:** Pituitary lymphoma presenting as fever of unknown origin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, s. 1470–1476.
28. **Commins, D. L.:** Pathology of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg. Focus* 2006, 21, s. E2 [online]. American Association of Neurological Surgeons, 2006 [cit. 2008-01-05]. Dostupné na: <<http://thejns.org/doi/pdfplus/10.3171/foc.2006.21.5.3>>.
29. **Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H., Vardiman, J., W.:** Pathology and genetics. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: WHO classification of tumours, International Agency for Research on Cancer, 2001.
30. **Hochberg, F. H., Miller, G., Schooley, R. T. et al.:** Central-nervous-system lymphoma related to Epstein-Barr virus. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, s. 745–748.

*Dr. Alexander Kreze Jr. is thank fully acknowledged for valuable suggestions during preparation of the manuscript.*

## ZPRÁVY

### SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH V PRAZE

pořádá v prosinci 2008 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.

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

#### DNE 1. PROSINCE 2008

Slavnostní přednáškový večer Spolku lékařů českých v Praze

Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

#### Thomayerova přednáška Zobrazovací metody v kardiologii

Přednáší: prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

#### DNE 8. PROSINCE 2008

Předvánoční večer Spolku lékařů českých v Praze

Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

#### Konec německé lékařské fakulty v Praze v pamětech jejích profesorů

Přednášející: doc. PhDr. Petr Svobodný, Ph.D.

Ve druhé polovině večera vystoupí Dixieland 1. LF UK v Praze  
Umělecký vedoucí prof. MUDr. Jirí Tichý, DrSc.

Diskuze

*prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.  
vědecký sekretář*

*prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.  
předseda*

## KAZUISTIKA

## Patogeneticky komplikovaný případ osteoporózy u mladého muže

Žofková I.

Endokrinologický ústav, Praha

### SOUHRN

Osteoporóza u mužů je stejně závažným onemocněním s vysokým rizikem fraktur jako u žen. Její patogenese je však výrazně odlišná. Většinou jde o formu druhotnou komplikující jiná závažná onemocnění včetně endokrinopatií. Cílem tohoto sdělení je na případu 23letého silného kuřáka s histiocytózou X, s velmi nízkou hodnotou kostní denzity a hormonální nedostatečností ve smyslu diabetes insipidus (DI), subklinického hypogonadismu a nízkých hladin IGF-I v séru, ukázat na komplikovanou patogenese osteoporózy u muže. Pozdější normalizace hladin sexuálních hormonů a IGF-I, substituce vazopresinem, abstinence kouření a antiresorpční léčba vedly téměř k normalizaci kostní denzity v kyčli, ale jen k velmi pomalému a nedostatečnému nárůstu v lumbální páteři. Závažná osteoporóza axiálního skeletu u tohoto pacienta je zřejmě důsledkem interakce kouření a mnohočetné hormonální nedostatečnosti v období vývoje vrcholu kostní hmoty. Nelze vyloučit ani vliv dalšího, zatím neidentifikovaného faktoru ( genu nebo hormonu). Naopak přímou kauzální souvislost kostního postižení s histiocytózou X se histomorfometrickým vyšetřením prokázat nepodařilo.

**Klíčová slova:** osteoporóza u mužů, histiocytosis X, volný testosteron, IGF-I, diabetes insipidus, kouření.

### SUMMARY

*Žofková I.: Pathogenetically Complicated Case of Osteoporosis in a Young Man*

Osteoporosis, is a serious disease both in women and men, with a high risk of fractures. However, its pathogenesis differs markedly, with the secondary form being more common in men. The aim of this case study is to demonstrate the complex pathogenesis of a severe osteoporosis in a 23-year-old heavy smoker with histiocytosis X, diabetes insipidus (DI), subclinical hypogonadism and low serum levels of IGF-I. Later, after normalization of sex hormones and IGF-I levels, vasopressin substitution, cessation of smoking and after long-term antiresorption therapy, adequate increase in bone density at the hip was documented, but insufficient and very slow increase at the lumbar spine was observed. Severe osteoporosis at the spine is most probably the consequence of the interaction of smoking with multiple hormone insufficiency during development of peak bone mass. The effect of additional, unidentified factor(s) (gene or hormone) is also likely. On the other hand, a direct causal association between histiocytosis X and osteoporosis was not confirmed histomorphometrically in this patient.

**Key words:** osteoporosis in men, histiocytosis X, free testosterone, IGF-I, diabetes insipidus, smoking.

Žo.

Čas. Lék. Čes., 2008, 147, pp. 574–578.

Osteoporóza je stále vnímána především jako choroba žen. U mužů je poměrně málo prozkoumaným fenoménem lišícím se svou patogenesí i průběhem od osteoporózy postmenopauzální. Většinou jde o postižení druhotné vzniklé na podkladě medikace (glukokortikoidy a jiná imunosupresiva, antiepileptika, kličková diuretika), alkoholismu a kouření (1, 2). Jindy se vyvíjí jako komplikace závažného interního onemocnění. Ke ztrátě kostní hmoty dochází také u klinicky vyhraněných endokrinopatií, jakými jsou Cushingova choroba, tyreotoxikóza i u subklinických forem hormo-

nální nedostatečnosti. Vztah fyziologického poklesu hladin IGF-I a testosteronu k úbytku kostní hmoty u stárnoucích mužů je dobře znám (3).

Příčinou ztráty kostní hmoty může být také deficit produkce vazopresinu u nemocných s diabetes insipidus (DI). Centrální forma onemocnění je patogeneticky heterogenní (4). Nejčastěji vzniká na podkladě autozomálně dominantního genetického defektu syntézy hormonu nebo mutace genu pro vazopresin-neurohypofysin II (5), jindy jako důsledek traumatu, zánětu, autoimunitního, nádorového nebo vasku-

lárního postižení (6–8). Až 50 % případů DI je však klasifikováno jako forma idiopatická.

Jednou z příčin centrálního DI může být histiocytosis-X. Toto onemocnění vzniká při fokální nebo systémové produkci histiocyty (Langerhansových nebo non-Langerhansových buněk), infiltrujících různé tkáně, zvláště plic, kosti, kůži nebo centrální nervový systém (9, 10). Hypoteticky onemocnění vzniká na bázi hypersenzitivní reakce nebo imunodeficitu. Vyskytuje se i u dětí, o něco častěji u chlapců (k dívkám v poměru 1,36 : 1). Roční incidence u stredo-evropských dětí do 18 let je 2,24 případů/1 milion. Z počátku se projevuje necharakteristickou symptomatologií (poruchy spánku, adipisie, sklon k obezitě, granulomatózní kožní změny, bolesti v kostech nebo poruchy imunity). Později dochází k vývoji xantheleazmat a exoftalmu a až u 35 % pacientů k intersticiálnímu fibróznímu postižení plic. Granulomatózní infiltrace hypothalamu a neurohypofýzy se manifestuje progredující polydipsií a polyurií, které nakonec vyústí v diabetes insipidus s charakteristicky nízkými hodnotami specifické váhy a osmolality moče (méně než 200 mosmol/l) a obrazem ztlustění stopky hypofýzy při CT nebo MRI vyšetření. DI (úplný nebo parciální projevující se jen esenciální hypernatrémii) bývá někdy jediným projevem histiocytózy X a může poměrně dlouho předcházet rozvoji kostních změn. Zhruba u 50 % pacientů s histiocytózou X dochází k projevům deficitu některých adenohipofyzárních hormonů, především gonadotropinů a somatotropinu (11). Diagnózu potvrdí průkaz Langerhansových histiocytárních buněk, především v plicích a kostních lézích. Diferenciálně diagnosticky je třeba vyloučit histiocytózu z non-Langerhansových buněk a jiná granulomatózní onemocnění – Wegenerovu granulomatózu, sarkoidózu nebo lymfocytární infundibulo-hypofysitidu (s pozitivitou protilátek proti vazopresinu), nádorová onemocnění neurohypofýzy (u dětí především germinom a kraniofaryngeom) a souvislost s traumatem nebo operací.

Postižení skeletu při histiocytóze X se manifestuje lokalizovanými, někdy i vícečetnými lytickými ložisky (především v oblasti lebky) s charakteristickým sklerotickým lemlem (12). Do jednoho roku od začátku manifestace DI se u více než 50 % nemocných vyvinou i léze extrakraniální (pánev, žebra, dlouhé kosti). Nejméně invazivní formou kostní histiocytózy je benigní eozinofilní granulom (13). Závažnější jsou multifokální Hand-Schüllerova-Christianova nemoc nebo Letterer-Siweho nemoc, probíhající, zvláště u malých dětí, pod obrazem diseminovaného postižení RES s fulminantním průběhem, jindy se spontánními remisemi. Postižení skeletu u histiocytózy-X však nemá charakter difúzní osteoporózy. Hypoteticky lze uvažovat o možném kauzálním vztahu kostních změn k nadprodukci osteoresorpčních cytokinů Langerhansovými buňkami, především TNF-alfa a agonisty receptoru pro interleukin-1 (14).

## KAZUISTIKA

### Popis případu

Muž ve věku 23 let, profesí zámečnický, astenické konstituce (výška 176 cm, hmotnost 62 kg) bez klinických projevů hypogonadismu nebo jiné endokrinopatie si v průběhu roku 1996 stěžoval na chronický suchý kašel a progredující žízeň.

Přiznal, že zhruba 2–3 roky kouří 15–20 cigaret denně. Konzumaci alkoholu popíral. Příjem mléčných výrobků byl údajně přiměřený. Prodělal 3 traumatické fraktury (loket v dětství, zápěstí a palec nohy v období puberty). Jinak byl vždy zdravý. Rtg plic ukázal retikulo-nodulární až nodulární stíny oboustranně v horním a středním plicním poli, které budily naléhavé podezření na histiocytózu X. Při bronchoskopii sice nebyla nalezena charakteristická Bürbeckova granula, ale byly zachyceny buňky produkující protilátku proti proteinu S100, také typické pro histiocytózu X. Při spirometrickém vyšetření byla zjištěna mírná restriktivní porucha ventilace a DLCO byla snížena o 44 %. Pacientovi byly doporučeny pouze pravidelné bronchoskopické kontroly, jejichž výsledky v průběhu dalších let ukazovaly stacionární nález.

Pro podezření na diabetes insipidus bylo pacientovi ve stejném roce doporučeno endokrinologické vyšetření. Jak je patrné z tabulky 1, diuréza v té době byla 9400 ml/den a specifická váha moči 1,002. Po aplikaci 4 kapek vazopresinu (Adiuretin) denně diuréza klesla na 2000 ml, později kolísala v rozmezí 1050–1500 ml a specifická váha moči se pohybovala mezi 1,013 a 1,018.

Vyšetření krajiny tureckého sedla pomocí CT provedené v roce 1996 zobrazilo malé přemostěné sedlo (výška 5 mm), ale širší infundibulum (4,5 mm). Supraselární a paraselární oblasti byly bez patologického nálezu. Další kontroly v letech 2000–2007 byly prováděny pomocí MRI (v modu SE/T1W, TSE /T2W): Sedlo bylo velikosti 4–5 mm a při zadním okraji žlázy bylo patrné drobné ložisko zvýšeného signálu v T1W. Zadní lalok byl proti normálu menší, ale ztlustění infundibula při dalších kontrolách již nebylo prokazatelné.

Rentgenovou kostní denzitometrií v roce 1996 byla zjištěna závažná osteoporóza v oblasti lumbální páteře (snížení denzity o 37 %) a těžší osteopenie v kyčli (snížení o 28 %) (tab. 1). Pacient neměl algickou vertebrogenní symptomatologii, a proto snímek páteře, který by vyloučil frakturu obratlových těl, nebyl indikován. Vzhledem k prokázané histiocytóze-X byla provedena biopsie z lopaty kosti pánevní. Histomorfometrické vyšetření však neprokázalo změny ve smyslu histiocytárních infiltrací. V dřevných prostorách byly patrné ostrůvky normální krve tvorby a tkáň byla přiměřeně mineralizovaná. Osteoid tvořil 1,5 % objemu trámce a kryl 15 % jejich povrchu (normální obraz). Nápadné však bylo necharakteristické ložiskovité prořídnutí skeletu (prof. C. Povýšil).

Z hormonálních vyšetření (tab. 1) byla opakovaně měřena nízká klidová hladina celkového i volného testosteronu v séru a nižší hladina FSH. Hodnota LH v séru byla pouze posunuta k dolní hranici normy. Nízkým hladinám testosteronu odpovídala zvýšená hladina SHBG. Naopak klidová hladina estrogenu kolísala v mezích mužské normy. Z tabulky 1 je dále patrné, že pacient měl opakovaně sníženou hladinu IGF-I v séru. Koncentrace PTH kolísala od lehce snížených hodnot k hodnotám normálním. Hladiny TSH, volného T4 a T3 a základní biochemická vyšetření byly v mezích normy. Také hladina osteokalcinu v séru byla normální, ale vysoká hodnota indexu deoxypyridinolin/kreatinin v moči ve dvou z měření dokumentovala aktivaci kostní resorpce. Nemocnému byla proto nasazena antiresorpční léčba bisfosfonátem, kalcielem a vitamínem D. Vzhledem k průkazu DI byla současně zahájena substituční léčba vazopresinem.

**Tab. 1.** Hormonální a biochemická vyšetření a hodnoty kostní denzitometrie (DXA) v páteři a v kyčli u nemocného s histiocytózou X

Hormonální a biochemické vyšetření	ref. meze	vstupní		při léčbě a abstinenci kouření						
		rok vyšetření		rok vyšetření						
		1996	1998	2001	2003	2004	2006	2008		
LH	U/l	0,5	? 10,0	2,0	2,9	5,0	4,2	3,0	4,9	3,9
FSH	U/l	2,0	? 10,0	1,4	1,1	2,6	2,2	3,1	3,5	3,6
testosteron	nmol/l	10,0	? 34,0	2,6	7,3	18,5	23,0	20,8	21,5	28,8
volný testosteron	pmol/l	239	? 630	31,2	142,7	361,2	427,8	427,8	315,6	468,9
estradiol	nmol/l	0,00	? 0,27	0,160	0,085	0,222	0,105	0,030	0,095	0,075
SHBG	nmol/l	23,0	? 50,4	60,1	31,9	38,0	43,5	40,1	59,1	59,0
IGF-I	ng/ml	232	? 385	137,0	128,9	101,4	291,6	319,9	135,3	255,1
PTH	ng/l	9	? 55	19,2	32,0	8,3	19,3	13,0	18,4	27,2
osteokalcin	ug/l	10	? 43	9,5	23,7	29,5	29,5	40,0	14,4	14,6
DPYD/kreatinin	nmol/mmol	2,3	? 5,4	7,2	3,8	10,8	4,2	5,8	2,9	2,8
diuréza	ml/24 hod.			9400	1400	1200	1050	1300	1500	990
specifická váha moče				1002	1013	1017	1018	1017	1013	1019
DXA páteře – Z-skóre				-3,7	-3,3	-3,7	-3,7	-3,5	-3,0	-2,6
DXA kyčle – Z-skóre				-2,3	-2,5	-2,2	-1,6	-1,8	-1,0	-1,1

Normy volného testosteronu u mužů ve věku 16–25 let: 238,8–629,9 pmol/l, ve věku 25–40 let 238,9–586,6 pmol/l

LH – luteotropní hormon, FSH – folikuly stimulující hormon, SHBG – sexuální hormony vázající globulin, IGF-I – insulin like growth factor, factor-I, PTH – parathormon, DPYD – deoxypridinolin v moči

Opakovaná měření MIR okolí sedla a bronchoskopická vyšetření v dalších letech pozorování byla hodnocena jako stacionární, proto ani později nebylo přistoupeno k chemoterapii.

Z časových průběhů v následujících letech je zřejmé, že hodnota testosteronu a IGF-I u našeho pacienta postupně stoupaly, takže v roce 2003 byly hladiny obou hormonů ve fyziologických mezích. Přestože nemocný respektoval doporučenou léčbu i zákaz kouření, vzestup kostní denzity byl zaznamenán pouze v osteopenické kyčli, zatímco nález závažné osteoporózy v páteři přetrvával celých 10 let sledování (tab. 1).

Za účelem vyloučení subklinické nedostatečnosti osade-nohypofýza-gonády a somatotropin-IGF-I, které by vysvětlily jen velmi pomalý nárůst kostní hmoty v páteři, jsme v roce 2007 provedli testy sekreční rezervy gonadotropinů a testosteronu (po stimulaci LHRH) a sekrece somatotropinu (po stimulaci inzulinovou hypoglykemií nebo argininem). Tyto testy však, kromě mírně sníženého vzestupu FSH, ukázaly přiměřenou odpověď ostatních sledovaných hormonů.

## DISKUZE

U mladého muže s prokázanou histiocytózou X nebyl skelet postižen typickými ložiskovými osteolytickými lézemi, ale difúzním prořídnutím charakteru osteoporózy, jejímž základním, nikoliv však jediným, patogenetickým mechanismem byla polyglandulární hormonální nedostatečnost související pravděpodobně s postižením hypothalamických jader, neurohypofýzy a stopky hypofýzy granulomatózním procesem.

Jednou z nejčastějších příčin ztráty kostní hmoty u dospělých mužů je manifestní, ale i subklinický hypogonadismus. Prokázán byl prediktivní význam hladin volného testosteronu pro nárůst vrcholu kostní hmoty u mužů v době budování

kostní hmoty (15, 16). Podobně jako u našeho pacienta odpovídal také ve studii Kuchuka et al. (17) nízkým hladinám celkového i volného testosteronu rychlejší kostní obrát a nízká hodnota kostní hmoty.

Přímý negativní vliv na skelet našeho pacienta mohla mít i vyšší hladina SHBG v séru. Tento vazebný protein, jenž je velmi citlivým ukazatelem funkce gonád, je i biologickým markrem rizika fraktur u mužů. Hladina SHBG v séru bývá významně vyšší u mužů s osteoporózou a negativně koreluje s kostní denzitou v kyčli i páteři, pozitivně pak s parametry kostní resorpce, a to těsněji než celkový nebo volný testosteron (18, 19). Na vývoj mužského skeletu má nepochybně příznivý vliv i estrogen (18, 19). U našeho pacienta však hladina estradiolu v séru byla opakovaně v mezích normy.

Závažným patogenetickým faktorem v období vývoje vrcholu kostní hmoty může být i nedostatečnost osy somatotropin-IGF-I. Kostní efekt IGF-I je vysvětlován přímým anabolickým působením na kost, ale i nepřímo prostřednictvím růstu svalové hmoty, která aktivuje kostní mechanostat. Nízké hladiny IGF-I měli dospělí muži s osteoporózou, ale i děti a adolescenti s nízkou kostní denzitou neodpovídající jejich věku (20). Nízké hodnoty tohoto peptidu v séru v průběhu adolescence mohly tedy u našeho pacienta také přispět ke zpomalenému nárůstu kostní hmoty.

Z dalších možných mechanismů podílejících se na trvalé osteoporóze u popisovaného případu je nedostatečná produkce vazopresinu. Jak bylo zmíněno v úvodu, skelet bývá postižen u DI jakékoliv etiologie. Mechanismus kostního postižení není jasný. Údaje, které by dokumentovaly přímý kostní účinek deficitu vazopresinu, nebyly zatím publikovány. Mimoto ani trvalá plná substitute vazopresinem u našeho pacienta nevedla k odpovídajícímu nárůstu kostní hmoty v páteři. Je však možné, že se zde větší mírou uplatňoval útlum sekrece oxytocinu, který fyziologicky inaktivuje RANKL a aktivuje proformační osteoprotegerin (21).

Později, v období normalizace klidových hladin testosteronu a IGF-I, dynamické hormonální testy ukázaly zcela normální sekreční rezervu obou os, ale kostní denzita v páteři byla při anti-resorpční léčbě a respektování zákazu kouření stále v mezích osteoporózy. Lze se tedy domnívat, že hypogonadismus spolu se sníženou funkcí osy somatotropin-IGF-I a DI nebyly jediným patogenetickým mechanismem při vzniku osteoporózy.

Je známo, že vedle body-mass indexu (BMI) a fyzické aktivity je silným prediktorem ztráty kostní hmoty a rizika fraktur u mužů kouření (22, 23). Mechanismus vlivu tabakismu na skelet není přesně znám. Uvažovalo se o útlumu produkce a metabolismu sexuálních steroidů. Avšak Kirbas et al. (24) nepotvrdili u kuřáků útlum hladin celkového testosteronu. Lorentzon et al. (25) na souboru více než 1000 mladých mužů dokonce zjistili, že kuřáci mají hladiny testosteronu vyšší než nekuřáci. Přesto jejich průřezová kostní denzita a šíře kortikalis (měřeno pomocí pQCT) byly významně nižší. Zdá se tedy, že ani u popisovaného případu nízká hladina testosteronu s kouřením nesouvisela. Mediátorem vlivu kouření na skelet mladého muže by mohla být hyperparatyreóza. Je však známo, že kuřáci mají hladinu PTH nižší než nekuřáci (26). Také náš pacient měl hladiny PTH v séru na dolní hranici normy, což vylučuje i vliv případné hypovitaminózy D, která může být u mladých mužů také příčinou osteoporózy a stresových fraktur (27).

Je prokázáno, že nízká kostní hmota se při abstinenci kouření vrací k normě (28). Ale ani trvalá abstinence kouření u našeho pacienta nevedla k očekávanému zvýšení kostní denzity páteře. Bylo by možno uvažovat i o souvislosti s postižením plic. Je známo, že bronchitida jako chronický zánětlivý proces prostřednictvím cytokinů aktivuje kostní resorpci (29). V průběhu sledování pacienta však projevy bronchitidy zaznamenány nebyly.

U našeho pacienta byl zaznamenán nárůst kostní hmoty v páteři k hodnotám hraničícím s osteopenií teprve za 5 let po úpravě hladin testosteronu a IGF-I k normálním hodnotám. Přímou souvislost osteoporózy s histiocytózou se u tohoto případu prokázat nepodařilo. Lze tedy předpokládat, že klíčovým mechanismem závažné osteoporózy páteře je vliv interakce silného kuřáctví s nedostatečností několika hormonálních systémů v období, kdy dobíhá budování vrcholu kostní hmoty. Nelze vyloučit, že se na pomalém nárůstu kostní hmoty uplatňuje ještě vliv dalšího vnitřního faktoru, například genu nebo hormonu (30). Nízký vrchol kostní hmoty u mladého kuřáka s pozdějším rizikem fraktur však pravděpodobně zůstane jeho celoživotním handicapem.

#### Zkratky

BMI	– body-mass index
DLCO	– difuzní kapacita plic
FSH	– folikuly stimulující hormon
LH	– luteotropní hormon
SHBG	– sexuální hormony vázající globulin
IGF-I	– insulin like growth factor-I
PTH	– parathormon
DI	– diabetes insipidus
TSH	– tyreotropin
T4	– tyroxin
T3	– trijodthyronin
TNF-alfa	– tumor necrosis factor alpha

#### LITERATURA

1. **Madeo, B., Zirilli, L., Caffagni, G. et al.:** The osteoporotic male: overlooked and undermanaged? *Clin. Interv. Aging*, 2007, 2, s. 305–312.
2. **Žofková, I.:** Kvantitativní a kvalitativní parametry mužského skeletu ve vztahu k hormonální homeostáze. *Osteologický bulletin*, 2008, 13, s. 4–7.
3. **Rucker, D., Ezzat, S., Diamandi, A. et al.:** IGF-I and testosterone levels as predictors of bone mineral density in healthy, community-dwelling men. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2004, 60, s. 491–499.
4. **Marek J., Hána, V., Kršek, M.:** Hypotalamické hypofunkční syndromy. In: Klener, P. et al.: *Vnitřní lékařství*, Praha, Galén, 2006, s. 903–904.
5. **Ghirardello, S., Malattia, C., Scagnelli, P. et al.:** Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2005, 18, s. 631–645.
6. **Mikami-Terao, Y., Akiyama, M., Yanagisawa, T. et al.:** Lymphocytic hypophysitis with central diabetes insipidus and subsequent hypopituitarism masking a suprasellar germinoma in a 13-year-old girl. *Childs Nerv. Syst.*, 2006, 22, s. 1338–1343.
7. **Hashimoto, K., Araba, K., Tamura, K. et al.:** A case of lymphocytic infundibuloneurohypophysitis associated with systemic lupus erythematosus. *Endocr. J.*, 2002, 49, s. 605–610.
8. **Maghnie, M., Ghirardello, S., De Bellis, A. et al.:** Idiopathic central diabetes insipidus in children and young adults is commonly associated with vasopressin-cell antibodies and markers of autoimmunity. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2007, 65, s. 470–478.
9. **Rush, W. L., Andriko, J. A., Galateau-Salle, F. et al.:** Pulmonary pathology of Erdheim-Chester disease. *Mod. Pathol.*, 2000, 13, s. 747–754.
10. **Shamburek, R. D., Brewer, H. B., Jr., Gochuico, B. R.:** Erdheim-Chester disease: a rare multisystem histiocytic disorder associated with interstitial lung disease. *Am. J. Med. Sci.*, 2001, 321, s. 66–75.
11. **Maghnie, M., Cosi, G., Genovese, E. et al.:** Central diabetes insipidus in children and young adults. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, s. 998–1007.
12. **Stull, M.A., Kransdorf, M.J., Devaney, K.O.:** Langershans cell histiocytosis of bone. *Radiographics*, 1992, 12, s. 801–823.
13. **Per, H., Koc, K. R., Gümüş, H. et al.:** Cervical eosinophilic granuloma and torticollis: a case report and review of the literature. *J. Emerg. Med.*, 2008 (preprint).
14. **Rosso, D. A., Ripoli, M. F., Roy, A. et al.:** Serum levels of interleukin-1 agonist and tumor necrosis factor-alpha are elevated in children with Langerhans cell histiocytosis. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2003, 25, s. 480–483.
15. **Meier, C., Nguyen, T. V., Handelsman, D. J. et al.:** Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168, s. 47–54.
16. **Lorentzon, M., Swanson, C., Anderson, N. et al.:** Free testosterone is a positive, whereas free estradiol is a negative, predictor of cortical bone size in young Swedish men: the GOOD study. *J. Miner. Res.*, 2005, 20, s. 1334–1341.
17. **Kuchuk, N. O., van Schoor, N. M., Pluijm, S. M. et al.:** The association of sex hormone levels with quantitative ultrasound, bone mineral density, bone turnover and osteoporotic fractures in older men and women. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2007, 67, s. 295–303.

18. **Lormeau, C., Soudan, B., d'Herbomez, M. et al.:** Sex hormone-binding globulin, estradiol, and bone turnover markers in male osteoporosis. *Bone*, 2004, 34, s. 933–939.
19. **Araujo, A. B., Travison, T. G., Leder, B. Z. et al.:** Correlations between serum testosterone, estradiol, and sex hormone-binding globulin and bone mineral density in a diverse sample of men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, s. 2135–2141.
20. **Patel, M. B. R., Arden, N. K., Masterson, L. M. et al.:** Investigating the role of the growth hormone-insulin-like growth factor (GH-IGF) axis as a determinant of male bone mineral density (BMD). *Bone*, 2005, 37, s. 833–841.
21. **Elabd, S. K., Sabry, X., Hassan, W. B. et al.:** Possible neuroendocrine role for oxytocin in bone remodeling. *Endocr. Regul.*, 2007, 41, s. 131–141.
22. **Bakhireva, L. N., Barrett-Connor, E., Kritz-Silverstein, D. et al.:** Modifiable predictors of bone loss in older men: s prospective study. *Am. J. Prev. Med.*, 2004, 26, s. 436–442.
23. **Sharma, S., Fraser, M., Lovell, F. et al.:** Characteristics of males over 50 years who present with a fracture: epidemiology and underlying risk factors. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2008, 90, s. 72–77.
24. **Kirbas, G., Abaky, A., Topcu, F. et al.:** Obstructive sleep apnoea, cigarette smoking and serum testosterone levels in a male sleep clinic cohort. *J. Int. Med. Res.*, 2007, 35, s. 38–45.
25. **Lorentzon, M., Mellström, D., Haug, E. et al.:** Smoking is associated with lower bone mineral density and reduced cortical thickness in young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, s. 497–503.
26. **Jorde, R., Saleh, F., Figenschau, Y. et al.:** Serum parathyroid hormone (PTH) levels in smokers and non-smokers. The fifth Tromse study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005, 152, s. 39–45.
27. **Ruohola, J. P., Laaksi, I., Ylikomi, T. et al.:** Association between serum 25(OH)D concentrations and bone stress fractures in Finnish young men. *J. Bone Miner. Res.*, 2006, 21, s. 1483–1488.
28. **Sneve, M., Emaus, N., Joakimsen R. M. et al.:** The association between serum parathyroid hormone and bone mineral density, and the impact of smoking: the Tromso Study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008, 158, s. 401–409.
29. **Jorgensen, N. R., Schwarz, P.:** Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2008, 14, s. 122–127.
30. **Lorentzon, M., Landin, K., Mellström, D. et al.:** Leptin is a negative independent predictor of areal BMD and cortical bone size in young adult Swedish men. *J. Bone Miner. Res.*, 2006, 21, s. 1871–1878.

Práce byla podpořena grantem IGA NR/9055-4.

## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

# Průvodní list k pitvě na soudním lékařství

Hirt, M.<sup>1</sup>, Verner, R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav soudního lékařství LF MU a FN U sv. Anny v Brně

<sup>2</sup>Zdravotnická záchranná služba Jihomoravského kraje, Brno

Bývá pravidlem, že lékař prohlížející zemřelého, vyplňuje spolu s Listy o prohlídce mrtvého i Průvodní list ke klinické pitvě dětí nebo dospělých. Údaje zde uvedené se ovšem týkají hlavně pacientů, kteří byli před smrtí hospitalizováni a jejich pitva probíhá na odděleních či ústavech patologie. Proto byl odbornou Společností soudního lékařství a soudní toxikologie ČLS JEP za spolupráce ZZS navržen „Průvodní list k pitvě na soudní lékařství u zemřelých mimo zdravotnické zařízení“. Přepokládá se, že tento list budou vyplňovat lékaři ZZS, lékaři praktičtí, popřípadě další lékaři, určení k prohlídkám zemřelých v terénu.

Doposud nic obdobného s celorepublikovou působností v praxi neexistovalo. Tvůrci nového Průvodního listu mohli vycházet pouze z dokumentů, které sporadicky více či méně fungovaly v některých regionech České republiky. Obsahem se však tyto listy od sebe bohužel někdy i dosti podstatně, lišily. V současné době je tedy Ministerstvem zdravotnictví ČR schválen seznam údajů, které nový průvodní list musí obsahovat. I když není nutné, aby forma tohoto dokumentu byla na celém území republiky jednotná, údaje v návrhu obsažené budou neopominutelné.

Návrh Průvodního listu tak, jak přichází do praxe v Jihomoravském kraji je v příloze.

prof. MUDr. Miroslav Hirt, CSc.  
Ústav soudního lékařství LF MU a FN U sv. Anny v Brně  
Pekařská 53, 656 91 Brno  
e-mail: hirt@fnusa.cz

## Průvodní list

**k pitvě na soudním lékařství**  
**u zemřelých mimo zdravotnické zařízení**  
 !! Originál musí být přiložen k Listu o prohlídce zemřelého !!

Prohlídka těla provedena dne:

hod:

Jméno, příjmení, datum narození (*i odhad*): .....

Místo nálezu zemřelého (*v bytě, na silnici atd.*): .....

Doba smrti (*i odhad*): .....

Prostředí (*vítr, vlhkost, přímý svit slunce, požár apod.*): .....

Oblečení (ponecháno v původním stavu/odstraněno, které součástky): .....

Poloha těla před zásahem ZZS: .....

Posmrtné změny:

skvrny (kde, jaké): .....

ztuhlost (kde, popř. celé tělo): .....

rektální teplota: ..... °C teplota prostředí: ..... °C (pokud okolnosti dovolují zjistit)

hnilobné změny: *nepřítomné - počínající - pokročilé* (označ)

Choroby (pokud jsou známy): .....

Potíže před smrtí/ náhlá smrt. ....

Nález v okolí (léčiva, lékovky, tekutiny, elektrické nebo plyn. spotřebiče, zvířata apod.)

Prováděná resuscitace: NE ANO laická / rozšířená .....

Známky zevního násilí: NE ANO (jaké konkrétně) .....

Invazivní zásah posádkou ZZS (kanylace žíly, drenáž hrudníku apod.) .....

Na místě jako první lékař: ANO / NE (kdo) PČR - rodina - cizí osoba - HZS

Hlášeno Policii ČR v ..... hod. (podle Operačního střediska) nehlášeno

(konkrétně komu): .....

Jméno lékaře provádějícího prohlídku: **MUDr.**  
 (hůlkovým písmem/čitelné razítko):

## Z historie „jubilejního pavilonu“ v pražské všeobecné nemocnici

Hlaváčková L.

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK

Jubilejní osmičky byly oblíbeny i za „starého Rakouska“. K nejvýznamnějším osmičkovým výročí patřil nástup Františka Josefa I. na trůn v roce 1848 (2. prosince) Toto výročí bylo slaveno tím více, čím se z mladého, sličného a zteplého císaře stával „staříčkový mocnár“. Padesáté výročí jeho panování v roce 1898 bylo ovšem ovlivněno zavražděním císařovy manželky Alžběty v září onoho jubilejního roku. Císař si proto nepřál veřejné honosné slavnosti, avšak i před tím oblíbené pojmenování budov a institucí jeho jménem se v souvislosti s padesátým výročí jeho nástupu na trůn vyskytovalo obzvláště často. A proto také s výstavbou nového pavilonu v areálu pražské všeobecné nemocnice se spěchalo, aby alespoň hrubá stavba byla dokončena a ozdobena mocnářovým jménem v jeho jubilejním roce.

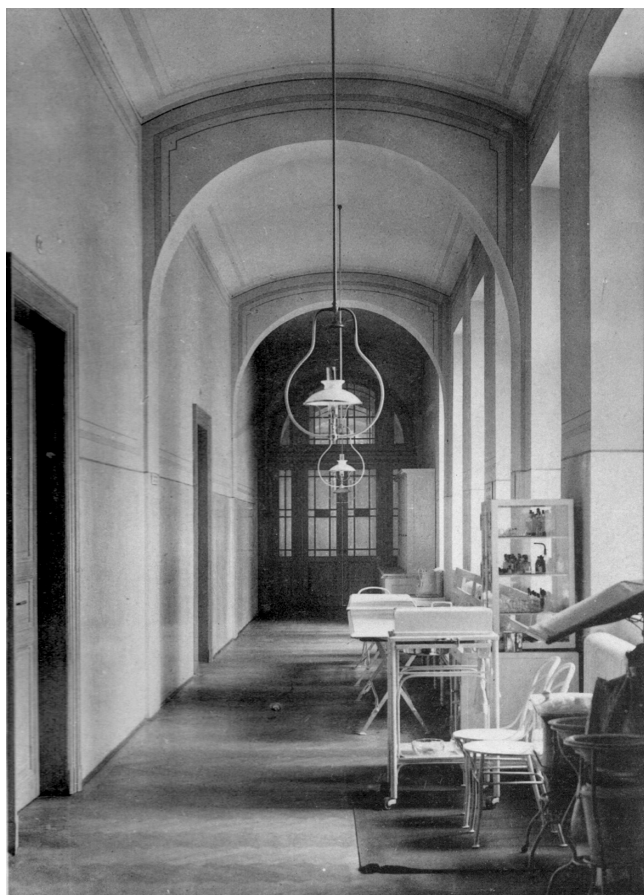
Stavební vývoj pražské všeobecné nemocnice je nepřetržitý a velmi složitý proces, protože brzy po jejím otevření v roce 1790 přestala tato přestavba bývalého tzv. ústavu šlechtičen dostačovat a vyhovovat stoupajícímu přílivu pacientů i nárokům klinické výuky posluchačů pražské lékařské fakulty.

Zvláště naléhavě byl pocítován nedostatek klinických lůžek od přelomu sedmdesátých a osmdesátých let 19. století, kdy se schylovalo k rozdělení pražské univerzity na českou a německou a bylo jasné, že po tomto rozdělení se zvýší v areálu počet klinik. Byly ustanovovány různé komise složené z vládních i zemských více či méně schopných úředníků a expertů a podle jejich složení vznikaly více či méně realizovatelné návrhy. Jeden z nich, podaný v listopadu 1881 panské sněmovně akademickým senátem s převahou německé strany například navrhoval, aby pro budoucí českou lékařskou fakultu byla postavena zcela nová nemocnice. Proti tomuto návrhu vystoupil mimo jiné Spolek českých lékařů, protože věděl, že realizace tohoto návrhu by odsunula rozdělení lékařské fakulty do nedohledna.

Po aktivování české fakulty v říjnu roku 1883 se jednalo o tom, aby a areálu nemocnice bylo postupně vybudováno 9–12 pavilonů. Většina účastníků jednání byla ovšem k tomuto megalomanskému plánu oprávněně skeptická a předpokládala, že podobně jako v minulých letech, ani nyní nedojde k jeho realizaci.

A opravdu, nakonec v devadesátých letech vyrostly v areálu všeobecné nemocnice pouhé tři nové pavilony, které měly vyřešit situaci nejhůře umístěných klinik a oddělení české a německé lékařské fakulty.

V roce 1887 byla zahájena stavba dvou pavilonů určených nejhůře umístěným pracovištím. Jako první byl v roce 1890 dokončen tzv. infekční či izolační pavilon, určený pacientům s neštovicemi, skvrnitým tyfem a cholerou. Stavba proto měla tři zvláštní vchody, aby bylo zaručeno oddělování pacientů podle chorob. Ovšem tento pavilon nikdy nesloužil účelu, pro který byl vybudován. Do budovy byly umístěny –



Augenlinik Bild 5.

K. Bellmann Phototyp.

Oestlicher Hauptgang  
(Tagraum für Männer).

**Obr. 1.** Historická fotografie pavilonu z publikace Czermak, W., Jaksch, R. V., Saenger, M., Kožíšek, A.: Der Kaiser Franz Josef-Pavillon im k.k. allgemeinen Krankenhaus zu Prag, Prag, 1900.



přes odpor přednostů – česká a německá gynekologická klinika a česká otiatrická klinika. Budova těmto operačním oborům naprosto nevyhovovala ani po nákladné adaptaci.

V roce 1891 byla dokončena stavba pavilonu určeného české chirurgické klinice. Ani jeho osud nebyl jednoduchý. Proti vůli přednosty chirurgické kliniky, profesora V. Weisse, bylo rozhodnuto, že do jeho části bude umístěna i česká dermatovenerologická klinika. Ač šlo o účelovou stavbu, tato byla od samého počátku nevyhovující – úzká společná chodba, kde se sotva otočila nosítka, sloužila zároveň jako čekárna, kterou procházely mimo jiné i stovky mediků do posluchárny, dokud do ní nebyl dodatečně vybudován vchod zvenčí apod. Všichni čeští přednostové byli nuceni postupně odstraňovat alespoň nejhorší nedostatky této stavby, na níž se nesmyslně šetřilo<sup>1</sup>.

Za zcela jiných podmínek byla v květnu roku 1896 zahájena stavba (povolená 26. listopadu 1894)<sup>2</sup> pavilonu pracovně označovaného číslem VI, určeného čtyřem německým klinikám: interní, gynekologické, oční a propedeutické. Je pravda, že tyto kliniky byly dosud umístěny v nevyhovujících prostorách hlavní budovy všeobecné nemocnice, ovšem to platilo o většině klinik<sup>3</sup>.

Výstavba pavilonu byla svěřena dvěma zkušeným inženýrům z místodržitelství, A. Kožíškovi a J. Hellerovi. Za dva roky – 1898 – vyrostla na svažitém terénu rovnoběžně s průčelím všeobecné nemocnice třípodlažní stavba v tehdy oblíbeném jednoduchém novorenesančním slohu. Vzhledem k terénu měly ovšem i některé sklepní místnosti přímé osvětlení a bylo možno je využít například pro ložnice ošetřovatelek. Nevýhodou ale bylo, že budova nebyla dostatečně široká na to, aby byly jednotlivé kliniky celé umístěny v jednom podlaží. Hlavní místnosti oční kliniky byly v přízemí, interní kliniky ve zvýšeném přízemí a v prvním a ve druhém patře západního křídla, gynekologické kliniky ve stejných třech podlažích východního křídla a místnosti propedeutické kliniky ve střední části druhého patra. V roce 1900 vyšla o stavbě tohoto pavilonu knižní publikace s úvodem inženýra A. Kožíška a popisy tří zde umístěných pracovišť z pera jejich přednostů – oftalmologa W. Czermaka, internisty R. Jaksche a porodníka M. Saengera (obr. 1). Obsahuje i sedm plánů budovy a 48 fotografií – dvě exteriéru – ostatní interiérů a jejich zařízení<sup>4</sup>.

Z dochovaných zápisů ze zasedání profesorského sboru německé lékařské fakulty je zřejmé, že stavba byla živě sledována a zejména její budoucí uživatelé zde předkládali své požadavky na speciální vybavení svých pracovišť<sup>5</sup>. K nejagilnějším patřil internista prof. R. Jaksch. On byl také patrně iniciátorem návrhu, aby přednostové klinik, které měly být umístěny v novém pavilonu – vedle něho a zmíněného a W.

Czermaka to byl gynekolog A. Rosthorn a experimentální patolog Ph. Knoll (poslední dva ale odešli z Prahy před dokončením pavilonu), podali návrh pojmenovat tento šestý pavilon po císaři Františku Josefovi na památku 50. výročí jeho nástupu na trůn. Na počátku jubilejního roku, tj. na konci ledna 1898, návrh projednali s ředitelem všeobecné nemocnice dr. Jaroslavem Štastným<sup>6</sup>. Již za týden, 6. února, čtyři jmenovaní profesori napsali žádost na ministerstvo vnitra, aby svolilo nazývat šestý pavilon ve všeobecné nemocnici „na věčné časy pavilonem císaře Františka Josefa“ a tuto skutečnost vytesat do mramorové desky v hale středního vchodu do pavilonu. Žádost pak putovala obvyklým způsobem s doporučením děkanátu německé lékařské fakulty do Vídně na ministerstvo vnitra, které si ještě vyžádalo stanovisko ministerstva školství a pražského místodržitelství, aby posléze ministerstvo vnitra sdělilo 19. dubna 1898 do Prahy místodržiteli hraběti C. Coudenhovemu, že žádosti o pojmenování pavilonu i instalaci desky bylo vyhověno<sup>7</sup>.

Profesori Jaksch, Czermak a Rosthorn také v zasedání profesorského kolegia 13. prosince 1899 navrhli, aby inženýři Kožíšek a Heller byli za tuto stavbu vyznamenáni. Zatím se nepodařil najít doklad, zda vyznamenání opravdu obdrželi.

Hrubá stavba pavilonu byla dokončena v roce 1898, zařizování interiérů se protáhlo ještě déle než rok. Ve srovnání se zmíněným českým chirurgickým pavilonem se opravdu na stavbě a zařízení nešetřilo. Stavba jen o něco menšího chirurgického pavilonu stála 240 000 zlatých, vnitřní zařízení 54 000 zlatých, stavba jubilejního si vyžádala 485 360 zlatých, zařízení 75 844 zlatých<sup>8</sup>. Nemocniční fond byl touto stavbou vyčerpán, realizace dalších plánovaných staveb byla celá léta pozastavena.

Zařízení jubilejního pavilonu bylo opravdu na výši doby, všechna pracoviště měla izolační místnosti, laboratoře, knihovny, moderně vybavené posluchárny atd. Anonymní referent v Časopisu lékařů českých uvedl ve zprávě o slavnostním otevření nového pavilonu, že „Kliniky jsou vesměs moderně, účelně, s možno říci s přepychem zařízení<sup>9</sup>.“ Pamatováno bylo i na důstojné ubytování ošetřovatelek ve zvláštních tzv. dormitářích. Na většině ostatních pracovišť všeobecné nemocnice bydlely tehdy ošetřovatelky na pokojích nemocných, odděleny pouhou plentou.

Stěhování do nového pavilonu probíhalo postupně. Koncem července roku 1899 (31. července) se nastěhovaly kliniky interní a oční, koncem tohoto roku gynekologie<sup>10</sup>, datum nastěhování propedeutické kliniky se zatím nepodařilo zjistit. V této době totiž neměla propedeutická klinika řádného přednostu, tím byl jmenován E. Hering až 1. října 1901.

<sup>1</sup>O stavebním vývoji všeobecné nemocnice viz **Hlaváčková, L., Svobodný, P.:** Dějiny všeobecné nemocnice v Praze 1790–2000. Praha, Karolinum, 2001, s. 32–36, 54–59.

<sup>2</sup>Základní kámen byl položen 20. 7. 1896; tento údaj uveřejnil deník Bohemia ve večerním vydání z 1. 2. 1900. Prager medizinische Wochenschrift z roku 1896 tuto událost nezachytil, Časopis lékařů českých z tohoto roku také ne.

<sup>3</sup>**Štastný, J.:** Stručný přehled dějin a nynějšího stavu c. kr. všeobecné nemocnice v Praze, Praha 1891. Pány v příloze této publikace zachycují rozmístění všech klinik a oddělení ve všeobecné nemocnici v roce 1890.

<sup>4</sup>**Czermak, W., Jaksch, R., Saenger, M., Kožíšek, A.:** Der Kaiser Franz Josef-Pavillon im k.k. allgemeinen Krankenhause zu Prag, Prag 1900. Publikace vyšla na pokračování i v Prager medizinische Wochenschrift 25, 1900.

<sup>5</sup>Archiv Univerzity Karlovy (dále AUK), Protokoly profesorského kolegia německé lékařské fakulty 1897–1900, kart. B1, B2.

<sup>6</sup>Národní archiv (dále NA), PM 1891–1900, 1/1/39, Protokol ze schůze gremia všeobecné nemocnice 31. 1. 1898.

<sup>7</sup>tamtéž, přípis z 7. 2., 12. 3. a 19. 4. 1898.

<sup>8</sup>**Weiss, V.:** Dějiny chirurgie v Čechách. Praha, nákladem vlastním, 1981, s. 139; **Czermak, W. et al.:** l.c. XXV–XXVII.

<sup>9</sup>Časopis lékařů českých, 1900, 39, s. 119.

Slavnostní otevření pavilonu se konalo až 1. února 1900. Profesorské kolegium německé lékařské fakulty ustanovilo na své schůzi 15. ledna 1900 zvláštní komisi složenou z přednostů pracovišť v novém pavilonu, která vypracovala scénář této události. Její dosti podrobný popis uveřejnil Prager medizinische Wochenschrift, velmi stručný pak i Časopis lékařů českých<sup>11</sup>.

Je až s podivem, jak velkou pozornost věnoval slavnosti otevření jubilejního pavilonu denní tisk. Prohlédla jsem pět nejrozšířenějších deníků, tři německé a dva české. Bohemia, německý liberální deník, v ranním vydání z 1. února oznamoval konání této události a týž den přinesl ve večerním vydání její velmi rozsáhlý popis. Věnoval jí více než celou stránku svého velkého formátu a vedle výčtu jmen přítomných uvedl i podstatné části projevů slavnostních řečníků. Vládní list Prager Zeitung referoval o slavnosti ve svém večerníku Prager Abendblatt a ještě druhý den (2. února) se k ní vrátil několika dodatky. Opoziční Politika upozornila 2. února na to, že i české kliniky by potřebovaly vyhovující novou budovu, ale na to že nejsou peníze. Vládní Pražské noviny přinesly 2. února stručnou zprávu o „významné slavnosti“. Národní listy o ni referovaly až 3. února. Dle očekávání vyjádřily především pochopitelnou trpkost nad tím, že „německý pavilon“ vybavený všemi moderními pomůckami podle nejlepších vzorů vyhovuje nejpřísnějším požadavkům vědy, ale je určen výhradně pracovištím německé fakulty, která má sotva třetinu posluchačů ve srovnání s českou fakultou, ale stojí mnohem více. Připomněly i „nádherné“ a „velkolepé“ německé teoretické ústavy v ulici U Nemocnice – patologický, anatomický a chemický.

Podle uvedeného lékařského a denního tisku se slavnost odehrávala ve vestibulu středního traktu pavilonu (proměněného pro tuto příležitost v „květinový háj“), kde byla odhalena pamětní deska s nápisem „Dieser Bau wurde im 50. Regierungsjahre Seiner Majestät des Kaisers Franz Josef I. vollendet und führt mit Allerhöchster Genehmigung den Namen Kaiser Franz Josef-Pavillon“.

Hlavním řečníkem při slavnostním otevření pavilonu byl profesor Jaksch. Začal historií budování všeobecné nemocnice a skončil vyjádřením vděku i úcty a provoláním slávy císaři Františku Josefovi. Celé shromáždění se k provolání nadšeně připojilo. Následovaly projevy zástupců ministerstva kultu a vyučování, zdravotní správy, místopředsedů a nakonec rektora německé univerzity, klasického filologa K. Holzingera.

Jeho slova citovaná v Prager medizinische Wochenschrift a v Bohemii by mohl pronést beze změny i dnešní rektor Karlovy univerzity: „My, profesori, jsme každoročně v situaci, že musíme od státu požadovat velké sumy. Věda dnes nejen může, ale musí – je to pro každou univerzitu otázkou přežití kvůli nesmírnému konkurenčnímu boji, boji vědy, který musí vybojovat – vyžadovat, aby potřebné prostředky byly schváleny rychle a v bohaté míře.“

Večer uspořádala lékařská fakulta slavnostní banket. Ve jmenovitém výčtu osobností přítomných na této slavnosti je zmíněn zástupce české fakulty všude bez uvedení jména ...

Od přelomu 19. a 20. století do květnového povstání v roce 1945 se v tomto pavilonu odehrávala nikoliv nevýznamná část dějin německé lékařské fakulty. Následující přehled přednostů jejich čtyř klinik a oddělení ukazuje, že zde pracovaly i osobnosti, které dříve či později vstoupily do dějin světové medicíny. Uvádíme data jejich přednostenského působení, jména suplentů v období mezi ustanovením nových řádných přednostů nezaznamenáváme.

#### *Klinika vnitřního lékařství:*

Rudolf Jaksch	1899–1925
Wilhelm Nonnenbruch	1927–1939
Fritz Schellong	1939–1940
Arthur Rühl	1940 – květen 1945

#### *Gynekologická klinika:*

Max Saenger	1899–1902
Friedrich Kleinhans	1908–1916
Georg A. Wagner	1917–1928
Wilhelm Weibel	1928–1931
Hermann H. Knaus	1934 – květen 1945

#### *Oční klinika:*

Wilhelm P. Czermak	1895–1906
Anton Elschnig	1907–1933
Jaroslav Kubik	1935–1939
Herwigh Rieger	1940 – květen 1945

#### *Propedeutická klinika:*

Ewald H. Hering ml.	1901–1913
Arthur Biedl	1914–1933 (po jeho smrti klinika zanikla)



**Obr. 2.** Jubilejní pavilon ve Všeobecné fakultní nemocnici dnes

<sup>10</sup>Prager medizinische Wochenschrift, 1900, 25, s. 72.

<sup>11</sup>Viz poznámka 7 a 6.

Biogramy všech přednostů pracovišť v jubilejním pavilonu do roku 1945 jsou zpracovány v biografickém slovníku německé lékařské fakulty<sup>12</sup>.

Pracovní podmínky v jubilejním pavilonu byly patrně nejlepší ve srovnání s ostatními klinikami ve všeobecné nemocnici a navíc je nesporné, že do vzniku Československé republiky v roce 1918 byla pracoviště německé fakulty mnohem lépe dotována. Je přirozené, že republika se snažila tyto podmínky vyrovnat, nikoliv však na úkor německé strany. Nejlépe to dokumentují slova přednosty 2. německé interní kliniky R. Jaksche, jak on hodnotil tuto situaci z vlastní zkušenosti v roce 1922. Nejprve uvedl, že se na počátku své profesní dráhy toužil stát profesorem ve Vídni a pokračoval: „Nyní nelituji, že se tak nestalo. Jsem totiž jako chef skvostně vypravené kliniky v Praze v největší míře spokojen, poněvadž česká vláda všem mým přáním směřujícím ke zvelebení kliniky v nejliberálnější míře promptně vyhověla. Vděčně uznávám, že se mi podařilo v zájmu kliniky prosadit vše, co mi bývalá rakouská vláda odepřela, ačkoliv jsem přece byl členem nejvyšší zdravotní rady<sup>13</sup>.“ Také světově proslulý endokrinolog A. Biedl se patrně cítil v Praze na svém pracovišti dobře. Jeho zásluhy vysoce ocenil prof. J. Peňář v Časopisu lékařů českých ve zprávě o jeho úmrtí, kterou zakončil slovy: „Prof. Biedl patřil k těm badatelům německé fakulty, s nimiž udržujeme na zdejší horké půdě nadějně

klidné vědecké styky. Zachováváme jej jako badatele i jako člověka v čestné paměti<sup>14</sup>.“

Můžeme tedy předpokládat, že i ostatním pracovníkům se v jubilejním pavilonu líbilo a dobře pracovalo nejen v rakouské monarchii, ale i v období meziválečném.

Tragické události let 1938–1945 se obrazy i v osudech jubilejního pavilonu a jeho pracovníků. Byli mezi nimi více či méně přesvědčení nacisté, ale i osobnosti, které si zachovaly korektní vztah k českým kolegům i československému státu a dovedly jej statečně prokázat i v nejdramatičtějších chvílích v době mnichovské krize či uzavření českých vysokých škol. Máme svědectví o tom, že takto vystupoval H. H. Knaus, přednosta gynekologicko-porodnické kliniky, světově proslulý spoluobjevitel (s K. Ogino) teorie plodných a neplodných dní ženy. Když 9. května 1945 podával spolu s ostatními profesory německé lékařské fakulty nucenou rezignaci do rukou revolučního ředitele, gynekologa prof. K. Klause a zástupců profesorského sboru české fakulty chirurga A. Jiráka a dermatovenerologa K. Gawalowského, vyjádřil své stanovisko slovy, že nebyl německým, ale československým profesorem<sup>15</sup>.

Od května roku 1945, kdy byly německé kliniky převzaty do českých rukou, se v „jubilejním pavilonu“ v pražské všeobecné nemocnici začala odehrávat nová kapitola jeho dějin (obr. 2).

<sup>12</sup>Hlaváčková, L., Svobodný, P.: Biographisches Lexikon der Deutschen medizinischen Fakultät in Prag 1883–1945, Praha, Karolinum, 1998.

<sup>13</sup>Věstník českých lékařů, 1929, 41, s. 506.

<sup>14</sup>Časopis lékařů českých, 1933, 72, s. 1082.

<sup>15</sup>Svobodný, P.: H. H. Knaus – profesor lékařské fakulty Německé (Karlovy) univerzity v letech 1938–1945 (v tisku Historia Universitatis Carolinae Pragensis).

## SPOLEK LÉKAŘŮ V PLZNI

**pracovní schůze v listopadu 2008 se konají (pokud není uvedeno jinak) ve středu v 18 hodin v přednáškovém sále Šafránkova pavilonu, Alej Svobody 31, Plzeň – Lochotín**

### 5. LISTOPADU 2008

#### Večer Oddělení léčebné rehabilitace

Předseda: prim. MUDr. M. Zikmund

1. Hladová H., Bednářová E.:

Temporomandibulární porucha, komplexní léčba, kazuistika (15 min)

2. Konášová P.: Vestibulární rehabilitace (10 min)

3. Roubíčková V.: Rehabilitace u artroplastik hlezenného kloubu – kazuistika (10 min)

4. Poustková I., Placerová M.: Úloha rehabilitace v léčbě transsexualismu (10 min)

5. Kilianová K.: Rehabilitace po frakturách proximálního humeru (10 min)

6. Teplá J.: Rehabilitace po TEP kolenního kloubu (10 min)

7. Vacková D.: Nové rehabilitační metody na RHC oddělení FN Plzeň (7 min)

### 12. LISTOPADU 2008

#### Večer Dermatovenerologické kliniky

Předseda: prim. MUDr. P. Toufarová

1. Cetkovská P., Szakos H., Reischig T.: Kožní komplikace u pacientů po transplantaci ledviny (15 min)

2. Říčař J.: Sportovci a kožní nálezy (15 min)

3. Novák M.: Profesionální mykóza na obličejí (10 min)

4. Komorousová M.: Přehled emoliencií a jejich použití (15 min)

5. Fikrle T.: Erbiový laser u kožních chorob (5 min)

### 19. LISTOPADU 2008

#### Večer Oddělení nukleární medicíny

Předseda: prim. MUDr. Z. Chudáček, Ph.D.

1. Fikrle A., Záhlava J., Malán A.: Pozitronová emisní tomografie (PET) v kardiologii (15 min)

2. Malán A., Slípková D., Záhlava J., Fikrle A.: Klasické scintigrafické metodiky versus PET (CT v diagnostice neuroendokrinních tumorů (15 min)

3. Ferda J., Ferdová E., Záhlava J., Walter J.: <sup>18</sup>F-FDG-PET(CT orofaciálních nádorů (15 min)

4. Záhlava J., Fikrle A., Malán A., Ferda J., Ferdová E., Mrázková P., Schmedhuber P.: PET (CT vyšetření u pacientů s primárními mozkovými nádory (15 min)

### 26. LISTOPADU 2008

#### Večer Infekční kliniky

Předseda: prim. MUDr. P. Toufarová

1. Táborská J., Pazdiora P., Švecová M.: Norovirové gastroenteritidy (10 min)

2. Kydlíčková J., Váchalová J., Táborská J.: Tularémie opět aktuální (10 min)

3. Štruncová V., Sedláček D., Svoboda L., Bamburáková R.: Může se infektolog podílet na prevenci klíšťové encefalitidy? (10 min)

4. Braunová J., Sedláček D., Matoušková D.: Tumorózní útvar v dutině břišní u HIV+ pacienta (10 min)

**Ve dnech 10.–12. února 2009 se budou v odpoledních hodinách konat tradiční Postgraduální lékařské dny – PLZEŇ 2009.**

**Hlavní téma: Problematika infekce v medicíně 21. století.**

**Bude možné přihlásit (ve formě posterů)**

**i sdělení s jinou tematikou.**

*doc. MUDr. V. Fessler, CSc.*

*předseda SL v Plzni*

*doc. MUDr. J. Motáň, CSc.*

*vědecký sekretář SL v Plzni*

Sekretariát: I. interní klinika FN, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň – Lochotín, tel.: 377 103 501

## DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

## Racionalita a iracionalita v medicíně a v životě

Mařatka Z.

## SOUHRN

Duchovní svět člověka má složku racionální a iracionální. Obě mají klady i zápory, za normálních poměrů jsou v rovnováze. V medicíně se racionalita uplatňuje v lékařské vědě, která je základem lékařské praxe, ale nestačí na celý rozsah léčitelství. Mezery ve vědění se musí v praxi doplnit empirií a empatií, jejímž významným nositelem je osobnost lékaře.

**Klíčová slova:** lékařská věda, racionalita, iracionalita, medicína založená na důkazech, placebo.

## SUMMARY

*Mařatka Z.: Rationality and Irrationality in the Medicine and in the Life*

The spiritual life of man has a rational and irrational component. Both have positive as well as negative effects and under normal circumstances they are well balanced. In medicine rationality is an essential feature of the medical science and the basis of medical practice but it is not sufficient for fulfilling all curative needs. In the practice, gaps in knowledge must be complemented by empiricism and empathy which originate in the personality of the physician.

**Key words:** medical science, rationality, irrationality, evidence based medicine, placebo.

*Ma.*

*Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 584–587.*

Racionální myšlení (založené na rozumu) v medicíně je úzce spjato s vývojem racionálního myšlení vůbec. Myšlení primitivního člověka se neopíralo o rozum, jeho duchovní svět se skládal z iracionálních představ – den a noc, slunce a měsíc, hrom a blesk, život a smrt. Vše si vykládal působením nadpřirozených sil, bohů a bůžků, andělů a démonů. Vliv iracionality je patrný od samého počátku vývoje lidstva. Svědčí o tom stopy, které prehistorický člověk zanechal ve svých sídlištích a v jeskynních malbách. Tyto představy se formovaly do mýtů (pověstí, bájí, smyšlenek), staly se základem pověr, náboženství a církví. Osud jednotlivců i národů byl kladen do rukou bytostí, které měly vzhled a některé vlastnosti lidské, ale byly vybaveny nadpřirozenou mocí zasahující do osudu lidstva.

Už od starověku pronikal do tohoto světa mýtů racionální duch, v náznacích již v prvních civilizacích Středního východu a pak zřetelně od poloviny prvního tisíciletí před Kristem rozkvětem řecké filozofie. Proti mýtům se začaly uplatňovat zásady *rozumové*, a to jak ve filozofii, tak i v medicíně. Rozum (ratio) znamená mozkovou činnost založenou na faktech a logicky uspořádanou. Avšak vývoj racionálního myšlení nebyl plynulý. Prevalence iracionality přetrvávala i v době historické, zachovala si významnou úlohu i v době antického rozkvětu filozofie, matematiky, astronomie. Jak asi mohli Archimédes, Euclides, Socrates a jiní sloučit své obdivuhodné rozumové výdobytky s vírou v olympské bohy a jejich avantýry?

V myslích lidí byla iracionalita hluboce zakořeněna a po přechodném rozkvětu rozumu v době řeckých a římských filozofů a lékařů opět převládla ve středověku. Racionální duch přetrvával jen u ojedinelých myslitelů, kteří své přesvědčení museli skrývat před doktrínami panujícími v lůně mocenských států a církví, jinak byli pronásledováni a upalováni. Teprve osvícenství novověku postupně prosadilo rozum proti pověře, avšak iracionální mýty přetrvávají dodnes v dogmatismu a fanatismu některých států a církví.

V novověku dosáhl vývoj mozku a myšlení překvapujícího stupně, který v některých ohledech pronikavě zasáhl do přírodních zákonů. Jako příklad lze uvést objev a využití elektromagnetických vln, které vedly k takovým pokrokům vědy, jakým jsou elektrické světlo, rozhlas, televize, rentgen, počítač, internet aj. Myšlení, lidský rozum je schopen racionálně uvažovat a rozhodovat, co je jisté, pravděpodobné či nemožné, i tušit, co není v možnostech mozku dnešního člověka pochopit a vysvětlit.

Zdálo by se, že takovéto schopnosti změni primitivní reflexní a instinktivní ráz duševní činnosti zvířat a hominidů na racionální a vědeckou úroveň. Proto je s podivem, že se při všem pokroku v lidském životě uplatňují stále tytéž pudy, které ovládaly předchůdce dnešního *Homo sapiens*. Tento jev lze pozorovat nejen u masových projevů lidských sekt a společenství, nýbrž ku podivu i u jednotlivců, kteří svými duševními schopnostmi převyšují průměr. Dualismus lidského myšlení se svou složkou racionální a iracionální v medicíně i v životě se svými důsledky kladnými i zápornými je

výraznou charakteristikou člověka moderního podobně, jako tomu bylo u člověka pravěkého.

Vliv iracionality lze sledovat už od dětství. Děti prakticky žijí ve světě pověstí a pohádek a jsou k tomu vychovávány. Od útlého dětství se v jejich životě mísí realita s iracionalitou a ku podivu se s tímto dvojím pojetím života většinou úspěšně vyrovnávají. Názorný příklad mi poskytla čtyřletá vnučka, když jsem pro své vnuky dělal Mikuláše. Sice si všimla, že mi maska špatně zakrývá obličej a poznala i moje boty, ale to jí nevadilo, aby neuvěřila, že jí přišel obdarovat Mikuláš. Podobně i dospělí se ku podivu vyrovnávají s touto dualitou pohledu a s úspěchem se orientují v diferenciaci smyšlenek a skutečnosti. Analogicky i někteří vzdělanci a vědci dokáží sloučit racionální myšlení ve svém povolání s iracionalitou víry.

Lidský mozek od počátku tíhne k iracionalitě a rozum se těžko prosazoval proti pověrám a mýtům. Ale i dnes, kdy lidský rozum dosáhl v technických oborech nevídaných výsledků, lidé nemohou odolat víře v mýty, a to ani v zemích civilizace nejvyspělejších. Nejpřekvapivější je to u některých vzdělanců, kteří se uchylují k mýtům podobně jako naši neolitické předkové. Přitažlivost mýtů je zřejmě neodolatelná. Dějiny lidstva poskytují nesčetně příkladů toho, že lidé nejsou ochotni se spokojit s racionálním vysvětlením událostí, že si stále vymýšlejí iracionální důvody a věří jim namnoze více než faktům. Důkazem toho je univerzální rozšíření věr a náboženství, které iracionální výklady podávají a mnohdy i vnucují.

Je zřejmé, že v lidském mozku probíhají paralelně nejen pochody racionální, nýbrž i iracionální, které jsou vývojově starší a pro člověka představují atavismus, jehož se nikdo nedovede zcela zbavit. To je pochopitelné u většiny jedinců, jejichž intelektuální potenciál se pohybuje kolem průměru. Je však překvapivé, že se podobné tendence a jevy vyskytují i u jedinců s intelektem nadprůměrným, dokonce u osob vynikajících i u geniů.

Příkladem může být ideologická epidemie, která ve třicátých a čtyřicátých letech 20. století zachvátila intelektuály vyspělých zemí. Tehdy došlo k téměř masovému příklonu ke komunismu u intelektuálů a umělců, například Romaina Rollanda, Bernarda Shawa, manželů Joliotových, Pabla Picassa a mnoha dalších, kteří nemohli nevědět o Stalinových zločinech a zvěrstvech, a přesto ho uctívali a při jeho smrti oplakávali. I u nás se komunistický převrat podařil více „zradou vzdělanců“ než úsilím dělníků. Ale i v oněch částech světa, kde tyto extremistické směry byly potlačeny, přetrvávají iracionální tendence ve sporech ideových, náboženských a politických. V civilním a politickém životě se iracionalita projevuje v ideologických doktrínách, které dokázaly sjednotit celé národy a vyvolat celosvětová hnutí jako fašismus, nacismus, komunismus. Je zdrojem nesmyslných a zhoubných ideí – např. snahy po rovnostářství, společném vlastnictví, kultu osobnosti, nacionalismu, šovinismu, rasismu, antisemitismu a podobným zvráceným ideologickým doktrínám.

Sklon k iracionalitě se projevuje touhou po úniku z denní reality do pohádkového světa snění, románů a televize. Mnoho žen i mužů dává přednost četbě nebo sledování vysněných románů před jejich skutečným prožíváním.

Příkladem masové iracionality je oslava události, provázená celosvětovou publicitou a účastí významných duchovních vůdců lidstva. Sám papež Benedikt XVI., o jehož vzděla-

nostní úrovni nelze pochybovat, sloužil slavnostní mši za účasti statisíců věřících na památku prostoduché dívky Bernadetty, jejíž údaj o zjevení Panny Marie zahájil tradici domněle zázračných uzdravení v Lurdech. Ačkoli většinu těchto „zázraků“ lze vysvětlit na základě sugesce, psychoterapie apod., jsou masy lidí i vzdělaných a inteligentních přesvědčeni o nadpřirozené síle vázané na toto poutní místo, v čemž jsou podporováni církevními autoritami.

Avšak rozlišení racionality a iracionality není snadné, jsou oblasti, jejichž zařazení je problematické. K takovým patří jevy *parapsychologické* – přenos myšlenek, předvídání budoucnosti, jevy odporující přírodním zákonům jako zjevení, levitace apod. Zprávy o existenci takových jevů jsou objektivně ověřené a nelze pochybovat, že byly skutečně pozorovány. Přesto nejsou uznávány za racionální a vědecké. Důvodem je to, že byly zaznamenány jen ojediněle za zvláštních okolností a jejich podmínkou jsou abnormální podmínky, např. hypnóza, stavy abnormálního vědomí, náboženské extáze, stavy mentálního vyšínutí jogínů.

To, co bylo dosud řečeno, svědčí pro negativní stránky iracionální složky lidského rozumu. Avšak podle zákonů dialektiky má iracionalita i své klady, a to klady nemalé. Především *víra* a *náboženství* poskytují významnou duchovní oporu v životních nejistotách, jsou zdrojem naděje a víry v ochranu boží. Umožňují život v pokoře a odevzdanosti, s níž se snášejí životní selhání a neštěstí, usnadňují očekávaní smrti a umírání. Stanoví vysokou laťku pro etiku a morálku a určují pravidla slušného chování. Služba Bohu a církvi byla odjakživa nejvyšší a nejceněnější formou života ve společnosti. Misionáři a příslušníci charitativních církevních řádů a organizací patřili vždy k hlavním nositelům kultury a dobročinnosti. Podmínkou ovšem je *víra* – schopnost věřit něčemu, co není podloženo rozumem.

Druhou oblastí, v níž má iracionalita pozitivní úlohu, je *umění*. V umění se ovšem uplatňuje jak složka racionální, intelektuální, tzv. *apolinská*, tak složka iracionální, imaginární, intuitivní, tzv. *dionýzská*. Obě se na uměleckých dílech podílejí různě v různých uměleckých směrech a u různých umělců. Ideální je, když jsou v souladu a v rovnováze tak, jak tomu bylo u Bedřicha Smetany, jehož dílo mělo pro český národ významný vliv jak umělecký, tak buditelství.

Vývoj od iracionality k racionalitě lze sledovat i v *medicině*. Na počátku bylo zdraví a nemoc také spojováno s pověrami a náboženstvím. Některé chorobné stavy, jejichž příčina byla očividná, například otravy a úrazy, byly sice chápány jako následky těchto inzultů, avšak většina nemocí byla připisována iracionálním příčinám, jako je trest nebo msta bohů, uřknutí, vliv zlých duchů apod. Tomu odpovídaly i léčebné metody – nošení amuletů, zařikání, vyhánění ďábla, obětování bohům, náboženské obřady, modlení i jiné praktiky někdy i kruté. Tehdejšími lékaři byli šamani, mágové, zařikávači, trepanátoři, kněží.

Počátky racionálního medicínského myšlení lze sledovat u starověkých národů, například u Egypťanů (papyrus Ebersův 1500 let před Kristem) a u Řeků, jejichž bájným představitelem medicíny byl *Aeskulap*, domnělý syn Apollóna a Corinny. V těch dobách byla medicína provozována převážně knězi. Prvním historicky doloženým lékařem, spíše léčitelem, byl *Hippokrates* kolem poloviny prvního tisíciletí před Kristem a plejáda jeho následovníků, jejichž literární záznamy se zčásti zachovaly. Jejich nejvýznamnější dílo

*Corpus Hippocraticum* kladlo hlavní důraz na *purgaci* – pročišťování těla pomocí rostlinných drog. I když Hippokratovi přísluší zásluha, že se lékařství emancipovalo od mýtů a přiklonilo k přírodovědě, zůstalo jeho dílo v zajetí bludných spekulací o složení a funkci lidského těla a tyto scestné názory přetrvávaly namnoze až do novověku.

Počátky vědeckého myšlení v medicíně jsou spojeny s Aristotelem (384–322), „tvůrcem evropského vědeckého myšlení“, jehož medicínské poznatky však jsou rovněž plně omylů. V Hippokratově a Aristotelově duchu rozvíjel své představy o medicíně nejvýznamnější lékař římského impéria Řek *Galenos* ve 2. století našeho letopočtu, který se stal autoritou pozdější středověké medicíny. Po pádu Říše západofřímské se centrum vzdělanosti přesunulo do Byzance a arabští lékaři spojili své znalosti s hippokratovskou a galenovskou tradicí. Nejvýznamnějším představitelem arabské medicíny se stal *Avicenna*, žijící na přelomu 10. a 11. století po Kristu. V té době začala mít rozhodující vliv ve filozofii i v lékařství církev, která usměrňovala jejich vývoj tak, jak to vyžadovaly její ideologické zájmy. Byly vydávány nehumánní předpisy o tom, koho a jak léčit, ale současně začaly být zakládány léčebny, z nichž se později vyvinuly „špitály“.

Velkým medicínským problémem středověku byly epidemie, které kosily celé populace. V době renesance to byla „francouzská nemoc“ (syfilis), pak mor, tyfus, úplavice, malárie, neštovice. Ačkoli někteří osvícení lékaři tušili nakažlivou povahu těchto onemocnění, v lidu přetrvávaly domněnky o božím hněvu, uhranutí, očarování, posedlosti ďáblem. Počátek novověku v 16. století znamenal nástup racionality do filozofie a vznik velkých objevů v různých oblastech vědy. Koperník, Bacon, Descartes, Newton a jiní obohatili přírodovědu o významné poznatky, ale v medicíně se nová ideologie proti scholastice těžko prosazovala. Katořáci upálili Giordana Bruna, protestanti Serveta. Největší lékařskou autoritou se stal *Paracelsus*, který zavrhl starověké a středověké pověry a Hippokratovo učení o čtyřech tělesných šťávách nahradil iatrochemií, opírající se o alchymii a astrologii. Byl přesvědčeným zastáncem *antropocentrismu*, podle něhož člověk je středem světa, v němž vše bylo vytvořeno k jeho prospěchu.

Vědecký přístup se v lékařství uplatňuje teprve asi 200 let, předtím se toto povolání zakládalo na tradici, empirii, názorech a předsudcích. Vědecké metody založené na rozumovém poznání a hodnocení pronikaly jen zvolna do lékařské praxe a teprve asi od poloviny 19. století nabyly většího významu. Technický pokrok vedl k významným objevům, které radikálně změnilo diagnostiku i terapii. Přesto i dnes se iracionalita v lékařství výrazně uplatňuje. Překvapující je rozsah iracionálního myšlení ve zdravotnictví v zemích civilizace nejvyspělejších, kde státní ani církevní zábrany neexistují. V nedávné anketě provedené v amerických nemocnicích bylo zjištěno, že většina Američanů věří v Boha, nebe a peklo, uznává význam víry a modlitby pro uzdravu. Značný počet lékařů doporučuje nemocným účast na bohoslužbách. Třetina lékařských škol poskytuje kurzy v náboženství a spirituálních aktivitách (N. Eng. J. Med., 2000, 342, s. 1913–1916).

Nejvíce se iracionalita uplatňuje v *medicíně alternativní*, jejímž hlavním léčebným mechanismem je *placebo*. Odhaduje se, že placebo je účinné asi u 30 % nemocných s chorobami organickými a asi u 60 % s poruchami funkčními. *Pla-*

*cebo* je faktorem, který odděluje lékařskou vědu od lékařské praxe. Ve vědě, například při hodnocení účinnosti léků, se placebový účinek vylučuje kontrolními opatřeními, jako je zaslepení. Cílem je zjistit skutečný, specifický účinek léku či postupu bez psychického ovlivnění. Naopak v praxi je třeba tohoto psychického účinku co nejvíce využít, a to jak u nemocí organických, kde přispívá k léčebnému efektu, tak u poruch neorganických, kde bývá hlavním nebo jediným léčebným mechanismem. Podmínkou je to, že jako placebo lze použít jen látek neutrálních nebo léků neškodných a ne léků, které mají specifický účinek a významné vedlejší účinky. Bohužel v dnešní době není toto pochybení vzácné, jako placebo se vědomě či nevědomě používá i účinných léků, jako jsou antibiotika nebo blokátory protonové pumpy.

Význam vědy proti empirii stále stoupá a v dnešní době je snaha posuzovat ho jako jediný přístup vhodný pro přírodní vědy, a tedy i medicínu. Projevuje se to v podobě tzv. medicíny založené na důkazech. *Medicína založená na důkazech* se definuje jako *vědomé, jasné a soudné využití spolehlivých dokladů pro rozhodování při léčení nemocných*. To samo o sobě není nic nového. Lékařská věda má od počátku hlavní cíl nahradit předsudky, dojmy, doktríny a hypotézy objektivními fakty a doklady. Nová je však snaha uznávat za vědecké jen to, co je objektivně prokázáno, a to učinit základem lékařské praxe.

Avšak snaha postavit lékařskou praxi zcela jen na vědecký základ a pominout vše, co věda neschválí, naráží na překážky a ve své důslednosti vede ad absurdum. Lékařství totiž má proti jiným povoláním jednu zvláštnost. Zatímco architekt navrhuje a stavitel staví jen takové budovy, k jejichž realizaci stačí současné technické možnosti, zatímco úředník nebo soudce vykoná jen tolik úkolů, které lze vyřídit v daném čase, zatímco strojvůdce absolvuje jízdu do místa určení v čase přiměřeném rychlosti lokomotivy, lékař je stavěn před úkoly, na jejichž počet a velikost nemá vliv. Lékař nesmí odmítnout pomoc pacientovi, jehož nemoc nezná nebo nedovede léčit. Lékařská věda mu poskytuje pomoc jen v některých případech, u ostatních si musí pomoci podle úvahy a zkušenosti, rozhodování na základě objektivních dokladů není reálné. V medicíně tedy narážíme na rozpor mezi vědeckými fakty a praxí a v některém ohledu se nůžky mezi oběma přístupy rozvírají. Medicína založená na důkazech přinesla pozoruhodné výsledky pro diagnostiku a terapii některých chorob – hypertenzní nemoci, diabetes mellitus, nádorů, operačních postupů aj. Jako každá věc má však i neblahé důsledky tím, že přesunula váhu z osobní zkušenosti na statistiku a kontrolované studie. Důsledná aplikace takového přístupu vede k podceňování anamnézy, nedostačitému vyslechnutí nemocného a zvážení jeho celkového stavu a chování. Číslo a nálezy laboratorních a instrumentálních metod nemohou nahradit pohovor s nemocným, ten je zdrojem navázání přenosu, kladného vztahu mezi nemocným a lékařem.

Objektivní výsledky jsou významné u chorob organických, ale u poruch neorganických („funkčních“) mají jen význam vylučovací. Lékař, který pacienta řádně nevyslechně, jen ho rozešle na různá vyšetření, riskuje, že hraniční nebo nahodilý úchylný nálezy si mylně vyloží jako příčinu stížnosti nemocného. Avšak medicína je věda biologická a čísla zde mají jen relativní hodnotu, podléhají kolísání cirkadiálnímu, zvláště vlivům psychickým. Účast psychosoma-

tických vztahů je u člověka výrazná a u funkčních poruch rozhodující. Nedostatek medicíny založené na důkazech je v tom, že tyto objektivně nepostižitelné faktory nereflektuje, a tím přispívá k dehumanizaci medicíny. Ošetřování nemocných nelze omezit na vyhodnocení nálezů a aplikaci léčebných rituálů podle číselných směrnic. V rozhodovacím procesu se významně uplatňuje i zhodnocení povahy a celé životní situace nemocného. To je výsledkem schopnosti lékaře vcítit se do jeho problémů a navázat s ním kladný vztah. Říká se tomu *empatie* a ta základem terapie u poruch funkčních, ale zčásti i u nemocí organických.

Medicína založená na důkazech znamená pokrok ve vývo-

ji lékařského myšlení a rozhodování a je třeba její výsledky v praxi respektovat. Není však panaceem, které by mohlo nahradit léčení nemocných v celém rozsahu praxe. Lékař, který by postupoval důsledně podle této zásady, by ochuzoval nemocné a významnou část terapie, zvláště u nemocné s poruchami funkčními, a vhněl by je do náručí alternativní medicíny, která je naopak založena na ovlivnění psychiky.

*Závěrem* lze shrnout, že lékařská věda, opřena o racionalitu, je sice základem lékařské praxe, ale nestačí pojmut celý rozsah léčitelství. Mezery ve vědění se musí v praxi doplnit empirií a empatií, které se někdy pohybují na hranici iracionality a jejichž významným nositelem je osobnost lékaře.

## ZPRÁVY

### UDĚLENÍ CEN PŘEDSEDNICTVA ČLS JEP ZA NEJLEPŠÍ KNIŽNÍ PUBLIKACE A ODBORNÉ ČLÁNKY V ROCE 2007

Dne 8. října 2008 se ve Valdštejském paláci konalo pod záštitou místopředsedy Senátu ČR pana MUDr. Jana Rakušana slavnostní předání Cen předsednictva ČLS JEP za nejlepší knižní publikace a odborné články v roce 2007.

MUDr. Jan Rakušan přivítal v Zaháňském salonku paláce všechny účastníky a zdůraznil význam vědecké a publikační činnosti v oblasti medicíny.



Místopředseda Senátu ČR MUDr. Jan Rakušan gratuluje profesorům Ivo Šteinerovi a Ctiboru Povýšilovi

Předseda České lékařské společnosti prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. konstatoval, že v letošním roce výrazně vzrostl počet prací navržených na ocenění a výběrová komise měla velmi těžkou volbu mezi 49 mimořádně kvalitními publikacemi.

Předsednictvo se rozhodlo udělit tentokrát dvě ceny za knižní publikace a dvě ceny za soubor časopiseckých prací. Rozhodnutí komise zdůvodnil prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., místopředseda České lékařské společnosti, a seznámil přítomné s oceněnými publikacemi.

Cenu předsednictva ČLS JEP obdrželi autoři moderní učebnice **Speciální patologie – prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc., prof. MUDr. Ivo Šteiner, CSc. et al.** Publikace vyplnila čtvrtstoletí dlouhou mezeru v oblasti vzdělávání v tomto oboru. Knihu vybavenou bohatou tabulkovou a barevnou obrazovou dokumentací vydalo nakladatelství Galén.

Autory oceněné **Radiační onkologie** jsou **prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., doc. MUDr. Jiří Petera, Ph.D. et al.** Jako první česká monografie prezentuje podrobný přehled poznatků o klinických aspektech aplikace ionizujícího záření v léčbě jednotlivých onkologických onemocnění. Je to kompaktní učebnice, která provází procesem onkologické diagnostiky, terapie i poléčebného sledování (vydalo nakladatelství Galén).



Professor Pavel Šlampa při převzetí ceny za publikaci Radiační onkologie

Za soubor prací z oboru lékařské genetiky, ojedinělý ve světovém měřítku, získala Cenu předsednictva ČLS JEP **profesorka MUDr. Eva Seemanová, DrSc., MUDr. Michal Rygl, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc., MUDr. Karel Pýcha, MUDr. Tomáš Pešl, Ph.D. a kolektiv.** Byli oceněni a soubor prací z oboru dětské chirurgie.

Za oceněné autory promluvil prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc., který mimo jiného poděkoval předsednictvu ČLS JEP a místopředsedovi Senátu ČR MUDr. Janu Rakušanovi za vytvoření důstojného rámce a přátelské atmosféry při slavnostním udílení cen. Vyslovil také poděkování všem spolupracovníkům a vysoce ohodnotil přínosnou činnost dalších nejmenovaných pracovníků klinických i neklinických medicínských oborů.



Ocenění za dětskou chirurgii



Professor Jaroslav Blahoš gratuluje profesorce Evě Seemanové

Na závěr si účastníci slavnostního aktu prohlédli sály Valdštejského paláce včetně prostor, kde zasedá senát.

(ber, foto ktl a Tomáš Martinek)

## ABSTRAKTA

## Pracovní den Centra *in vitro* fertilizace v ÚPMD Ústav pro péči o matku a dítě 20. června 2008

V měsíci reprodukčního zdraví, který se v červnu slaví na celém světě, již tradičně pořádalo Centrum *in vitro* fertilizace dne 20. června 2008 v Ústavu pro péči o matku a dítě den otevřených dveří, spojený s přednáškami na dané téma.

### Asistovaná reprodukce v léčbě neplodnosti a práce centra IVF-ÚPMD

MUDr. Jitka Řezáčová

V ekonomicky vyspělých zemích má problémy s početím 15–20 % partnerských párů.

V České republice zůstává bezdětných 15–20 % žen a průměrný věk prvorodiček je 26,3 roku. Celá pětina mladých lidí plánuje pouze jedno dítě a 3 % nechce mít děti vůbec. Průměrný věk žen, které vyhledají pomoc v některém centru asistované reprodukce, je 32 let. V roce 2007 byla u nás úhrnná plodnost 1,44 dítěte na ženu, přičemž tak zvanou „záchovnou mezí“ nutnou pro přežití dané populace je 2,1 dítěte na ženu.

V loňském roce se v České republice narodilo 113 478 dětí, z toho po léčbě neplodnosti přibližně 7 %, tedy 7943, a po asistované reprodukci (AR) asi 3 %, tedy 3404 dětí.

V současnosti je u nás registrováno 30 center AR, jen v Praze 7 (3 státní a 4 nestátní). Od ledna 2007 je povinnost vyplňovat národní registr AR, který umožní kontrolu výsledků a srovnání s dalšími evropskými pracovišti.

#### Co označujeme jako metody asistované reprodukce?

Jsou to veškeré léčebné postupy a techniky, při kterých manipulujeme s gametami (oocyty a spermii).

První známé úspěšné umělé oplodnění vykonal a popsal John Hunter již v roce 1799, kdy vpravil semeno hypospadičského muže ženě do pochvy. Nejznámější je však nepochybně první dítě „ze zkumavky“ (IVF-ET – *in vitro* fertilizace a embryotransfer), Luise Brown, která v letošním roce slaví své třicáté narozeniny. Narodila se ve Velké Británii a jejími vědeckými otci byli prof. R. Edwards a prof. P. Steptoe. U nás se první dítě po IVF-ET narodilo v roce 1984. Česká republika je známa evropskou prioritou porodu chlapce v roce 1982 po metodě GIFT, při které se laparoskopicky zavádějí gamety do vejcovodu ženy.

První dítě po zavedení rozmražených embryí (KET – kryoembryotransfer) se narodilo v roce 1983 v Anglii (u nás v roce 1995) a první dítě po zavedení spermie přímo do ooplazmy

(ICSI – intracytoplazmatická injekce spermie) v Belgii v roce 1992 (u nás v roce 1996). V roce 1997 byl u nás zahájen program darovaných oocytů a embryí a od roku 2001 se začíná využívat genetické vyšetření embrya před zavedením do dělohy (PGD – preimplantační genetická diagnostika).

V současnosti nejvíce využívané techniky AR jsou IUI (intrauterinní inseminace) a IVF-ET. Mikromanipulační metody, které se při IVF-ET běžně používají, jsou ICSI, AH (asistovaný hatching) a KET. Při mužské azoospermii lze získat spermie z nadvarlete (MESA – mikrochirurgická aspirace spermii) nebo z varlete (TESE – testikulární extrakce).

Indikací pro léčbu poruch plodnosti metodami AR jsou u ženy: tubární faktor, ovariální faktor, endometrióza, imunologické a idiopatické příčiny; u mužů: patologický spermogram, který může být způsoben hormonálně, bakteriální či virovou infekcí, imunologicky, geneticky, varikokélou či pozdě řešeným kryptorchismem. V řadě případů zůstává příčina mužské patospermie, při které je nutná AR, nejasná.

V České republice hradí pojišťovny ženám od 21 do 39 let (při absolutním tubárním faktoru sterility od 18 let) 3 cykly IVF-ET. Zdravotní pojišťovny nehradí ICSI, AH, prodlouženou kultivaci embryí, kryokonzervaci gamet a embryí, KET, MESA a TESE.

IVF v ÚPMD bylo prvním centrem asistované reprodukce v Praze, a to od roku 1986 do roku 1995. Nové centrum vzniklo v roce 2005.

Výhody našeho státního zařízení spatřujeme především v komplexnosti péče o pacienty. ÚPMD plně zajišťuje mezioborovou spolupráci, která je nutná při péči o partnerský pár s poruchou plodnosti (gynekolog, genetik, imunolog, internista, endokrinolog, sexuolog, androlog), laboratorní a operační zázemí, péči o těhotné po AR do porodu i v průběhu šestinedělí a neonatologickou péči o narozené děti.

Naše pracoviště rovněž spolupracuje s onkology ve snaze zachovat reprodukci onkologickým pacientům.



## Kontrolovaná ovariální hyperstimulace v asistované reprodukci (KOH)

MUDr. Jitka Řezáčová

Farmakologickým potlačením atrézie vznikají mnohočetné zralé tzv. kodominantní folikuly. Cílem KOH je získat punkcí při IVF větší počet oocytů, následně větší počet embryí k embryotransferu, eventuálně ke kryokonzervaci.

Více než 80 let trval výzkum a dalších 50 let výroba léků k indukci ovulace. V současnosti používané jsou antiestrogeny (Clomifen citrate), inhibitory aromatáz (Letrozol) a gonadotropiny. Nejúčinnější k navození KOH se ukázaly gonadotropiny.

První gonadotropiny hMG se získávaly z moči menopauzálních žen a pod firemním názvem Pergonal (FSH + LH 1 : 1) se začaly užívat k léčebným účelům od roku 1957 (nyní Merional, pouze FSH – Fostimon), k vyvolání ovulace se od roku 1958 používá těhotenský gonadotropin hCG pod názvem Profasi (nyní Pregnyl). Následovaly menopauzální vysoce čištěné gonadotropiny (Menopur) a konečně zlatý standard současné KOH a indukce ovulace – rekombinantní FSH (Gonal pen, Puregon pen), rekombinantní LH (Luveris) a rekombinantní hCG (Ovitrelle).

Při uspokojivém hormonálním navození růstu a zrání folikulů zůstával problém s jejich předčasnou luteinizací. Ten byl poměrně úspěšně vyřešen v roce 1982, kdy se v praxi začaly používat agonisté GnRh, vyvolávající supresi endogenních pulzů LH. Nejdříve se podávaly nazální preparáty (Synarel), později depotní injekční formy (Decapeptyl, Zoladex dep, Diferelin).

V roce 1991 se začaly klinicky využívat i antagonisté GnRH (Cetrotid, Orgalutran).

Při hormonální přípravě před asistovanou reprodukci je na

lékaři, aby zvolil způsob stimulace, doporučil pacientovi nejvhodnější gonadotropiny a určil jejich dávky.

Přípravu před IVF lze rozdělit na cykly nativní (puncce jednoho folikulu), modifikované nativní (puncce 1–2 folikulů), mírně hormonálně stimulované (puncce 2–7 folikulů) a konvenčně stimulované (8 a více folikulů).

Stimulační protokol volí lékař na základě předchozího vyšetření pacientky. Důležitými kritérii je její věk, hormonální hladiny, ultrazvukové vyšetření a zkušenost z dřívější stimulace.

Nejběžnějšími jsou stimulace s gonadotropiny s využitím agonistů (krátký a dlouhý stimulační protokol) a s využitím antagonistů. Rekombinantní gonadotropiny jsou zlatým standardem pro minimální riziko alergické reakce, snadnou aplikaci a vyšší šanci na početí při nízkých dávkách. Přesto se v praxi stále využívají močové preparáty, jejichž výroba je výrazně levnější a jsou plně hrazené pojišťovnou.

Během vlastní stimulace musí být sledován růst folikulů a výška endometria vaginální ultrazvukovou sondou. V indikovaných případech se sledují hladiny estradiolu v krvi. Ovulace se časuje aplikací hCG (Ovitrelle, Pregnyl). Za 34–36 hodin po aplikaci hCG se provádí odběr oocytů transvaginálně pod UZ kontrolou v krátkodobé celkové narkóze. Embryotransfer jednoho, maximálně dvou embryí následuje za 48–120 hodin po odběru oocytů.

Nejdůležitějšími riziky KOH je ovariální hyperstimulační syndrom a vícečetné těhotenství. K minimalizaci těchto rizik se doporučuje mírný stimulační protokol, rekombinantní gonadotropiny, antagonisté GnRH a transfer maximálně dvou embryí.

## Preimplantační genetická diagnostika: přínosy, rizika

RNDr. Jana Rutarová, Ph.D.

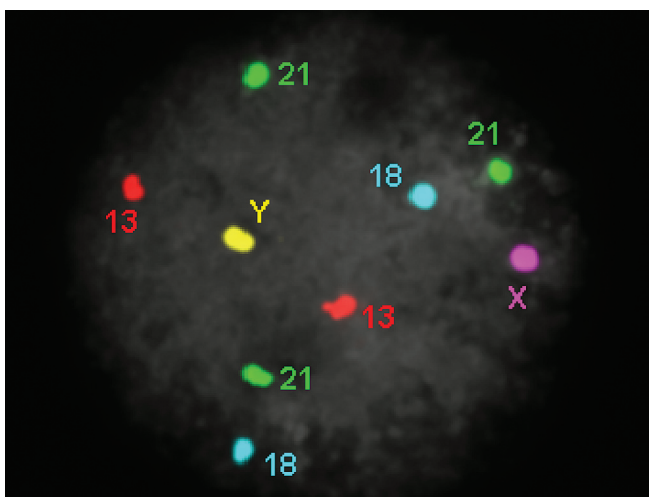
Preimplantační genetická diagnostika (PGD) je metoda založená na vyšetření časného stadia embrya na úrovni jedné buňky. Přímou navazuje na metodiku IVF, samostatně ji provádět nelze. Vyšetřují se především páry, u kterých hrozí riziko přenosu geneticky podmíněné choroby. Cílem je výběr embrya bez prokázané genetické vady ještě před jeho zavedením do dělohy pacientky. Embrya, u kterých je detekována genetická abnormalita, jsou vyřazena.

Pro vyšetření vyvíjejícího se plodu můžeme použít řadu metod (např. amniocentézu, odběr choriových klků, ultrazvuk), metodika PGD nám však umožňuje molekulární a cytogenetickou analýzu ještě před počátkem těhotenství. Během kultivace embryí v médiu lze analyzovat genetický materiál z odebraných pólových těles nebo z blastomer vícebuněčného embrya, eventuálně z buněk trofoblastu blastocytu. Nejčastěji je používaná technika biopsie 1–2 blastomer u 3 dny starého embrya (8 buněk) (obr. 1).

Kromě PGD rozlišujeme PGS (preimplantační genetický skrínink), kdy analyzujeme chromozómy zodpovědné za



Obr. 1. Osmibuněčné embryo 72 hodin po oplození



Obr. 2. FISH chromozómů 13, 18 a 21 (3 × 21)

nejnebezpečnější aneuploidie slučitelné se životem (chromozómy č. 21, 18, 13, X, Y). Tato metoda je používána pro výběr „zdravých“ embryí pro transfer u neplodných párů. Indikacemi pro PGD/PGS je vyšší věk pacientky (nad 35 let), prokázaná translokace nebo jiná chromozómová aberace u jednoho z páru, genetická vada plodu v předchozí graviditě, opakované potraty v časném stadiu těhotenství, opakovaně neúspěšné IVF atd. Prvním krokem pro pár s indikací pro PGD/PGS je pohovor s klinickým genetikem, který rozhodne, zda je vyšetření embryí pro daný pár vhodné. Následuje běžná hormonální stimulace vaječnicků a odběr oocytů, které jsou oplozeny spermii metodou ICSI (intra-cytoplazmatická injekce spermií). Třetí den po oplození jsou vybrána embrya s 6–8 buňkami a provedena biopsie 1–2 blastomer mikromanipulační technikou. Blastomery se fixují na sklíčko a odesílají do genetické laboratoře, kde se vizualizují chromozómy, a provádí vlastní genetická analýza. Čtvrtý až pátý den po oplození se vybraná embrya podle výsledku genetického vyšetření transferují do dělohy pacientky.

Mezi nejčastěji vyšetřované aberace patří aneuploidie pohlavních chromozómů (Klinefelterův nebo Turnerův syn-

drom, popř. různé mozaiky) a trizomie somatických chromozómů č. 21, 18 a 13, (obr. 2). Při PGD lze detekovat monogenní choroby vázané na X (selektce pohlaví), např. hemofilie, syndrom fragilního X, Duchenneova muskulární dystrofie, nebo choroby autozomálně dominantní (myotonická dystrofie, Huntingtonova chorea) či recesivní (cystická fibróza, talasémie, srpkovitá anémie). Aneuploidie se obecně analyzují technikou FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace), při které jsou chromozómy inkubované s komerčně vyráběnou značenou sondou a odečítány pod fluorescenčním mikroskopem. Pro diagnostiku některých monogenních chorob nebo mutací se využívá metoda PCR (polymerázová řetězová reakce), při níž je namnožen a vizualizován konkrétní úsek DNA.

Metoda PGD je velmi technicky náročná, přináší řadu rizik a nevýhod. Během biopsie a fixace blastomer může dojít k jejich ztrátě. Osmibuněčné embryo je pluripotentní a dokáže kompenzovat ztrátu několika buněk, ale může být poškozeno a nebude se vyvíjet. Problémem je také častý mozaicismus lidských embryí, takže výsledek z jedné buňky nemusí dávat obraz o celém embryu. Zatím dokážeme analyzovat jen omezené množství chromozómů. Nemáme žádné informace o zbylých chromozómech embrya. Během analýzy FISH a hlavně při PCR může dojít ke kontaminaci vzorku a obtížná je i interpretace výsledků z jedné buňky. V neposlední řadě musíme vzít v úvahu i etickou stránku věci (výběr pohlaví, HLA typizace, výběr určitých vlastností) a náboženské rozdíly.

Přes všechny nevýhody je PGD přínosnou metodou, neboť snižuje riziko narození dítěte s genetickým postižením a umožňuje donosit dítě pacientkám s opakovanými aborty z genetických příčin. I když PGD nemůže nahradit amniocentézu, předvídá alespoň její výsledek, a snižuje tak stres pacientky. Zatím je to jediná metoda, která nám umožňuje nahlédnout do embrya před začátkem těhotenství, a pro některé páry jediná možnost jak počít a porodit biologicky vlastní zdravé dítě.

*Děkuji především RNDr. Marcelu Kosařové, Ph.D. (sanatorium Pronatal) za poskytnutí informací a obrazového materiálu.*

## Komplikace v IVF

MUDr. Markéta Bahníková

Mezi nejčastější komplikace v IVF zařazujeme: ovariální hyperstimulační syndrom, pelveoperitonitis po odběru oocytů, mnohočetné těhotenství, mimoděložní těhotenství, stavy zhoršující se v graviditě, časně těhotenské ztráty, torzi adnex, rupturu cysty a ovariální tumory.

### Ovariální hyperstimulační syndrom

Jedná se o iatrogenní onemocnění vyvolané hormonální indukci ovulace, antiestrogeny či gonadotropiny. Dochází k růstu a dozrávání většího počtu kodominantních folikulů se zvýšenou produkcí estradiolu, následně dochází k abnormálně vysokému počtu žlutých tělísek s nadbytkem hCG. Klinické příznaky se objevují uprostřed luteální fáze jako

důsledek hCG podaného k vyvolání ovulace, nebo na začátku těhotenství jako výsledek uplatnění endogenního hCG.

### Tři kritéria (postačuje splnění alespoň jednoho z nich):

E2 > 4000 pg/ml, počet folikulů > 35, E2 více než 2000 pg/ml a počet folikulů ≥ 20.

Hyperstimulační syndrom dělíme na: 1. **časný OHSS** – 3–7 dní po preovulační aplikaci HCG, koreluje s koncentrací E2 a věkem ženy a 2. **pozdní OHSS** – 12–17 dní po injekci HCG, souvisí s počtem vzniklých těhotenských váčků.

**Mezi rizikové faktory OHSS zařazujeme:** nižší věk, anovulační oligomenorea, PCO, hyperestrinismus, četné drobné folikuly v době aplikace hCG, užití analogů GnRH,

hMG, hCG, vznik koncepce, zejména vícečetné těhotenství

**Frekvence:** 1. st: 20–40 % , 2. st: 2–5 % , závažné: pod 1 %.

**Příznaky:** zvětšená ovaria, ascites, hydrothorax, perikardiální výpotek, anasarca, hypovolémie, hemokoncentrace, arteriální hypotenze, hyperkinetická cirkulace, oligurie. **Kompenzační mechanismy:** zvýšená aktivita systému renin – angiotenzin – aldosteron, zvýšení hladiny noradrenalinu, zvýšení hladiny antiuretického hormonu, VK, omezený průtok krve ledvinami, zvýšení hladiny prostaglandinů (PGE2, PGI2), VD, hyperkoagulační stav, projevy útlaku orgánů výpotkem (srdce, plíce, dutina břišní), zvýšení jaterních testů, zvýšená hladina 17- $\beta$ -estradiolu, poruchy metabolismu elektrolytů.

**Klinické obtíže** provází pelvialgie, nauzea, vomitus, diarrhoe, dyspnoe.

**Etiologie** onemocnění není dosud zcela objasněna. Vznik je podmíněn užitím hCG, hMG, GnRH analog ve stimulaci ovulace, za rozhodující je považován vliv nadbytečného hCG a porucha permeability kapilár (zvýšená propustnost pro proteiny, elektrolyty, únik tekutin do extravaskulárního prostoru).

**Za příčinný se považuje faktor pocházející z ovarii** tzv. VEGF – zvyšuje permeabilitu krevních kapilár, podporuje proliferaci endoteliálních buněk a angiogenezi, dimérický glykoprotein vyskytující se ve 4 izoformách, jeho exprese se zvyšuje při ovulaci souběžně s transformací deciduy.

**OHSS diagnostikujeme na základě** znalosti stimulace ovarii, užití gonadotropinů/antiestrogenů + LH pík/hCG k indukci ovulace. Pacientka má bolesti břicha, dyspnoe; UZ: zvětšená ovaria 10–15 cm mnoha cystami velikosti 3–6 cm, ascites, laboratorně vzestup hematokritu, mírná leukocytosu. Tento stav většinou vzniká 2–3 dny po OPU/ovulaci, až týden po ovulaci.

**V rámci diferenciální dg.** odlišujeme: ovariální tumor – odlišná anamnéza, infekce po odběru oocytů – febrilie 1. až 2. den!!! a jiná závažná choroba – appendicitis, perforace duodenálního vředu.

**Rozdělení dle závažnosti:** Golanova klasifikace (1989).

**mírný:** ovaria 5–10 cm

stupeň 1: abdominální tenze a dyskomfort 8–23 %

stupeň 2: dtto + nauzea, zvracení, průjem

**střední:** ovaria větší než 10 cm

stupeň 3: + UZ ascites 0,5–1 %

**těžký:** ovaria větší než 12 cm

stupeň 4: + klinicky zjevný ascites/pleurální výpotek, dyspnoe

stupeň 5: + hemokoncentrace, zvýšená viskozita krve, poruchy elektrolytového metabolismu, renální selhání

HTC: více 4 5% nebo 30 % nad výchozí hodnotu, leu více 15 tis. Ql, clearance kreatininu více = 50 ml/min, oligurie.

**Kritická forma OHSS dle Navota:** Ohrožen život pacientky.

HTC: více 55 %, leu více 35 tis./ql, clearance kreatininu

méně 50 ml/min, ledvinné selhání, příznaky tromboembolie, sy respiračního distress dospělých (ARDS), velikost ovarii není rozhodujícím kritériem.

Cílem léčby je předcházení vzniku kritického OHSS a závažných komplikací.

**Přínosné léčebné postupy:**

**mírný + střední stupeň OHSS** odezní spontánně, 2 až 3 týdny, nevyžaduje hospitalizaci, PN, klid na lůžku, pitný režim, antiemetika, analgetika.

**těžký stupeň:** konzervativní léčba při hospitalizaci, UZ malé pánve, KO, TA, urea, kreatinin, celkové bílkoviny, koagulační parametry, clearance kreatininu při výrazné oligurii, tělesná váha, obvod břicha, P + V tekutin denně, kontrola krevních stanovení 1–2× týdně, analgetika, elektrolyty, albumin, plazma, plazmaexpandy 500–1000 ml/24 hod., heparin/nízkomolekulární hepariny k prevenci trombózy, dostatek tekutin – p.o x infuze vedou ke zvýšenému úniku tekutin do 3. prostoru, roztoky bez kalia (oligurie!) – během celého dne, sledujeme mineralogram, CAVE: ne Ringerův roztok s laktátem!!!, analgetika, antiemetika, dieta s bílkovinnými přísadkami šetřící játra, hepatoprotektiva, paracentéza: vaginálně/transabdominálně, 1–2 litry, 30–40 g/l ascitu, až v případě těžkých subjektivních stesků pacienta, nejedná se o kauzální způsob léčby, ascites se většinou objeví za 1 až 2 dny v původním rozsahu, retransfúze punktované ascitické tekutiny zpět do žíly pacientky.

**Zbytečné či škodlivé postupy:** Operujeme jen z vitální indikace/torze, rpt. ovaria, GEU, nepodáváme warfarin x gravidita! Nepodáváme diuretika (zhoršují hypovolémií a hemokoncentraci, zhoršení renálních funkcí), neslaná dieta, časté UZ kontroly ovarii + ascitu x váha + objem břicha pacientky, Inhibitory syntézy prostaglandinů (eliminace kompenzačního dilatačního působení na krevní průtok ledvinami).

**CAVE: reálné riziko přehlédnutí GEU či koincidence IUJ + GEU!!!**

**Prognóza:** OHSS se upraví za 2–3 týdny u všech pacientek. Vzácně popisovány případy úmrtí v důsledku embolizace při hyperkoagulačním stavu.

**Prevence:** monitorování efektu stimulace (FSH, hMG, klomifen) od 5., resp. 7. dne: UZ folikulometrie, hladina 17- $\beta$  E2. Zajímáme se o hyperstimulaci v předcházejícím cyklu, PCOs formace 8 a více drobných časných antrálních folikulů.

Step down dávky gonadotropinů, při OPU – 100 ml 20% Alb i.v., nepodání HCG k indukci ovulace, „coasting“ – vysazení stimulace gonadotropiny při nálezu příliš mnoha rostoucích folikulů, odlehčovací punkce z jednoho ovaria, dokončení cyklu odběrem oocytů pro IVF (po předchozí aplikaci HCG indukční dávky) + kryokonzervace všech embryí, 6 dní před odběrem oocytů a 2 dny po odběru nechráněný pohlavní styk! Výhledově podání LH namísto HCG k indukci dozrání oocytů (kratší poločas). K podpoře nidace nepodávat HCG, ale progesteron (mikronisované gestageny).

## Těhotenství po asistované reprodukci

MUDr. Pavel Darebný

Moderní doba s sebou kromě mnohých vymožeností přináší i některé stinné stránky. Narůstající počet párů s poruchou plodnosti k nim bezpochyby patří. Jeden z 5 párů trpí během svého života poruchou plodnosti. Poruchy plodnosti mohou mít různou etiologii. Základní dělení rozlišuje poruchy plodnosti ženské etiologie (tubární, ovariální dysfunkce, endometrióza a další), mužské etiologie, kombinované etiologie a nejasné příčiny.

Mezi metody asistované reprodukce, které v léčbě neplodnosti používáme, řadíme časovaný pohlavní styk, intrauterinní inseminaci (IUI), *in vitro* fertilizaci (IVF) s následným ebryotransferem (ET), IVF s dárcovskými oocyty či spermii.

Výsledkem našeho úsilí je pak 7 % těhotenství, která vzniknou díky léčbě neplodnosti, a z toho 3 % přímo po asistované reprodukci. Mezi prognostické faktory úspěšnosti léčby neplodnosti řadíme na prvním místě věk matky, dále pak věk otce, expozici matky tabákovému kouři, obezitu, podvýživu, předchozí těhotenství a porod, kvalitu transferovaných embryí.

Ke vzniku klinické gravidity dojde v průměru po 1/3 ET, KET. Z toho 70 % končí porodem zdravého dítěte, 20 % abortem, 6 % ektopickou graviditou, do zbylých 4 % řadíme indukované aborty, porod mrtvého plodu atd.

Standardní diagnostika těhotenství, které vznikne po asistované reprodukci, probíhá tak, že po IUI stanovujeme 18. den hladinu hCG, za další týden provádíme dg. UZ vaginální vyšetření. Po ET stanovujeme hladinu hCG 14. den, a rovněž za týden provádíme dg. UZ vaginální vyšetření.

Mezi časné komplikace těhotenství po IVF řadíme jednak spontánní abort, který je 2× častější než po přirozené koncepci, extrauterinní graviditu (12× častější než při přirozené koncepci) a vícečetnou graviditu (1 : 5 vs. 1 : 80 u spontánních gravidit). Mezi pozdní komplikace řadíme VVV plodu, preeklampsii, těhotenstvím indukovanou hypertenzi, GDM, placenta praevia, předčasný porod, porod s.c. Mezi VVV po asistované reprodukci řadíme zejména u vícečetných gravi-

dit rozštěpy neurální trubice, atrezie GIT, dále po metodách ICSI pro male factor sterility hypospadii.

Problematika předčasného porodu po asistované reprodukci úzce souvisí s četností gravidity. Jednočetné gravidity v 85–90 % trvají déle než 37 týdnů. U dvojčetných gravidit trvá 40–45 % gravidit déle než 37 týdnů, 25 % z dvojčetných gravidit trvá méně než 34 týdnů.

Rovněž četnost porodů císařským řezem je u gravidit po asistované reprodukci vyšší. Více než 90 % vícečetných gravidit končí porodem císařským řezem, u jednočetných gravidit končí císařským řezem 25–30 %.

Průběh těhotenství po asistované reprodukci se částečně liší od průběhu spontánního těhotenství. V období do 10 týdnů těhotenství provádíme vaginální UZ jednou za 7–10 dní. Ve 13. týdnu je standardně prováděn kombinovaný skrínink, tak jako u spontánních gravidit. Přibližně do 13. týdne je podávána hormonální podpora pacientkám po asistované reprodukci. V 16 týdnu těhotenství provádíme triple test, ve 21 týdnu těhotenství standardní UZ skrínink, ve 24 týdnu těhotenství OGTT, ve 30 týdnů těhotenství UZ skrínink.

Závěrem tedy většina těhotenství po IVF jsou nekomplikovaná těhotenství, která končí narozením zdravého dítěte, ale těhotenství po asistované reprodukci jsou asociována s větším množstvím porodnických a perinatologických komplikací, s větším rizikem kongenitálních abnormalit, většina porodnických a pediatrických komplikací, souvisejících s IVF, jsou důsledkem vícečetných těhotenství.

Centrum asistované reprodukce ÚPMD Podolí nabízí unikátně komplexní péči o pacientky. Centrum zahrnuje dvě prenatální ambulance pro pacientky po IVF. V ÚPMD mají těhotné po asistované reprodukci k dispozici konziliární vyšetření internistou-diabetologem, standardní prenatální diagnostiku (vč. CVS, AMC, genetika), komplexní laboratorní zázemí, vedení porodu, špičkovou perinatologickou péči.

### ZPRÁVY

#### BOCHDALKŮV DEN

Při příležitosti 125 let od úmrtí českého anatoma a patologa Vincence Alexandra Bochdalka a 175 let od obhájení jeho dizertační práce pořádá 16. prosince 2008 ve 14

hodin Ústav anatomie a Kabinet dějin lékařství 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze vzpomínkové přednáškové odpoledne.

Přednášky se konají v Syllabově posluchárně 3. LF UK, Ruská 87, Praha 10.

Za organizační tým vás srdečně zvu Pavel Čech a David Kachlík (kontakt: david.kachlik@lf3.cuni.cz).

(pač)

## OSOBNÍ ZPRÁVY

**ZEMŘEL DOC. MUDr.  
PAVEL FIALA, CSc.**

Doc. MUDr. Pavel Fiala, CSc. ve věku nedožitých 63 let náhle podlehl svému srdečnímu onemocnění. Opustil řady pracovníků III. chirurgické kliniky I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, kde pracoval poslední čtyři roky.

Kolega Fiala promoval na Fakultě všeobecného lékařství v Praze v roce 1970. Po působení na chirurgických odděleních v Roudnici, Příbrami a Berouně byl přijat na II. chirurgickou kliniku naší fakulty jako odborný asistent. Na klinice pracoval od roku 1979 do roku 1985. Zájem o hrudní chirurgii ho přivedl na chirurgické pracoviště Výzkumného ústavu tuberkulózy a respiračních nemocí na Bulovce, kde působil devatenáct let, z toho třináct let jako primář. Ředitelem ústavu byl dva roky. V té době se chirurgické pracoviště stalo klinikou III. lékařské fakulty UK. Kolega Fiala habilitoval v roce 2004.

Bohužel ve stejném roce byl nucen ukončit pracovní poměr v rámci reorganizace pracoviště FN na Bulovce. Excelentnímu hrudnímu chirurgovi nabídla nepro-



dleně místo I. lékařská fakulta a doc. Fiala posílil hrudně chirurgické pracoviště III. chirurgické kliniky této fakulty.

Zesnulý byl mimořádnou osobností. Okolí si ho vážilo nejen pro jeho odborné znalosti, ale i pro etický přístup k pacientům i spolupracovníkům. Ovládal celou hrudní chirurgii teoreticky i prakticky u operačního stolu. Jako vedoucí Subkatedry a později Katedry hrudní chirurgie IPVZ školil a zkoušel posledních třináct let všechny hrudní chirurgy v naší zemi.

Z nesčetných přednášek a článků věno-

vaných hrudní chirurgii vynikají práce věnované plicnímu karcinoidu a tracheálním stenózám. Do tisku připravil rozsáhlou monografii Onemocnění pleurálního prostoru, která vyjde bohužel posmrtně. Při práci na operačním sále i při tvorbě textů se vždy snažil o do detailů propracovaný výsledek a tato snaha ho v životě stála nemálo sil ...

Doc. Fiala byl bez nadsázky lékařem „staré školy“! Jeho vystupování bylo noblesní. Medicína byla pro něj povoláním, ne zaměstnáním. Naprosto postrádal povahové rysy mnoha chirurgů – egocentrismus, soutěživost a pocit nutné konkurence. Naopak udržoval velmi přátelské vztahy ke spolupracovníkům. Mnohé primáře plicních oddělení osobně dobře znal a navštěvoval. Prospěch pacienta vyplývající z těchto kontaktů byl u něj vždy na prvním místě.

Jeho odchodem jsme ztratili přítele, kamaráda a spolupracovníka, který nám bude chybět a na kterého se nedá zapomenout.

*Za kolektiv III. chirurgické kliniky  
I. LF UK a FNM  
prof. MUDr. Pavel Pařko, DrSc.*

**MVDr. RADSLAV KINSKÝ  
1928–2008**

S velkým smutkem a trvalou vzpomínkou oznamujeme, že 12. října 2008 zemřel na následky svého onemocnění jeden ze zakladatelů reprodukční imunologie – MVDr. Radslav Kinský – osobnost, která se zasloužila o studium transplantační imunologie spolu s Jamesem Howardem a Avrianem Mitchisonem. Spolu s Guy Voisinem a Gerardem Chauatem dr. Kinský na pařížském pracovišti propracovával znalosti o supresorových T-buňkách, informace o síti a vazbách idiotypové a placentární imunologické regulace, MHC reskripci, objevoval zákony vrozené imunity a úlohy NK-buněk především na animálním, myším modelu.



Hrabě Kinský, výborný klavírista neznající not, vědecko-výzkumný pracovník v teoretické reprodukční imunologii, po návratu do své vlasti v roce 1991 postupně zrestauroval zámek, podpořil významně opravu kaple na Zelené hoře, zvelebil rybníkářství a lesnictví v oblasti Žďáru nad Sázavou.

Mám na něj mnoho hezkých vzpomínek a dovoluji si dvě uvést.

V roce 1985 jsme se poprvé sešli ve Varně na kongresu reprodukční imunologie. Během závěrečného večírku dr. Kinský zpíval se všemi výzkumnými skupinami v jejich mateřštině (maďarsky, německy, česky, francouzsky, polsky, rusky, anglicky, slovensky, chorvatsky, španělsky). V roce 1992 (VII. mezinárodní kongres slizniční imunity v Praze) mi dr. Kinský řekl: „Dostal jsem zpátky zámek a rozhodl jsem se, že budu podporovat českou reprodukční imunologii.“ A ta slova dodržel.

*prof. MUDr. Zdenka Ulčová-Gallová, DrSc.  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín*

## Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

### UPOZORNĚNÍ PRO AUTORY

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 (www.clsjep.cz). 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.

Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226 (Marcela Havlíková), 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.

### OBECNÉ 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 podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění, a dále prohlášení, že autoři souhlasí s bezplatným a časově neomezeným zveřejněním jejich článku na internetu.**

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) tužkou. **Korektury vracejte 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 svoji e-mailovou adresu a telefonní číslo.

### MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international de 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 přikláděte 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 doodejte 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, **kteří 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., Jirák, R. et al.: Geriatrie a gerontologie. 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 2004, s. 153–164.

3. **Dunovský, J.:** Umluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech, České Budějovice, Zdravotně sociální fakulta JU, 2003, 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:** 2x (1x česky, 1x 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:** 2x (1x česky, 1x 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 jsou od 1. ledna 2008 redakcí přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po 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 poslání časopisu danou problematiku publikovat,

pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

**Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte 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

**FRITZ ALBERT LIPMANN**

(1899–1986)

V roce 1953 získal Nobelovu cenu Fritz Albert Lipmann za objev koenzymu A, nízkomolekulární látky nebílkovinné povahy, která tvoří součást složených enzymů, v organizmu nutné při metabolismu sacharidů a lipidů a při syntéze hormonů, aminokyselin, acetylcholinu, hemoglobinu a řady jiných důležitých látek. Tuto cenu získal společně s Hansem Adolfem Krebsem.

Fritz Albert Lipmann se narodil 12. června 1899 v židovské rodině v Kenigsbergu. V letech 1917–1922 studoval medicínu na univerzitách v Koenigsbergu, Berlíně a Mnichově. Doktorát z medicíny získal v roce 1924 v Berlíně. Na univerzitě v Amsterodamu studoval farmakologii u profesora Ernesta Laquera. Jelikož potřeboval získat hlubší poznatky z chemie, vrátil se do Koenigsbergu, aby tuto disciplínu studoval pod vedením chemika profesora Hanse Meerweina (1879–1965). Jako asistent Otty Meyerhofa (1888–1951) fyziologa a biochemika se v laboratoři na Kaiser Wilhelm Institute (Berlín) připravuje na obhajobu titulu Ph.D. Po jeho obdržení v roce 1927 spolu s Ottou Meyerhofem odcházejí do Heidelbergu, kde se věnují výzkumu biochemických pochodů vyskytujících se ve svalech. V roce 1930 se vrátil do Berlína na Kaiser Wilhelm Institute, kde začal pracovat jako vědecký asistent v laboratoři Alberta Fishera.

V roce 1939 odjel do Spojených států amerických, kde nejdříve působil jako vědecký pracovník v biochemickém ústavu na Cornell Medical School ve státě New York a o dva roky později pracuje ve výzkumném týmu na Massachusetts General Hospital v Bostnu, nejprve jako vědecký pracovník na chirurgickém oddělení, pak jako vedoucí biochemického výzkumného ústavu.

V roce 1947 při práci s výtazky z holubích jater našel katalyticky aktivní (schopnou vyvolat a ovlivňovat rychlost chemických reakcí), tepelně stabilní sloučeninu, která měla schopnost přenášet acyl. Tuto látku izoloval a po určení její struktury se ukázalo, že se jedná o sloučeninu převážně složenou z kyseliny pantoténové. Izolovanou látku nazval Koenzym A (A podle schopnosti přenášet acylové skupiny). Tušení, že koenzym A hraje katalyticky důležitou úlohu v citrátovém cyklu, se mu později potvrdilo. Na Harvard Medical School v Bostonu se stává v roce 1949 profesorem biochemie. V roce 1957 byl jmenován členem a profesorem Rockefellerova institutu v New Yorku. Lipmann se stal členem několika vědeckých společností v USA včetně Faraday Society, zahraničním členem Royal Society of England, Danish Royal Academy of Science, je držitelem čestných titulů na univerzitách v Marseille, Chicagu a Chile.

Zemřel 24. července 1986 v New Yorku.

**HANS ADOLF KREBS**

(1900–1981)

Hans Adolf Krebs se narodil 25. srpna 1900 v Hildesheimu v Německu. Po absolvování gymnasia v Hildesheimu studoval v letech 1918–1923 medicínu v Göttingenu, Freiburgu a Berlíně. V roce 1925 získal titul M.D. na univerzitě v Hamburgu. Po ročním studiu chemie na univerzitě v Berlíně nastoupil do biologického ústavu Kaiser Wilhelm Institute v Berlíně. Zde se stal asistentem Otty Warburga, německého fyziologa a biochemika, držitele Nobelovy ceny z roku 1931 za objev povahy a funkce dýchacího systému, se kterým spolupracuje na výzkumu enzymů. V tomto ústavu setrval Krebs do roku 1930. Po svém

odchodu krátce působil v zemské nemocnici v Altone a pak na lékařské klinice univerzity ve Freiburgu. V roce 1932 objevil močovinový cyklus. Rok po tomto úspěchu se dostává k moci NSDAP a Krebs, který má židovský původ, je nucen odejít z Německa. Jeho novým domovem se stala Anglie, kam přijal pozvání na Cambridge a pracoval na biochemickém oddělení pod vedením Sira Fredericka Gowlanda Hopkinse (1861–1947), biochemika držitele Nobelovy ceny z roku 1929 za průkopnický výzkum vitaminů. Krebs zde začíná pracovat na výzkumu trikarboxylových kyselin, který dokončuje na univerzitě v Sheffieldu, kde v roce 1937 objevil citrátový cyklus později pojmenovaný na jeho počest jako Krebsův cyklus, za který získal v roce 1953 Nobelovu cenu společně s Fritzem Albertem Lipmannem. V letech 1954–1967 působil na univerzitě v Oxfordu, kde získal titul profesora. Za svoji vědeckou činnost získal řadu ocenění. Byl členem Royal Society of London, od které obdržel roku 1954 medaili. V roce 1954 mu byla udělena zlatá medaile Netherlands Society for Physics, Medical Science and Surgery, v roce 1958 byl pasován na rytíře. Získal čestné tituly na univerzitách Chicagu, Freiburgu, Paříži, Glasgow, Londýně, Sheffieldu, Berlíně a v Jeruzalémě.

Zemřel 22. listopadu 1981 v Oxfordu.

**Prameny**

**Altman, L. K.:** Sir Hans Krebs, Winner of Nobel For Research on food cycles, dies. The New York Times, 1981.

**Shampo, M. A., Kyle, R. A.:** Fritz Lipmann-Nobel Prize in Discovery of Coenzyme A. Mayo Clinic Proceedings, 2000.

*Mgr. Alexandra Surá*  
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků  
I. LF UK  
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha  
e-mail: alexandrafi@seznam.cz



*Cokoli uděláte dobrého, zůstává.*

ALBERT SCHWEITZER