CLC 3-08 4.3.2008 15:35 Str. 129

ČAS. LÉK. ČES., 146
2008, č. 3, s. 129–196
CLC EAL 147 (2)
129–196 (2008)

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

ROČNÍK 147/2008, č. 3

VEDOUCÍ REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

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

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 130

OBSAH

Přehledové články
Votrubová J.: Využití PET/CT v diagnostice nádorů plic 131
Hošek J., Borková A.: Rubinstein-Taybi syndrom nebo-li syndrom širokých palců 136
Kawalec J.: Problematika náhradního rozhodování o dalším léčebném postupu inkompetentního pacienta I. část – absence závazného pokynu pro další léčebný postup 141
Kawalec J.: Problematika náhradního rozhodování o dalším léčebném postupu inkompetentního pacienta II. část – existence závazného pokynu pro další léčebný postup 144
Kršiak M.: Spirituální jevy vyskytující se u každého člověka a zdraví 148

Původní práce
Homolka J., Krejbich F.: Tuberkulóza u cizinců v České republice v letech 2003–2006 155

Speciální sdělení
Goetz P., Foretová L., Macek M., Brdička R., Jüttnerová V., Franková V., Hořínová V., Payne J., Hach P.: Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky 159

Kazuistika
Svobodová D., Slaný J., Pískovský T.: Kawasakiho choroba a její oční příznaky 162

Dějiny lékařství
Zvěřina E.: Sto let od narození neurochirurga Zdeňka Kunce – vzpomínka jeho žáka 165

Vybrané souhrny 167

Sjezdy
Brdička R.: Jedenáctá celostátní konference DNA diagnostiky 168
Sucharda P.: XI. kongres o ateroskleróze 186

Zprávy 187
Knihy 158, 189

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých 190

Laureáti Nobelovy ceny
Procházková O.: Corneille Jean Francois Heymans 196

CONTENTS

(No. 3, 1st Marz) Journal of Czech Physicians

Review Articles
Votrubová J.: The Use of PET/CT in the Diagnostics of Lung Cancer 131
Hošek J., Borková A.: The Rubinstein-Taybi Syndrome Or a Broad Thumb-Hallux Syndrome 136
Kawalec J.: Problems of Surrogate Decision – making 1st Part – Absence of Mandatory Directive for Treatment 141
Kawalec J.: Problems of Surrogate Decision – Making 2nd Part – Presence of Mandatory Directive for Treatment 144
Kršiak M.: Spiritual Phenomena Occurring in Everybody and Health 148

Original Articles
Homolka J., Krejbich F.: Tuberculosis Among Foreigners in the Czech Republic 2003–2006 Years 155

Special Article
Goetz P., Foretová L., Macek M., Brdička R., Jüttnerová V., Franková V., Hořínová V., Payne J., Hach P.: Are we threatened by misuse? Discreditation of medical genetics 159

Case Report
Svobodová D., Slaný J., Pískovský T.: Kawasaki Disease and Its Ocular Manifestations 162

History of Medicine
Zvěřina E.: Hundred Year Anniversary of Neurosurgeon Zdeněk Kunc – Memories of His Disciples 165

Selected Abstracts 167

Congresses
Brdička R.: 11th National Conference of DNA Diagnostics 168
Sucharda P.: 11th Congress on Atherosclerosis 186

News 187
Books 158, 189

Instruction to the Authors 190

Nobel Prize Laureates
Procházková O.: Corneille Jean Francois Heymans 196

http://www.clsjep.cz

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2008

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH
Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor prof. MUDr. Jiří Horák, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.
Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.
Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5.
Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegrosso, 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 12× ročně. Předplatné na rok 1212 Kč (1668 Sk), jednotlivé číslo 101 Kč (139 Sk).
Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail spalova@cls.cz
Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz
Registrační značka MK ČR E 77.
Rukopisy zasílejte na adresu prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz
Rukopis předán do výroby dne 28. 2. 2008. Zaslané 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 upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopií, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r.o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342–3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 131

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Využití PET/CT v diagnostice nádorů plic

Votrubová J.
PET centrum Nemocnice Na Homolce, Praha

SOUHRN

V České republice je každoročně diagnostikováno více než 6000 nových pacientů s diagnózou bronchogenního karcinomu. Zatímco u mužů incidence v posledních letech stagnuje, u žen vykazuje mírně rostoucí tendenci. Včasná a správná diagnóza zvyšuje pravděpodobnost radikální léčby a prodlužuje dobu přežití. Kombinovaná vyšetřovací modalita pozitronová emisní tomografie (PET) a počítačová tomografie (CT) je nová metoda, která získává uplatnění u mnohých onkologických indikací, mezi jinými i u karcinomu plic. Díky hybridnímu přístroji PET/CT lze získat funkční i anatomicko-morfologické informace od jednoho pacienta během jednoho vyšetření. Hybridní zobrazení prokazatelně zvyšuje diagnostickou přesnost v interpretaci plicních nodulů a plicních mas.
Klíčová slova: karcinom plic, pozitronová emisní tomografie PET, počítačová tomografie CT, 18F-FDG, diagnostika, onkologie, staging.

SUMMARY

Votrubová J.: The Use of PET/CT in the Diagnostics of Lung Cancer
More than 6,000 new cases of lung cancer are diagnosed annually in the Czech Republic. While incidence in men remains stagnant in recent years, incidence in women steadily grows. Combined imaging modality positron-emission tomography (PET) and computed tomography (CT) becomes the imaging method of choice for an increasing number of oncology indications, including lung cancer. With this integrated PET/CT device, accurately registered anatomic and functional images can be acquired in a single examination. Having such aligned image sets available has been shown to increase the accuracy of the interpretation of pulmonary nodules and pulmonary masses.
Key words: lung cancer, positron-emission tomography PET, computed tomography CT, 18F-FDG, diagnostics, oncology, staging. *Vo.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 131–135.

EPIDEMIOLOGIE BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU (BCA)

Bronchogenní karcinom (BCA) je nejčastějším maligním nádorem a nejčastější příčinou smrti na maligní onemocnění na světě. V roce 2004 byla v České republice incidence BCA 94,2/100 000 mužů a 29,8/100 000 žen. Incidence u mužů stagnuje, u žen má mírně vzrůstající tendenci. Maximum výskytu je mezi 60. a 70. rokem života (1).

Již desítky let je známý vliv inhalace tabákového dýmu na zvýšený výskyt karcinomu plic, trachey, laryngu a rtů. V této souvislosti dnes umírají na celém světě 4 miliony lidí a očekává se, že do roku 2020 tento počet vzroste na 8,4 milionů (2).

KLASIFIKACE

V roce 1999 byla publikována revidovaná klasifikace nádorů plic dle WHO a IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer). Dle zjednodušené klasifikace se dle WHO epitelové maligní nádory plic dělí na následující typy (3):

- dlaždicobuněčný (epidermoidní) karcinom (SCC-squamous cell cancer: 33–64 %),
- malobuněčný karcinom plic a jeho varianty (SCLC – small cell lung cancer: 19–35 %),
- adenokarcinom (15–35 %) – acinární, papilární, bronchioloalveolární, mucinózní, smíšený,
- velkobuněčný karcinom a jeho varianty včetně velkobuněčného endokrinního karcinomu (5–20 %),
- smíšený karcinom obsahující buňky dlaždicobuněčného karcinomu a adenokarcinomu,
- karcinom s pleomorfními sarkomatózními elementy.

Dlaždicobuněčný karcinom je spolu s adenokarcinomem a velkobuněčnými karcinomy zahrnován do skupiny nemalobuněčných karcinomů (NSCLC- non-small cell lung cancer). Mezi NSCLC a SCLC je zásadní rozdíl. Tyto dvě hlavní skupiny se liší v biologických vlastnostech a v odlišné strategii léčby.

MUDr. Jana Votrubová, CSc.
PET centrum Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
fax: +420 257 272 163, e-mail: jana.votrubova@homolka.cz

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 132

DIAGNOSTIKA

Obraz bronchogenního karcinomu v konvenčních zobrazovacích metodách je rozmanitý a kolísá od formy solitárního plicního nodulu až po segmentální, lobární až alární konsolidaci plicní tkáně. Metodou volby v diagnostice BCA je výpočetní tomografie, zpravidla doplněná o vyšetření s vysokým rozlišením (HRCT), popřípadě vyšetření magnetickou rezonancí. Vlastní diagnóza nádoru je potvrzena cytologickým a/nebo histologickým vyšetřením z bronchoskopického, thorakoskopického či transkutánního odběru vzorku tkáně. Vyšetření mediastinálních lymfatických uzlin upřesní endobronchiální ultrasonografie či mediastinoskopie.

K nejmodernějším vyšetřovacím metodám patří 18F-FDG PET (pozitronová emisní tomografie používající analog glukózy značený izotopem 18F) využívající k diagnostice karcinomu plic změn metabolismu glukózy v nádorových buňkách. Kombinovaná vyšetřovací modalita pozitronová emisní tomografie (PET) a počítačová tomografie (CT), tzv. PET/CT sdružuje výhody obou metod do jednoho vyšetření a zároveň minimalizuje nevýhody obou metod prováděných samostatně.

TECHNICKÉ POZNÁMKY

Principem zobrazování pozitronovou emisní tomografií je možnost detekce a následné registrace změn metabolismu v patologicky změněné tkáni. V současnosti je při PET/CT prakticky vždy vyšetřován metabolismus glukózy, jehož intenzita je u většiny maligních nádorů včetně karcinomu plic nápadně vysoká. Před vyšetřením je do krevního oběhu pacienta podána deoxyglukóza značená fluorem ^{18}F. Ta je v buňce metabolizována až na glukózo-6-fosfát, následné defosforylaci již nepodléhá a hromadí se v tkáni. Ložiska vyšší radioaktivity potom označují struktury, ve kterých je metabolická potřeba glukózy vysoká. Většina neoplazií intenzivně akumuluje FDG a přibližně po hodině od podání je dosahováno takového kontrastu vůči krevnímu pozadí, že lze zobrazit zhoubné nádory o průměru kolem 5 mm (4, 5).

CT má v hybridním systému dvě funkce. Slouží jednak k morfologicko-anatomickému zobrazování, jednak registruje informace o úbytku RTG záření při průchodu vyšetřovanou oblastí. Informaci lze užít ke korekci absorpce emitovaného anihilačního záření, registrovaného PET kamerou. Podáním kontrastní látky intravenózně lze CT vyšetření doplnit ještě o informaci o cévních strukturách, vaskularizaci patologického procesu a o vztahu patologického ložiska k velkým cévám. Při hybridním zobrazení jsou tak funkční údaje o metabolismu glukózy doplněny o anatomické a strukturální informace, které nelze pomocí samotného radiofarmaka získat.

AKUMULACE FDG V BCA

Charakteristické změny metabolismus glukózy v primárních i sekundárních ložiscích bronchogenního karcinomu činí toto maligní onemocnění vhodným k funkčnímu vyšetření. Vysoká kozumpce FDG v nádoru vyniká na ideálním pozadí provzdušněné plíce. Intenzita akumulace FDG v atelektáze je mírná až střední a je přibližně shodná s intenzitou akumulace v mediastinu, tedy v prostředí měkké tkáně. Velmi intenzivní metabolismus glukózy v plicním karcinomu zpravidla vyniká nad metabolismem v kolabovaném plicním okrsku a nádor bývá dobře odlišitelný i v terénu nevzdušné plíce.

Vzhledem k horší prostorové rozlišovací schopnosti nelze často na PET skenu nalézt drobné plicní noduly, které jsou dobře viditelné na CT skenu, zvláště při použití metody speciálního protokolu HRCT („high resolution computed tomography)“. Senzitivita FDG PET ve vyhledávání maligních plicních uzlů je oproti anatomickým zobrazovacím metodám nižší.

Diferenciálně diagnostickým problémem zůstává bronchioloalveolární karcinom a karcinoid, které vykazují variabilní konzumpci glukózy a mohou mít pozitivní i negativní PET obraz.

Jelikož 18F-FDG není nádorově specifickým radiofarmakem a ve zvýšené míře jej akumulují i léze zánětlivé, je nutné korelovat samotný PET nález s morfologickým obrazem a klinickým stavem pacienta. Potom lze správně odlišit ložisko s vysokou akumulací 18F-FDG odpovídající nádoru od ložiska abscesového či pneumonického (6, 7).

CT OBRAZ BCA

Typickým obrazem primárního ložiska bronchogenního karcinomu je solitární plicní uzel. Většinou se však jedná o kombinaci obrazů, jejichž charakteristika je stručně popsána v následujících odstavcích.

Jako **solitární plicní uzel** je v radiodiagnostice označováno denzní ohraničené ložisko o průměru do 3 cm obklopené vzdušnou plící. Ložisko větší než 3 cm odpovídá plicní mase. Ačkoliv většina plicních uzlů bývá benigní, je nutné ke každému přistupovat jako k možnému malignímu nádoru a podrobně jej prozkoumat. Ohraničení ložiska oproti plicnímu parenchymu, které koreluje s pravděpodobností malignity, může být rovné, polycyklické, nepravidelné a hvězdicovité (spikulární). Hvězdicovitá neboli spikulární ložiska vykazují vysokou pravděpodobnost malignity na rozdíl od hladce a rovně ohraničených plicních uzlů. U periferního typu adenokarcinomu plic je často patrná reakce okolní tkáně spolu s retrakcí pleury. Tato jemná fibróza odpovídá desmoplastické reakci hostitele na neoplazma. Popisovány jsou i adenokarcinomy plic vzniklé v místě fibrózní jizvy, jejichž dia gnostika je velmi obtížná. Zde hraje nezastupitelnou úlohu FDG PET.

CT s vysokým rozlišením (HRCT – high resolution computed tomography) s 1–1,25 mm šíří vrstvy umožňuje odhalit maligní plicní uzly v časném stadiu a podrobně je zhodnotit.

Atelektáza – plicní nevzdušnost vzniká na podkladě endobronchiální obstrukce nebo exobronchiální komprese bronchu nádorem nebo lymfatickou uzlinou. Na podkladě snížené ventilace dochází k typickému zmenšení postiženého okrsku, k elevaci stejnostranné poloviny bránice a k přesunu mediastina ke stejné straně.

Vlastní nádor potom v CT obrazu splývá s kolabovanou plící.

Typické **alveolární opacity**, imitující zánětlivé postižení

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 133

plic, jsou projevem bronchioloalveolárního karcinomu. Vyskytuje se ve formě fokálního (nodulárního) postižení nebo ve formě difuzního postižení. Difuzní forma zahrnuje lobární nebo alární konsolidaci plicní tkáně a/nebo vícečetná drobná ložiska charakteru „mléčného skla“. Obraz je z pohledu zobrazovacích metod neodlišitelný od bronchopneumonie včetně vzduchového bronchogramu, ale na rozdíl od zánětu se obraz nemění po podání antibiotik.

Pancoastův tumor

Pancoastův tumor tvoří necelých 5 % všech plicních malignit. Na rozdíl od většiny ostatních plicních nádorů má zcela typický klinický i morfologický obraz. Roste v plicním vrcholu a per continuitatem se šíří do parietální pleury a do hrudní stěny, někdy do žeber či obratlů. Záhy infiltruje brachiální plexus a sympatický provazec.

PRIMÁRNÍ NÁDORY A STAGING

Primární nádor

Anatomické zobrazení primárního nádoru, jeho vztah k mediastinu, pleuře a bránici, určující možnou resekabilitu, je díky vynikajícímu prostorovému rozlišení doménou CT. Vztah nádoru k velkým cévám, srdci, brachiálnímu plexu a mediastinu ještě upřesní zobrazení magnetickou rezonancí, která však ve stagingu NSCLC není zlatým standardem. Typicky vysoký metabolismus glukózy u BCA je důležitým diferenciálně diagnostickým vodítkem v hodnocení biologické povahy ložiska v případě nejasného nálezu z běžných vyšetřovacích metod. Vzhledem k nižšímu prostorovému rozlišení ale nelze samotné PET vyšetření užít pro vyhledávání a určení lokálního rozsahu primárního tumoru a k hodnocení T stadia.

Lymfatické uzliny

Z primárního ložiska se NSCLC šíří lymfogenní i hematogenní cestou.

První etáží sběrných lymfatických uzlin jsou uzliny podél segmentálních a lobárních bronchů (N1), dále ipsilaterální mediastinální (N2) nebo kontralaterální mediastinální (N3) uzliny, supraklavikulární a skalenické lymfatické uzliny (N3). Na základě metaanalytických studií bylo prokázáno, že hodnocení hilových a mediastinálních lymfatických uzlin pomocí FDG PET vyšetření je ve srovnání s CT vyšetřením přesnější. Dietlein et al. v rozsáhlé metaanalýze dokladují spolehlivost samostatného FDG-PET a CT vyšetření ve vztahu k volbě léčebné strategie (tab. 1).

Vzdálené metastázy

Systémové metastázy se objevují kdekoliv v těle. Nejčastější metastázuje BCA do mozku, kostí, jater, nadledvin a plic. Přítomnost vzdálených metastáz odpovídá IV. stadiu choroby, které je radikálně neléčitelné a výrazně zkracuje očekávanou délku přežití. Konvenční zobrazovací metody mají u bezpříznakových pacientů velmi nízkou výtěžnost. V cíleném vyhledávání mozkových metastáz je metodou volby MR, ve vyhledávání metastáz do jater a nadledvin ultrasonografie (USG) a CT. Pro vyšetření celého skeletu s ohledem na možné metastázy je vhodná kostní scintigrafie, metoda senzitivní, i když málo specifická (zvýšená akumulace radiofarmaka je patrná jak při metastatickém postižení, tak při degenerativních, zánětlivých či traumatických změnách skeletu; citlivost metody je nižší u čistě lytických lézí bez reaktivních změn v okolní kosti). Signifikantně vysoký výskyt vzdálených metastáz po radikální resekci primárního nádoru (> 20 %) vyžaduje zařazení nových vyšetřovacích metod. Ukazuje se, že pozitronová emisní tomografie v kombinaci s CT by mohla být metodou volby. Díky rutinnímu celotělovému snímání je schopna během jednoho vyšetření zobrazit jak primární tumor, tak další ložiska v plicích i vzdálené metastázy. U 10–25 % pacientů mění pozitivní výsledek FDG PET stadium M0 na M1.

Hodnocení stagingu nemalobuněčného bronchogenního karcinomu vychází z TNM klasifikace. Pacienti s postižením ve stadiu T1 (nádorový uzel do 3 cm v průměru, bez invaze do hlavního bronchu – obr. 1) mají ve srovnání s nemocnými ve stadiu T2 (nádorový uzel přes 3 cm v průměru a/nebo infiltrující hlavní bronchus, viscerální pleuru a/nebo způsobující atelektázu či obstruktivní pneumonitidu) téměř dvojnásobnou naději na 5leté přežití. Primárně jsou k resekci indikováni pacienti ve stadiu I–IIIA. Stadium IIIB je indikováno k resekci až dle výsledků restagingu po neoadjuvantní terapii. U stadia IV se vzdálenými metastázami bez ohledu na velikost primárního tumoru a stav lymfatických uzlin je indikována pouze léčba paliativní.

STAGING SCLC

S ohledem na nápadně rychlý růst a časné metastazování je malobuněčný bronchogenní karcinom považován za samostatnou jednotku.

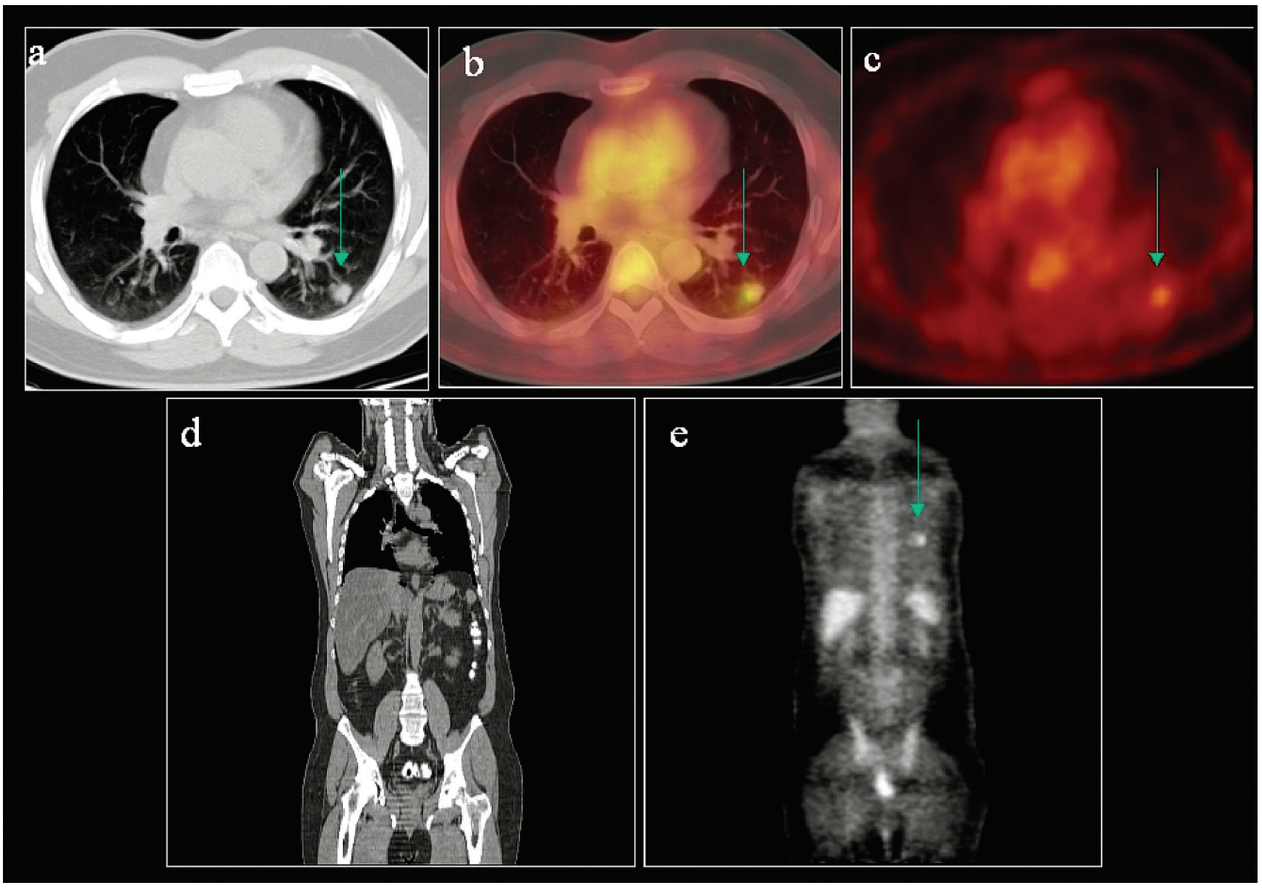
Úkolem iniciálního celotělového vyšetření je stanovit stadium nemoci a vyčlenit pacienty s lokálním nádorem, kteří jsou indikováni ke kurativní radioterapii po předchozí léčbě chemoterapií. FDG PET/CT se uplatní ve stagingu TNM jako metoda potvrzující místo a rozsah primárního nádoru (obr. 2).

Tab. 1. BCA – pravděpodobnost metastaticky postižených LU v mediastinu dle PET/CT obrazu (8)

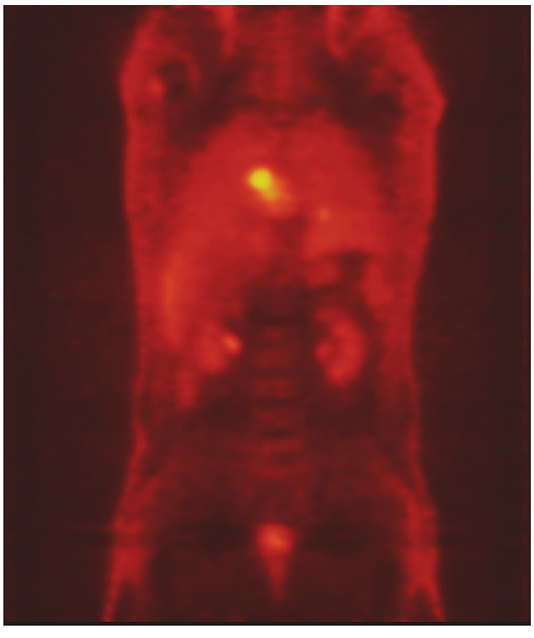
BCA – mediastinální staging – Dietlein et al. 2000

CT	PET	PET dle patologie	pravděpodobnost metastáz	doporučený postup
neg.	neg.	TN:51 FN:2	4 %	resekce
neg.	poz.	TP:10 FP:2	83 %	mediastinoskopie
poz.	neg.	TN:11 FN:1	8 %	resekce
poz.	poz.	TP:19 FP:4	83 %	mediastinoskopie

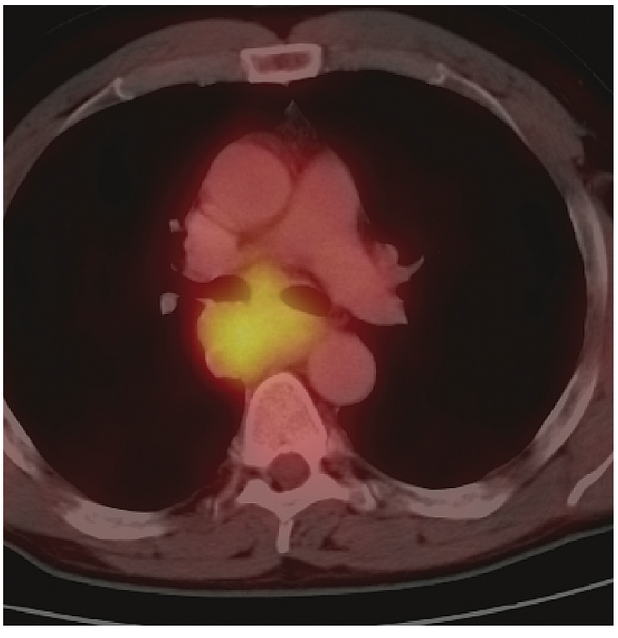
CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 134



Obr. 1. BCA T1N0M0
Primární ložisko drobného BCA dolního plicního laloku vlevo s typicky spikulárními okraji na transverzálním CT skenu (a) vykazující vysoký metabolismus glukózy (b, c). Další ložiska vzbuzující suspekci na nádorovou infiltraci lymfatických uzlin či vzdálené metastázy nebyla prokázána (d, e).



Obr. 2a. PET vyšetření – koronární obraz
Vysoká akumulace FDG v oblasti mediastina a drobné ložisko vysoké akumulace FDG lokalizované do levého plicního křídla představuje primární SCLC.



Obr. 2b. Hybridní PET/CT vyšetření u téhož pacienta – axiální obrazy
Objemná masa se zřetelně zvýšenou akumulací FDG odpovídá zvětšeným LU v mediastinu.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 135

KONTROLA TERAPEUTICKÉHO EFEKTU A RESTAGING

Pooperační jizevnaté změny a postiradiační fibróza změní anatomické vztahy a snižují přesnost anatomických zobrazovacích metod (typicky obtížný průkaz adenokarcinomu v jizvě). Metabolická aktivita tkání se dynamicky mění v závislosti na odstupu od operace či iradiace a je citlivým ukazatelem biologické aktivity onemocnění. Proto se metabolická vyšetření stávají v daném případě metodou volby a FDG PET zvyšuje senzitivitu i specificitu CT vyšetření. Včasné odhalení perzistujícího či recidivujícího nádoru umožní změnu terapie či aplikaci terapie nové.

Falešně pozitivní nálezy při FDG PET se objevují v ozařovaném terénu někdy již krátce po ukončení radioterapie. Tyto změny ovšem bývají difuzního charakteru a při znalosti ozařovaného pole a doplňující strukturální informace z CT obvykle nečiní velké diagnostické rozpaky. Při hojení operačních ran nebo při zánětlivých komplikacích (absces) bývá konzumpce glukózy ložiskově zvýšena. U pacientů po pleurodéze talkáží přetrvává pozitivita PET vyšetření několik let; v případě chronického zánětu může být pozitivita i trvalá. Naopak falešně negativní FDG PET nález vídáme u pacientů těsně po chemoterapii, kdy je celková metabolická aktivita nádoru pouze utlumena. Za spolehlivou hranici průkazu neviability se považuje 6 měsíců od chemoterapie. Po této lhůtě je nové hypermetabolické ložisko suspektní z recidivy neoplazie. Zbytnělé měkké tkáně nevykazující hypermetabolismus glukózy odpovídají fibróze (7, 9–11).

INDIKACE K FDG PET/CT

Na základě současných poznatků v diagnostice plicních tumorů je možno vyčlenit následující hlavní indikační skupiny:

1. diferenciální diagnostika solitárních plicních ložisek,
2. staging NSCLC,
3. restaging primárně neresekabilních NSCLC po neoadjuvantní terapii (stadium IIIB),
4. kontrola efektivity terapeutického účinku,
5. vyhledávání primárního nádoru u metastáz do jiných orgánů s vysokou prevalencí karcinomu plic (typicky solitární metastáza v mozku).

LITERATURA

1. Zdravotnická ročenka ČR 2006 Praha, ÚZIS, 2007.
2. **Klener, P.:** Klinická onkologie. Praha, Galén, 2002.
3. **Trawis, W. D., Colby, T. V., Corrin, B. et al.:** Histological typing of lung and pleural tumours. WHO international classification of lung tumours, 3rd edn. Berlin Heidelberg New York, Springer, 1999.
4. **Rigo, P., Hustings, R., Bury, T.:** PET imaging in lung cancer. In: Valk, P. E., Bailey, D. L., Townsend, D. W., Maisey, M. N.: Positron emission tomography: Basic science and Clinical practice. London, Springer Verlag, 2003.
5. **Bělohlávek, O., Fencl, P.:** Hybridní zobrazování výpočetní a pozitronovou emisní tomografií. Interní medicína pro praxi, 2004, 6, s. 61–63.
6. **Votrubová, J., Fencl, P.:** Hybridní zobrazování PET/CT. Čes. Radiol., 2004, 58, s. 333–337.
7. **Vansteenkiste, J. F., Stroobants, S. S.:** Lung cancer. In: Oehr, P., Biersack, H. J., Coleman, R. E.: PET and PET/CT in oncology. Berlin Heidelberg, Springer, 2004.
8. **Dietlein, M., Weber, K., Gandjour, A.:** Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. Eur. J. Nucl. Med., 2000, 27/11, s. 1598–1609.
9. **Zatloukal, P., Petruželka, L.:** Karcinom plic. Praha, Grada Publishing, 2001.
10. **Oehr, P., Biersack, H. J., Coleman, R. E.:** PET and PET/CT in oncology. Springer Verlag Berlin, 2004, 350 s.
11. **Hansen, H. H.:** Textbook of lung cancer. London, Martin Dunitz, 2000.

Nový krok ve výzkumu pigmentového transferu

Nedávno Weiner et al. vytvořil nahou myš, která má mutace v transkripčním faktoru *Foxn1* pod kontrolou keratinocytového promotoru *Krt5*. Tyto transgenní myši vykazovaly ektopickou pigmentaci ve strukturálně normálních chlupech, ale bez pigmentu v kortexu. Ektopický *Foxn1* je tedy schopný zajistit pigmentaci, ale je třeba, aby byla normální transskripce pigmentace v kortexových buňkách. *Foxn1* dodává instrukce keratinocytům pro příjem pigmentu. Aktuální transfer pigmentu je však stálým předmětem dermatologického bádání.

Literatura:

Weiner, G.et al.: Pigment transfer in keratocytes. Cell, 2007, 130, s. 779–781 a 932–942.

P. Barták

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 136

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Rubinstein-Taybi syndrom nebo-li syndrom širokých palců

[1]Hošek J., [2]Borková A.
[1]*Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno*
[2]*Pedagogická fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

SOUHRN

Rubinstein-Taybi syndrom (syndrom širokých palců) je vzácné kongenitální onemocnění s četností 1:125 000 živě narozených dětí. Je charakterizován mnohočetnými malformacemi zahrnujícími růstovou a psychomotorickou retardaci. V současné době je v literatuře popsáno přes 1000 případů. Práce se převážně zaměřuje na popis symptomů, které se vyskytují u zmíněného postižení a slouží jako hlavní diagnostické znaky. U tohoto syndromu byla také prokázána asociace s mutacemi v genech pro CBP a p300. Velká část je proto věnována etiologii, kde je kladen velký důraz na genetickou podstatu onemocnění. Možnosti diagnostiky jsou zmíněny na konci práce.
Klíčová slova: syndrom širokých palců, CBP, mentální retardace, kongenitální vady.

SUMMARY

Hošek J., Borková A.: The Rubinstein-Taybi Syndrome Or a Broad Thumb-Hallux Syndrome
The Rubinstein-Taybi syndrome (broad thumb-hallux syndrome) is a rare congenital disease with prevalence 1:125,000 of life-born children. It is characterised by multiplex malformations, which includes growth and psychomotor retardation. Up to this date, over 1,000 cases have been described in literature. This review is mainly focused on a description of symptoms, which occur in the syndrome mentioned above and serve as main diagnostic markers. Mutations in the CBP and the p300 genes have been associated with this disease as well. Therefore, substantial part is devoted to aetiology, where emphasis is put on a genetic origin of the Rubinstein-Taybi syndrome. Possibilities of this diagnose are mentioned at the end of the article.
Key worlds: broad thumb-hallux syndrome, CBP, mental retardation, congenital disorders. *Ho.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 136–140.

Rubinstein-Taybi syndrom (RSTS), nebo-li též syndrom širokých palců (broad thumb-hallux syndrome) (OMIM #180849) je vzácné kongenitální onemocnění charakterizované mnohočetnými malformacemi, zahrnujícími růstovou a psychomotorickou retardaci, opoždění kostního věku, mikrocefalii s déle otevřenou velkou fontanelou, nápadnou facies, charakteristické rozšíření palců či kryptorchismus u chlapců (1, 2). Podle WHO je toto onemocnění zařazeno do kategorie „Kongenitální malformační syndromy zahrnující převážně končetiny" – Q87.2 (WHO, ICD-10 Guide for mental retardation, 1996). RSTS byl poprvé popsán v roce 1963 Rubinsteinem a Taybim u pěti chlapců a dvou dívek (1). První případ byl však zdokumentovaný již v roce 1957, kdy ho popsal Michail et al. (3). V porovnání s jinými onemocněními s kognitivní dysfunkcí (např. Downovým syndromem) je RSTS poměrně vzácný, prevalence je odhadnuta 1 na 125 000 živě narozených, přičemž výskyt u institucionalizovaných pacientů s mentální retardací je 1 na 300 případů (2, 4). V současné době je v literatuře popsáno přes 1000 pacientů s RSTS.

FYZIOGNOMICKÉ ZNAKY

Hlavní znaky sloužící k diagnóze RSTS, se nacházejí na obličeji a končetinách (5).

Faciální znaky

Vzhled obličeje je pro toto onemocnění charakteristický. Mezi významné diagnostické rysy patří prominující čelo, kde se často vyskytuje naevus flammeus, vysoce klenuté obočí, dlouhé řasy, antimongoloidní směr očních štěrbin, zřejmý hypertelorismus, široký kořen nosu, nápadný zobákovitý nos s přepážkou výrazně zasahující pod chřípí, mírná mikrognacie, nepřirozeně umístěné uši s dysplastickým vinutím a v neposlední řadě grimasní nebo neobvyklý úsměv

Mgr. Jan Hošek
Ústav přírodních léčiv FaF VFU
Palackého 1–3, 612 42 Brno
e-mail: hhosek@gmail.com

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 137

s téměř zavřenýma očima (5, 6). Tyto znaky mají tendenci se v průběhu života měnit. U novorozenců jsou téměř nepozorovatelné, avšak už během mladšího školního věku se projevují charakteristické znaky (7). Jedná se především o typický směr očních štěrbin a tvaru nosu, který vytváří charakteristický vzhled obličeje.

Velmi užitečným diagnostickým znakem je „talon cusp" – v překladu orlí dráp, který se vyskytuje výhradně na řezácích. Tato deformace může mít podíl na obrušování zubů a odhalit tak dřeň. Nálezem tohoto znaku může být potvrzena diagnóza RSTS i u pacientů s částečnými znaky, jelikož se zřídka objevuje u jiných jedinců. V praxi se častěji užívá termín dens evaginatus, jenž vyjadřuje stejný znak, ale většinou se jedná o zuby třenové. Je poměrně často zastoupen v asijské populaci (5, 6).

Dalším významným znakem je vysoce klenuté palatum (gotické patro) (5, 6). V některých případech, jsou-li deformity patra závažné, je nutno provést ortodontickou úpravu patra a horní čelisti, aby se vytvořil dostatečný prostor pro správnou funkci jazyka (8).

Oční vady

Oční vady jsou mezi pacienty s RSTS poměrně často zastoupené. Ve světové literatuře bylo popsáno 117 pacientů z 207 (56,5 %), kteří měli zjištěnou oční abnormalitu (9). Van Gendren et al. (9) však zaznamenali daleko vyšší hodnoty; 78 % jejich pacientů trpělo abnormalitami retiny.

V literatuře jsou nejčastěji zmiňované koloboma (33,3 %), vrozený glaukom (26,5 %), abnormality rohovky (19,7 %), problémy se slznými kanálky (17,9 %) nebo katarakta (12,8 %). Při studii na menší skupině pacientů byl nalezen strabismus u 67 % jedinců. Z refrakčních vad se nejčastěji objevuje těžká myopie (větší než -6 dioptrií) (9,4 %) (9).

Ortopedické vady

Široké palce na rukou i nohou se vyskytují ve všech případech. Část pacientů může trpět částečnou polydaktylií, klinodaktylií či křivými články prstů (5, 6). Pokud by postižení prstů bylo bolestivé (např. při nošení obuvi) nebo mělo vliv na funkčnost, měl by být tento problém řešen operativně. Vzhledem k častému výskytu ortopedických potíží je kladen velký důraz na testy celkové hybnosti, správné chůze a držení těla v co nejranějším věku, aby náprava byla co nejefektivnější (6).

Dále se objevují kongenitální i získané skoliózy, kyfózy a lordózy (4). Na tyto problémy by se měli lékaři zaměřit při každoroční lékařské prohlídce u dětí starších 10 let (6).

Ostatní obtíže

Potíže s krmením v kojeneckém věku souvisí s následnou růstovou retardací a nízkým přírůstkem na váze. Tyto problémy bývají často vystřídány nadváhou na počátku puberty (5, 6).

U pacientů s RSTS existuje velká variabilita ve fenotypovém projevu nemoci na úrovni jedince (6). Kromě výše zmíněných symptomů se u nich v různé míře vyskytují vrozené srdeční vady, ledvinové problémy, respirační potíže či ztráta sluchu (5, 6).

Děti s RSTS mohou mít časté obstrukce horních cest dýchacích v průběhu spánku v důsledku hypotonie, abnormální anatomie nosohltanu a dýchacích cest (zúžené nosní průchody, retrognacie, mikrognacie, hypertrofie tonsil a adenoidní vegetace) a obezity (10 v 6, 11 v 6).

U pacientů s RSTS bývají obvyklé opakované infekce dýchacích cest (12). Villella et al. (13) popsali u jednoho čtyřletého chlapce s opakovanými infekty B- i T-lymfocytární imunodeficienci. Vzhledem k tomu, že je tato skutečnost často popisována v literatuře, autoři se domnívají, že imunodeficience může být jedním z hlavních znaků RSTS.

U jedinců s RSTS se často vyskytuje mutace v genu pro CBP (viz dále), který by mohl fungovat jako tumorsupresor, proto mají tito lidé zvýšené riziko výskytu nádorů. Incidence nádorů není přesně známa, ale odhaduje se na 5 % (14). Jedná se především o leukémie a nádory nervové soustavy. Nádory mají tendenci objevovat se před patnáctým rokem života, ačkoliv meningeom se vyskytuje také v dospělosti (15–17).

INTELIGENCE A CHOVÁNÍ

Významným znakem RSTS je mentální retardace. Až 74 % postižených jedinců má IQ pod 50 (12). Přestože se u nich projevuje kognitivní a psychomotorická opožděnost, jsou schopni navázat výborné sociální vztahy a jsou většinou přátelští a veselí (5). Avšak u 25 % případů se objevují poruchy chování. Nedokážou dlouho udržet pozornost, jsou tvrdohlaví a nedůslední a často se u nich objevují náhlé změny chování, které s věkem narůstají. V rané dospělosti se chování může změnit na nepředvídatelné a někdy až agresivní (5).

ETIOLOGIE

Jak bylo řečeno výše, RSTS je vzácné dědičné onemocnění. Příčina tohoto syndromu je však stále neznámá. Vše nasvědčuje tomu, že se jedná o autozomálně dominantní dědičnost (4). Ve většině případů (ne-li ve všech), kde nejde o potomka postiženého jedince, se jedná o výskyt *de novo* (5, 18). Empiricky zjištěné riziko narození druhého postiženého dítěte s RSTS pro zdravý pár je 0,1%. Někteří jedinci s RSTS jsou v dospělosti sexuálně aktivní (muži i ženy srovnatelně) a jsou-li fertilní, pak pravděpodobnost narození nemocného dítěte takto postiženému rodiči je 50% (4, 5). Pokud jsou u rodiče (rodičů) nalezeny cytogenetické nebo molekulární abnormality, je vhodné provést prenatální diagnostiku plodu.

V roce 1991 se podařilo vytipovat susceptibilní lokusy pro RSTS na chromozomech 2p a 16p, když byla nalezena balancovaná reciproká translokace t(2;16)(p13.3; p13.3) u pacientky s RSTS (19). Později bylo upřesněno, že se jedná o lokus 16p13.3, když se u jiné pacientky zjistila pericentrická inverze inv(16)(p13.3; q13) (20). V této oblasti se nachází gen pro CREB vázající protein (CBP), který byl chromozomovými přestavbami porušen. Přestože molekulárně-genetická etiologie není doposud zcela jasná, existuje domněnka, že RSTS je asociován s mutacemi, zlomy či mikrodelecemi v lokusu 16p13.3 (2).

Strukturním i funkčním homologem proteinu CBP je E1A-vázající protein (E1A-binding protein; p300) nacházející se v oblasti 22q13.2. Roelfsema et al. (21) v tomto genu popsali mutace, které byly prvními popsanými mutacemi v jiném genu, než v genu pro CBP, související s RSTS a kognitivními nemocemi vůbec.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 138

CBP byl poprvé popsán jako protein, který se váže na fosforylovanou formu transkripčního faktoru CREB a zvyšuje expresi genů obsahujících cAMP-responzivní element (CRE) (17). Později se ukázalo, že tento protein, podobně jako příbuzný protein p300, je schopen interagovat i s jinými proteiny, převážně transkripčními faktory. Kromě výše zmíněné koaktivační funkce, má CBP v buňce i další úlohy, jako například integrátor a transkripční adaptor. Hraje tak důležitou roli v integraci a modulaci několika buněčných drah (14, 17). Navíc obsahuje histonacetyltransferázovou (HAT) doménu a je schopen acetylovat histony, a tím ovlivňovat expresi některých genů (17). CBP se zúčastňuje významných buněčných pochodů, jako je růst, transformace či vývoj, a výrazně tím ovlivňuje výslednou funkci některých tkání, včetně nervové soustavy (2, 14).

Pokusy na myších ukázaly, že mutace v CBP má vliv na formování paměti (22). U myší byla homozygotně recesivní sestava alel (-/-) letální, ale při heterozygotní sestavě alel (+/-) vykazovaly typické znaky RSTS včetně poruch paměti. Z testů Oike et al. zjistili, že myši $CBP^{+/-}$ mají zachovanou normální funkci učení a krátkodobé paměti, ale mají výraznou poruchu dlouhodobé paměti. Tato dysfunkce formování dlouhodobé paměti by mohla stát na pozadí rozvoje mentální retardace u RSTS (2, 22). Mutace v genu CBP jsou dávány do souvislosti i s jinými dědičnými neurologickými nemocemi, např. Huntingtonova choroba, Alzheimerova choroba aj. (2).

Přesné stanovení sekvence DNA pro gen CBP odhalilo patogenní mutaci u 56 % pacientů s RSTS a u 25 % pacientů s atypickým nebo nekompletním RSTS (viz dále) (18). Později se podařilo prokázat inaktivující mutaci v genu pro p300 u 3,3 % pacientů (21). Každopádně, u 25–30 % pacientů s RSTS se neprokáže žádné poškození genu pro CBP nebo p300 (18). Vzhledem k tomu, že není z molekulárně-cytogenetického hlediska objasněna velká část případů, je zřejmé, že budou existovat další kandidátní geny mající vliv na vznik RSTS a že se jedná o geneticky heterogenní onemocnění (21, 23). Pátrání po těchto genech je však kvůli vzácnému výskytu RSTS velmi obtížné.

Přesto, že je ztráta funkce proteinu CBP běžným znakem u RSTS, pacienti vykazují širokou variabilitu závažnosti mentální retardace či jiných klinických znaků. Tyto rozdíly mohou být způsobeny heterogenitou mutací v genu CBP pozorovanou u RSTS pacientů nebo heterogenitou genetického pozadí (2). Funkční deficit proteinu CBP je prokázán u velké řady pacientů s RSTS, ale přesný mechanismus, jak tato nedostatečnost vede k fenotypovým projevům, není znám (18).

V současné době existují dva modely, jak mohou mutace v genu CBP vést k projevům RSTS:

1. haploinsuficience – při haploinsuficienci je jedna funkční kopie CBP nedostačující pro pokrytí všech nároků buňky na normální vývoj a funkci (17, 22);

2. dominantně negativní efekt – abnormální protein mutantní alely inhibuje standardní funkční protein zdravé alely (2).

Existuje předpoklad, že některé kognitivní a fyziologické deficity pozorované u RSTS nejsou způsobeny prostou redukcí funkce CBP během vývoje, ale také celoživotní potřebou koaktivační a HAT funkce proteinu CBP (24).

NEKOMPLETNÍ RUBINSTEIN-TAYBI SYNDROM

Při velmi široké variabilitě fenotypových projevů RSTS existují dva krajní extrémy v projevu této nemoci. Jedním z nich je tak zvaný nekompletní RSTS (incomplete RSTS).

V roce 1987 popsal Cotsirilos et al. (25) u dvou sourozenců a jejich matky syndrom podobný RSTS. Všichni tři měli široké poslední články prstů, antimongoloidní sklon očních štěrbin a charakteristický obličej s výrazným nosem. Ale byla u nich zaznamenána normální inteligence. Jako další případy zaznamenali Bonioli a Bellini čtyři příbuzné pacienta s plně rozvinutým RSTS, kteří měli široké palce (26). Na podkladě svých pozorování navrhli, že by se mohlo jednat o dědičnost dominantního charakteru s inkompletní penetrancí. Tyto případy byly zapsány v OMIM jako „Rubinstein-like syndrom“ (OMIM 180850). Avšak na konci roku 2003 byl tento syndrom přeřazen do klasického RSTS.

Další případ dívky s nekompletním RSTS byl popsán v roce 2002 (27). Její obličej je kulatý s nepatrnou dysmorfologií, lehkým poklesem víček, zobákovitým nosem a dozadu stočenýma ušima. Nohy i ruce nesou na prstech typické znaky RSTS. Její inteligence se pohybovala na spodní hranici normálu, bez známek mentální retardace. Genetickou analýzou se u ní prokázala nesynonymní mutace v genu CBP, která pravděpodobně způsobila ztrátu funkce HAT domény. Byl to první popsaný případ nekompletního RSTS s prokázaným vlivem mutace v CBP. Autoři se domnívají, že případy dříve popsané jako Rubinstein-like syndrom (25, 26), jsou ve skutečnosti nekompletní RSTS.

ZÁVAŽNÁ FORMA RUBINSTEIN-TAYBI SYNDROMU

Druhým fenotypovým extrémem RSTS je tak zvaná závažná forma RSTS („severe RSTS“).

První případy popsal Bartsch et al. (28). Jednalo se o dva pacienty, u kterých byly nalezeny rozsáhlé delece v oblasti chromozomu 16p13.3. Oba zemřeli v kojeneckém věku (35 dní, respektive 7 měsíců), což je u RSTS velmi neobvyklé. Jeden z nich měl polysplenii, hypoplastické levé srdce a nevyvinutou jednu ledvinu. Druhý pacient trpěl závažným opožděním vývoje a neonatální epilepsií, zemřel na multiorgánové selhání. Polysplenie nebyla před tím nikdy u RSTS popsána. Narušení více orgánových systémů je způsobeno defektem v genu CBP, který slouží jako koaktivátor během embryogeneze, a proto jeho dysfunkce může vést k závažným poruchám organogeneze.

V další práci Bartsch et al. (29) navrhli vyčlenit závažnou formu RSTS jako nový syndrom – „16p13.3 deletion syndrome“ (16p13.3 deleční syndrom, OMIM#610543). K tomuto rozhodnutí je vedla skutečnost, že takto postižení jedinci velmi často umírají v kojeneckém věku a trpí závažnými poruchami funkcí orgánů. Pomocí techniky FISH identifikovali rozsáhlé chromozómové delece (400 kbp – 3 Mbp) v oblasti 16p13.3. Delece vždy zahrnovala distálně umístěné sousední geny od genu CBP, a to hlavně TRAP1 a DNASE1.

Průměrný věk, kdy je možné rozpoznat typické znaky RSTS, je u pacientů se závažnou formou RSTS v průměru 0,96 let oproti 11,12 letům u klasického RSTS (28).

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 139

DIAGNOSTIKA

Diagnostický přístup je podobný jako u jiných jedinců. Měl by obsahovat: důkladnou anamnézu postiženého dítěte, rodinou anamnézu a lékařskou prohlídku (5).

Diagnóza tohoto onemocnění je stále nezbytně závislá na klinické diagnostice a spočívá v rozpoznání charakteristických znaků (viz výše). Pokud se vyskytnou některé znaky, je velmi užitečné genetické testování genů CBP a p300. Nicméně jen 55 % pacientů s RSTS má pozitivní cytologický nebo molekulární nález, negativní výsledek nevylučuje diagnózu (5). Zbylých 45 % je diagnostikováno pouze na základě klinického pozorování.

V poslední době se stále více uplatňují v diagnostice cytogenetické a molekulární testy. Při fluorescenční *in situ* hybridizaci (FISH) se používají DNA sondy označené fluorescenční barvičkou, které se vážou v oblasti genu CBP a přilehlých oblastí. Tato technika umožňuje odhalit chromozomové aberace, hlavně mikrodelece. Delecí v oblasti 16p13.3, kterou je možné diagnostikovat pomocí FISH, je postiženo podle různých studií 4–25 % pacientů s RSTS (18, 28). Vzhledem k výskytu i dalších typů mutací (např. bodové mutace), které není možné touto technikou detekovat, se používají kombinace více vyšetřovacích metod (21, 23). Největšího záchytu mutací v genu pro CBP (61,3 %) dosáhli Bentivegna et al. (23), když použili multimetodický přístup sestávající z mikrosatelitové segregační analýzy, FISH, RT-PCR a přímého sekvencování.

Bez ohledu na věk, kdy je stanovená diagnóza, by dítě s podezřením na RSTS mělo být vyšetřeno pediatrickým genetikem, kardiologem a oftalmologem. Dále by mu měl být proveden ultrazvuk ledvin a posouzení sluchu (6).

MOŽNOSTI LÉČBY

Jako u většiny geneticky podmíněných nemocí, ani zde neexistuje kauzální léčba. Vždy se jedná pouze o léčbu či tlumení symptomů RSTS. Některé vady je možné odstranit chirurgicky a některé symptomy modulovat léčivy.

U některých pacientů (s větší delecí v oblasti chromozomu 16p13.3) je možné stabilizovat chování na přijatelné úrovni podáním Dekapotu (divalproex sodium), který v mozku vyvolává podobné účinky jako γ-aminomáselná kyselina (GABA) (30). Tuto skutečnost si autoři vysvětlují tím, že v deletované oblasti mohou ležet geny, které kódují GABA enzymy, receptory nebo neurotransmitery.

Při testech na geneticky modifikovaných myších $CBP^{+/-}$ se dokázalo, že pokud se zvýší množství signálu (cAMP) vstupujícího do signalizace přes CBP, je možné zlepšit dlouhodobou paměť (2, 31). Těchto výsledků se dosáhlo podáním inhibitoru (rolipram nebo HT0712) fosfodiesterázy 4. Podobného výsledku se dosáhlo podáním inhibitoru histondeacetylázy pokusným myším (24). Mutantní myši po aplikaci těchto preparátů dosahovaly srovnatelných výsledků testu paměti s normálními myšmi. Testované látky předchází deficitům v dlouhodobé paměti a mohly by sloužit jako základ novým lékům kognitivní dysfunkce pacientů s RSTS (2, 31).

ZÁVĚR

Tato práce se zaměřila převážně na symptomatologický popis RSTS a jeho etiologii. Toto postižení je typické svými somatickými a psychickými projevy. Avšak pokud srovnáme tyto symptomy s intaktní populací, pak je nutno říci, že kterýkoliv z nich se může vyskytovat i u jiných osob, nepostižených Rubinstein-Taybi syndromem. Bohužel neexistuje jediný znak, který by s jistotou určil toto postižení.

Zkratky

cAMP	– cyklický adenosinmonofosfát
CBP	– CREB binding protein (CREB vázající protein)
CREB	– cAMP-response element binding protein (cAMP-responzivní element vázající protein)
FISH	– fluorescenční *in situ* hybridizace
GABA	– γ-aminobutyric acid (γ-aminomáselná kyselina)
HAT	– histonacetyltransferáza
kbp	– kilo base-pare (tisíc párů bazí; udává délku DNA)
Mbp	– mega base-pare
OMIM	– Online Mendelian Inheritence in Man (Lidská mendelistická dědičnost)
RSTS	– Rubinstein-Taybi syndrom
RT–PCR	– reverse transcription polymerase chain reaction (reverzně transkripční polymerázová řetězová reakce)
WHO	– World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

LITERATURA

1. **Rubinstein, J. H., Taybi, H.:** Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome. Am. J. Dis. Child., 1963, 105, s. 588–608.
2. **Hallam, T. M., Bourtchouladze, R.:** Rubinstein-Taybi syndrome: molecular findings and therapeutic approaches to improve cognitive dysfunction. Cell. Mol. Life Sci., 2006, 63, s. 1725–1735.
3. **Michail, J., Matsouras, J., Theodorou, S.:** Pouce bot argue en forte abduction–extension et autres sympyomes concomitants. Rev. Chir. Orthop., 1957, 43, s. 142–146.
4. **Hennekam, R. C. M., Stevens, C. A., Van de Kamp, J. J.:** Etiology and recurrence risk in Rubinstein-Taybi syndrome. Am. J. Med. Genet. Suppl., 1990, 6, s. 56–64.
5. **Hennekam, R. C. M.:** Rubinstein–Taybi syndrome. Europ. J. Hum. Genet., 2006, 14, s. 981–985.
6. **Wiley, S., Swayne, S., Rubinstein, J. H. et al.:** Rubinstein-Taybi Syndrome Medical Guidelines. Am. J. Med. Genet., 2003, 119A, s. 101–110.
7. **Allanson, J. E., Hennekam, R. C. M.:** Rubinstein-Taybi Syndrome: Objective Evaluation of Craniofacial Structure. Am. J. Med. Genet., 1997, 71, s. 414–419.
8. **Stuchlík, J.:** Myofunkční terapie (online). Dostupné na World Wide Web: http://www.dentalcare.cz/odbclan.asp?ctid=0&arid=540 (cit. 18. 6. 2007).
9. **van Gendren, M. M., Kinds, G. F., Riemslag, F. C. C., Hennekam, R. C. M.:** Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: literature investigation of 24 patients and review of the literature. Br. J. Ophthalmol., 2000, 84, s. 1177–1184.
10. **Zucconi, M., Ferini-Strambi, L., Erminio, C. et al.:** Obstructive sleep apnea in the Rubinstein-Taybi syndrome. Respiration., 1993, 60, s. 127–132.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 140

11. **Allanson, J.:** Rubinstein-Taybi syndrome: The changing face. Am. J. Med. Genet. Suppl., 1990, 6, s. 38–41.
12. **Hennekam, R. C. M., Tilanus, M., Hamel, B. C. J. et al.:** Deletion at Chromosome 16p13.3 as a Cause of Rubinstein-Taybi Syndrome: Clinical Aspects. Am. J. Hum. Genet., 1993, 52, s. 255–262.
13. **Villella, A., Bialostocky, D., Lori, E. et al.:** Rubinstein-Taybi syndrome with humoral and cellular defects: a case report. Arch. Dis. Child., 2000, 83, s. 360–361.
14. **Goodman, R. H., Smolik, S.:** CBP/p300 in cell growth, transformation, and development. Genes. Dev., 2000, 14, s. 1553–1577.
15. **Narod, S. A., Hawkins, M. M., Robertson, C. M., Stiller, C. A.:** Congenital Anomalies and Childhood Cancer in Great Britain. Am. J. Hum. Genet., 1997, 60, s. 474–485.
16. **Miller, R. W., Rubinstein, J. H.**: Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. Am. J. Med. Genet., 1998, 77, s. 81–82.
17. **Šmardová, J., Šmarda, J.**: Klinické důsledky mutací genu CBP. Čas. Lék. čes., 1999, 138, s. 739–743.
18. **Bartsch, O., Schmidt, S., Richter, M. et al.:** DNA sequencing of CREBBP demonstrates mutations in 56% of patients with Rubinstein-Taybi syndrome (RSTS) and in another patient with incomplete RSTS. Hum. Genet., 2005, 117, s. 485–493.
19. **Imaizumi, K., Kuroki, Y.:** Rubinstein-Taybi syndrome with de novo reciprocal translocation t(2;16) (p13.3; p13.3). Am. J. Med. Genet., 1991, 38, s. 636–639.
20. **Lacombe, D., Saura, R., Taine, L., Battin, J.:** Confirmation of assignment of a locus for Rubinstein–Taybi syndrome gene to 16p13.3. Am. J. Med. Genet., 1992, 44, s. 126–128.
21. **Roelfsema, J. H., White, S. J., Ariyurek, Y. et al.:** Genetic heterogeneity in Rubinstein –Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease. Am. J. Hum. Genet., 2005, 76, s. 572–580.
22. **Oike, Y., Hata, A., Mamiya, T. et al.:** Truncated CBP protein leads to classical Rubinstein-Taybi syndrome phenotypes in mice: implications for a dominant-negative mechanism. Hum. Mol. Genet., 1999, 8, s. 387–396.
23. **Bentivegna, A., Milani, D., Gervasini, C. et al.:** Rubinstein-Taybi Syndrome: spectrum of CREBBP mutations in Italian patients. BMC Med. Genet., 2006, 7, s. 77.
24. **Alarcon, J. M., Malleret, G., Touzani, S. et al.:** Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP+/- mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. Neuron., 2004, 42, s. 947–959.
25. **Cotsirilos, P., Taylor, J. C., Matalon, R.:** Dominant inheritance of a syndrome similar to Rubinstein–Taybi. Am. J. Med. Genet., 1987, 26, s. 85–93.
26. **Bonioli, E., Bellini, C.:** Inheritance of Rubinstein-Taybi syndrome. (Letter) Am. J. Med. Genet., 1989, 32, s. 559.
27. **Bartsch, O., Locher, K., Meinecke, P. et al.:** Molecular studies in 10 cases of Rubinstein-Taybi syndrome, including a mild variant showing a missense mutation in codon 1175 of CREBBP. J. Med. Genet., 2002, 39, s. 496–501.
28. **Bartsch, O., Wagner, A., Hinkel, G. K. et al.:** FISH studies in 45 patients with Rubinstein–Taybi syndrome: deletions associated with polysplenia, hypoplastic left heart and death in infancy. Europ. J. Hum. Genet., 1999, 7, s. 748–756.
29. **Bartsch, O., Rasi, S., Delicado, A. et al.:** Evidence for a new contiguous gene syndrome, the chromosome 16p13.3 deletion syndrome alias severe Rubinstein-Taybi syndrome. Hum. Genet., 2006, 120, s. 179–186.
30. **Hellings, J. A., Hossain, S., Martin, J. K., Baratang, R. R.:** Psychopathology, GABA, and the Rubinstein-Taybi Syndrome: A Review and Case Study. Am. J. Med. Genet., 2002, 114, s. 190–195.
31. **Bourtchouladze, R., Lidge, R., Catapano, R. et al.:** A mouse model of Rubinstein-Taybi syndrome: Defective long-term memory is ameliorated by inhibitors of phosphodiesterase 4. PNAS, 2003, 100, s. 10518–10522.

Nový pohled na lupy a seboroickou deramtitidu

Kvasinka *Malassezia* je jedním z možných důvodů vzplanutí atopické dermatitidy – hlavně při nedostatečné zánětlivé odpovědi u dospělých osob. Dosud nebylo provedeno srovnání rozdílů dětského a dospělého postižení. U 58 atopiků byly vyšetřeny šupiny ze kštice a krku a extrahováno fungální DNA. Další specifikace provedena pomocí PCR. Byly stanoveny protilátky proti *Malassezii*, u dětí dominovala *M. restricta,* u dospělých *M. globosa*. Dospělí měli také zvýšenou senzibilizaci anti-malassezia – specifické odpovědi IgE v séru. Je zřejmé, že *Malassezie* postihuje věkově rozdílné skupiny.

Literatura:

Takahata, Y., et al.: Cutaneous Malassezia flora in atopic dermatitis differs between adults and children. Br. J. Dermatol., 2007, 157, s. 1178–1182.

P. Barták

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 141

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Problematika náhradního rozhodování o dalším léčebném postupu inkompetentního pacienta I. část – absence závazného pokynu pro další léčebný postup

Kawalec J.
Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK, Praha

SOUHRN

Medicína pokročila natolik, že lékaři se často mohou dostat do situace, kdy inkompetentní pacient není schopen sám rozhodnout o dalším postupu léčby, ale zároveň je nutno postupovat v souladu se základními principy lékařské etiky a učinit zástupné rozhodnutí o dalším léčebném postupu dotčeného pacienta. V té chvíli ihned vyvstanou dvě otázky. První z nich je „Kdo má zástupné rozhodnutí učinit?" a druhá „Jakým způsobem má být uvedené rozhodnutí učiněno?". Odpověď na tyto otázky není snadná, a proto pokusím o její alespoň částečné objasnění.
Klíčová slova: inkompetentní pacient, další léčebný postup, možnosti náhradního rozhodnutí.

SUMMARY

Kawalec J.: Problems of surrogate decision – making
1st part – Absence of Mandatory Directive for Treatment
Recently, due to the progress of modern medicine, physicians get into situation when the patient is unable to decide about his treatment, but the decision has to be done and moreover with all respect to fundamental principles of medical ethics. There are two principal questions: „How to make the decision?" and „Who should make the decision". The answer is more complicated and in this article I am trying to show some possible approaches.
Key words: incompetent patient, advance directive, decision about treatment. *Ka.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 141–143.

PROBLEMATIKA „ZÁSTUPNÉHO (NÁHRADNÍHO) ROZHODOVÁNÍ O DALŠÍM LÉČEBNÉM POSTUPU V PŘÍPADĚ PACIENTOVY INKOMPETENCE"[1] A „ZÁVAZNÝ POKYN PRO DALŠÍ LÉČEBNÝ POSTUP"[2]

Na úvod je potřeba rozlišit dva základní případy, které mohou nastat. První z nich je případ, kdy momentálně inkompetentní[3] pacient nezanechal žádný „závazný pokyn pro další léčebný postup". Druhý případ je vice versa, kdy je k dispozici některá z forem „závazného pokynu pro další léčebný postup". Zde je nutno poznamenat, že problematika „závazného pokynu pro další léčebný postup" není právním řádem České republiky jakkoliv upravena (ač by to bylo zapotřebí), a respektováním přání pacienta (kterou výše uvedenou formou projevil) se může osoba vystavit nebezpečí sankce ve smyslu platného právního řádu (hlavně v trestněprávní rovině).

Problematika „zástupného (náhradního) rozhodování o dalším léčebném postupu v případě pacientovy inkompetence" a absence „závazného pokynu pro další léčebný postup"

V případech, kdy inkompetentní pacient nezanechal žádný pokyn, jakým způsobem postupovat v léčbě, je nezbytně nut-

[1]Termín" zástupné rozhodování o dalším léčebném postupu v případě pacientovy inkompetence" se mi jeví jako jazykově nejvhodnější překlad ve svět užívaného termínu „surrogate decision – making".
[2]Termín „závazný pokyn pro další léčebný postup" jsem zvolil jako český ekvivalent ve světě používaného termínu „Advance Directive".
[3]Inkompetentní pacient je takový pacient, který vzhledem ke svému stavu není schopen relevantně projevit svou vůli z důvodu svého fyzického bezvědomí, kóma nebo mentálního stavu (duševní nemoci jako např. Alzheimerova choroba, demence atd.).

Mgr. Jiří Kawalec
Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2
fax: +420 225 393 610, e-mail: kawalec@seznam.cz; jiri.kawalec@uniqa.cz

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 142

né najít osobu či instituci[4], která výše uvedené rozhodnutí učiní namísto něj, popřípadě soubor takovýchto subjektů, které po vzájemných konzultacích dojdou ke konsenzuálnímu řešení ohledně dalšího postupu. Rovněž je nutno najít či stanovit principy (1), které musí určený zástupce při rozhodování respektovat.

Pro výběr osoby či instituce, která je povolána k učinění zástupného rozhodnutí namísto pacienta, je vhodné použít následující podmínky a kritéria, které by vybraný subjekt měl splňovat:

1. Musí jít o subjekt, který má kompetenci k provedení svěřeného úkolu.

2. Musí mít dostatečné množství relevantních informací o případu.

3. Měl by to být subjekt, jehož rozhodování nebude ovlivněno emocemi natolik, aby jeho rozhodnutí bylo iracionální v důsledku výše uvedené emoční nestability.

4. Rovněž je nezbytné, aby subjekt, kterému bude svěřena rozhodovací pravomoc, neměl protichůdné zájmy než pacient, o jehož osudu se rozhoduje.

5. Rozhodující subjekt nesmí jednat pod nátlakem jiného subjektu (tíseň) a musí vždy rozhodovat tak, aby respektoval nejlepší možný zájem pacienta.

Na základě výše uvedených kritérií a na základě soudní praxe[5] se obecně uvažuje o 4 skupinách subjektů, které mohou činit zástupné (náhradní) rozhodnutí o dalším léčebném postupu ve výše uvedeném případě. Těmito subjekty jsou[6]:

rodina[7],
lékaři (medicínští odborníci),
specializované komise,
soud.

Každá z výše jmenovaných skupin má samozřejmě své výhody i nevýhody.

Primární role rodiny jakožto delegovaných zástupců plyne z faktu, že rodinní příslušníci se pravděpodobně nejlépe (s ohledem na skutečnost dlouhodobého spolužití a působení) dokážou vcítit do pacientovy osoby, jeho přání, tužeb a potřeb. Na základě těchto skutečností je pravděpodobně, že rozhodnutí jimi učiněné bude nejlépe respektovat a reflektovat nejlepší zájmy pacienta a jeho autonomii. Na druhou stranu právě tato emocionální blízkost může v určitých případech diskvalifikovat rodinu jako vhodný subjekt.

Role lékařů (zdravotnických odborníku) spočívá převážně v jejich spolupůsobení při rozhodování rodiny (popřípadě komise nebo soudu). Jejich rozhodnutí vycházejí z jejich odborné erudice a jejich pomoc spočívá v posouzení zásadních medicínských otázek, které mohou zásadní měrou ovlivnit konečné rozhodnutí (a laik je není schopen posoudit) ohledně dalšího léčebného postupu. Mezi nejzásadnější výše zmíněné otázky patří například: pravděpodobnost přežití, kvalita dalšího života pacienta, bolestivost (utrpení), jež léčba přinese a podobně. Oproti rodině v rámci rozhodování je lékař limitován[8] povětšinou absencí emoční blízkosti, která je nezanedbatelným interpretačním faktorem přání pacienta, ale vice versa jeho rozhodnutí jsou učiněna na základě profesní odbornosti a nejsou negativně ovlivněna výše uvedenými emocemi.

Role specializovaných komisí a soudu jakožto delegovaných rozhodujících subjektů vychází převážně z historických tradic (hlavně pokud se jedná o soud) a z přesvědčení o jejich nestrannosti, čili potažmo z předpokládané skutečnosti, že jejich rozhodnutí by mělo respektovat zájmy pacienta a mělo by být nejlepším možným rozhodnutím, které je oproštěno od negativních vlivů. Zde je namístě poznamenat, že pokud je požadováno rozhodnutí nezávislou institucí povětšinou příslušná právní úprava požaduje rozhodnutí soudu. Těžiště působení komisí je převážně v klinickém výzkumu. Výhody a nevýhody rozhodování soudu a komisí jako delegovaných zástupců jsou obdobné jako u lékařů.

Z důvodu eliminace nevýhod u jednotlivých skupin a maximalizace výhod se jako nejvhodnější jeví kombinace rozhodování zástupců výše uvedených skupin, kdy konečné rozhodnutí je průsečíkem a shodou mezi zástupci jednotlivých skupin. V případě nemožnosti dosažní shody mezi jednotlivými skupinami záleží na aktuální právní úpravě dané země (ač nemožnost dosažení shody je značně nežádoucí a nemělo by k takovým stavům docházet).

Základní pravidla zástupného (náhradního) rozhodování o dalším léčebném postupu v případě pacientovy inkompetence

V situaci, kdy byl ustanoven zástupce, kterému byla svěřena kompetence k uskutečnění rozhodnutí o dalším léčebném postupu v případě pacientovy inkompetence, je potřeba uskutečnit zmíněné rozhodnutí v souladu s určitými principy a pravidly, které nám zaručí, že takto učiněné rozhodnutí by mělo být nejlepším možným rozhodnutím a zároveň byly plně respektovány základní principy lékařské etiky[9]. Postupem času lékařská etika vytvořila tři rozhodovací standardy – pravidla (2):

1. náhradní rozhodovací standard[10],
2. výhradní autonomní standard[11],
3. standard nejlepšího zájmu (největšího prospěchu)[12].

Náhradní rozhodovací standard je založen na předpokladu, že právo na rozhodnutí o léčbě náleží nekompetentní

[4]Někdy se tato forma osobní delegace zahrnuje pod tzv. proxy directive.

[5]Zde je myšleno hlavně praxe (precedenty) amerických soudů, např. Quinlan decision, New York, 1976, (70 NJ 10, 355 A 2d 647; Conroy (N.J. 1985) 98 NJ 321, 486 A2d 1209 nebo Brophy , 398 Mass 417, 497 N.E. 2d 626 (1986).

[6]Jako praktický příklad může sloužit právní např. úprava ve státu Maryland (USA), kde hierarchie delegovaných zástupců vypadá následovně: 1. soudně delegovaný zástupce, 2. manžel/ka, druh, družka; 3. plnoletý potomek; 4. rodiče; 5. plnoletý sourozenec; 6 blízký přítel nebo ostatní příbuzní. Jak je z výše uvedeného zřejmé, nemusí být zastoupeny všechny kategorie, které jsou teoreticky uvažovány.

[7]Naneštěstí termín rodina není dostatečně precizní a jednoznačný a jeho obsah se může lišit stát od státu. Většinou ale zahrnuje pouze ascendenty a descendenty v řadě přímé, sourozence a družku nebo druha.

[8]Alespoň většinou tomu tak bývá, ale samozřejmě lze nalézt výjimky, jako jsou např. takzvaní rodinní doktoři, kteří své pacienty znají nejen z odborného hlediska, ale často i z hlediska jejich „rodinných či osobnostních“ hledisek.

[9]Viz poznámka pod bodem 4.

[10]„Náhradní rozhodovací standard (pravidlo)“ jako překlad ve světě běžného „The Substitute Judgment Standard“.

[11]„Výhradní autonomní standard“ jako překlad ve světě běžného „The Pure Autonomy Standard“.

[12]„Standard nejlepšího zájmu (největšího prospěchu)“ jako překlad ve světě běžného „The Best Autonomy Standard“.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 143

osobě na základě jeho základního lidského práva na osobní autonomii (3) a jeho momentální inkompetentní stav mu pouze dočasně brání v jeho výkonu a bylo by v rozporu s povahou výše uvedeného práva, aby byl tohoto práva zbaven pouze v důsledku své momentální inkompetence[13]. Náhradní rozhodovací pravidlo požaduje po osobě či instituci, která je pověřena učinit rozhodnutí, aby se pokusila vžít[14] do role inkompetentního pacienta a učinila takové rozhodnutí, které by pravděpodobně učinil inkompetentní pacient, kdyby byl způsobilý. Nebezpečí, které se zde ukrývá, spočívá ve faktu, že volba mnoha lidí se může značně odlišovat a většina delegovaných zástupců se nedokáže oprostit od subjektivního pohledu na rozhodovanou otázku, čili nevolí tak, jak by volil pacient sám, ale podle toho, jaké řešení se jim osobně jeví pro pacienta jako nejvhodnější. Obzvláště markantní může být tento problém v případě, kdy je možné, že pacient, pokud by byl kompetentní, by volil řešení, kterým by si mohl ublížit (způsobit smrt), neboť další život se mu jeví jako zcela nevyhovující[15], ale osoba, na níž byla delegována rozhodovací pravomoc, neučiní rozhodnutí o ukončení léčby (nebo jiné v „neprospěch“ další léčby pacienta), neboť jeho osobnímu přesvědčení se tato volba nejeví jako nejvhodnější (nebo se mu příčí). V takovém případě se sice většině racionálně uvažujících lidí může volba zástupce jevit jako zcela správná, ale opak je pravdou, neboť touto volbou delegovaný zástupce nedodržel princip náhradního rozhodovacího standardu a hlavně popřel základní právo pacienta na autonomii[16]. Náhradní rozhodovací standard nám pomáhá porozumět, jak bychom měli rozhodnout o další léčbě pacienta, který byl v minulosti kompetentní a projevil dostatečně jasně a srozumitelně své názory a postoje na předmětnou problematiku. Výše uvedené volba, respektující náhradní rozhodovací standard, však může zcela plynule přejít do volby, která respektuje (splňuje) podmínky výhradního autonomního standardu, neboť hranice mezi těmito standardy není ostrá, ale naopak jeden standard plynule přechází v druhý.

Druhým standardem pro zástupné rozhodování, který je rovněž založen na základním pacientově právu na autonomii, byť v zcela rigidní podobě, je výhradní autonomní standard. Týká se formálně autonomního pacienta, který projevil své preference v oblasti autonomní volby[17]. Jak plyne z předchozího, jsou podmínky obou standardu téměř shodné. Zásadním rozdílem je fakt, že v případě výhradního osobního standard je dosaženo rozhodnutí pouze a jedině na základě předchozích projevených preferencí momentálně inkompetentního pacienta[18]. Rovněž v rámci výhradního autonomního standardu se nacházejí určitá nebezpečí. Největším z nich je možnost selektivního výběru předchozích projevů pacienta, které nemusí tvořit reprezentativní vzorek, a tímto způsobem mohou zásadně ovlivnit učiněné rozhodnutí. Nejčastěji k takovému excesu může dojít, pokud určitá předchozí jednání vycházela z hodnot, které sdílí i osoba, která činí zástupné rozhodnutí (a jiné naopak byla s těmito hodnotami v rozporu).

Oba výše uvedené standardy předpokládají pro svou interpretaci pacienta, který byl v minulosti kompetentní a projevil určitým způsobem svou vůli k předmětným otázkám. Pokud tomu tak ovšem není a pacient nikdy nebyl kompetentní, jsou oba výše zmíněné standardy nepoužitelné a je potřeba najít jiné řešení. Jako vhodným se ukázalo vytvoření třetího interpretačního standardu, kterým je standard největšího prospěchu.

Standard nejlepšího zájmu (největšího prospěchu) pro pacienta zavazuje delegovaného zástupce k takovému rozhodnutí, které maximalizuje prospěch pacienta. Delegovaný zástupce by měl v rámci užitku zvážit nebezpečí a rizika[19], která s sebou nese další pokračování v léčbě, a poměřit je s benefity, které tím budou pro pacienta dosaženy.

Problematika konfliktu při existenci dříve projevených preferencí, jež jsou v rozporu, by měla být řešena na základě temporality[20], a pokud lze tak konsenzem.

Na závěr části řešící problematiku zástupného (náhradního) rozhodování o dalším léčebném postupu v případě pacientovy inkompetence v případě absence „závazného pokynu pro další léčebný postup“ je nutno poznamenat, že dodržení výše uvedených pravidel a principu by mělo zaručit takové rozhodnutí, které splňuje náležitosti a požadavky lékařské etiky, respektuje právo pacienta na autonomii a je učiněno ve prospěch pacienta zástupcem, který splňuje podmínky, které zaručuji prima facie pacientovo dobro.

LITERATURA

1. **Beauchamp, T. L., Childress, J. F.:** Principles of biomedical ethics; fifht edition; Oxford University press 2001, s. 98–104; Thomas A. Mappes: Some Reflections on Advance Directives, APA Newsletters, 1998, 98.
2. **Beauchamp, T. L., Childress, J. F.:** Principles of biomedical ethics; fifht edition; Oxford University press 2001, s. 98–103, 154–157.
3. **Ikonomidis, S.:** Autonomy, liberalism and advance care planning; Joint Centre for Bioethics; Univerzity of Toronto, 1997; Beauchamp, T. L., Childress, J. F.: Principles of biomedical ethics; fifht edition; Oxford University press 2001, s. 99–101.

Rád bych poděkoval za vedení a inspirativní připomínky k tématu školiteli MUDr. Mgr. Janu Paynemu, Ph.D.

[13]Analogické vlastnosti mají například základní lidská práva vyjádřena např. dle Listiny základních lidských práva a svobod (nezadatelnost, nezcizitelnost).
[14]Chápáno hlavně v úrovni jednání a myšlení.
[15]Např. z důvodu, že není schopen či ochoten snášet postižení, které by ho nadále provázelo, nebo další léčba představuje zbytečné utrpení a podobně.
[16]Více v soudním sporu Superintendent of Belchchertown State Schoul vs Saikewicz, 370 N.E. 2d 417, (1977).
[17]Zásadní otázky ohledně výhradního autonomního standardu byly řešeny v případě Conroy, 486 A.2d 1209, N.J. (1985).
[18]Respektování výhradního autonomní standard je dnes v lékařské etice považováno za zásadní podmínku pro splnění principu respektu autonomie pacienta.
[19]Myšlena hlavně bolest, utrpení, kvalita života ...
[20]Pokud projev učiněný později splňuje i ostatní náležitosti (vážnost, absence tísně), pak ruší projev učiněný dříve a stává se platným namísto něj.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 144

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH, 147, 2008, č. 3

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Problematika náhradního rozhodování o dalším léčebném postupu inkompetentního pacienta
II. část – existence závazného pokynu pro další léčebný postup

Kawalec, J.
Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK, Praha

SOUHRN

Medicína pokročila natolik, že lékaři se často mohou dostat do situace, kdy inkompetentní pacient není schopen sám rozhodnout o dalším postupu léčby, ale zároveň je nutno postupovat v souladu se základními principy lékařské etiky a učinit zástupné rozhodnutí o dalším léčebném postupu dotčeného pacienta. V té chvíli ihned vyvstanou dvě otázky. První z nich je „Kdo má zástupné rozhodnutí učinit?“ a druhá „Jakým způsobem má být uvedené rozhodnutí učiněno?“. Odpověď na tyto otázky není snadná, a proto pokusím o její alespoň částečné objasnění.
Klíčová slova: inkompetentní pacient, další léčebný postup, možnosti náhradního rozhodnutí.

SUMMARY

Kawalec J.: Problems of Surrogate Decision – Making
2nd Part – Presence of Mandatory Directive for Treatment
Recently, due to the progress of modern medicine, physicians get into situation when the patient is unable to decide about his treatment, but the decision has to be done and moreover with all respect to fundamental principles of medical ethics. There are two principal questions: „How to make the decision?“ and „Who should make the decision“. The answer is more complicated and in this article I am trying to show some possible approaches.
Key words: incompetent patient, advance directive, decision about treatment. *Ka.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 144–147.

PROBLEMATIKA „ZÁSTUPNÉHO (NÁHRADNÍHO) ROZHODOVÁNÍ O DALŠÍM LÉČEBNÉM POSTUPU V PŘÍPADĚ PACIENTOVY INKOMPETENCE“ A EXISTENCE „ZÁVAZNÉHO POKYNU PRO DALŠÍ LÉČEBNÝ POSTUP“

Druhým typem případu, týkajícího se dalšího léčebného postupu u inkompetentního pacienta, je situace, kdy momentálně inkompetentní pacient zanechal závazný pokyn ohledně dalšího postupu. Problematika závazného vychází z filozoficko-etického konceptu autonomie jedince[1] (1), který je schopen sám a také tak činí, rozhodovat o svém osudu. Z pohledu lékařské etiky je závazný pokyn praktickým provedením jednoho ze základních principů lékařské etiky, a to konkrétně respektování autonomie pacientova rozhodnutí (2). Jako příklad je zde například možné zmínit definici K. M. McIntyre (3), který píše: „Cílem závazného pokynu je zachovat pacientovu autonomii. Účelem závazného pokynu je se ujistit, že zdravotní rozhodnutí, které bylo učiněno za pacienta, který nemůže učinit takovéto rozhodnutí sám za sebe, je to, které by tento pacient učinil, kdyby mohl.“ V mnoha ohledech se tento případ může jevit jako jednodušší, vzhledem k existenci listiny, která by měla zcela jasně a přesně stanovit další postup. Přesto i tuto předmětnou situaci doprovázejí určitá nebezpečí, kterých je nutno se vyvarovat a jimž bude v následujících řádcích věnována pozornost.

Na začátku této kapitoly je nejprve nutno vymezit, co to vlastně výše zmíněný „závazný pokyn pro další léčebný

[1]Autonomie jedince je „zájem jedince na činění rozhodnutí o svém životě a v souladu s hodnotami, které jedinec vyznává a považuje za dobré. Je to právo na vlastní sebeurčení, které ostatní jedinci respektují a vyjadřuje naši jednoznačnou kontrolu a odpovědnost za vlastní život“.

Mgr. Jiří Kawalec
Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2
fax: +420 225 393 610, e-mail: kawalec@seznam.cz; jiri.kawalec@uniqa.cz

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 145

postup“ je, jaké druhy tohoto institutu teorie rozeznává a jaké nezbytné náležitosti k němu přísluší.

Závazný pokyn pro další léčebný postup je jednostranný volní právní úkon, kterým kompetentní[2] pacient dává srozumitelně najevo své přání, jak s ním má být zacházeno (jaký druh péče mu má či nemá být poskytnut), nebo, která osoba či instituce má za něj zástupně učinit rozhodnutí pro případ, že se v budoucnosti ocitne ve stavu, kdy bude jeho život v ohrožení[3] a on nebude schopen svou vůli ohledně dalšího lékařského zacházení projevit z důvodu své momentální inkompetenci, která vznikla v důsledku narušení jeho zdraví, a to v takové míře, že žádným dostupným způsobem nelze zjistit pacientovu vůli (4).

V současné době existuji dvě základní formy závazného pokynu, a to:

1. Věcný typ pokynu k další léčbě[4]. Do této kategorie v současné době spadají dva základní typy, a to jsou „Živá vůle[5]“ a „Příkaz k neprovedení kardio-pulmonální resuscitace[6].

2. Delegující plná moc[7] *(5)*. Druhá kategorie je v současnosti zastoupena „Zdravotní plnou mocí“[8].

Obecné náležitosti, které musí splňovat obě kategorií závazného pokynu[9], aby bylo možno takový předmětný úkon uznat za validní, jsou v základní rovině shodné. Obecné náležitosti závazného pokynu jako právního úkonu jsou stejné jako u právního úkonu obecně (6) a vzhledem k závažnosti důsledku, které mohou být jeho aplikaci dosaženy, je až na jednu výjimku požadována písemná forma, jak pro jeho sepsání, tak pro jakoukoliv změnu. Uvedenou výjimku z písemné formy tvoří příkaz k neprovedení kardio-pulmonální resuscitace, kde, jak bude uvedeno níže, většinou stačí ústní forma. V některých státech jsou ještě tyto obecné požadavky zesíleny pomocí povinnosti sepsat tento úkon státem autorizovanou osobou s případnou nutností registrace tohoto úkonu.

Z kategorie věcného typu pokynu k další léčbě se nejprve zabývejme příkazem k neprovedení kardio-pulmonální resuscitace, neboť tento typ věcného pokynu je vzhledem k striktně a úzce stanoveným podmínkám, na které dopadá, relativně jednodušším případem z pohledu právních, lékařských a etických konsekvencí. Příkaz k neprovedení kardio-pulmonální resuscitace, jak již z jeho názvu vyplývá, je pokynem pro zdravotní personál[10], aby v případě, že se pacient dostane do předem přesně definovaného stavu, kterým v tomto případe je buď zástava srdce, nebo přerušení dýchání, neprováděli kardio-pulmonální resuscitaci. V případě absence příkazu k neprovedení kardio-pulmonální resuscitace je zdravotnický personál povinen výše uvedenou resuscitaci provádět, jinak by porušil základní lékařská pravidla a rovněž se vystavoval nebezpečí trestně právní sankce. Jak jsem již zmínil, pro vyjádření příkazu k neprovedení kardio-pulmonální resuscitace není nezbytně nutná písemná forma[11], ač vzhledem k závažnosti důsledku z jeho respektu vyplývajících je vhodná. Pro udělení příkazu se dnes používá standardizovaný formulář[12], popřípadě pacient sdělí ošetřujícímu lékaři své přání ohledně uplatnění výše uvedeného příkazu a lékař zanese příkaz k neprovedení kardio-pulmonální resuscitace do pacientovy zdravotnické dokumentace (karty). V zemích, kde existuje právní úprava týkající se předmětné problematiky závazných pokynu, je příkaz k neprovedení kardio-pulmonální resuscitace běžnou součástí medicínské praxe a je respektován zdravotnickým zařízeními příslušného státu.

Druhým případem věcného pokynu k další léčbě je živá vůle. Tento typ pokynu je psaný, zákonem upravený dokument, který stanoví (popisuje), jaký typ lékařské péče nebo život udržující (podporující) léčby[13] má být inkompetentnímu pacientovi poskytnut, pokud se dostane do stavu, kdy je považován za „nevyléčitelně“[14, 15] nemocného. Jádrem problematiky je právě výše uvedená nevyléčitelnost, neboli nutná a postačující podmínka pro aktivaci živé vůle. Praxe ukazuje, že podmínky aplikace živé vůle byly vykládány příliš restriktivně (7). K excesům docházelo (bohužel stále i dochází) hlavně v oblasti, kdy určitý stav pacienta, ač nesplňuje podmínku relativní blízkosti a nevyhnutelnosti smrti[16] je považován za stav, který splňuje podmínku pro aplikaci pacientovy živé vůle. Na druhou stranu existují stavy, kdy pacient, ač nevyhnutelně časem zemře v důsledku předmětné nemoci a léčba není známa[17], není považován za

[2]Pro zjednodušení zde pod pojmem kompetence budeme chápat osobu, která má plnou způsobilost k právním úkonům (nutno ale chápat jako určité zjednodušení pro potřeby tohoto výkladu neboť zajisté kompetenci k sepsání či vyjádření Advance Directive může mít i osoba, jež je pro jiné právní úkony právně nezpůsobila – daná problematika ale přesahuje rozsah a možnosti tohoto článku).

[3]Ohrožení zde nutno chápat nejen jako okamžité blízké nebezpečí smrti, ale je zde nutno zahrnovat i stavy, kdy je sice pacient dlouhodobě stabilizován, ale jeho základní životní funkce jsou udržovány pomocí přístrojů.

[4]Termín „Věcný pokyny k další léčbě“ jako český ekvivalent ve světě používaného termínu „instruction directive“.

[5]Termín „Živá vůle“ jako český ekvivalent ve světě používaného termínu „Living Will“, ač jsem si vědom, že stejně by překladů „Living“ mohla vyhovovat termíny jako žijící nebo živoucí. Podstatou zmíněné životnosti je zdůraznění, že výše uvedený dokument je stále v platnosti.

[6]Termín „Příkaz k neprovedení kardio-pulmonální resuscitace“ jako český ekvivalent ve světě používaného termínu „Do Not Resuscitace Orders“ ve zkratce DNR.

[7]Termín „zdravotní plná moc“ jako český ekvivalent ve světě používaného termínu „proxy directive“.

[8]Termín „Zdravotní plná moc“ jako český ekvivalent ve světe používaného termínu „A durable power of attorney (DPA) for health“.

[9]Zde je myšleno hlavně z hlediska práva, aby bylo možno takový úkon uznat za validní právní úkon.

[10]Otázka jeho závaznosti pro jiné jedince než lékařský personál není doposud ani v teorii uspokojivě vyřešena.

[11]http://familydoctor.org/003.xml

[12]Advance Directive Form

[13]Problematika, která spadá pod pojem „život udržující léčba (life-sustaining treatment)“, byla řešena obzvláště s odkazem na pacienty, kteří se nacházejí trvale ve vegetativním stavu (tzv. persistent vegetative state (PVS), a to nejen lékaři, ale i judikaturou, viz např. Brophy v New England Sinai Hospital, 398 Mass 417, 497 N.E. 2d 626 (1986) nebo Barber vs Superior Court, 147 Cal. App. 3d 1006, 195 Cal. Rptr. 484 (1983).

[14]Otázka problematiky klasifikace stavu pacienta na vyléčitelný/nevyléčitelný („terminal illness” a „terminal condition” categories) je značně složitá a rozporuplná a přesahuje možnosti tohoto článku.

[15]Za nevyléčitelný stav se ale obvykle považuje takový stav, který je neléčitelný, nezvratný, a léčba je zde bez signifikantního efektu a pacient vysoce pravděpodobně zemře v relativně krátké době.

[16]V trvalém vegetativním stavu (PVS) může být pacient udržován mnoho let ba i desetiletí.

[17]Např. Alzheimerova choroba.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 146

„nevyléčitelného“ a není možná aplikace jím zanechané živé vůle. Takový postup může zásadním způsobem znehodnotit zanechanou živou vůli a popřít autonomii pacienta. Jak bylo výše uvedeno, je pro živou vůli striktně vyžadována písemná forma. Tato povinnost je většinou stanovena v zákonech[18]. Pro co největší možnost využití je dnes běžné, že různé dotčené subjekty (státy, instituce, profesní organizace) mají standardizované formuláře[19], které se pro sepsání vůle používají. Problematikou interpretace vůle vyjádřené písemně v živé vůli, a to především s ohledem na interpretaci vůle v souladu se skutečnými přáními a hodnotami pacienta, jakož rovněž i možnostmi změny živé vůle během času a ostatními problémy, které živou vůli provází, se budu zabývat na závěr, neboť je společná pro všechny kategorie závazných pokynů.

Posledním případem závazného pokynu je zdravotní plná moc. Zdravotní plná moc je typem delegujícího pokynu osobnostního charakteru. Pomocí zdravotní plné moci určuje osoba, kdo má místo ní činit veškeré kroky a rozhodnutí týkající se jejího zdravotního stavu a léčby, v případě že ona tak nebude schopna učinit z důvodu své inkompetence. Formální náležitosti zdravotní plné moci jsou obdobné jako u živé vůle. Zdravotní plnou moc muže udělit k tomu způsobilá[20] osoba, a to jedině v písemné formě. K těmto podmínkám by měla přistupovat ještě další, a to:

1. Osoba, na kterou je delegováno právo na zástupné rozhodnutí, musí být způsobilá takové rozhodnutí učinit. Tuto podmínku by sice měla mít osoba udělující zdravotní plnou moc na zřeteli už v době, kdy zdravotní plnou moc sepisuje, ale její splnění se váže až k době, kdy vstoupí zdravotní plná moc v účinnost[21]. Zde je ovšem nutno podotknout, že pokud má osoba v úmyslu delegovat osobu momentálně nezpůsobilou, je vhodné do zdravotní plné moci uvést ještě náhradní osobu, pokud by se stalo, že ani v době rozhodnutí nebude osoba, na kterou bylo primárně právo na rozhodnutí delegováno, způsobilá k provedení zamýšleného rozhodnutí.

2. Osoba, na kterou je právo delegováno, by o předmětném rozhodnutí měla vědět a měla by s ním souhlasit.

3. Někdy je jako další požadavek stanoveno, že zdravotní plná moc musí být sepsána před orgánem k tomu určeným popřípadě jinou vhodnou veřejnou osobou[22] a uložena na místě předpisem stanoveném

Zdravotní plná moc je obecně širším nástrojem, neboť není omezena pouze na určité medicínské případy, ale má všeobecnou platnost. Na druhou stranu ne každý jedinec má osobu, k níž chová takovou důvěru, že mu obrazně řečeno „svěří rozhodování nad svým životem“.

Jak bylo uvedeno výše, závazné pokyny jsou vhodným nástrojem pro úpravu a rozhodování o léčebných postupech inkompetentních pacientů, ale i ony s sebou nesou určité problémy a nebezpečí. Uvádím alespoň ty nejzásadnější:

1. Největším problémem je interpretace závazných pokynů v souladu s hodnotami a postoji inkompetentního pacienta, které zastával těsně před událostí, neboť ty se mohou lišit (a často i liší) s hodnotami a postoji, které zastával v době sepisování závazného pokynu. Pokud nastane situace, kdy je možno aplikovat závazný pokyn, ale pokyn obsahuje instrukce či informace, které jsou ve zjevném rozporu s posledními známými hodnotami a postoji pacienta, je nezbytně nutné zvážit korekturu psaného pokynu ve prospěch postojů a hodnot pravděpodobně zastávaných pacientem v současné době. V předmětném případě by se měly aplikovat principy a pravidla popsaná v první části článku (rozhodování v souladu se standardy). Zjišťování postojů ovšem vždy provázejí obtíže[23], ale pokud chceme respektovat pacientovu autonomii, nelze tyto skutečnosti pominout.

2. Poněkud odlišná situace nastává, když se rozhodnutí učiněná zástupcem stanoveným zdravotní plnou mocí dostanou do rozporu s názory dalších dotčených subjektu (lékař, rodina ap.). V daném případu se ovšem přikláním k názoru, že pokud rozhodnutí učiněné delegovaným zástupcem má všechny nezbytné náležitosti (viz výše), má přednost přede všemi ostatními. Jakýkoliv jiný postup by byl v předmětném případě v rozporu s respektováním pacientova práva na autonomii.

3. Jak již bylo výše zmíněno, zásadní problémem může být skutečnost, že delegovaný zástupce není schopen provést zástupné rozhodnutí, a to buď z objektivních, nebo subjektivních důvodů. Objektivními důvody bývají nejčastěji například věk, bezvědomí, mentální inkompetence (retardace), subjektivními například strach provést rozhodnutí, konflikt zájmu a podobně.

4. Problematickou se otázka stává, pokud pacient udělil závazný pokyn bez dostatečných relevantních informací ohledně medicínských skutečností souvisejících s předpokládaným stavem pacienta a léčbou.

5. Rovněž není možno zapomenout na regulaci závazného pokynu recentní právní úpravou v dotčeném státě, kterou je nezbytně nutno akceptovat.

ZÁVĚR

Na závěr bych rád poukázal na skutečnost, že problematika zástupného rozhodování není v české legislativě nikterak upravena. Tento stav vyvolává značné obtíže, a to především s ohledem na možnost trestního postihu lékařského personálu, pokud by jednal v souladu s principy a postupy zmíněnými v tomto článku. Navíc nemožnost učinit závazný pokyn zásadním způsobem porušuje práva pacienta na autonomii. Doufám, že v dohledné době si odpovědné instituce uvědomí nezbytnost učinění kroků, které povedou k umožnění institutů a postupu zmíněných v tomto článku.

[18]Např. Health Care Consent Act, SO, 1992, c. 31; Substitute Decisions Act, SO, 1992, c. 30 nebo Advanced Health Care Directives Act, SN, 1995, c. A-4.1 (oba dva v USA).

[19]Např. Patient Self-Determination Act: Departmental Instruction No. 120.

[20]Většinou je myšlena osoba, která má obecnou způsobilost k právním úkonům dle práva, ale teorie přiznává toto právo jakékoliv osobě, která chápe význam dotčeného úkonu, i kdyby její způsobilost k právním úkonům obecně byla omezena, nebo by ji byla úplně zbavena.

[21]Neboť by bylo nesmyslné omezovat jedince ve výběru jenom proto, že osoba je momentálně nezpůsobila (nejpravděpodobněji kvůli věku), ale v době, kdy bude třeba zástupné rozhodnutí učinit, již způsobilá bude.

[22]Notář, advokát.

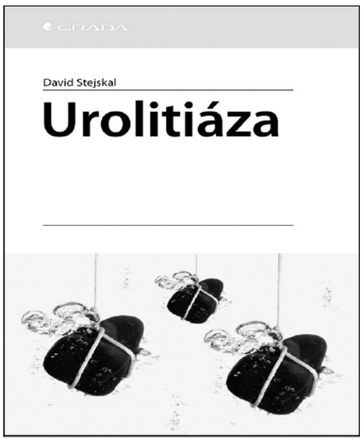
[23]Nejčastěji se hodnoty a postoje zjišťují od osob emociálně s pacientem spjatých – rodina, druh, družka, přátelé, popřípadě jiné dostupné zdroje informací.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 147

LITERATURA

1. **Brock, D. W.:** Good Decisionmaking for Incompetent Patients. Hastings CenrerRepon. Special Supplement, 1994, 24, s. 8–11.
2. **Ikonomidis, S.:** Autonomy, liberalism and advance care planning; Joint Centre for Bioethics; Univerzity of Toronto, 1997, s. 6–12.
3. **McIntyre, K. M.:** On Advancing Advance Directives: Why Should We Believe the Promise? Archives of internal Medicine, 1992, 155, s. 2271–2273.
4. **Ikonomidis, S.:** Autonomy, liberalism and advance care planning; Joint Centre for Bioethics; Univerzity of Toronto, 1997, s. 6; Beauchamp, T. L., Childress, J. F.: Principles of biomedical ethics; fifht edition; Oxford University press 2001, s. 152.
5. **Thomas, A. M.:** Some Reflections on Advance Directives. APA Newsletters, 1998, 98.
6. **Veverka, V., Boguszak, Čapek, J.:** Základy teorie práva a právní filozofie. Praha, Codex 1996, 1. vyd., s. 128–132.
7. **Thomas, A. M.:** Some Reflections on Advance Directives. Newsletter on Philosophy and Medicine, APA Newsletters, Volume 98, Number 1 (Fall, 1998).

Rád bych poděkoval za vedení a inspirativní připomínky k tématu školiteli MUDr. Mgr. Janu Paynemu, Ph.D.



UROLITIÁZA

David Stejskal

Jde o publikaci, která na českém trhu chybí. Recidivující urolitiáza je považována za „internistické“ onemocnění s urologickými důsledky, nicméně k ní z tohoto aspektu není přistupováno.

David Stejskal se zabývá uvedenou problematikou téměř 20 let, je autorem expertního programu (WinSoft) na hodnocení rizika krystalizace moče u pacientů s recidivující urolitiázou, vede metabolickou ambulanci, kde dispenzarizuje uvedené pacienty. Je autorem několika publikací, které jsou věnovány této problematice, včetně Encyklopedie laboratorní medicíny vydané pod záštitou IPVZ v Praze.

Kniha čtenáři přináší základní informace, které se týkají etiopatogeneze, diagnostiky i léčby osob s recidivující urolitiázou. Problematika je v publikaci řešena jako celek s tím, že každá definovaná porucha, která je spojena s urolitiázou, má uvedeny základní charakteristiky (dědičnost, příčiny, diagnostika, léčba); vzhledem k šíři možné léčebné intervence jsou však uvedeny léčebné procedury ještě zvlášť v dalších samostatných kapitolách.

Čtenář po přečtení publikace získá informace o urolitiáze jako o „internistickém“ onemocnění a pohlíží na ni z širších aspektů. Navíc kniha obsahuje praktické návody pro laboratorní diagnostiku i metafylaxi zjištěných poruch. Kniha je určena především urologům, internistům, praktickým lékařům, pracovníkům metabolických a nutričních ambulancí, nutričním terapeutům, pediatrům, neurologům, event. biochemikům.

Vydalo nakladatelství Grada, formát A5, brožovaná vazba, 186 stran, cena 299 Kč, 476 Sk, ISBN 978-80-247-2015-9, kat. číslo 1076.

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

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 148

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Spirituální jevy vyskytující se u každého člověka a zdraví*

Kršiak M.
Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

SOUHRN

V posledních letech se rychle zvyšuje počet publikací, které se zabývají vztahem spirituality a zdraví. Terminologická vágnost a různá nepochopení v pojetí spirituality (např. určování spirituality podle různých konvenčních známek pobožnosti) ztěžují poznání v této oblasti. V tomto sdělení proto nejdříve navrhujeme definici spirituálních neboli duchovních jevů podle některých přirozených kritérií (podle toho, zda lze určité jevy vyvolat a objektivně poznat): duchovní jevy jsou ty, které nelze objektivně poznat ani vyvolat, ale které působí (např. láska, spontánní nápad). Tyto jevy lze poznat pouze v duchu neboli subjektivně. Stručně uvádíme některé vlastnosti těchto přirozených duchovních jevů, které se vyskytují u každého člověka (např. osobní jedinečnost lásky nebo poznání smyslu vlastního života), jejichž naplnění se zdá být důležité pro zdraví. V další části uvádíme některé poznatky o vlivu běžných a přirozených duchovních jevů na zdraví podle vybraných často citovaných vědeckých publikací z poslední doby. Spiritualita je univerzální lidský fenomén. Všichni lidé, ať ateisté, nebo věřící, se setkávají (až potýkají) s duchovními jevy. Ačkoliv zde předkládaná koncepce spirituality se distancuje od spirituality podle některých konvenčních představ o náboženství, není ateistická. Naopak, zahrnuje základní vhled raných křesťanů „Bůh je láska“. Pro další pokrok v poznání významu spirituality pro zdraví bude nezbytné koncepční vymezení a vyjasnění spirituálních (duchovních) jevů.
Klíčová slova: spiritualita – zdraví, epistemologie, tělesné, duševní a duchovní jevy, láska, citová vazba, smysl života, víra, náboženství, přímluvná modlitba, vztah lékař – pacient.

SUMMARY

Kršiak M.: Spiritual Phenomena Occurring in Everybody and Health
The past several years have seen an explosion of research in the area of spirituality and health. However, confusion and incomprehension of the conception of spirituality (e.g. confounding spirituality with various conventional views on religiousness) hampers better understanding in this area. The present paper proposes definition of spiritual phenomena in man based on natural epistemological and instrumental criteria (whether a certain phenomenon can be objectively known and evoked): spiritual phenomena in man are those, which cannot be objectively known nor evoked, but which act (e.g., love, idea). Spiritual phenomena can be really known only in the self („in spirit“). Objectively known can be only manifestations of spiritual phenomena. Some attributes of love (e.g. its personal uniqueness) or ideas (e.g. sense of own life) whose satisfaction appears to be important for health are briefly outlined. A review of some frequently cited recent papers investigating the role of spirituality in health and discussion of frequent pitfalls in this area is given. Spirituality is a universal human phenomenon. All human beings, secular or religious, encounter with spiritual phenomena. Although the present conception of spirituality distances from some conventional views on religiousness, it is not atheistic. On the contrary, it accommodates the basic religious concept „God is love“. Conceptual clarification is essential for further progress in the study of impact of spirituality on health.
Key words: spirituality – health, epistemology, physical, psychic and spiritual phenomena, love, attachment, close relationship, marital and family ties, sense of life, belief, religion, intercessory prayer, doctor – patient relationship. *Kr.*

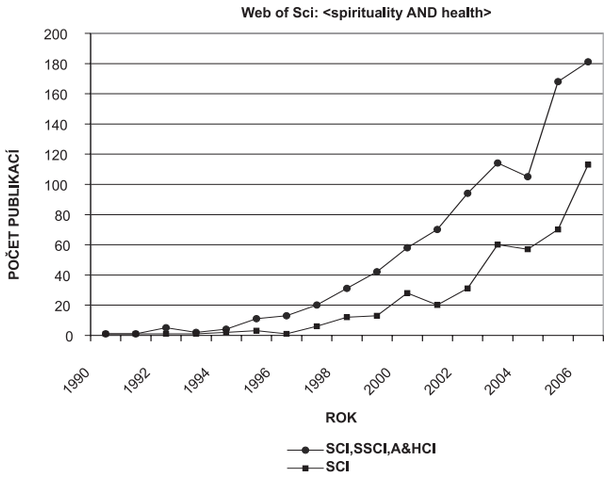
Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 148–154.

*Článek vznikl na podkladě sdělení „Spiritual phenomena in everybody and health: a nontheological view“ předneseného autorem na XI. mezinárodním kurzu „Bioethics and its applications in medicine“ 27. 7. 2007 v Praze.

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.
Ústav farmakologie 3. LF UK
Ruská 87, 100 34 Praha 10
fax: +420 267 102 461, e-mail: miloslav.krsiak@lf3.cuni.cz

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 149

V posledních letech se rychle zvyšuje počet publikací, které se zabývají vztahem spirituality a zdraví. Na příklad databáze Web of Science odkazují v letech 1990–1993 jen na několik publikací obsahujících slova „spirituality“ i „health“, kdežto roku 2006 uvádějí takových publikací již 180 (graf 1).



Graf 1. Počet publikací obsahujících slova „spirituality“ i „health“ v databázích Web of Science (SCI (Science Citation Index), SSCI (Social Science Citation Index), A&HCI (Art and Humanities Citation Index))

Při hodnocení vztahu spirituality a zdraví je velkým problémem vymezení pojmu spirituality, co se jím myslí. V humanitních ale i v biomedicínských vědeckých publikacích se tím často myslí religiozita (někdy hodnocená podle dosti povrchních známek jako např. podle návštěvnosti mší), jindy hledání smyslu života nebo např. manželské vztahy. Zvláštní kapitolu představují přímluvné modlitby, kterým v poslední době věnují pozornost i uznávané lékařské časopisy např. Lancet (1), Am. Heart J. (2), JAMA (3) a rigorózní vědecké databáze (např. Cochrane Library) (4).

V článku se nejdříve pokusíme o vlastní vymezení pojmu duchovní jevy, zmíníme některé vlastnosti duchovních jevů typu láska a poznání v duchu, ve druhé části pak uvedeme některé poznatky o vlivu běžných duchovních jevů na zdraví podle vybraných často citovaných vědeckých publikací z poslední doby a v poslední části se zmíníme o některých aspektech poznávání úlohy spirituality a jejího uplatňování v medicíně.

DUCHOVNÍ JEVY

Co je to duchovní jev?

Pro jakoukoliv orientaci je zapotřebí správně rozlišovat jevy. Porozumění se děje dobrým rozlišováním: Když rozlišujeme jevy podle jejich přirozenosti (5).

Dovoluji si navrhnout následující definici duchovních jevů podle některých přirozených kritérií (podle toho, zda lze určité jevy vyvolat a objektivně poznat): Jsou to ty jevy, které nelze objektivně poznat ani vyvolat, ale které působí (např. láska, spontánní nápad). Tyto jevy lze poznat pouze v duchu neboli subjektivně (čeština výrazem „v duchu“ přirozeně usnadňuje vymezení duchovních jevů, zatímco angličtina výrazy „in the self“, „in mind“ ho ztěžuje). Objektivně lze poznávat pouze projevy duchovních jevů (objektivně můžeme u lásky zjišťovat např. četnost nebo délku polibků, nemůžeme ale poznat, jaké to je být zamilovaný).

Duchovní jevy bychom měli odlišovat od jiných jevů, které poznáváme v duchu a které také mohou působit, ale které lze objektivně vyvolat (např. hlad, bolest). Naproti tomu lásku, jak známo, nelze objektivně vyvolat (což vystihla lidová moudrost rčením „Láska není brambora, tu si nepřivezeš do dvora“). Návrh „úplného“ třídění živých jevů podle toho, zda je možné je objektivně poznat a vyvolat na jevy tělesné, duševní a duchovní, uvádíme v tabulce 1 (trichotomie jevů).

Tím, že duchovní jevy působí, jde o jevy skutečné („Wirklich is das, was wirkt“ C. Jung (6)). V tomto článku se budeme zabývat pouze duchovními jevy, které jsou běžné, přirozené, všeobecně známé (např. láska, nápad, myšlenka), které se vyskytují, nebo se mohou vyskytnout u každého člověka, nikoliv mimořádnými duchovními zážitky, které se podle některých údajů vyskytují u mimořádných jedinců nebo po mimořádné přípravě. Distancujeme se od jevů, které se mají údajně vyskytovat při okultních spiritualistických praktikách.

Tab. 1. Návrh třídění živých jevů podle toho, zda je možné je objektivně poznat a vyvolat na jevy tělesné, duševní a duchovní (trichotomie jevů)

	Tři druhy jevů		
jev	hypertenze, hyperlipidémie	bolest, hlad	láska, nápad
Je objektivně poznatelný?	ano	ne	ne
Je objektivně vyvolatelný?	ano	ano	ne
JEVY:	TĚLESNÉ	DUŠEVNÍ	DUCHOVNÍ

Jevy, které nelze objektivně poznat ani vyvolat, ale které působí (např. láska, spontánní nápad), označujeme jako jevy duchovní (v širším smyslu existují také duchovní jevy, které nelze objektivně poznat ani vyvolat např. sny, o nichž však nevíme, zda a co působí). Tyto jevy lze poznat pouze v duchu neboli subjektivně. Duchovní jevy bychom měli odlišovat od jiných jevů, které poznáváme jen v duchu a které také mohou působit, ale které lze objektivně vyvolat (např. hlad, bolest) a které označujeme jako duševní. Objektivně lze poznávat pouze projevy duchovních nebo duševních jevů. Jevy, které lze objektivně poznat i vyvolat (např. hypertenzi, hyperlipidémii), klasifikujeme jako tělesné.

Spirituální (duchovní) jevy vyskytující se u každého

Každý v duchu zná mnohé jevy, které nelze vyvolat, ale které působí. Dají se rozdělit do dvou velkých skupin. Jednu skupinu představují osobní vztahy (např. pozitivní vztah k určité bytosti, idey, vlasti), do druhé skupiny patří poznání v duchu (např. spontánní nápad, poznání smyslu vlastního života).

Protože blízký vztah k určité bytosti je důležitý pro zdraví člověka, věnujeme mu dále trochu více pozornosti. Pro stručnost budeme takový vztah nazývat „láska“, i když v odborné literatuře se pro blízký vztah k druhé bytosti používají raději jiné termíny (jak uvedeme dále).

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 150

Láska

Ve starověkém Řecku měli čtyři až pět termínů pro označení různých druhů lásek: *eros* pro milostný vztah, *storge* pro lásku rodičů k dětem, *philia* pro přátelství, *agape* pro lásku k bližnímu a *xenia* pro pohostinnost.

Ještě ve starověku přišli křesťané s vymezením dalšího druhu lásky, s koncepcí „Bůh je láska“ (7). Vskutku, u mnohých z těch, kteří věří v Boha, jde vlastně o vztah, který nelze objektivně poznat ani vyvolat, ale který může působit jako láska. Z objektivního hlediska se může jevit jako iluze, klam (8), tak jako láska. Od té doby se podařilo tento mimořádný vhled raných křesťanů „zabalit“ do tolika teologických dogmat a náboženských rituálů, že jeho podstata je zakryta většině současných ateistů (vlastně i většině lidí věřících v existenci Boha konvenčně, příležitostně nebo na základě rozumové úvahy).

Obr. 1. Úchopový reflex u novorozence (Foto A. Krč)

V současné moderní době se slovo „láska“ nejčastěji používá pro milostný vztah (v angličtině „romantic love“), ale mnohdy i pro samotnou sexuální aktivitu (což je matení pojmu): např. soulož patří podle výše uvedené klasifikace mezi jevy tělesné, protože je objektivně poznatelná a vlastně i vyvolatelná, je např. na prodej; sexuální vzrušení patří mezi duševní projevy, protože je objektivně vyvolatelné (jeho tělesné projevy jsou ovšem měřitelné). Čistě duchovní je „platonická“ součást milostného vztahu, kterou nelze vynutit ani koupit. Tím ale nechceme deklasovat sex, který může mít ve vztahu muže a ženy objektivně nepoznatelnou a subjektivně neuchopitelnou duchovní úlohu (sexuální aktivita je komplexní fenomén – zahrnuje jevy tělesné, duševní i duchovní; další rozbor těchto jevů by však překročil rámec tohoto sdělení).

Současná masmediální scéna přispívá k dojmu, že láska musí být vždy spojena se silnými emocemi. Není tomu tak, jsou lásky, které jsou v klidovém stavu bez silných emocí, emoce se ozvou (někdy až zaburácí) při ohrožení, ztrátě milované bytosti nebo objektu. Příkladem je láska manželská nebo láska k vlasti.

Vzhledem k mnohoznačnosti pojmu láska, jeho citovému náboji (poetičnosti), používá vědecká literatura častěji pro tyto jevy neutrální termíny, jako např. „attachment“, „close relationship“, „marital and family ties“. Sám jsem kdysi použil termín „vitamin L“ (abych zdůraznil význam lásky pro zdraví (9).

Na závěr této části připomeneme alespoň dva znaky lásky důležité i z hlediska medicíny:

– Láska je vždy osobní (individuální) – začíná vazbou kojence na matku. Jak známo ani nejlepší kojenecké ústavy poskytující vzornou výživu, hygienu a stimulaci psychomotorického vývoje nejsou optimální, protože nemohou zajišťovat vytváření individuálního vztahu typu dítě – mateřská osoba. Následky problematického vytváření takového vztahu rozpracovává Bowlbyho teorie připoutání (The Attachment theory (viz např. 10)). Tyto poznatky jsou v souladu se známým, dnes již dva tisíce let starým, výrokem „nejen chlebem živ je člověk“ (11).
– Lásky dávají především víru. Všichni věříme, např. že naši rodiče jsou naši biologičtí rodiče, ačkoliv pro to nemáme dostatečně solidní objektivní důkaz, např. DNA analýzou (normálně nikoho nenapadne o tom pochybovat a takový důkaz vyžadovat). S vírou pak přichází i důvěra a naděje. Například zamilovaná dívka důvěřuje svému milenci a je naplněna nadějí na krásný společný život, i když ví, že je to několikrát trestaný alkoholik (případně neplatič alimentů, nepracující apod.).

Z medicínského hlediska je proto dobré si uvědomit, že za „fyziologických“ podmínek má každý někoho nebo něco rád, a tudíž, že každý věří (někomu nebo něčemu). Symbolicky je to vyjádřeno úchopovým reflexem při narození (obr. 1): Každý se od narození něčeho nebo někoho chytne/chytá, a to pak má na něj vliv. Každý je tudíž za normálních podmínek „věřící“ někomu nebo něčemu (v tomto případě čeština bohužel ztěžuje pochopení všeobecnosti tohoto stavu, protože výraz „věřící“ je v češtině vyhrazen pro víru v Boha).

Poznání v duchu

Každý ví, že ho v duchu občas něco napadne, přijde na nějakou myšlenku. Pro zdraví se zdá být důležitý zejména pocit **smyslu vlastního života**, přesněji řečeno míra uspokojení tohoto pocitu. Otázka smysluplnosti existence se někomu může zdát zbytečná, případně nesmyslná. Avšak pro mnoho lidí má smysl (12).

Běžným jevem je též „hlas“ **svědomí**. Nejde o konkrétní verbalizované schizofrenní halucinace, ale o pocit při hodnocení toho, co je považováno za dobré nebo zlé. O vlivu špatného a dobrého svědomí na zdraví je zatím málo známo.

Duchovním jevem, který zahrnuje jak osobní vztah, tak poznání v duchu, je **modlitba**. Vliv modlitby na zdraví je v posledních letech dost intenzivně zkoumán, bohužel však způsobem, který odráží nesprávné pochopení tohoto jevu, jak uvedeme dále.

DUCHOVNÍ JEVY A ZDRAVÍ

Vztah dítě – rodič a zdraví

Russeková a Schwartz podrobně analyzovali vztah mezi nemocností ve středním věku u 126 osob a vztahem rodičů k těmto osobám v dětství v prospektivní studii po 35 letech (The Harvard Mastery of Stress Study (13)). U osob, které během svých studentských let hodnotily oba své rodiče jako méně laskavé (loving) a spravedlivé (just, fair) v době svého dětství, se po 35 letech vyskytovala mnohem častěji kardiovaskulární onemocnění (hypertenze, ischémie myokar-

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 151

du), vředová choroba nebo alkoholismus než u osob, které mnohem pozitivněji hodnotily vřelost a spravedlnost obou svých rodičů v době svého dětství (některé z těchto onemocnění se vyskytlo u 87 % osob udávajících, že oba jejich rodiče k nim měli chladný vztah v dětství, kdežto v opačném případě se některé z těchto onemocnění vyskytlo jen u 25 % osob).

Studiu podmínek vývoje dětí v ústavech – v prostředí citové deprivace se průkopnicky věnoval prof. Z. Matějček (14).

V posledních letech budí velkou pozornost také experimentální neurobiologický výzkum péče matky o mláďata. Známá autorita v této oblasti M. J. Meaney zjistil u laboratorních potkanů, že péče o mláďata ovlivňuje expresi genů, a tím v dospělosti reakci na stres, některé kognitivní schopnosti i mateřské chování (15). Změny exprese genu pro oxytocinový receptor působí poruchy mateřského chování, které mohou způsobit přenos těchto poruch na další generaci.

Manželství, manželské vztahy a zdraví

Rozbor mortality u 530 tisíc osob během 10 let v USA ukázal, že osoby ženaté/vdané mají nižší mortalitu (16). Prospektivní studie 32 624 amerických mužů pracujících ve zdravotnictví, ukázala, že „samotáři" (neženatí, s malým počtem přátel nebo příbuzných, bez členství ve spolcích) měli statisticky průkazně asi 2× vyšší riziko úmrtí způsobené kardiovaskulárními příhodami, nehodami nebo sebevraždami (17).

Manželství, manželské vztahy však nemusí mít pouze pozitivní vliv na zdraví, mohou mít také negativní vliv. Doklady pro to přináší často citovaný rozbor 64 publikací z 90. let minulého století (18). U osob s nešťastnými osobními vztahy se při představách těchto vztahů zvyšovala hladina kortisolu ve slinách (19). Naopak láska (positive social bonds) může snižovat aktivitu hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osy; oxytocin zvyšuje pozitivní sociální chování a také snižuje aktivitu hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osy (20–22).

Religiozita, náboženské vztahy a zdraví

Často citovaná metaanalýza 42 studií (23) zjistila mírné, ale statisticky průkazné, snížení **mortality** u osob s religiozitou (religious involvement). Ačkoliv souvislost mezi religiozitou a sníženou mortalitou je často zjišťována, otázkou je, zda jde o souvislost příčinnou (24). Při analýze tohoto vztahu je také důležité brát v úvahu, jak je religiozita definována, jaké projevy religiozity se zjišťují, měří, co to může znamenat v souvislosti s průvodními jevy, které se mohou uplatnit v této komplexní problematice. Například Strawbridge et al. (25) zjistili, že pravidelná účast na mších (attendance at religious services) průkazně snižuje mortalitu. U častých účastníků mší však také byla vyšší pravděpodobnost ukončení kouření, častějšího tělesného cvičení, setrvání v manželství a častějších sociálních kontaktů.

Na druhé straně některé studie zaznamenaly vedle zlepšení i zhoršení klinického stavu v souvislosti s religiozitou (26, 27). Šlo o situace, kdy věřící chápali své onemocnění jako boží trest, neochotu nebo neschopnost boží bytosti jim pomoci (vyspělejší věřící by asi namítli, že to jsou zastaralé náboženské představy s pohanskými kořeny).

V tomto roce byla v Cochran Database of Systematic Reviews (uznávaný zdroj informací z hlediska EBM, tj. medicíny založené na důkazech) publikována metaanalýza výzkumu vlivu **přímluvných modliteb** (intercessory prayers) na průběh různých onemocnění (4). Metaanalýza zahrnula 10 studií (n = 7646), z toho 6 randomizovaných, kontrolovaných (Randomized Controlled Trial, RCT). Šlo o modlitby dobrovolníků ve prospěch náhodně vybraných pacientů. Celkový výsledek byl nepatrně ve prospěch přímluvných modliteb s vysokou hodnotou NNT (the Numer Needed to Treat) = 42. Ačkoliv v některých menších RCT byly výsledky příznivější, autoři této metaanalýzy dospěli k závěru, že účinky přímluvných modliteb na zdraví druhých osob jsou neurčité.

Jiná nedávno publikovaná metodicky rigorózní studie (2) zkoumala vliv přímluvných modliteb na zotavení pacientů (n = 1802) po aortokoronárním bypassu (CABG). Přímluvné modlitby neovlivnily pooperační průběh (výskyt komplikací během 30 dní po CABG) u pacientů, kteří si nebyli jisti, zda se za ně někdo modlí. U pacientů, kteří věděli, že se za ně někdo modlí, byl pooperační průběh dokonce horší (počet komplikací byl vyšší).

Dosavadní přístup k hodnocení účinnosti modlitby na zdraví a k tomu používané metody odráží nepochopení modlitby jako duchovního jevu (tj. komunikace v duchu, a to osobní, jejíž výsledek se nemusí projevit jinde než případně v duchu modlící se osoby). K modlitbě se přistupuje jako k hmotnému (tělesnému) jevu, např. jako k léku, jehož účinnost lze ověřovat pomocí RCT (Randomized Control Trial). Na to, že některé jevy (projevy duše) nelze experimentálně studovat, upozornil u nás nedávno doc. Vinař (28). K modlitbě se dosud přistupuje jako k magickému prostředku se starobylou vírou ve všemohoucnost boží bytosti, která může (na přání lidí) rušit přírodní zákony a/nebo svobodu druhých lidí.

Lze též poukázat na to, že v dosavadním přístupu k hodnocení účinku přímluvné modlitby a v používaných metodách schází důraz na uplatnění víry pacienta v tento účinek (29). O účinku víry v terapeutický účinek něčeho svědčí efekty placeba. Dobře ji umí uplatňovat léčitelé. Avšak ti, kteří věří v léčivou moc duchovních jevů (sil, bytostí), věří, že tento účinek není jen účinkem placeba. Tuto víru nelze objektivně poznat ani vyvrátit.

Vztah lékař – pacient

Důležitost vztahu lékaře a pacienta je v poslední době mnohokrát zdůrazňován zejména v souvislosti s přibývajícím „skrýváním" se lékařů za moderní zdravotnickou technikou, komerčním či neosobním vědeckým přístupem. Pacient má potřebu být pochopen, empaticky vyslechnut, mít „svého" lékaře (to jsou opět rysy duchovního vztahu, např. vztahu, který máme „v duchu" k sobě – koho jiného v duchu tak pozorně a empaticky naslouchám než sebe, v duchu máme sebe, které nás chápe ap.). Na důležitost vztahu lékař – pacient upozornili již v 50. letech minulého století manželé Balintovi (30) a jejich poznatky v této oblasti se potom v medicíně dobře uplatnily.

Dobrý vztah lékaře a pacienta je důležitý v každém případě a je rozhodující při psychoterapii, která jako „léčba slovem" má svým interpersonálním charakterem nepochybně významnou spirituální dimenzi. Například pro výsledek léčby drogové závislosti bývá důležitější trvalý dobrý vztah mezi terapeutem a závislou osobou než použitá metoda léčby.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 152

Vztahy pacient – domácí zvířata, mazlíčci

Vzhledem k vrozené potřebě osobního vztahu u člověka (viz symbol výše – úchopový reflex novorozence) a vzhledem k tomu, že tento vztah není vždy možné uspokojit, mohou některá domácí zvířata, zejména psi nebo kočky, poskytnout určitou náhradu takového vztahu. Pes nebo kočka totiž dokáží být připoutáni k určité osobě bez ohledu na to, zda je nebo není krásná, mladá, zdravá, perspektivní, známá, bohatá, chytrá, mocná apod. Domácí zvířata, mazlíčci – zejména psi nebo kočky, se proto osvědčila jako zdroj osobního, věrného, oddaného vztahu například v domovech důchodců (31). Například u koček byla oceňována snadná péče o ně, jejich příchylnost (attachment), oddanost (unconditional love), společenství, osobnost (32).

Smysl života a zdraví

Výzkum u 1391 pacientů s imobilizujícím poraněním míchy ukázal, že logoterapie zvyšující vědomí smyslu vlastního života (purpose in life) usnadňovala vyrovnání se s důsledky tohoto zranění (33).

Vědomí smyslu života, přesněji vlastního účelu v životě prodlužovalo dodržování abstinence při léčbě alkoholismu a dodržování duchovních zásad postupu Anonymní alkoholik (Alcoholic Anonymous) (34). Smysluplnost života (life meaningfullness) použili jako míru spirituality u závislých na heroinu a kokainu (35).

Za vznikem závislosti (na drogy, hry, práci atd.) může být hluboká životní neuspokojenost, proto je nutnou součástí pomoci také hledání jiné životní orientace (36). Doc. Šimek dále uvádí: „Pokud se to podaří, je vyhráno … pokud ne, závislý člověk se nutně vrátí buď k původní, nebo k jiné droze.“

Pacienti v paliativní péči v posledním roce svého života vyjadřovali v sérii rozhovorů potřebu lásky, smyslu, účelu a někdy i transcendence, a to nezávisle na tom, zda byli nebo nebyli věřící (religious) (37). K těmto tématům se vyjadřovali zprvu váhavě, ale později, po vytvoření vztahu s osobou, která pravidelně přicházela k rozhovorům, byli sdílnější. Zdravotníci však většinou nemají dost času ani dovednost zjišťovat potřebu pacientů o těchto duchovních jevech mluvit ani na ně vhodně reagovat.

Podle zkušených duchovních (38) v paliativní péči nelze pacientovi vnucovat smysl prožívané zkušenosti (blížícího se konce života) z vnějšku, pacient k němu musí dojít sám. Pacientovo metafyzické vysvětlení by mu pak nemělo být kritizováno, rozmlouváno. Pacient nechce ani tak naše výklady, potřebuje, aby byl slyšen. Nalezení kontaktu v utrpení je pro něj důležité.

POZNÁVÁNÍ ÚLOHY SPIRITUALITY A JEJÍHO UPLATŇOVÁNÍ V MEDICÍNĚ

Zdá se, že v dohledné době bude třeba především:

Vyjasnit pojmy, zkoumat duchovní jevy podle jejich přirozenosti

Spiritualita je dosud mnohoznačný pojem. Pro další pokrok ve výzkumu úlohy spirituality ve zdraví je nezbytné vymezení, vyjasnění pojmů a koncepce. Zatím situace v této oblasti trochu připomíná dobu, kdy se chemie ztrácela v alchymii. Zdá se, že potřeba vyjasnění pojmů a koncepce je v této oblasti všeobecně pociťována soudě podle řady nedávno publikovaných a již dost citovaných publikací na toto téma (39–42). Český filozof Z. Kratochvíl doporučuje rozlišovat jevy podle jejich přirozenosti (5) a platí to i pro duchovní jevy. V tomto článku jsme se pokusili k tomu přispět vlastním vymezením duchovních, duševních a tělesných jevů na základě přirozených rozlišovacích znaků/podmínek epistemologických (podle možnosti jev poznat) a instrumentálních (podle možnosti jev vyvolat).

Běžné výše uváděné přirozené spirituální jevy hrají zřejmě významnou úlohu ve zdraví i v etiopatogenezi, terapii i prevenci onemocnění. Možná se jednou bude uvažovat nejen o bio-psycho-sociálních ale i o spirituálních příčinách onemocnění. Zatím se mnohé z běžných duchovních jevů skrývají za termíny „psycho-sociální“, „psycho-somatický“. Rozpaky v přijímání spirituálního přístupu jsou pochopitelné, uvědomíme-li si jeho četné a snadné diskreditace (různé projevy naprosté iracionality, duchaření, fanatismus).

Na důležitost výzkumu a poznání duchovních jevů se snaží upozornit Templetonova cena za „pokrok ve výzkumu a objevy týkající se duchovních skutečností“ udělovaná každoročně od roku 1972 (43). Zakladatel této ceny, finančník Sir John Templeton, se snažil zdůraznit důležitost tohoto výzkumu tím, že finanční obnos spojený s cenou je vyšší než u prestižních Nobelových cen.

Těm, kteří si myslí, že spiritualita je příliš obskurní záležitost, než aby se s ní někdo vážně vědecky zabýval, by snad bylo možné připomenout, že biologický život má vlastně také vlastnosti duchovního jevu (podle výše uvedené klasifikace): Nelze ho objektivně vyvolat (už někdo v neživé hmotě zažehnul život?), život jako bytí poznáváme jen u sebe (objektivně lze poznávat jen projevy života), život působí. A přesto se věda životem úspěšně zabývá. Jenže věda měla rozlišování jevů biologického života podle jejich přirozenosti mnohem snazší.

Nezaměňovat duchovní jevy s některými běžnými představami o náboženství

Běžné a přirozené duchovní jevy jako láska, poznávání smyslu vlastního života existují nezávisle na náboženství a vlastně i na víře v Boha. Podle (44) se každý člověk, nenábožný (secular) i nábožný (religious) může potýkat se spirituálními otázkami. Nedávno vyšel dokonce i ve váženém časopise JAMA článek, který doporučuje oddělení spirituality a náboženství (3). Rovněž autor nedávného přehledu odborné literatury týkající se spirituality v paliativní péči (45) dochází k závěru, že spiritualitu lze oddělit od náboženství při zaměření na „self“ (tedy na to, co se odehrává v duchu). Víru v Boha jako významný duchovní jev (viz výše) ovšem nelze ve spiritualitě opomíjet. Je však těžké posoudit, do jaké míry různá měřítka religiozity podle konvenčních představ o náboženství (např. častost chození do kostela, čtení bible, modlení se, sledování náboženských pořadů v televizi nebo v rozhlase (46)) skutečně měří intenzitu nebo působení tohoto vztahu. Nelson et al. (47) zjistili u 102 pacientů v terminálním stadiu rakoviny nebo AIDS, že prospěšnost religiozity spočívala spíše v dosažení pokoje v duchu (spiritual well-being) než v náboženských praktikách.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 153

Úloha lékařů ve spirituálních potřebách nemocných

Lékaři většinou nemají dost času ani dovednosti pro hodnocení spirituálního stavu, potřeb a problémů svých nemocných (jak např. odebírat duchovní anamnézu, vyšetřovat duchovního zdraví?) (37, 48). Poukazuje se na to, že by tím překračovali hranice své kompetence a erudice, na etické problémy (1). Na druhé straně je však častý názor, že lékaři by se měli nějak angažovat v této oblasti. Neexistuje však konsenzus, jak by to měli dělat. Podle některých názorů (44) by se lékaři měli naučit otevřít diskuzi ke spirituálním problémům svých pacientů, podle jiných pacient o věcech svého nitra mluví spíše s někým, kdo je mu blízký a komu důvěřuje, takže lékař by měl mluvit o duchovních věcech, jen pokud je pacientem vyvolen, pak by ale neměl utíkat (38). Lékař by měl vědět, kdy má povolat duchovního (44).

Zvyšuje se počet lékařských fakult (v USA), které do svého kurikula zařadily výuku o spiritualitě, religiozitě a zdraví (1). Aby lékaři obstáli v oslovení pacientů při jejich spirituálních problémech, musí být především sami osobnostmi a vyspělí v duchovní oblasti (44). Angličtina termínem „physician“ sice vyjadřuje, že lékaři jsou „tělesníci“ (na rozdíl od duchovních), avšak měli by o duchovní stránce člověka také něco vědět (protože člověk je bytost nejen tělesná, ale i duchovní).

LITERATURA

1. **Sloan, R. P., Bagiella, E., Powell, T.:** Religion, spirituality, and medicine. Lancet, 1999, 353, s. 664–667.
2. **Benson, H., Dusek, J. A., Sherwood, J. B. et al.:** Study of the Therapeutic Effects of Intercessory Prayer (STEP) in cardiac bypass patients: A multicenter randomized trial of uncertainty and certainty of receiving intercessory prayer. American Heart Journal, 2006, 151, s. 934–942.
3. **Sulmasy, D. P.:** Spiritual issues in the care of dying patients "... it's okay between me and God". Jama-Journal of the American Medical Association, 2006, 296, s. 1385–1392.
4. **Roberts, L., Ahmed, I., Hall, S.:** Intercessory prayer for the alleviation of ill health. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007,
5. **Kratochvíl, Z.:** Filosofie živé přírody. Praha, Herrmann a synové, 1994, 222 s. Viz též: http://fysis.cz/texty/FilZive Prir.rtf
6. **Anon.:** Wirklichkeit In: http://de.wikipedia.org/wiki/Wirklich keit2007
7. **Jan (Evangelista):** 1 Jana. In: Bible, Český ekumenický překlad. Praha, 1979, s. 962 (1 J 4:8)
8. **Dawkins, R.:** The God Delusion, Bantam Press, 2006, 416 s.
9. **Kršiak, M.:** Ethology, human lifestyle and health. In: Ethology and Psychopharmacology, Cooper, S. J., Hendrie, C. (eds.), Chichester, England, John Wiley & Sons, Ltd, 1994, s. 341–347.
10. **Bretherton, I.:** The Origins of Attachment Theory – Bowlby,John and Ainsworth, Mary. Developmental Psychology, 1992, 28, s. 759–775.
11. **Matouš (Evangelista):** Matouš. In: Bible, Český ekumenický překlad, Praha, 1979, s. 782 (Mt 4:4).
12. **Křivohlavý, J.:** Psychologie smysluplnosti existence. Praha, Grada Publishing, 2006, 204 s.
13. **Russek, L. G., Schwartz, G. E.:** Perceptions of parental caing predict health status in midlife: A 35-year follow-up of the Harvard mastery of stress study. Psychosomatic Med., 1997, 59, s. 144–149.
14. **Matějček, Z., Bubleová, V., Kovařík, J.:** Late consequences of psychological deprivation and subdeprivation.1. Children from children's homes in their forties. Čes.-slov. Psychol., 1995, 39, s. 481–495.
15. **Meaney, M. J.:** Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. Ann. Rev. Neur., 2001, 24, s. 1161-1192.
16. **Sorlie, P. D., Backlund, E., Keller, J. B.:** US Mortality by Economic, Demographic, and Social Characteristics – the National Longitudinal Mortality Study. Am. J. Public Health, 1995, 85, s. 949–956.
17. **Kawachi, I., Colditz, G. A., Ascherio, A. et al.:** A prospective study of social networks in relation to total mortality and cardiovascular disease in men in the USA. Journal of Epidemiology and Community Health, 1996, 50, s. 245–251.
18. **Kiecolt-Glaser, J. K., Newton, T. L.:** Marriage and health: His and hers. Psychological Bulletin, 2001, 127, s. 472–503.
19. **Berry, J. W., Worthington, E. L.:** Forgivingness, relationship quality, stress while imagining relationship events, and physical and mental health. Journal of Counseling Psychology, 2001, 48, s. 447–455.
20. **Carter, C. S.:** Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. Psychoneuroendocrinology, 1998, 23, s. 779–818.
21. **Esch, T., Stefano, G. B.:** Love promotes health. Neuroendocrinology Letters, 2005, 26, s. 264–267.
22. **Esch, T., Stefano, G. B.:** The neurobiology of love. Neuroendocrinology Letters, 2005, 26, s. 175–192.
23. **McCullough, M. E., Hoyt, W. T., Larson, D. B. et al.:** Religious involvement and mortality: A meta-analytic review. Health Psychology, 2000, 19, s. 211–222.
24. **Levin, J. S.:** Religion and Health – Is There An Association, Is It Valid, and Is It Causal. Social Science & Medicine, 1994, 38, s. 1475–1482.
25. **Strawbridge, W. J., Cohen, R. D., Shema, S. J., Kaplan, G. A.:** Frequent attendance at religious services and mortality over 28 years. American Journal of Public Health, 1997, 87, s. 957–961.
26. **Pargament, K. I., Koenig, H. G., Perez, L. M.:** The many methods of religious coping: Development anl initial validation of the RCOPE. Journal of Clinical Psychology, 2000, 56, s. 519–543.
27. **Smith, T. B., McCullough, M. E., Poll, J.:** Religiousness and depression: Evidence for a main effect and the moderating influence of stressful life events. Psychological Bulletin, 2003, 129, s. 614–636.
28. **Vinař, O.:** Mýtus o propasti mezi duší a tělem. Psychiatrie, 2007, 11, s. 101–103.
29. **Palmer, R. F., Katerndahl, D., Morgan-Kidd, J.:** A randomized trial of the effects of remote intercessory prayer: Interactions with personal beliefs on problem-specific outcomes and functional status. Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2004, 10, s. 438–448.
30. **Balint, M.:** The doctor, his patient and the illness. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2000, 416 s.
31. **Anon.:** Zvířata v domovech nejen pro seniory. Praha, HESTIA, 1999, podle: http://www.hest.cz/ruzne/zvirata.DOC,
32. **Zasloff, R. L., Kidd, A. H.:** Attachment to Feline Companions. Psychological Reports, 1994, 74, s. 747–752.
33. **Thompson, N. J., Coker, J., Krause, J. S., Henry, E.:** Purpose in life as a mediator of adjustment after spinal cord injury. Rehabilitation Psychology, 2003, 48, s. 100–108.
34. **Carroll, S.:** Spirituality and Purpose in Life in Alcoholism Recovery. Journal of Studies on Alcohol, 1993, 54, s. 297–301.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 154

35. **Avants, S. K., Marcotte, D., Arnold, R., Margolin, A.:** Spiritual beliefs, world assumptions, and HIV risk behavior among heroin and cocaine users. Psychology of Addictive Behaviors, 2003, 17, s. 159–162.
36. **Šimek, J.:** Některé humanitní a psychosomatické aspekty bolesti. In: Bolest. Rokyta, R., Kršiak, M., Kozák, J., (eds), Praha, Tigis 2006, s. 27–34.
37. **Murray, S. A., Kendall, M., Boyd, K. et al.:** Exploring the spiritual needs of people dying of lung cancer or heart failure: a prospective qualitative interview study of patients and their carers. Palliative Medicine, 2004, 18, s. 39–45.
38. **Opatrný, A.:** Malá příručka pastorační péče o nemocné. 2007, podle http://www.knihovna.net/KNIHA/0051_t.htm
39. **Coyle, J.:** Spirituality and health: towards a framework for exploring the relationship between spirituality and health. Journal of Advanced Nursing, 2002, 37, s. 589–597.
40. **Tanyi, R. A.:** Towards clarification of the meaning of spirituality. Journal of Advanced Nursing, 2002, 39, s. 500–509.
41. **Hall, D. E., Koenig, H. G., Meador, K. G.:** Conceptualizing „religion" – how language shapes and constrains knowledge in the study of religion and health. Perspectives in Biology and Medicine, 2004, 47, s. 386–401.
42. **Gall, T. L., Charbonneau, C., Clarke, N. H. et al.:** Understanding the nature and role of spirituality in relation to coping and health: A conceptual framework. Canadian Psychology-Psychologie Canadienne, 2005, 46, s. 88–104.
43. **Grygar, J.:** Templetonova cena za sblížení vědy a náboženství. Vesmír, 2005, 84, s. 578.
44. **Astrow, A. B., Puchalski, C. M., Sulmasy, D. P.:** Religion, spirituality, and health care: Social, ethical, and practical considerations. American Journal of Medicine, 2001, 110, s. 283–287.
45. **Sinclair, S., Pereira, J., Raffin, S.:** A thematic review of the spirituality literature within palliative care. Journal of Palliative Medicine, 2006, 9, s. 464–479.
46. **Koenig, H. G., Hays, J. C., George, L. K. et al.:** Modeling the cross-sectional relationships between religion, physical health, social support, and depressive symptoms. American Journal of Geriatric Psychiatry, 1997, 5, s. 131–144.
47. **Nelson, C. J., Rosenfeld, B., Breitbart, W., Galietta, M.:** Spirituality, religion, and depression in the terminally ill. Psychosomatics, 2002, 43, s. 213–220.
48. **Ellis, M. R., Vinson, D. C., Ewigman, B.:** Addressing spiritual concerns of patients family - Physicians' attitudes and practices. Journal of Family Practice, 1999, 48, s. 105–109.

Autor děkuje MUDr. M. Prokopovi a panu A. Krčovi z Fakultní nemocnice Královské Vinohrady za spolupráci při fotografování úchopového reflexu u novorozence.

Podpořeno VZ MSM0021620816.

Glomus tumor pod nehty

Studie ostravské dermatovenerologické kliniky z posledních pěti let je pozoruhodná svou komplexností a dokumentací. Typická triáda záchvatových bolestí v celé končetině, zhoršování v chladu a veliká bolestivost při palpaci vede obvykle k rychlému stanovení diagnózy tohoto poměrně vzácného arteriovenózního zkratu, pro který měl Masson označení *periferní srdce.* Léčením je transunguální exstirpace celého nádoru nebo laterální exstirpace podle Johnsona. Ostatní metody, jako je laser, elektrokoagulace a další, jsou méně účinné a neměly by být používány.

Literatura:

Litvík, R ., Vantuchová, Y. Čuřík, R.: Příspěvek k problematice subunguálního glomus tumoru. Refer. Výběr z dermatovenerologie, 2007, 4, s. 13–21.

P. Barták

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 155

PŮVODNÍ PRÁCE

Tuberkulóza u cizinců v České republice v letech 2003–2006

Homolka J., Krejbich F.
I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Autoři zhodnotili situaci v tuberkulóze u cizinců v České republice v letech 2003–2006. V tomto období se cizinci podíleli 13,0–14,2 % na celkové notifikaci tuberkulózy v České republice. Od roku 2003 do roku 2006 došlo k vzestupu podílu mikroskopicky pozitivních tuberkulóz u cizinců z 32,8 % na 40,8 %. Současně došlo k poklesu aktivně vyhledaných tuberkulóz u cizinců z 36 % na 15,4 %. Cizinci s tuberkulózou se významně podíleli na výskytu rezistentních kmenů mykobakterií tuberkulózy. V případě multidrug-rezistentní tuberkulózy představovali cizinci polovinu všech MDR TB onemocnění v České republice. Z 20 multidrug-rezistentních tuberkulóz hlášených v České republice v letech 2003–2006 do registru bylo 10 onemocnění u cizinců. Se vzrůstajícím počtem imigrantů ze zemí s vysokým výskytem tuberkulózy může dojít ke zhoršení situace v kontrole tuberkulózy v České republice.
Klíčová slova: tuberkulóza, epidemiologie, cizinci, rezistence.

SUMMARY

Homolka J., Krejbich F.: Tuberculosis Among Foreigners in the Czech Republic 2003–2006
Authors compared the situation in tuberculosis among foreigners in the Czech Republic during the years 2003–2006. Foreigners participated in 13.0–14.2% of total notified tuberculosis cases during this period. Proportion of smear positive cases among foreigners in this period grew up from 32.8% to 40.8%. The proportion of active case finding of tuberculosis cases among foreigners declined from 36.0% to 15.4%. At the same time foreigners formed an important part in drug resistance of TB-strains in the Czech Republic. 50% of MDR-TB cases were detected in foreigners. In 20 MDR-TB cases notified in the years 2003–2006 10 were detected in foreigners. If the number of immigrants from countries with high prevalence of tuberculosis to the Czech Republic increases the control of TB in the Czech Republic could be negatively influenced.
Key words: tuberculosis, epidemiology, foreigners-drug resistance. *Ho.*

Čes. Lék. čes., 2008, 147, pp. 155–158.

Česká republika je v současnosti řazena mezi státy s příznivou situací v kontrole tuberkulózy (TB) (1). Současně se zlepšováním situace v TB se u nás ale objevují nové problémy. Výskyt TB se snižuje ve většinové populaci žijících ve standardních podmínkách a naopak se zvyšuje výskyt TB v komunitách – skupinách obyvatel, označovaných jako tzv. „rizikové skupiny pro TB", žijících nestandardním životem na okraji společnosti. Riziková skupina je definována incidencí TB 50/100 000 obyvatel a vyšší.

Jednou z rizikových skupin jsou cizinci – osoby narozené mimo Českou republiku (2). Příčinou vyššího výskytu TB u nich je to, že část cizinců pochází ze zemí s vysokým výskytem TB a jejich kulturní a socioekonomická situace v České republice vytváří podmínky k oslabení jejich imunity a následnému snadnějšímu rozvoji TB onemocnění (3). Cizinci nemocní TB se na incidenci TB v České republice v letech 2003–2006 podílejí 10–15 % (4–7). Je možné, že po vstupu České republiky do Schengenského prostoru se mohou objevit nové problémy v souvislosti s migrací obyvatel, a proto jsme považovali za nutné zmapovat velikost problému TB u cizinců v České republice, abychom byli schopni včas reagovat vhodnými opatřeními.

SOUBOR ÚDAJŮ A POUŽITÉ METODY

Pro zpracování údajů o TB u cizinců v letech 2003 až 2006 byly použity údaje získané z Registru TB nemocných (Registr TB), který je zpravován Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Do registru jsou hlášena nově zjištěná onemocnění TB ošetřujícími lékaři prostřednictvím „Povinných hlášení TB a ostatních mykobakterióz".

prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN
128 00 Praha 2, Kateřinská 19
fax: +420 224 941 500, e-mail: jhomolka@cesnet.cz

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 156

Údaje jsou kontrolovány a doplňovány podle výsledků vyšetření (včetně výsledků citlivosti) na mykobakterie mykobakteriologickými laboratořemi shromážděných v bakteriologickém registru izolovaných kmenů mykobakterií (ISBT) spravovaných Státním zdravotním ústavem.

Statistické hodnocení bylo provedeno χ^2-testem, v případě malých počtů s Yatesovou korekcí. Za statisticky významnou byla považována hladina spolehlivosti 99 % a vyšší ($p < 0,01$).

VÝSLEDKY

V letech 2003–2006 došlo k poklesu počtu hlášených tuberkulózních onemocnění v České republice z 1162 na 973 TB nemocných všech forem a lokalizací. Z nich bylo v roce 2003 165 cizinců, v roce 2004 149 cizinců, v roce 2005 130 cizinců a v roce 2006 130 cizinců. To představuje 13,0 až 14,2 % z celkového počtu TB nemocných a tento podíl cizinců se za sledované období statisticky významně nezměnil ($p = 0,74$) (tab. 1).

Podíl bakteriologicky ověřených TB onemocnění u osob narozených v České republice se pohyboval mezi 62,4 % až 65,0 % a rovněž se v letech 2003–2006 statisticky významně nezměnil. U osob narozených mimo Českou republiku stoupl podíl bakteriologicky ověřených TB onemocnění z 65,6 % na 71,5 % (tab. 2). Na hranici statistické významnosti je stoupající trend ($p = 0,04$) podílu bakteriologicky ověřených TB onemocnění u cizinců.

Procento mikroskopicky pozitivních TB onemocnění u osob narozených v České republice se pohybovalo mezi 25,5 % až 30,7 % a statisticky významně se v letech 2003–2006 nezměnilo. U osob narozených mimo Českou republiku ale stoupl podíl mikroskopicky pozitivních TB

Tab. 1. Počet hlášených případů TB v České republice v letech 2003–2006 celkem a u cizinců

Rok	2003	2004	2005	2006
případů TB				
celkem	1162	1057	1007	973
u cizinců	165	149	130	130
podíl cizinců				
na notifikaci TB	14,2 %	14,1 %	13,0 %	13,4 %

Tab. 2. Porovnání podílu kultivačně ověřených TB onemocnění u cizinců (100 % = počet TB nemocných cizinců celkem) a nemocných narozených v České republice (100 % = počet TB nemocných narozených v České republice (ČR)

Rok	2003	2004	2005	2006
TB nemocní				
narození v ČR	65,1 %	62,6 %	63,7 %	62,4 %
cizinci	65,6 %	65,8 %	66,2 %	71,5 %

Tab. 3. Porovnání podílu mikroskopicky pozitivních TB onemocnění u cizinců (100 % = počet TB nemocných cizinců celkem) a nemocných narozených v České republice (100 % = počet TB nemocných narozených v České republice (ČR)

Rok	2003	2004	2005	2006
TB nemocní				
narození v ČR	30,7 %	29,4 %	32,0 %	25,5%
cizinci	32,8 %	34,2 %	40,0 %	40,8%

Tab. 4. Způsob zjištění případů TB v letech 2003–2006 u osob narozených v České republice (ČR) a cizinců

Rok		2003		2004		2005		2006	
způsob zjištění		počet	%	počet	%	počet	%	počet	%
narození v ČR	pasivně	902	77,6	791	74,8	745	74,0	748	76,9
	vyšetřování rizikových skupin	80	6,9	71	6,7	65	6,5	61	6,3
cizinci	pasivně	91	55,2	87	58,4	78	60,0	89	68,5
	vyšetřování rizikových skupin	59	36,0	51	34,2	34	26,2	20	15,4

Tab. 5. Rezistence tuberkulózních bacilů na antituberkulotika (na základě propojení klinického a ISBT registru) u osob narozených v České republice (ČR) a u cizinců v letech 2003–2006

Rok		2003	2004	2005	2006	celkem
rezistence na						
narození v ČR	INH celkem	15	6	10	10	41
	RMP celkem	2	4	5	10	21
	MDR	1	2	5	2	10
	STM	10	8	12	9	39
cizinci	INH celkem	10	6	9	5	30
	RMP celkem	1	4	5	2	12
	MDR	1	2	5	2	10
	STM	7	8	9	6	30

INH – hydrazid kyseliny izonikotinové (izoniazid), RMP – rifampicin, STM – streptomycin, MDR – multidrugrezistence (současná rezistence na izoniazid a rifampicin)

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 157

onemocnění z 32,8 % na 40,8 % (tab. 3). Na hranici statistické významnosti je stoupající trend (p = 0,04) podílu mikroskopicky pozitivních TB onemocnění u cizinců. V roce 2006 byl podíl mikroskopicky pozitivních cizinců statisticky významně vyšší než podíl mikroskopicky pozitivních osob narozených v České republice.

Výtěžnost různých způsobů zjišťování TB v celé České republice v letech 2003–2006 je uvedena v tabulce 4. Nejvíce nemocných (74,0–76,9 %) přišlo s TB k lékaři samo pro potíže (pasivní způsob vyhledávání), 6,3–6,9 % případů TB bylo zjištěno vyšetřováním rizikových skupin. I když je v období 2003–2006 klesající trend, jedná se o nevýznamné změny v řádech desetin procenta. Jinak je tomu u cizinců. V roce 2003 bylo vyšetřováním rizikových skupin zjištěno 36 % TB onemocnění u cizinců, v roce 2006 bylo zjištěno vyšetřováním rizikových skupin jen 15,4 % TB onemocnění u cizinců, což představuje pokles o polovinu a tento pokles je statisticky významný (p < 0,01).

V letech 2003–2006 nebyl v České republice zjištěn významný nárůst rezistence na antituberkulotika (tab. 5). Vývoj rezistence má kolísající tendenci v rámci malých čísel. Na rezistenci mykobakterií se významně podíleli cizinci. V případě multirezistentní TB (rezistence mykobakterií nejméně na INH a RMP = MDR) dokonce celou polovinou případů. Vyšší rezistence na antituberkulotika byla u cizinců ve sledovaném období 2003–2006 statisticky významná, a to jak v případě MDR TB, tak i jednotlivých antituberkulotik (p < 0,01).

DISKUZE

V ekonomicky vyspělých zemích Evropy se cizinci významně podílejí na nemocnosti na TB, v některých státech Evropy představují cizinci více než polovinu všech hlášených TB onemocnění. V roce 2005 se cizinci nejvíce podíleli na nemocnosti na TB v Andoře (80 %) a v Norsku (78 %). Ze zemí se společnou hranicí s Českou republikou se cizinci v roce 2005 nejvíce podíleli na TB nemocnosti v Rakousku (44 % z TB nemocných bylo cizinců), dále v Německu 43 %. Naopak na Slovensku se cizinci podíleli na nemocnosti TB jen 4 %, v Maďarsku 3 % a v Polsku byl podíl cizinců na nemocnosti TB zcela zanedbatelný (8). Je to způsobeno tím, že Rakousko a Německo jsou jako cílové země pro imigranty z ekonomického hlediska daleko lukrativnější než Polsko nebo Maďarsko – je v nich proto více imigrantů. Podobné procento cizinců z TB nemocných jako v České republice bylo v roce 2005 hlášeno ve Slovinsku – 17 % (8).

Bakteriologicky ověření nemocní a zvláště mikroskopicky pozitivní nemocní jsou nejsilnějšími zdroji TB infekce (9, 10). Mikroskopicky pozitivní TB nemocní představují plně rozvinuté onemocnění, k jehož rozvoji je třeba řady týdnů až měsíců (11). Z toho lze soudit, že tuberkulózní onemocnění u cizinců byla v roce 2006 zjišťována v pozdějším, rozvinutějším, více infekčním stadiu než v roce 2003 a toto zpožďování diagnostiky lze hodnotit jako trend těchto čtyřech let. TB u cizinců byla stále častěji zjišťována až v momentu jejich mikroskopické pozitivity. Příčinou tohoto jevu může být i to, že stále méně tuberkulózy u cizinců bylo zjišťováno aktivním vyhledáváním v rámci rizikových skupin. Za sledované období došlo k poklesu účinnosti aktivního vyhledávání TB u cizinců o více než polovinu: z 36 % na 15,4 %. Světová zdravotnická organizace doporučuje právě na rizikovou skupinu cizinců cílit aktivní vyhledávání TB onemocnění (12). Higuchi et al. (13) doporučují u cizinců zjišťovat již TB infekci a v případě jejího odhalení zahájit léčbu tuberkulózní infekce. Leong (14) doporučuje na základě osmileté studie u 3117 cizinců aktivně vyhledávat TB u cizinců – žadatelů o práci.

Ve sdělení prokazujeme, že TB onemocnění u cizinců se v České republice výrazně podílí na rezistenci mykobakterií zvláště výskytu MDR forem. K podobným výsledkům došel Tirado v provincii Castellon ve Španělsku. Rezistence alespoň na jedno antituberkulotikum byla u cizinců 4× vyšší než u rodilých Španělů a MDR-TB byla dokonce u cizinců 19× častější než u rodilých Španělů (15). Podle Thomsena byla v Dánsku rezistence TB bacilů u cizinců 2,5× častější než u rodilých Dánů, zvláště v případě rezistence na INH a Streptomycinu (16).

Monney a Zellweger prokázali, že aktivní vyhledávání TB (preventivní skrínink) u cizinců pocházejících ze zemí s nepříznivou situací TB vede k diagnostice časnějších forem TB onemocnění (17).

ZÁVĚR

V letech 2003–2006 se cizinci podíleli 13,0–14,2 % na celkovém počtu nově zjištěných TB v České republice. V těchto letech jsme zjišťovali u cizinců pokročilejší, rozsáhlejší infekční formy TB. Cizinci nemocní TB měli častěji rezistentní formy TB než osoby narozené v České republice a na MDR-TB se u nás podíleli 50 %. V letech 2003–2006 došlo k poklesu počtu TB onemocnění u cizinců zjištěných aktivním vyhledáváním z 36,0 % na 15,4 %.

Na základě těchto údajů se proto domníváme, že aktivní opatření kontroly TB cílená na cizince jsou v České republice nedostatečná. V případě větší imigrace jedinců ze zemí s nepříznivou epidemiologickou situací v TB do České republiky je možno proto očekávat vyšší počet nemocných s rozsáhlými infekčními formami plicní tuberkulózy, které mohou zhoršovat epidemiologickou situaci v České republice.

LITERATURA

1. EuroTB (INVS/KNCV) and national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region: Draft Report on TB cases notified in 2002 - EuroTB, Oct 2004.
2. **Krejbich, F.:** Tuberkulóza u asociálů, alkoholiků a v rizikových skupinách. Lékařské Listy, 2000, 4, s. 13.
3. **Falzon D, Aët-Belghiti F.:** What is tuberculosis surveillance in the European Union telling us? Clin. Infect. Dis., 2007, 44, s. 1261–1267.
4. **Homolka J., Krejbich F., Mazánková V.:** Tuberkulóza v České republice v roce 2003. Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 594–597.
5. **Homolka J., Krejbich F., Mazánková V.:** Tuberkulóza v České republice v roce 2004. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 587–591.
6. **Homolka J., Krejbich F., Mazánková V.:** Tuberkulóza v České republice v roce 2005. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 738–742.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 158

7. **Homolka J., Krejbich F., Mazánková V.:** Tuberkulóza v České republice v roce 2006. Čas. Lék. čes., 2007, 143, s. 681–686.
8. EuroTB (INVS/KNCV) and national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis CASE notified in 2005. Institut de veille sanitaire, Sain-Maurice, France, March 2007.
9. **Trnka, L., Krejbich, F.:** Je vyhledávání tuberkulózy podle příznaků u nás dostatečně pohotové? Prakt. Lék. 1999, 79, s. 334–336.
10. **Styblo, K.:** The relationship between the risk of tuberculous infection and the risk of developing infectious tuberculosis. Tuber Lung Dis., 1985, 60, s. 117–119.
11. **Homolka J., Votava V.:** Tuberkulóza, 3. vydání. Praha, Karolinum, 2003, 79 s.
12. World Health Organization, Office of United Nations High Commissioner for Refugees: Tuberculosis Control in Refugee Situations: AN Inter-Agency Field Manual. WHO/TB/97. 221. 1997.
13. **Higuchi, K., Harada, N., Bagasaka, Y. et al.:** Analysis tuberculosis infection among foreigners by use of Quantiferon TB-2G test. Kekkaku, 2007, 82, s. 515–521.
14. **Leong, C. C.:** Pre-employment medical examination of Indonesian domestic helpers in a private clinic in Johor Bahru-an 8 year review. Med. J. Malaysia, 2006, 61, s. 592–598.
15. **Tirado B., Moreno M. R., Marin R. M. et al.:** Impact of imigration on drug resistence to Mycobacetrium tuberculosis in Castellon (Spain) 1995-2003. Med. Clin. (Barc), 2006, 126, s. 761–764.
16. **Thomsen, V. O., Johansen, I. S., Bauer, J. O. et al.:** Resistant tuberculosis in Denmark. Ugeskr. Langer, 2001, 163, s. 1842–1846.
17. **Monney, M., Zellweger, J. P.:** Active and passive screening for tuberculosis in Vaud Canton, Switzerland. Swiss Med Wkly, 2005, 135, s. 469–474.

KNIHY

Musil, D. et al.: ULTRAZVUKOVÉ VYŠETŘENÍ ŽIL DOLNÍCH KONČETIN

Praha, Grada Publishing, 2008, první vydání, 152 s., formát 240 x 165mm, brožované, barv., cena 390 Kč. ISBN 978-80-247-2161-3.

Když napíši, že kniha MUDr. Dalibora Musila a spolupracovníků „na našem knižním trhu citelně chyběla“, je to skutečně pravda. Ultrazvukové vyšetření žil dolních končetin je v ambulancích našich angiologů běžným rutinním vyšetřením pravděpodobně jen o něco méně časté než EKG vyšetření. Také lékařů provádějících toto vyšetření není málo. A až do tohoto roku žádná monografie ultrasonografie (nebo lépe a správněji ultrasonoangiografie) nebyla. Mladí lékaři – budoucí angiologové, kteří se rozhodli toto vyšetření provádět, se neměli z čeho učit, a to ztěžovalo také jejich výchovu. Jde ovšem i o sjednocení názorové, interpretační, nomenklatuirní aj. Přitom v České republice pracuje kolem 400 ambulantních angiologů a v téměř 140 nemocnicích je ultrasonografie žil dolních končetin obligátním vyšetřením. Počet pojišťovnami registrovaných vyšetření jde do desetitisíců ročně.

Knihu napsali tři pracovníci z lékařských fakult v Brně a Olomouci. Především doc. J. Herman a MUDr. D. Musil jsou známi z odborné literatury i přednášek jako autoři některých flebologických témat. Brožovaná kniha je nevelkého rozsahu, má sice jen 140 stran odborného textu, ale problematiku představuje téměř v celém jejím rozsahu. Její menší rozsah (který se vzhledem k cílové skupině čtenářů ukáže určitě jako výhodný) je totiž podmíněn skutečností, že tato kniha není klinická flebologie, ale skutečně pouze ultrazvukové vyšetření žilního systému dolních končetin. Vlastní odborný text je rozdělen do 8 kapitol. První kapitola je úvodem, 2. Ultrazvuk ve flebologii (20 s.), 3. Anatomické poznámky k žilnímu systému dolních končetin (26 s.), 4. věnovaná problematice diagnostiky žilní insuficience (30 s.), 5. a 6. problematikám tromboflebitidy a hluboké žilní trombózy (8 + 18 s.), 7. jiným nálezům na žilách dolních končetin (vrozené malformace, aneuryzmata a některé vzácnější nálezy, např. valveless syndrome aj. (10 s.). V 8. kapitole je několik kazuistik. A protože ultrasonografie je zobrazovací metoda nepřekvapí, že text je bohatě ilustrován. Napočetl jsem celkem 63 obrázků v dobré barevné kvalitě a odpovídající perokresby (autorem je MUDr. D. Musil) usnadňují orientaci. Také 14 tabulek je přiměřený počet. Literatura je uváděna vždy za každou kapitolou a je aktuální. Rejstřík byl konstruován s pečlivostí, je podrobný a bude se v něm dobře hledat.

Kniha je určena především pro lékaře praxe. Proto ji ocení praktikující /klinič-tí angiologové, kardiologové, internisté případně radiologové (tedy ti, kteří v praxi nejčastěji ultrasonografické vyšetření žil dolních končetin provádě-jí), přínosná bude i pro angiochirurgy.

Nepochybuji o tom, že kniha bude úspěšná. Nejen proto, že je kvalitní, ale proto, že je skutečně potřebná, a že „na našem knižním trhu dlouhý čas citelně chyběla“.

Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 159

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky

[1]Goetz P., [2]Foretová L., [1]Macek M., [3]Brdička R., [4]Jüttnerová V., [5]Franková V., [6]Hořínová V., [5]Payne J., [7]Hach P.

[1]Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK, Praha
[2]Masarykův onkologický ústav, Brno
[3]Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha
[4]Oddělení lékařské genetiky FN, Hradec Králové
[5]Ústav pro humanitární studia v lékařství 1. LF UK, Praha
[6]Oddělení lékařské genetiky, Jihlava
[7]Ministerstvo zdravotnictví ČR, Praha

Lékařská genetika má bezesporu pohnutou historii, je poznamenána obdobími, kdy byla tragicky zneužita.

Poznatky o genetické podmíněnosti normálních i abnormálních znaků, spolu s eugenickým hnutím byly v 30. a 40. letech minulého století zneužity v nacistickém Německu v podobě rasové teorie a následné otřesné praxe rasové hygieny.

Komunistické Rusko německé rasistické a eugenické aktivity odmítlo, ale zároveň odmítlo a likvidovalo v období lysenkismu (50. léta 20. století) genetiku jako takovou.

Tato mementa je třeba stále mít na paměti, a to zejména nyní, kdy neustále se rozšiřující znalosti o lidském genomu přinášejí nové možnosti jak pozitivního medicínského využití, tak i zneužití. Existují vážné obavy z použití vědecky a klinicky nepodložených postupů. Navíc může dojít k závažnému zanedbání základních etických principů medicíny a k porušení Hippokratovy přísahy.

Je zřejmé, že v současné době lékařské genetice nehrozí zneužití tak tragické, jako z našeho pohledu v dávné minulosti, nicméně čelíme závažné diskreditaci oboru a jeho medicínských aplikací.

K diskreditaci oboru dochází především v oblasti komerčně nabízených genetických služeb, které například poskytují vyšetření paternity bez souhlasu všech zúčastněných osob (tzv. anonymní testování otcovství). Dokonce se v poslední době objevují i firmy, které nabízejí dospělým a i dětem tzv. prediktivní genetické vyšetření. Tyto laboratoře proklamují, že na základě DNA analýzy za úplatu 10 000 až 20 000 Kč jsou schopny stanovit náchylnost k více než dvaceti často se vyskytujícím multifaktoriálním onemocněním dospělého věku, a tak upozornit klienta a jeho smluvního lékaře na možná preventivní opatření jak onemocněním předcházet.

Zodpovědnost, nikoli strach z konkurence nás vede k argumentaci proti takovýmto aktivitám, a to nejen z hlediska odborně vědeckého, ale i etického. Komerčním aktivitám nelze upřít jistou dávku odborného pohledu, nicméně jde o obchodní zkreslení našich současných znalostí tak, že zamlčují zásadní nejistoty, které v dané oblasti nebyly dosud uspokojivě vyřešeny. Proto nedovolují odpovědným pracovníkům takovéto služby nabízet v rámci standardní sítě státních a soukromých genetických pracovišť v České republice (viz New England Journal of Medicine, 2008, 358, s. 2; www.nejm.org).

Vliv genetických faktorů na rozvoj multifaktoriálních chorob dospělého věku (např. diabetes mellitus, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění) se dle současných znalostí pohybuje v řádu jednotek procent. Zavádějící interpretace výsledku může vyšetřované iatrogenizovat neodůvodněnými obavami, nebo naopak falešně uklidnit a vést k vyšší náchylnosti k rizikovým aktivitám, jako je například kouření atd. Kromě toho je třeba zdůraznit fakt, že publikované studie byly provedeny na různých populacích a pro naší českou populaci zatím obdobné studie neexistují.

V této souvislosti je potřeba zdůraznit, že správná životospráva je zásadní pro prevenci onemocnění dospělého věku. Hodnotit životní styl a rodinnou anamnézu a na tomto základě indikovat odborné genetické testování i navrhovat zásadní změny životního stylu i preventivní sledování je úkolem každého lékaře. To jsou obecné možnosti skutečně efektivní ochrany zdraví populace, v praxi dosud nepoužívané v žádoucím rozsahu.

Dalším důvodem našich obav je skutečnost, že uvedené laboratoře mohou existovat na základě pouhého zápisu v obchodním rejstříku, neboť zatím nejde o vázanou činnost, a tedy neexistuje nejmenší záruka kvality jejich práce. Naopak standardní genetické laboratoře podrobující se externím kontrolám kvality a operující podle standardních etických a medicínských pravidel jsou uvedeny v pravidelně aktualizované databázi (http://www.uhkt.cz/nrl/kc-genlabori).

Genetické testování (tj. vyšetření na úrovni DNA), které skutečně může odhalit rizika některých geneticky podmíněných onemocnění, je dnes rutinně prováděno a hrazeno pojišťovnami na odborných genetických pracovištích (státních a soukromých), která k tomu mají požadovanou a kontrolovanou kvalifikaci. Jelikož se jedná o testování klinicky významných rizik pro pacienta/klienta, je provázeno genetic-

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1
fax: +420 221 977 196, e-mail: radim.brdicka@uhkt.cz

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 160

kým poradenstvím, tj. velmi podrobnou konzultací vyšetřovaných s klinickým genetikem. Klinický genetik má za úkol diagnostikovat možné dědičné riziko, kvalifikovat jeho úroveň a navrhovat možné příčiny a možnosti genetického testování. Je si vědom velkých limitací, které genetické testování v dnešní době má, což pacientům/klientům náležitě vysvětluje. Výsledkem vzájemné komunikace mezi klinickým genetikem a pacientem je podepsaný informovaný souhlas pacienta s genetickým testováním a jeho možnými důsledky. Tento postup je důsledně dodržován ve všech vyspělých státech Evropské unie a v USA, kde je lékařská genetika chápána a uznána jako samostatný klinický obor. Teprve po podepsání informovaného souhlasu se na odděleních/ústavech lékařské genetiky provádí odborný odběr tkáně, extrakce DNA a její další vyšetření. Je zaručena autenticita vzorku, jeho okamžité zpracování a zejména zajištění vzorku, resp. výsledku testování před zneužitím.

Naopak komerční laboratoře pacientům/klientům často posílají kity, sloužící ke stěru buněk z dutiny ústní pro extrakci DNA a další zpracování. Stěr si pacient/klient provádí většinou sám, vzorek pak pošle poštou do příslušné komerční laboratoře. Není třeba zdůrazňovat možnosti nechtěných, nebo i chtěných záměn (ze strany vyšetřovaných) vzorků, nekontrolovatelnost přepravy i možnosti neoprávněného použití/zneužití vzorku.

Dalším významným krokem u genetického testování je interpretace výsledků a informování pacientů o nich, přejí-li si to. Je to opět krok patřící do rukou klinického genetika s příslušným vzděláním a specifickými komunikativními zkušenostmi. Toto je opět krok, který není komerčními laboratořemi naplňován. Interpretaci namnoze ponechávají v rukou ošetřujících lékařů včetně smluvních obvodních nebo rodinných bez specializované erudice a dostatečných zkušeností v lékařské genetice, které interpretace výsledků genetického testování vyžaduje. Nejedná se o snižování úlohy ošetřujících lékařů, spíše zdůraznění úkolů klinického genetika, resp. zdůraznění bezproblémové spolupráce mezi klinikem a genetikem.

Predikce závažných genetických rizik u monogenně podmíněných onemocnění by měla zůstat v kompetenci genetických pracovišť, s nepodkročitelným personálním vybavením a profesní expertizou, která jsou optimálně akreditována, a splňují tak všechny předpoklady pro správnou lékařskou a laboratorní praxi.

Dispozice k různým nádorům, především nádorům prsu, vaječníku, tlustého střeva, melanomům, ale i vzácné nádorové syndromy se dnes rutinně testují (přehled získáte v supplementu Klinické onkologie 1/2007 – Hereditární nádorové syndromy, www.linkos.cz) s příslušným genetickým poradenstvím klinického genetika před i po testování. Jedná se o velmi důležitý proces, který zajišťuje rodinám co nejkvalitnější informace týkající se vyšetření, rizik, prevence, ale i limitace testování. A tyto limitace nelze podceňovat. Limitace byly bohužel podceněny například i v denním tisku, kde Mladá fronta Dnes v článku z 1. 12. 2007 „Ukaž mi svou DNA a já ti řeknu…“ na straně C1 popisuje na obrázku testování BRCA1 genu pro závažnou monogenní predispozici k nádorům prsu (vaječníků, ale i jiných malignit). Mystifikuje veřejnost, neboť uvádí, že normální gen BRCA1 znamená, že klient/klientka nemá zvýšené riziko nádorů prsu a prostaty. Tento závěr může zásadním způsobem poškodit mnoho jedinců, kteří se nechají komerční firmou bez dostatečné kvalifikace a klinického zázemí testovat. Negativní test BRCA1 genu nezajistí, že neexistuje vyšší riziko s ním spojených onemocnění. Pokud budeme podobným (komerčně zkresleným) způsobem klamat veřejnost a podávat jí neúplně a nepravdivé informace, budeme jí nejen škodit, ale budeme i diskreditovat pozitivní a vědecky podložené medicínské výstupy lékařské genetiky.

Značně rozporuplné je prediktivní testování nabízené komerčními firmami i z etického hlediska. V rámci veškeré zdravotní péče by měly být zachovávány čtyři základní principy lékařské etiky, kterými jsou: beneficence (konání pro dobro a prospěch pacienta), nonmaleficence (nepoškozování pacienta), autonomie (právo na svobodné rozhodování) a spravedlnost. Velmi diskutabilní je přínos komerčně nabízených testů pro jednotlivce, čímž je evidentně porušováno pravidlo beneficience. Tyto testy, tak jak bylo uvedeno, mají značné limitace a navíc nelze na základě doposud provedených studiích vyvodit z jejich výsledků jednoznačné klinické závěry. Dvojnásob otázka beneficence platí při testování chorob, u kterých není doposud známá ani možná účinná prevence a léčba (např. Alzheimerova choroba).

Komerčně nabízené genetické testy jsou i v rozporu s pravidlem nonmaleficience. Některá rizika prediktivního genetického testování, jako jsou rizika psychologická, sociální a finanční, nejsou bezprostředně zřejmá, ale byla prokázána řadou zahraničních studií. Mezi hlavní psychosociální rizika patří: pocit viny, stres, úzkost, narušená sebeúcta, sociální stigmatizace, diskriminace ze strany pojišťoven a zaměstnavatele. Prediktivní genetické testy mohou také zcela narušit dynamiku rodiny a rozdělit její členy na zdravé a „nemocné“. Samostatným tématem je i komunikace v rodině, informování blízkých a vzdálených příbuzných o výsledku testu a jeho důsledcích. Všechna tato rizika se vyskytují i při prediktivních genetických testech v současnosti nabízených na specializovaných genetických pracovištích. Zde tuto problematiku podrobně diskutuje s pacienty/klienty odborně vyškolený profesionál – klinický genetik. Ten je zároveň schopen doporučit i další odbornou péči psychologa, nebo případně předat kontakty na svépomocné organizace a podpůrné skupiny. Dalším problémem v budoucnosti zřejmě budou i narůstající finanční nároky kladené ve zdravotnictví na pacienty (cena komerčního prediktivního testování).

Jedním z dalších nutných předpokladů genetického testování je zachování absolutní důvěrnosti získaných dat. Tento aspekt je na specializovaných genetických pracovištích důsledně ošetřen a kontrolován. Všechny výše uvedené etické problémy komerčně nabízeného prediktivního genetického testování exponenciálně narůstají v případě testování dětí. To odporuje všem oficiálním stanoviskům zahraničních Společností lékařské genetiky. Evropská společnost lékařské genetiky (ESHG) i OECD a Evropská komise jednoznačně doporučují prediktivní genetické testování dětí odsunout do věku, kdy je pacient schopen pochopit aspekty genetického testování a svobodně se rozhodnout, zda si testování přeje. Výjimku tvoří pouze onemocnění s nástupem v dětském věku, nebo ta onemocnění, u kterých je známý vliv časného zahájení účinné prevence či léčby. Důvodem doporučení ESHG je časově omezená autonomie nezletilých (do adolescence, či 18 let), kdy za ně plně rozhodují jejich zákonní zástupci. To může vést k diskriminaci (pozitivní i negativní)

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 161

v rámci rodiny, která se může projevit hyperprotektivitou nebo naopak nezájmem rodičů, vedoucí až k ovlivňování takových závažných rozhodnutí, jako je výběr životní profese, zájmů (sporty), atd. Dalším důvodem proti je i neschopnost nezletilých kontrolovat zachování důvěrnosti dat získaných genetickým testováním. Zde existuje riziko celoživotní psychické a sociální stigmatizace na základě porušení důvěrnosti a v důsledku špatné interpretace výsledků (uchovávání výsledků v dokumentaci dětského lékaře bez zajištění omezeného přístupu, případně jejich přetlumočení vzdělávacím zařízením, ústní šíření rodiči v rámci rodiny atd). Všechny tyto důvody jednoznačně hovoří proti prediktivnímu testování nezletilých.

Technické možnosti genetického testování jsou v dnešní době poměrně pokročilé a není problém testovat varianty různých genů rychle a spolehlivě. Pokud vznikají firmy, které nabízejí genetické testováni pro medicínské účely, měly by splňovat základní kvalitativní kritéria, která jsou v naší republice i v zahraničí požadována. V nově schvalovaném Zákonu o zdravotní péči jsou v § 37 jasně stanoveny podmínky, jak má být testování prováděno. Genetické poradenství, informovaný souhlas a zařízení schválená určenými orgány jsou nutným předpokladem ke kvalitním službám. Onemocnění s multifatoriální etiologií nelze predikovat pomocí simplifikovaných genetických testů s omezenou výpovědní hodnotou.

Je však důležité, aby se prevenci těchto chorob medicína věnovala a využila všech v nynější době dostupných a relevantních možností, a to i genetických testů, které mají klinický význam.

Společnost nemocí z povolání ČLS JEP a Lázně Luhačovice, a.s.
pořádají v lázních Luhačovice

24. a 25. října 2008

IV. KONGRES NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ S MEZINÁRODNÍ ÚČASTÍ

Tematika kongresu je široká a zahrnuje nemoci z povolání a jiná poškození zdraví z práce.
Lékařský kongres je doplněn sesterskou sekcí s novinkami v ošetřovatelské péči.

Informace a přihláška na: www.nemocizpovolani.cz

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 162

KAZUISTIKA

Kawasakiho choroba a její oční příznaky

Svobodová D., Slaný J., Pískovský T.
Klinika dětského lékařství FN, Ostrava

SOUHRN

V článku, jenž popisuje jednu z vyskytujících se vaskulitid u dětí, se zabýváme kromě popisu základních projevů důsledněji jedním z hlavních kritérií, které představují oční příznaky.
K objasnění onemocnění stačí mnohdy klinický popis, který dále upřesňuje laboratorní a přístrojová technika. Znalost typických symptomů nemoci v mnohém usnadňuje a urychluje její určení, často jsou již makroskopicky zjistitelné. V případě diferenciálně diagnostické rozvahy febrilií může být úvaha tak široká, že svádí k mylným diagnózám a následně zbytečnému terapeutickému prodlení tam, kde mohou být i fatální důsledky. U Kawasakiho choroby bývá bilaterální injekce bulbární spojivky první známkou objektivizace, následně je častá akutní bilaterální iridocyklitida s pozdějším rozvojem a delším trváním. Otázka „červeného" oka a febrilií nás tedy může směrovat k výše zmiňované velmi závažné diagnóze, která je však dnes dobře léčitelná a podchytitelná s důrazem kladeným na časový faktor.
Klíčová slova: Kawasakiho choroba, bulbární spojivka, iridocyklitida.

SUMMARY

Svobodová D., Slaný J., Pískovský T.: Kawasaki Disease and Its Ocular Manifestations
The article describes one of the occurring types of vasculitis in children. Discussing the essential manifestations of the disease it focuses on ocular symptoms as one of the major criteria. The diagnosis is often done on the basis of a clinical description further specified by laboratory and instrument techniques. Awareness of the symptoms typical of the disease, frequently identifiable even macroscopically, facilitates the early diagnosis. A differential diagnosis of febrile responses may include a wide range of possibilities considered including faulty conclusions consequently causing a delay in therapy, which may be fatal. With the Kawasaki disease a bilateral injection of bulbar conjunctiva is the first signal of objectification followed by frequent acute bilateral iridocyclitis with delayed development and prolonged duration. Thus the problem of a red eye and febrile responses may suggest the above-mentioned serious diagnosis, which is at present, however, well-curable and recognisable with stress put on the time factor.
Key words: Kawasaki disease, bulbar conjunctiva, iridocyclitis *Sv.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 162–164.

Kawasakiho nemoc, rovněž známá jako mukokutánní lymfonodózní syndrom, akutní febrilní vaskulitida u dětí, je jednou z primárních vaskulitid, které charakterizuje nekrotický zánět cév, jehož důsledkem je porucha prokrvení specifické oblasti (1).

V daném případě se jedná o postižení malých mukoelastických cév, autoprotilátek proti lysozomálním enzymům neutrofilů (ANCA) negativní. Byla popsána roku 1967 Tomisaku Kawasaki v Japonsku (zatím cca 170 tisíc případů), výskyt je častější u chlapců 1,6:1 (2). Intervaly zvýšeného výskytu jsou po 2–3 letech. Na našem pracovišti jsme léčili od roku 2003 do roku 2007 9 případů Kawasakiho choroby, z čehož u 8 dětí bylo zjevné postižení očí.

Z klinických kritérií jsou typická (3): 1. febrilie trvající zpravidla déle než 5 dnů, 2. alespoň 4 z 5 následujících znaků – oboustranná konjunktivitida, slizniční změny nosohltanu či dutiny ústní, erytém či edém plosek dlaní a nohou, periungvální deskvamace, polymorfní exantém, 3. krční lymfadenopatie, 4. vyloučení ostatních příčin klinických příznaků.

Nejtypičtějším příznakem je horečka (myšleno nad 38 °C), která trvá v průměru 11 dnů. Následně se objevuje kožní rash (vyrážka) – zejména na trupu, bilaterální injekce bulbární spojivky, z orofaryngeální manifestace je nejčastější erytém a popraskání rtů, malinový jazyk s hypertrofií papil. Cervikální lymfadenopatie se vyskytuje u 50–80 % nemocných.

Jako příčina se uvádí buď infekční agens, nebo imunní reakce.

Klinický průběh lze rozdělit na 3 fáze:

1. akutní febrilní – první tři dny horečka s postupným rozvojem základních diagnostických kritérií, následný 7.–14. den se může objevit aseptická meningitida, průjem, hepatální dysfunkce, artritida;

MUDr. Dita Svobodová
Klinika dětského lékařství FN
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
e-mail: dita.svobodova@fnspo.cz

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 163

2. subakutní – 10.–25. den s trombocytózou, deskvamacemi, artritidou, myokardiální dysfunkcí;

3. rekonvalescence trvající 6–8 týdnů.

Závažnost onemocnění souvisí s komplikací v podobě aneuryzmat koronárních tepen (4) – vznikajících u 25 % neléčených nemocných v prvních 2–3 týdnech. Diagnóza se provádí dvourozměrnou echokardiografií. Hrozbou je obrovské aneuryzma nad 8 mm vnitřního průměru, jehož následkem může dojít k ruptuře, trombóze, stenóze či myokardiálnímu infarktu. K dalším komplikacím patří tachykardie – až u 50 % nemocných, perikarditida s malým výpotkem – je častá v akutním stadiu (5).

Rekurence onemocnění je v 1–3 % případů. Prognóza pacientů s koronárním postižením záleží na závažnosti postižení. Úmrtnost je menší než 0,1 %.

2. v rekonvalescenci – Anopyrin 3–5 mg/kg po dobu 6–8 týdnů;

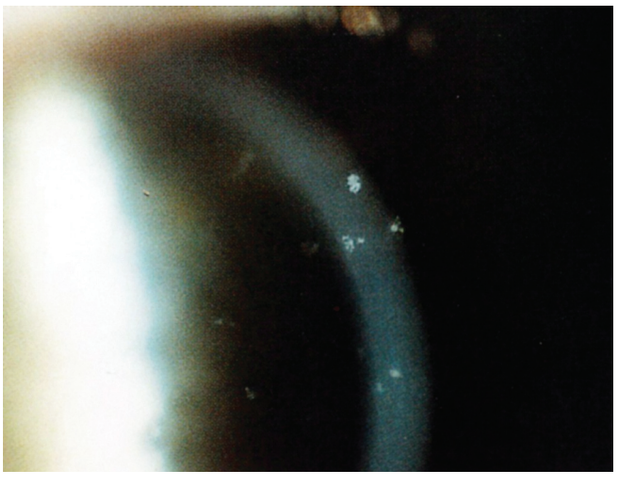
3. je-li přítomno koronární postižení – 3–5 mg/kg Anopyrinu + dipyridamol 4–6 mg/kg/den rozděleno na 2–3 dávky orálně (někteří přidávají Warfarin tam, kde hrozí vysoké riziko trombózy);

4. v případě koronární trombózy – promptní fibrinolytická terapie tkáňovým aktivátorem plazminogenu – streptokinázou (3).

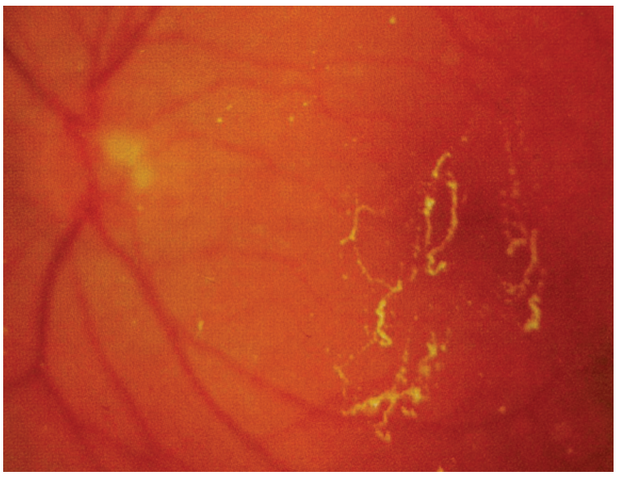
Oční manifestace, jež patří mnohdy mezi první znaky a usnadňují stanovení diagnózy, zahrnují:

1) bilaterální konjunktivální injekce – tato postihuje 90 % dětí s daným onemocněním, chybí chemóza;

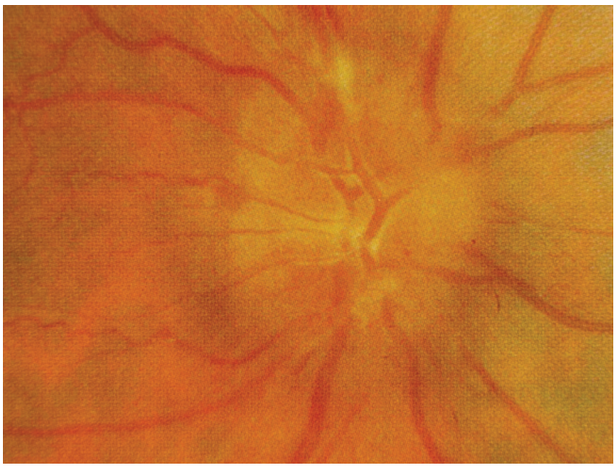
2) akutní mírná bilaterální iridocyklitida (obr. 4) – je známkou rozvoje zánětu, rozvíjí se později a trvá zpravidla 2–8 týdnů, bývá spojena s rohovkovými precipitáty;



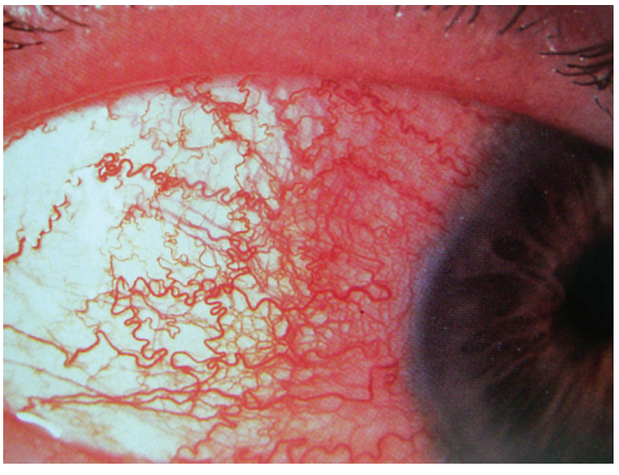
Obr. 1. Thygesonova keratitida



Obr. 3. Vitreální opacity



Obr. 2. Papilární edém



Obr. 4. Akutní iridocyklitida

Terapie spočívá v aplikaci intravenózního imunoglobulinu – IVIG – 2 g/kg/den ve 12 hodinové infuzi a kyseliny acetylsalicylové, které snižují prevalenci koronárního postižení z 20–25 % na 2–4 %.

Konkrétně: 1. v akutní fázi 2 g/kg IVIG (Kiovig), ASA (Anopyrin) 80–100 mg/kg/den rozděleno po 6 hodinách, celkově 14 dnů;

3) superficiální – Thygesonova keratitida (obr. 1);

4) papilární a makulární edém, preretinální membrána (obr. 2);

5) subkonjunktivální hemoragie.

Setkáváme se rovněž se zánětlivými buňkami v přední komoře a sklivci.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 164

POPIS PŘÍPADŮ

Na našem pracovišti jsme během 1 měsíce (přelom červenec/srpen 2007) hospitalizovali 2 dětské pacienty s diagnózou Kawasakiho nemoci.

Případ 1

První pacientka – tříletá dívka s anamnézou poporodní parézy plexus brachialis vlevo měla 10 dnů trvající teploty s maximem 39,8 °C. Z dalších průvodních projevů – elevace zánětlivých parametrů, výrazná spojivková povrchová injekce, malinový jazyk, rozpraskané rty, přidávající se bolesti dolních končetin.

Diferenciálně diagnosticky zvažována Kawasakiho choroba, osteomyelitida, reaktivní artritida. Z cílených vyšetření provedeno:

1. ortopedické – s punkcí výpotku pravého kyčelního kloubu – bakteriologická kultivace negativní,
2. kardiologické – charakteristický „brightness“ (lesk) koronárních artérií (průměr 2,2–3 mm) bez známek aneuryzmat,
3. oční nález – bilaterální spojivková injekce trvající 4 dny, bakteriologicky prokázán *Staphylococcus capitis*.

Dále dominuje jednostranné zvětšení krčních uzlin – 4 dny. Léze distálních částí končetin, kožní eflorescence nebyly.

Laboratorně: přetrvávající elevace CRP, FW, zvýšený IL 2, 6, TNF. Maximální hodnota trombocytů 793.10^9/l, jaterní testy, cholesterol, triacylglyceroly bez posunu, natrium v normě. Známky poškození kardiomyocytů nejsou (CK-MB, troponin I).

Po splnění klinických kritérií a vyloučení alternativních diagnóz byla stanovena Kawasakiho nemoc. Po vyšetření imunoglobulinu (IgA v normě – možná záměna se selektivním deficitem IgA) – aplikován Kiovig ve stanovené dávce s Anopyrinem. Nastává rychlý ústup potíží, teploty klesají do 2 dnů, klinický stav se lepší, synovitida kyčelního kloubu také – dítě začíná rehabilitovat, po týdnu propuštěno do domácí péče s udržovací dávkou Anopyrinu a Brufenem.

Případ 2

Druhý pacient – 5měsíční chlapec – narozený v 35. g.t. s dobrou poporodní adaptací – měl týden trvající febrilie. Laboratorně: lehká anémie – Hb 91 g/l, trombocyty 866.10^9/l, elevace zánětlivých parametrů, triacylglycerol s hraničním posunem (1,9 mmol/l), Na 132–136 mmol/l, jaterní enzymy, cholesterol v normě. Moč je sterilní, rtg plic v normě, ultrazvuk dutiny břišní s hraniční velikostí sleziny. Při kardiologickém vyšetření nález širší levé koronární arterie. Dále deskvamace prstů horních i dolních končetin, zvětšení lymfatických uzlin na krku, makulopapulózní eflorescence na trupu.

Definitivní diagnóza: inkompletní forma Kawasakiho nemoci. Terapeuticky podán Kiovig a Anopyrin s dobrým efektem a časnou úzdravou.

ZÁVĚR

Z výše zmiňovaných očních nálezů se objevila bilaterální spojivková injekce u prvního z pacientů – trvající 4 dny, která ustoupila ještě před terapií imunoglobuliny. Její výskyt je nejčastější, ale pro základní diagnózu nemusí být oční patologie pravidlem.

V naší práci popisujeme záměrně 2 dětské pacienty, kde jeden má typický oční nález výše zmiňované vaskulitidy, druhý je bez něj, ovšem s výskytem dalších typických symptomů. V převážné většině jsou oční příznaky přítomné, což vyplývá z našeho souboru pacientů.

Vzhledem ke zvyšující se frekvenci této nemoci je důležité neopomíjet veškeré znaky, z nichž oční postižení je při klinickém vyšetření patrné mnohdy již makroskopicky. Mámeli tedy: 1. dětského pacienta; 2. s febriliemi nad 5 dnů nereagujícími na běžná antipyretika; 3. s některými z výše zmiňovaných znaků; 4. většinou bilaterální povrchovou spojivkovou injekcí – musíme vždy myslet na vaskulitidu, jejíž správná a cílená terapie je žádoucí vzhledem k možným vážným komplikacím v podobě postižení koronárních arterií a dokonce naštěstí dnes už ne častým možným úmrtím. Správně volená léčba bez prodlení vede k promptní úpravě klinického stavu našich malých bojujících pacientů.

Zkratky

ANCA – autoprotilátky proti lysozomálním enzymům neutrofilů (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)
ASA – kyseliny acetylsalicylová
IVIG – intravenózní imunoglobulin

LITERATURA

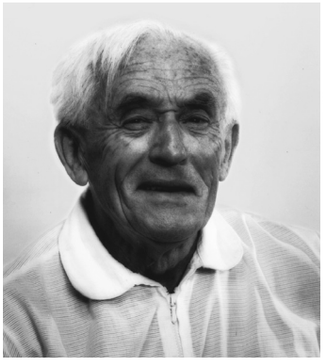
1. **Hrodek, O., Vavřinec, J. et al.:** Pediatrie, 1. vydání, Praha: Galén, 2002, s. 152
2. **Fischer, T. K., Holman, R. C., Yorita, K. L.:** Kawasaki syndrom in Denmark. Pediatr. Infect. Dis. J., 2007, 26, s. 411-415.
3. **Behrman, R. T., Kliegman, R. M., Jenson, H. B.:** Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition. USA, 2004, s. 823
4. **Fukazawa, R., Ikegam, E., Watanabe, M.:** Coronary artery aneurysm induced by Kawasaki Disease in children show features typical senescence. Circ. J., 2007, 71, s. 709–715.
5. **Wood, L., Tuloh, R.:** Kawasaki disease: diagnosis, management ad cardiac sequelae. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther., 2007, 5, s. 553–561.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 165

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Sto let od narození neurochirurga Zdeňka Kunce – vzpomínka jeho žáka

Dne 16. března 2008 by se dožil sta let akademik, profesor MUDr. Zdeněk Kunc. Spolu s akademikem prof. MUDr. Rudolfem Petrem je uznáván jako zakladatel československé moderní neurochirurgie. Proslavil nás jako neurochirurg evropského a světového významu.



Po zakladateli Z. Kuncovi a prof. MUDr. I. Fuskovi, DrSc. jsem se stal v pořadí třetím přednostou Neurochirurgické kliniky FVL UK (dnes 1. LF UK) a Ústřední vojenské nemocnice v Praze (ÚVN). (Klinika měla zvláštní statut společného pracoviště Univerzity Karlovy a armády.) Po mém nástupu do ÚVN v roce 1961 až do roku 1985, kdy akademik Zdeněk Kunc v 77 letech zemřel, jsem prožil 24 let fantastického odborného a společenského života pod jeho inspirujícím, bez nadsázky geniálním vlivem. Od roku 1981, kdy v 73 letech Zdeněk Kunc přestal kliniku vést, jsem jako zástupce přednosty dokonce profesora 4 roky vypisoval na operační programy. Jako jeden z mála žijících a dosud aktivních žáků Z. Kunce, považuji za svoji povinnost a zároveň velkou radost napsat krátkou vzpomínku. Vzpomínkou chci vyjádřit obdiv a poděkování a hlubokou úctu svému učiteli. Pouhý fakt, že se člověk dostal na jeho kliniku, znamenalo být odborně „vystřelen na vysokou oběžnou dráhu“. Díky Z. Kuncovi jsem na té dráze mohl obíhat i jako důstojník, odmítající celý život vstup do komunistické strany. Přes subjektivní pohled na osobnost Z. Kunce může být moje vzpomínka i kritická, objektivní. Politicky jsem stál na jiné straně a od roku 1985 je již dostatečný časový odstup. Za tu dobu došlo k netušenému odbornému vývoji neurochirurgie a k zásadním ekonomickým a společenským změnám.

Z. Kunce lze hodnotit jako moderní osobnost renesančního typu. Dosáhl skoro všech poct komunistického režimu, ale ve své době i mimořádného ocenění západního odborného světa. Sudičky jej obdařily nadáním hraničícím s genialitou, optimistickou extrovertní povahou a vitalitou. Překonávání hranic současných možností oboru bylo jeho přirozeným programem, se kterým přistupoval k dlouhodobým záměrům kliniky, ale i ke každodenním operacím. Řídil se skutečně heslem, že co nás nezničí, to nás posílí. V kariéře mu pomohlo studentské levicové zaměření a v roce 1945 vstup do KSČ a vztah k armádě. Ostatní bylo výsledkem jeho neuvěřitelné přirozené pracovitosti a píle. Byl ctižádostivý, ale na základě mnoha rozhovorů i událostí mohu dosvědčit, že jeho jednání a ani politické postoje nebyly motivovány kariéristickou vypočítavostí. Kuncovo levicové zaměření, jako u velké části jeho generace, bylo přirozeným výsledkem předválečného celosvětového vývoje. Svědčí o tom i to, že patřil mezi první, kdo v 60. letech minulého století otevíral kliniku Západu. Širokému okruhu lékařů (včetně pisatele) umožnil zahraniční stáže, a tím také nemalé ekonomické zajištění. Byl stoupencem socialismu s lidskou tváří. Po okupaci v roce 1968 a během normalizace musel čelit jak ze strany armády, tak ze strany fakulty, značným problémům. Neznám nikoho, komu by Z. Kunc z politické nebo kariéristické motivace ublížil. Pokud někdo z kliniky odešel, nebo jej Z. Kunc nepodporoval, tak to bylo výhradně z odborných důvodů. Odborně, ale i osobně a snad až nekriticky podporoval každého, kdo projevoval o neurochirurgii a její pokrok, zájem.

Kuncovi předkové byli východočeští soukeníci. Sám se narodil 16. března 1908 jako syn důstojníka na Pohořelci v Praze. Malířské nadání jej vedlo k umělecké kariéře, ale zvítězila medicína. Skvěle kreslil celý život a jeho náčrty v operačních knihách jsou na stejné úrovni jako kresby „otce“ světové neurochirurgie H. Cushinga. Obě nadání uplatnil jako student – demonstrátor na anatomii u prof. Borovanského. Po promoci v roce 1932 vstoupil z ekonomické motivace (v roce 1934) do armády. Sám vzpomíná: „Věnovat se chirurgii na klinice byla tehdy výsada bohatších, poněvadž placené místo bylo možno dosáhnout až po mnoha letech. Proto jsem po skončení studia vstoupil do armády“ (1). S chirurgií začínal ve vojenské nemocnici v Josefově. Nosil šavli a jezdil na koni. V roce 1939 byla naše armáda přechodně rozpuštěna, ale přesto již v roce 1954 byl Z. Kunc mimořádně povýšen na generála.

Chirurgické vzdělání získal u prof. A. Jiráska a doc. E. Poláka. Druhou specializaci plastického chirurga se vyučil u prof. F. Buriana. Je nutné konstatovat, že s neurochirurgií se poprvé setkal v letech 1937–1939 u prof. A. Jiráska. Přesto lze tvrdit, že svoji třetí specializaci v neurochirurgii Z. Kunc dosáhl jako geniální samouk. Začínal ji za neuvěřitelně primitivních podmínek ve vojenské nemocnici v Plzni. Sám píše, že jej stimulovalo přátelství a strhující aktivita neurologa J. Hrbka, a zpočátku mu nadšeně asistovali praktičtí lékaři MUDr. Z. Čáp a MUDr. F. Chudáček a posilou byl

prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM, Neurochirurgická klinika 3. LF UK a FNKV, Ortopedická klinika IPVZ, FN Na Bulovce
150 06 Praha 5, V Úvalu 84
fax: +420 224 434 319, e-mail: ezverina@seznam.cz

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 166

rentgenolog F. Dulík. V roce 1948 byl proti své vůli převelen do ÚVN (1). Tím začala hvězdná neurochirurgická dráha Zdeňka Kunce a jeho kliniky. V roce 1950 se habilitoval spisem „Lumboischiadický syndrom“, první monografií o chirurgickém léčení výhřezů plotének u nás. V roce 1959 byl jmenován řádným profesorem a v roce 1963 obhájil doktorskou práci za mezinárodně prioritní poznatky o spinálním jádru trigeminu. V roce 1956 založil neurochirurgické oddělení v ÚVN, které se v roce 1959 stalo klinikou. (První neurochirurgická klinika vznikla v Hradci Králové v roce 1952 zásluhou R. Petra.) Z. Kunc dal na své klinice podnět ke všem směrům tehdejší moderní neurochirurgie včetně stereotaktické neurochirurgie, traumatologie, spinální chirurgie, všech oblastí nádorové neurochirurgie, funkční neurochirurgie a chirurgie epilepsie, chirurgie bolesti a zejména všech směrů neurochirurgie cévní. V 70. letech se začala nenápadně rodit zcela nová éra neurochirurgie, a to mikroneurochirurgie. Je neuvěřitelné, že Z. Kunc, i když věděl, že ji sám již nezvládne, mikrochirurgii nezištně a prozíravě podporoval. Bylo to v době, kdy málokdo věřil v její budoucnost, kdy řada kolegů z nepochopení nebo z taktických důvodů se vyjadřovala doslova, že mikrochirurgii jen přes jejich mrtvolu. O mezinárodním dosahu kliniky svědčí i to, že ji přes politické restrikce navštívilo přes 200 specialistů z celého světa. Z. Kunc napsal více než 150 vědeckých prací. Jeho opakovaně vydávaná „Neurochirurgie“ se od roku 1968 stala na neuvěřitelných 38 let „biblí“ pro celou generaci (2). Teprve v roce 2006 vyšla nová Neurochirurgie z kliniky v Hradci Králové (3). V roce 1975 byl Z. Kunc jmenován korespondentem tehdejší ČSAV a v roce 1981 akademikem. Obdržel 12 státních vyznamenání a medailí. Byl nositelem Řádu práce a Řádu republiky, byl mu propůjčen titul Hrdina socialistické práce s právem nosit zlatou hvězdu. V roce 1983 mu byla udělena zlatá plaketa ČSAV za zásluhy o vědu a lidstvo. Na druhé straně byl čestným členem 11 zahraničních společností, v roce 1970 byl jmenován čestným členem university v Göteborgu, v roce 1971 se stal prezidentem 4. evropského neurochirurgického kongresu v Praze, a tím i spoluzakladatelem Evropské asociace neurochirurgických společností (EANS). Z. Kunc zemřel v 77 letech nečekaně 10. května 1985 v ranních hodinách, nejspíše na infarkt. I ve smrti se usmíval. V roce svého neočekávaného úmrtí obdržel nejvyšší uznání Světové federace neurochirurgických společností (World Federation of Neurosurgical Societies – WFNS) „Medal of Honour“. Medaili posmrtně převzal K. Šourek na 8. WFNS kongresu v Torontu.

Při příležitosti 50. výročí založení Světové federace neurochirurgických společností vyšla v roce 2005 monografie o její historii. O mezinárodním významu Z. Kunce svědčí to, že je jediným československým neurochirurgem, který je zde dokonce čtyřikrát jmenován i vyfotografován. Nikdo jiný z České republiky zde není zmíněn, vyjma K. Šourka (ten pouze v souvislosti s předáním medaile) (4).

S celoživotní partnerkou, dětskou lékařkou Zdeňkou, vychovali 4 děti. Zdeněk Kunc miloval kulturu a historii, potřeboval společenský život, tančil, vášnivě hrál tenis, byl dlouhý, štíhlý, chodil rychle a měl kouzlo osobnosti. O žádných jeho mimomanželských vztazích nebo avantýrách jsme se nedozvěděli. I když to dnes zní neuvěřitelně, asi je neměl. Impulzivnost byla příčinou anekdotických historek o jeho automobilových příhodách. Nevím, že by někoho nízce „podrazil“. Soupeřil s R. Petrem, ale patrně nevěděl, co je to obava z konkurence, co je to závist. Své spolupracovníky stimuloval slovy: „Žák není hoden svého učitele, když jej nepředčí “. K. Kunc patřil mezi opory a chloubu minulého režimu. Přes kontroverzní politickou situaci si myslím, že Z. Kunc byl pro naši republiku, pro Univerzitu Karlovu, pro 1. LF UK a pro naši i světovou neurochirurgii mimořádnou osobností, a to jak svým nadáním a svým celoživotním dílem, tak svým lidským charakterem a etickým působením.

LITERATURA

1. **Kunc, Z.:** Ze vzpomínek. Čas. Lék. čes., 1983, 122, s. 347–351.
2. **Kunc, Z.:** Neurochirurgie, 3. vyd. Praha, Avicenum, 1983, 322 s.
3. **Náhlovský, J. et al.:** Neurochirurgie. Praha, Galén a Karolinum, 2006, 581 s.
4. **van Alphen, A. H.:** World Federation of Neurosurgical Societies 1955–2005. A History. Amstelveen, De Zaak Haes, 2005, 288 s.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 167

VYBRANÉ SOUHRNY

A complex interaction between drug allergy and viral infection

Shiohara, T., Kano, Y.

Clin. Rev. Allergy Immunol., 2007, 33(1–2), s. 124–133

Komplexní interakce mezi alergií na léky a virovou infekcí
Vztah mezi virovými infekcemi a souběžným nebo následným rozvojem polékových kožních efloresencí byly pozorovány v řadě klinických situací. V poslední době jsme poskytli důkaz poukazující na úzký vztah mezi reaktivací lidského herpes viru 6 (HHV6) a rozvojem těžké systémové hypersenzitivní reakce označované jako léky indukovaný hypersenzitivní syndrom (DIHS). Tento syndrom má některé jedinečné rysy, které není možné vysvětlit jenom samotnou lékovou etiologií. Zahrnují jejich pozdní nástup, paradoxní zhoršení klinických symptomů po vysazení kauzálních léků a postupný rozvoj těžkého selhání orgánových systémů dávno po klinickém uzdravení. Řada aspektů u tohoto syndromu naznačuje blízkou podobnost mezi DIHS a známou reakci štěpu proti hostiteli (GVHD). Je jisté, že široká škála komplikací objevujících se často u GVHD jako například autoimunitní onemocnění je často pozorována v průběhu tohoto syndromu a dokonce i dávno po klinickém uzdravení. Naše studie ukázaly, že postupné reaktivace některých herpetických virů (HHV6, HHV7, EBV a CMV) u DIHS mohou být detekovány v koincidenci s různými klinickými symptomy v tomtéž pořadí jako u GVHD. Tedy nikoli jen načasování, ale také pořadí, ve kterém tyto herpetické viry mohou být reaktivovány v hostiteli, by mohly být určujícím faktorem pro výsledné onemocnění.
Resumé: Naše výsledky poukazují na význam rozpoznání DIHS a ostatních kožních lékových efloresencí spojených s virovými infekcemi v riziku případného rozvoje autoimunitních onemocnění.

Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea

Yang, M. S., Lee, S. H., Kim, T. W., Kwon, J. W., Lee, S. M., Kim, S. H., Kwon, H. S., Park, C. H., Park, H. W., Kim, S. S., Cho, S. H., Min, K. U., Kim, Y. Y., Chang, Y. S.

Ann. Allergy Asthma Immunol., 2008, 100, s. 31–36.

Klinické a epidemiologické rysy anafylaxe v Koreji
Dosud není známo mnoho poznatků o povaze anafylaktických reakcí v Koreji či v Asii vůbec. Cílem bylo vyčíslit incidenci anafylaxe a klinické rysy pacientů s anafylaktickou reakcí v terciární nemocniční péči v Koreji. Byl uveden retrospektivní přehled od počátku roku 2000 do poloviny roku 2006. Do tohoto přehledu bylo zahrnuto 138 pacientů z anafylaxí z ambulancí, lůžkových oddělení a pohotovostí z národní univerzitní nemocnice v Soulu.
Z celkového počtu 978 146 pacientů mělo anafylaxi 138 nemocných (0,014 %). Mezi nimi bylo dvakrát přistoupeno ke kardiopulmonální resuscitaci a v jednom případě došlo k úmrtí.
Podíl anafylaktických pacientů na celkové mortalitě byl 0,0001 %. Jako příčiny anafylaxe byly uvedeny: léky (35,3 %), potraviny (21,3 %), dále anafylaxe na potravinách závislé a námahou indukované (13,2 %), idiopatické (13,2 %), hmyzí bodnutí (11,8 %), navozené samotnou námahou (2,9 %), krevní deriváty (1,5 %) a latex (0,7 %). Mezi léky vévodily radiokontrastní látky a mezi potravinami pohanka.
Nejčastěji uváděné systémy spojené s anafylaxí byly kůže (95,7 %) a systémy kardiovaskulární (76,8 %) a respirační (74,6 %).
Nejběžnější manifestací byla dušnost (71,3 %), urticarie (81,9 %), a angioedém (69,4 %).
Pouze tři (2,2 %) z celkového počtu 138 anafylaxí měly bifázický průběh. Incidence, podíl na mortalitě a klinické rysy korejských pacientů s anafylaxí byly obdobné jako nálezy v ostatních zemích bez ohledu na rozdíly v příčinných látkách.

MUDr. Petr Čáp, PhD.
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
150 30 Praha 5, Rentgenova 2
fax: +420 257 272 965, e-mail: petr.cap@homolka.cz

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 168

SJEZDY

Jedenáctá celostátní konference DNA diagnostiky
Praha, 6.–7. prosince 2007

Tradiční konference molekulárních genetiků se obvykle koná v Praze nebo Brně na začátku prosince a účel, který se snaží naplňovat, je především seznamovací. Naše odborná veřejnost totiž trpí značným separatizmem, málokdo z nás Pražáků ví, co se děje v Brně, v obdobném ústavu jiné fakulty, v jiné nemocnici, dokonce často netuší, na čem se pracuje v sousední laboratoři. Touha po světovosti nám nasazuje brýle na dálku, kterými se koukáme za česká humna, ale do vlastní zahrady dobře nevidíme. Dnešní věda se pokouší analyzovat co největší počty případů, abychom si mohli „statisticky oprávněně“ dovolit zobecňovat a generalizovat. Proto dochází k vyhledávání spolupracovníků s podobnými zájmy a k spolčování, což se dnes děje v globálním měřítku, ale často spíše se zahraničními kolegy než s domácími, a není to jen proto, že obvykle mívají lepší možnosti a zdají se nám prospěšní, ale hlavně proto, že si dříve uvědomili, že nejcennější pro výzkum v lidské genetice jsou zdroje materiálu, a projevili o spolupráci s námi zájem. Dnes jsou již naše možnosti téměř stejné a dokážeme dosahovat i srovnatelně kvalitních výsledků.

Za dané situace vystupuje do popředí význam vzájemné informovanosti.

Konference, které se zúčastnilo 147 kolegů, byla jako obvykle rozdělena do tří zasedání, z nichž poslední je vždy věnováno organizačním záležitostem včetně zveřejnění výsledků externí kontroly kvality pořádané domácími subjekty. Tentokrát bylo toto jednání zpestřeno bohatou diskuzí o připravovaném návrhu zákona o DNA. Výchozí verzi návrhu omezenou na kriminalistické použití DNA analýz připravil D. Vaněk. Ta byla částečně upravena tak, aby byla použitelná i pro ostatní laboratoře, především zdravotnické. Nicméně se ukázalo, že v řadě předpisů, vyhlášek a zákonů je DNA zmiňována, bohužel ne zcela sourodým způsobem, proto účastníci diskuze dospěli k závěru, že bude třeba se přípravě takového návrhu věnovat podrobněji, aby bylo možné dosáhnout pojetí, které by vyhovovalo co největšímu počtu hledisek, a při stanovení pevných pravidel umožňovalo i vědecký pokrok.

Organizaci konference podpořily společnosti: PentaGen s.r.o., BIOGEN s.r.o., GeneTiCA s.r.o. a Beckman Coulter Inc.

Význam vybraných molekulárně-genetických markerů pro predikci léčebné odpovědi a odhadu prognózy u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic

[1]Benešová L., [1]Belšánová B., [2]Pešek, M., [1]Slováčková R., [1]Minárik M.
[1]Laboratoř molekulární genetiky a onkologie, Genomac International, s.r.o., Praha
[2]Plicní klinika, FN Plzeň, Plzeň

Plicní karcinom je závažné civilizační onemocnění, jehož incidence je u nás na prvním místě nádorových onemocnění u mužů a na druhém místě u žen. Současné efektivní terapie (chemoterapie, biologická cílená terapie) představují naději pro prodloužení života u určitého segmentu nemocných. U celé řady těchto preparátů bylo prokázáno, že jejich účinnost je ovlivněna somatickými mutacemi nebo vrozenými variacemi nacházejícími se v genech, jejichž proteinové produkty se účastní systémů souvisejících s mechanismem daného léčebného účinku. V našem projektu se zabýváme sledováním vztahu sady vybraných somatických mutací genů EGFR a KRAS a jednodukleotidových polymorfismů (SNP) v genech zajišťujících opravy DNA, kontrolu buněčného cyklu a transportní kinetiku. Specifické mutace v oblasti tyrozinkinázové domény genu EGFR, především v exonech 19 a 21, indikují pozitivní odpověď na cílenou biologickou léčbu inhibitory tyrozinkináz (např. gefitinib a erlotinib), zatímco mutace protoonkogenu KRAS je naopak pokládána za negativní prediktor účinnosti a celkově faktor negativní prognózy onemocnění. DNA polymorfismy mohou určovat efektivitu různých systému jako například DNA opravných systémů (NER, BER), systémů kontroly buněčného cyklu nebo transportní kinetiky. Narozdíl od často studovaných mutací v nádorových tkáních nebývá průkaz souvislosti v případě polymorfismů tak přímočarý. Většinou se jedná o komplexní korelaci účinku a toxicity s více polymorfismy najednou.

Na základě vyšetření uvedených markerů u více než 130 onkologických pacientů jsme vytvořili návrh rozhodovacího algoritmu pro volbu biologické cílené terapie na základě vyšetření mutací a optimální sadu SNP polymorfismů napomáhající k odhadu prognózy chemoterapeutické léčby. Naše výsledky naznačují, že při vhodně zvolené kombinaci genetických vyšetření DNA izolované z tkáně a periferní krve pacienta je možno predikovat účelnost nasazení výše uvedených cytostatických lečebných schémat.

Podporováno grantem IGA MZ 9087-3.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 169

CLL a www.ericll.cz

Bystřická D., Karkošová P., Lehnerová M., Dušková L., Trubač P., Scheinost O.
LMBG, Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice
dagmar.bystricka@seznam.cz

Od roku 2005 se naše pracoviště zabývá vyšetřením mutačního statusu u pacientů s diagnózou chronické lymfocytární leukémie (CLL). Principem tohoto vyšetření je zjištění, ve kterém stadiu diferenciace došlo ke vzniku nádorového klonu, zda vznikl z naivního B-lymfocytu nebo z paměťové B-buňky. Mutační status vyjadřuje míru sekvenční homologie s naivním B-lymfocytem, pokud je mutační odchylka nižší než 98 %, jedná se o dobrou prognózu, pokud je homologie vyšší nebo rovna 98 % jedná se o nepříznivou prognózu. Vyšetření provádíme z RNA, izolované z kostní dřeně i periferní krve, přítomnost klonu ověřujeme pomocí fragmentační analýzy, alelově-specifické PCR a sekvenace. Pro vyhodnocení používáme internetovou databázi IMGT/V-Quest i IgBlast. Do této doby jsme vyšetřili kolem 80 pacientů. Ve 12 případech nebyl klon B-lymfocytů detekován (polyklonalita, zaléčení pacienti, pacienti na začátku onemocnění), u 4 případů byla prokázána biklonalita a u 67 případů byla prokázána monoklonalita. Až na jeden případ jsme tedy dokázali bez problémů vyhodnotit mutační status podle všech daných pravidel. Pana J. vyšetřujeme od prosince 2004, kdy k nám přišel s diagnózou suspektní CLL, v té době jsme ještě vyšetření mutačního statusu nenabízeli. Bylo tedy provedeno cytogenetické vyšetření a vyšetření metodou FISH. Byl nalezen 25% klon se zlomem v lokusu IgH a 25% klon s delecí ATM. Pacient byl zaléčen. Další náběr kostní dřeně byl proveden v listopadu 2006, metodou FISH byla prokázána přítomnost klonu s delecí p53 (10 %) a delecí Rb1 (10 %), z důvodu zaléčení se nepodařilo molekulární vyšetření mutačního statusu. Byla provedena fragmentační analýza a pacient se jevil jako polyklonální, ovšem už v této době byla na pozadí jiných reaktivních klonů patrná převaha klonu z rodiny IGHV3. Požádali jsme o nový náběr pacienta. Další vyšetření mutačního statusu bylo provedeno z periferní krve v březnu roku 2007 s jednoznačným výsledkem: IgVH 3–11*01; 99,3% homologie, klon byl ale neproduktivní. Ačkoli na pozici 114 byl přítomen Cystein (motiv C-A-K), na pozici 118 nebyl Tryptofan ani Fenylalanin, ale Arginin (nebyl tedy splněn motiv W-G-X-G). Přítomnost ostatních konzervativních kódonů byla zachována: FR1 pozice 23 – Cys, FR2 pozice 41 – Trp, FR3 pozice 114 – Cys. Po konzultaci s hematologem, který s jistotou diagnostikoval CLL, jsme požádali o nový náběr s odstupem několika měsíců. Další vyšetření pacienta jsme provedli v červenci 2007 se stejným výsledkem jako v březnu 2007, oba klony byly sekvenčně totožné (IGHV 3-11; mutační status 99,3 %; neproduktivní klon). Výsledek 99,3 % poukazoval na nepříznivou prognózu. Klon opět neměl na pozici 118 Tryptofan či Fenylalanin, ale Arginin. Databáze IMGT/V Quest jej přesto vyhodnotila jako produktivní. Jak tedy zodpovědně podat zprávu o pacientovi? Cílem tohoto příspěvku je upozornění na existenci evropské výzkumné iniciativy pro CLL-ERIC (**E**uropean **R**esearch **I**nitiative on **C**LL) a jejich internetových stránek www.ericll.org. Zde můžeme najít jednak odkaz na doporučení postupu při vyhodnocení mutačního statusu CLL-Leukemia (2007) 21, 1-3, které na českých stránkách věnovaných CLL – www.CLL.cz zcela chybí. Je zde také možnost konzultace nejasných případů na mezinárodní úrovni. Jsou zde vzorové sekvence, na nichž si můžete otestovat, zda je vaše vyhodnocení správné. O radu jsme nakonec požádali tuto evropskou skupinu. Asi za týden přišel výsledek. Byl potvrzen klon IgVH3-1*01/IgDH5-5*01/IgJH5*02, liší se od zárodečné sekvence ve dvou bázích a jeho mutační status je skutečně 99,3% (254/256). Klon byl uznán jako produktivní. Záměna adeninu (AGG – Arg) za tymin (TGG – Trp) na pozici 118 nezpůsobila vznik stop kódonu ani neporušila čtecí rámec a přeskupení V-D-J mohlo být dokončeno produktivně. Funkční důsledek záměny Trp jinou aminokyselinou na pozici 118 ještě není molekulárně objasněn, vyskytuje se u CLL buněk i u „non-CLL" buněk. Několik takovýchto případů bylo již přijato do veřejné databáze od různých skupin.

CytoChip

Čížek J.
PentaGen s.r.o.

Array CGH se využívá pro odhalení odchylek v počtu kopií genu s vyšším rozlišením, než je možné pomocí karyotypizace a tradiční CGH. CytoChip™ je BAC čip v klinické kvalitě vytvořený pro zlepšení managementu pacientů s konstitucionálním genetickým onemocněním.

CytoChip™ slouží ke skenování subtelomer s průměrným rozlišením 250 kb, spolehlivě detekuje mozaicismus a diagnostikuje 90 známých genetických stavů s rozlišením 100 kb. Celý genom je skenován s průměrným rozlišením 565 kb, které nabízí velké množství diagnosticky relevantních informací s minimem polymorfismů. Vyhodnocování se provádí pomocí široce rozšířeného software BlueFuse od stejného výrobce.

Oblasti genomu, kde jsou všechny klony hodnoceny jako normální, jsou vyhodnoceny velmi rychle a spolehlivě, díky přesné a aktuální anotaci jednotlivých polymorfismů. K dispozici jsou FISH próby pro přímou validaci fyzické lokaliza-

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 170

ce výsledku analýzy. CytoChip používá klony široce validované BAC knihovny Rosewell Park Cancer Institute, takže je k dipozici nomenklatura pro všechny případné výsledky.

BlueGnome je inovativní firma z Cambridge (UK), která se zatím dostala ve využití biočipů pro klinickou cytogenetiku nejdále. Její řešení je kompletní, počínaje vlastním čipem, veškerými potřebnými reagenciemi, špičkovým vyhodnocovacím software i FISH próbami, sloužícími pro konfirmaci výsledku. Její systém je již používán v mnoha cytogenetických laboratořích po celém světě. Od jeho uvedení na trh v roce 2006 byly vyrobeny tisíce čipů. Na základě těchto zkušeností byl vytvořen CytoChip verze 2, který je novým standardem genetické klinické diagnostiky.

Současný stav DNA diagnostiky u neuronálních ceroidlipofuscinos (NCL) v České republice a na Slovensku
Nově charakterizovaný typ NCL7

Dvořáková L., Vlášková H., Stolnaja L., Poupětová H., Myšková H., Elleder M.

Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN, Praha

Neuronální ceroid lipofuscinózy (NCL) jsou skupinou monogenních neurodegenerativních střádavých onemocnění. Jsou charakterisovány akumulací autofluorescentního materiálu (lipofuscinu) v lyzozomech různých buněk včetně neuronů. Klinické příznaky zahrnují epileptické záchvaty, křeče, ztrátu zraku, ataxii a progresivní zhoršení pohybových a mentálních schopností. Nápadná je atrofie mozku. Různé formy NCL nastupují v různém věku od narození po dospělost, nejčastější jsou pozdně infantilní a juvenilní formy.

Dnes je klasifikováno deset různých forem NCL, geny známe u osmi z nich. Do skupiny NCL patří tři enzymopatie: deficit palmitoyl-protein thioesterázy (NCL1), tripeptidyl peptidázy (NCL 2) a katepsinu D (NCL10). Geny těchto forem jsou známé; dále byly identifikovány geny *CLN3*, *CLN5*, *CLN6* a *CLN8*, které kódují proteiny nepříliš jasné funkce. Na jaře tohoto roku byl ve Finsku nalezen další gen *CLN7*, jehož proteinový produkt je pravděpodobně lyzozomálním transportérem.

Přestože je studiu léčby těchto onemocnění věnována značná pozornost, obecně akceptovatelný a použitelný způsob léčby neexistuje. Proto je přesná diagnostika, genetické poradenství v rodinách a případná prenatální diagnostika jediným způsobem jak postiženým rodinám pomoci.

V našem ústavu bylo za období cca 35 let diagnostikováno 91 pacientů ze 77 rodin.

Řadu let byla diagnóza stanovována uznávanými postupy zahrnujícími optickou a elektronovou mikroskopii a histochemickou analýzu. Postupně byly aplikovány nové postupy sloužící k definování jednotlivých typů na úrovni biochemické (stanovení aktivity tripeptidylpeptidázy 1, TPP 1, deficitní u NCL2) a DNA analýzy (geny *CLN2*, *CLN3*, *CLN5*, *CLN 6*, *CLN 7*, *CLN 8*).

Ve srovnání s pacienty z jiných zemí byl v populaci ČR a SR zjištěn neobyčejně nízký výskyt NCL1 (2 případy) a NCL3 (2 případy). Typ NCL4 (gen neznámý) byl diagnostikován v jediném případě. Typ NCL2 (deficit TPP1) byl klasickými postupy diagnostikován v 35 případech. U novějších případů byla diagnóza potvrzena enzymologickým vyšetřením (8 pacientů) a analýzou mutací (11 pacientů). Zbytek série, představující 51 pacientů ze 34 rodin byl po dlouhou dobu klasifikován provizorně jako NCL6 vzhledem k výsledkům vazebné analýzy v londýnské laboratoři. Klasický postup ukázal u těchto pacientů odlišnosti klinického průběhu, ultrastruktury a distribuce střádání od předchozích typů a vysokou incidenci u romské populace. Analýza genů *CLN5*, *CLN6* a *CLN8* u 16 pacientů z této skupiny odhalila jediný případ NCL5. Naproti tomu analýza nedávno popsaného genu *CLN7* nám umožnila klasifikovat sedmnáct pacientů.

Závěrem bychom chtěli zdůraznit, že na úrovni klinické a zejména na úrovni buněčné lze klasickými postupy diagnostikovat pouze NCL1 až NCL4. Naproti tomu pro diagnostiku ostatních typů (NCL5 až NCL8) je nezbytná sekvenace příslušných genů. Typ NCL7 patří v ČR a SR k velmi častým a je tak výzvou k srovnávací klinické studii. Skupina pacientů, kteří zatím zůstávají nezařazení, svědčí pro podstatnou genetickou heterogenitu tohoto onemocnění.

Práce probíhají v rámci projektu RNGC (The Rare NCL Gene Consortium).

Podpora: IGA MZ ČR NR/8351-3, VZ MSM ČR 0021620806, VZ MZ ČR 64165.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 171

Význam molekulárně genetické analýzy genu CYP2D6 a metody detekce

[1]Flodrová E., [2]Žourková A., [2]Palčíková I., [1]Gaillyová R.
1Oddělení lékařské genetiky FN, Brno
2Psychiatrická klinika FN, Brno

Cytochromy P450 jsou biotransformační enzymy, zodpovědné za detoxikaci cizorodých organických sloučenin – xenobiotik. Hrají významnou úlohu v oxidativním metabolismu endogenních i exogenních molekul, které přeměňují na elektrofilní meziprodukty. Ty jsou dále konjugovány na hydrofilní deriváty vylučované močí.

CYP2D6 (debrisoquine 4-hydroxyláza) je jedním z nejstudovanějších enzymů metabolizující téměř 25 % běžně užívaných léčiv – tricyklická antidepresiva, antipsychotika, betablokátory, antiarytmika a jiné. CYP2D6 leží na dlouhém raménku chromozomu 22 a je součástí lokusu CYP2D spolu s pseudogeny CYP2D7 a CYP2D8. Je funkčně polymorfní a vykazuje obrovskou interindividuální variabilitu v aktivitě enzymu, a tím vede k rozdílům v terapeutické účinnosti podávaných léčiv. Doposud bylo popsáno více než 100 druhů alel. Dle aktivity enzymu může být populace rozdělena do čtyř hlavních skupin: pomalí metabolizátoři (PM), intermediérní metabolizátoři (IM), efektivní metabolizátoři (EM) a ultrarychlí metabolizátoři (UM).

OLG FN Brno se ve spolupráci s psychiatrickou klinikou FN Brno dlouhodobě zabývá vlivem polymorfismů v genu CYP2D6 na léčbu antidepresivy.

Stávající metody přímého sekvenování a agarová elektroforéza jsou na našem pracovišti postupně nahrazovány rychlejší a efektivnější metodou Real-Time PCR. Pomocí této metody je prozatím možné v krátkém čase spolehlivě detekovat nejfrekventovanější nulové alely 4* 6* 7* a 8*, 3* které jsou v homozygotním stavu spojeny s genotypem pomalého metabolizátora. Naší snahou je postupně zoptimalizovat tuto metodu analýzy teploty tání pro všechny nejčastěji se vyskytující alely (10* 17* 41* ….) v kavkazské populaci.

Tato práce je podporována výzkumným záměrem MSM 0021622404 (2005–2011).

Možnosti stanovení minimální zbytkové choroby pomocí RQ-PCR u B-CLL pacientů

Francová H., Chumchalová J., Brychtová Y., Doubek M., Dvořáková D., Mayer J.
Centrum molekulární biologie a genové terapie IHOK FN, Brno

Stanovení přítomnosti minimální zbytkové choroby (MRD) poskytuje zásadní informaci o léčebné odpovědi u hematologických malignit obecně. Terapeutickým cílem je dosažení MRD negativní remise onemocnění, proto probíhá vývoj dostatečně citlivých metod detekce minimální zbytkové choroby na molekulární úrovni.

Jedním z přístupů detekce MRD u pacientů s chronickou lymfatickou leukémií je využití fluorescenčního barviva SYBR Greenu, specifita reakce je zajištěna navržením pacient specifických oligonukleotidů, jeden primer vždy lokalizován do CDR3 oblasti expandovaného klonu. Použití SYBR Greenu neodstraňuje problémy s nespecifickou amplifikací, detekována je každá dvouřetězcová DNA a dochází k falešnému zvýšení měřené fluorescence.

V současnosti je detekce minimální zbytkové choroby založena na využití dvou J_H- genově specifických TaqMan sond (J_HQ1/4/5, J_HQ6). Vzhledem k tomu, že hypermutační proces ovlivňuje kromě V_H segmentů i J_H segmenty a TaqMan sondy jsou specifické pouze pro J_H, mohou být kromě omezení specifity detekovány i další přestavby IgV_H, které využívají stejný J_H segment. Pro klonální přestavby IgV_H s J_H2 segmentem nelze uvedený metodický přístup použít. Specifita tohoto typu RQ-PCR je významně ovlivněna optimálním návrhem ASO oligonukleotidu a optimalizací reakčních teplot.

Nový citlivější přístup ke stanovení minimální zbytkové choroby u B-CLL pacientů využívá LNA (Locked Nucleic Acid) sondy TaqMan technologie. U každého pacienta byly navrženy specifické oligonukleotidy, jeden vždy lokalizován do CDR3 oblasti expandovaného klonu a pro kvantifikaci připraven plazmid s naklonovanou pacient specifickou IgV_H sekvencí. Jako referenční gen jsme zvolili gen pro albumin. Pro jednotlivé V_H rodiny byly navrženy do FR3 oblasti univerzální LNA modifikované TaqMan sondy, specifické pro všechny klony dané V_H rodiny. Alogenní transplantaci podstoupili pouze pacienti s nemutovaným IgV_H, MRD jsme tedy sledovali u této skupiny. V případě pacientů s hypermutovaným IgV_H, kde není možné použít navrženou V_H specifickou LNA sondu, lze pro sledování navrhnout pacient specifickou LNA sondu.

Ve srovnání s flow cytometrií, dosahuje stanovení MRD pomocí ASO RQ-PCR o řád vyšší senzitivity tj. 10^{-5}. LNA modifikované sondy a ASO RQ-PCR představují dostatečně specifický a senzitivní přístup ke stanovení minimální zbytkové choroby u B-CLL pacientů.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 172

Informovaný souhlas v molekulární genetice

Franková V.
Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK, Praha
vera.frankova@gmail.com

Čtyři základní etické principy, které by měly být zachovávány v rámci veškeré zdravotní péče, jsou: autonomie (svoboda), beneficience (konání dobra), nonmaleficience (nepoškozování) a spravedlnost. Proces informovaného souhlasu (IS) vychází z principu autonomie a umožňuje pacientovi, aby se v dané situaci rozhodl pro postup, který považuje za neoptimálnější. Respekt k autonomii není možný bez znalosti vůle druhého, někdy se proto užívá pro IS termín „dohoda poučených", protože v tomto procesu je nejenom pacient poučen lékařem, ale i lékař poučen pacientem o jeho preferencích.

Stále větší důraz je kladen na proces IS při genetickém testování. Důvodem jsou exponenciálně narůstající možnosti vyšetřování genetické informace, které přinášejí v medicíně na straně jedné poznatky zcela nové a vítané a na straně druhé existují obavy z jejich možného zneužití. A to proto, že genetická informace je svým charakterem odlišná od jiných medicínských informací. Genetická informace je 1. individuální ale zároveň dědičná, tudíž její vyšetření může mít důsledky pro všechny geneticky příbuzné; 2. v čase prakticky neměnná; 3. v mnoha případech nezávislá na současném zdravotním stavu tedy potenciálně prediktivní a 4. potenciálním zdrojem dalších informací osobního charakteru. Zároveň některá rizika genetického testování, jako jsou rizika psychologická, sociální a finanční, nemusí být bezprostředně zřejmá.

Podmínkou pro autonomní rozhodování pacienta je dostatek srozumitelných informací o charakteru, individuálních i rodinných dopadech, rizicích a alternativách nabízeného genetického testu a možnost diskuze o konkrétní situaci se zdravotnickým profesionálem. V ideálním případě by měl mít pacient možnost nastudovat tyto informace v předstihu (např. webové stránky pracoviště nebo zaslání písemnou formou). Pacient by měl zároveň rozhodnout o skladování (nebo likvidaci) genetického materiálu a jeho dalším využití v budoucnu, a to jak ku prospěchu vlastnímu nebo prospěchu členů jeho rodiny, tak i k výzkumným účelům. Přístup ke skladovaným vzorkům genetického materiálu a jeho využití budou zřejmě upravovány novou legislativou, je proto vhodné řešit tuto problematiku v IS již v předstihu. Úspěch celého procesu IS v molekulární genetice tedy závisí nejenom na dostatečném poučení pacienta, ale i vhodně sestaveném formuláři IS, který i v budoucnosti umožní zohlednit pacientovy preference, a tím i naplnění všech čtyř shora zmiňovaných etických principů.

APEX-nový přístup v molekulárně genetické diagnostice Wilsonovy choroby

Gojová L., Jansová E., Pouchlá S., Blaháková I., Fajkusová L.
Centrum molekulární biologie a genové terapie FN, Brno

Wilsonova choroba (WD) je závažné autozomálně recesivní dědičné onemocnění s incidencí 1:30 000 (70 000) vyznačující se nadměrným ukládáním mědi v organismu. Příčinou poruchy metabolismu mědi jsou mutace v genu ATP7B kódujícího měď-transportující ATPázu, která se fyziologicky účastní inkorporace mědi do ceruloplazminu a jejího vylučování do žluči.

Do současnosti bylo popsáno již cca 300 mutací v ATP7B genu, většina etnicky specifických. V současné době je molekulárně genetická diagnostika Wilsonovy choroby založena na detekci v populaci nejčastějších mutací restrikčním štěpením a sekvenováním všech 21 exonů ATP7B genu.

S cílem urychlit tento klasický přístup byla na našem pracovišti zavedena nová vyhledávací metoda na bázi oligonukleotidových microarrays. Tato metoda využívá APEX (arrayed primer extension) reakci k detekci mutací v hetero/homozygotním stavu. Kódující oblast ATP7B genu je nejprve amplifikována ve 4 multiplex PCR a následně fragmentována. Následně dochází k hybridizaci analyzovaných fragmentů genu na specificky navržené oligonukleotidové sondy imobilizované na čipu. Současně je do reakce přidána polymeráza a fluorescenčně značené ddNTPs a probíhá APEX reakce, při které je každá oligonukleotidová sonda na čipu prodloužena právě o jeden fluorescenčně značený terminátor (v místě mutace/polymorfismu) komplementárně dle sekvence nahybridizovaných fragmentů. Po nasnímání fluorescence a určení typu navázaného ddNTP je možné detekovat heterozygotní či homozygotní stav daných mutací.

V naší laboratoři byl ve spolupráci s firmou Asper Biotech Ltd. vyvinut genotypovací čip tzv. „Wilsonův čip" umožňující souběžné stanovení 87 mutací a 17 polymorfismů v ATP7B genu.

Spolehlivost čipu správně detekovat dané mutace/polymorfismy byla ověřena ve dvou fázích. Nejdříve byl testován soubor 97 WD pacientů již s předem známým genotypem. Celkově bylo určeno 44 mutací a 15 polymorfismů reprezentujících nejčastější mutace vyskytující se v české a slovenské populaci. Zbylé mutace/polymorfismy (45) byly otestovány pomocí vzorků uměle připravených mutagenezí. Všechny sekvenční varianty byly detekovány se 100%

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 173

správností. Wilsonův čip by tak mohl v budoucnu představovat vhodný nástroj pro rychlejší a levnější screening mutací v ATP7B genu u pacientů s Wilsonovou chorobou.

Grantová podpora: IGA NR 8451-3/2005, MSMT LC06023).

Výskyt rizikových trombofilních faktorů v české populaci

Hrachovinová I., Salaj P., Rittich Š.
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Přibližná roční incidence žilní trombózy v evropské populaci je přibližně 1–2 na 1000 obyvatel. Trombotické epizody se často objevují v souvislosti se získanými (vnějšími) faktory jako jsou – komplikované chirurgické zákroky, těhotenství, hormonální antikoncepce, fraktury a dlouhodobá imobilizace. Na pozadí těchto trombotických příhod jsou v převážné většině vrozené genetické defekty. Nazýváme je obecně jako trombofilní rizikové faktory. Podle četnosti zastoupení v populaci jsou to faktor V Leiden, protrombinová mutace (G20210A), deficit proteinu C(PC), deficit proteinu S (PS), deficit antitrombinu (AT). Některý z těchto deficitů nebo mutací nalezneme přibližně u 60 % pacientů s žilní trombózou. Jejich výskyt se liší na jednotlivých kontinentech a dokonce i mezi evropskými zeměmi. Je proto důležté stanovit jejich výskyt v normální populaci i mezi pacienty s žilní trombózou.

FV Leiden způsobuje rezistenci k aktivovanému proteinu C. Prevalence této mutace v Evropě mezi zdravou populací je mezi 2–15 %. V asijské a africké populaci je to 0–2 %. V české populaci jsme nalezli 45 heterozygotních nosičů u 647 zdravých kontrol (6,9 %) a 245 heterozygotních nosičů a 17 homozygotů u 722 nemocných s žilní trombózou ve věku do 45 let (34 % vs. 2,4 %).

Druhým nejčastějším rizikovým faktorem pro vznik žilní trombózy je mutace v genu pro protrombin 20210A, jejíž zastoupení ve světové populaci kolísá stejně jako FV Leiden a je od 0 do 5 %. V české populaci jsme nalezli 19 heterozygotních nosičů u 647 zdravých kontrol (2,9 %) a 58 heterozygotních nosičů a 2 homozygoty u 602 nemocných s žilní trombózou ve věku do 45 let (9,6 % vs. 0,3 %).

Přítomnost vrozeného deficitu přirozených inhibitorů koagulace (protein C, protein S, antitrombin) je v normální populaci velmi nízká a konečný průkaz může být učiněn jen po nalezení kauzální mutace, protože existuje mnoho vnějších vlivů, které jejich funkci snižují a tím přinášejí falešnou pozitivitu výsledků. Klinicky nejzávažnější deficit antitrombinu se vyskytuje v normální populaci v 0,02 až 0,05 %. V české populaci jsme ve vzorku 1053 pacientů s primární tromboembolickou chorobou diagnostikovali 24 pacientů (2,28 %) s deficitem AT. Deficit proteinu C se vyskytuje u přibližně 0,3 % normální populace. Pacientů s žilní trombózou s deficitem PC jsme nalezli 5,38 % (43/815). Deficit proteinu S se vyskytuje u přibližně 0,1 % normální populace. Pacientů s žilní trombózou s deficitem PS jsme nalezli 2,82 % (23/815).

Soubor tvořili pacienti s prokázanou žilní trombózou více než 1 rok po trombotické příhodě, bez antikoagulační léčby (PC, PS).

Z výsledků vyšetření FVL a protrombinové mutace v normální populaci vyplývá, že jeden pacient z 10, který se chystá k nějakému invazivnímu zákroku, může být ohrožen těžkými trombotickými komplikacemi. Mělo by se zvážit, zda vyšetření těchto mutací by nemělo být součástí předoperačního vyšetření závažných chirurgických operací.

Podporováno výzkumným záměrem 0023736 VZ ÚHKT.

Neinvazivní prenatální diagnostika na bázi přítomnosti fetálních extracelulárních nukleových kyselin v mateřské cirkulaci a její současné možnosti

[1]Hromadníková I., [1]Žejšková L., [1]Stehnová J., [2]Doucha J., [3]Calda P., [3]Nekovářová K., [4]Dušková D., [5]Schrollová R.
[1]Oddělení molekulární biologie a patologie buňky 3. LF UK a FNKV, Praha
[2]Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FNM, Praha
[3]Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
[4]Oddělení transfúzní medicíny 1. LF UK a VFN, Praha
[5]Krevní banka FNM, Praha

Během posledních let se celosvětový výzkum v oblasti prenatální genetické diagnostiky zaměřil na rozvoj nových neinvazivních metod založených na detekci fetálních extracelulárních nukleových kyselin cirkulujících v periferní krvi gravidních žen.

Extracelulární nukleové kyseliny fetálního původu pochází z placentárního trofoblastu a jsou přítomny v mateřské cirkulaci v podobě apoptotických tělísek.

Naše pracoviště ve spolupráci s gynekology, porodníky a lékařskými genetiky z celé České republiky postupně zavedlo do rutinní klinické praxe několik neinvazivních vyšetření z periferní krve matky detekujících paternální alely u plodu, které současně nejsou přítomny u matky, z uvedených lékařských indikací:

1. určení pohlaví plodu u těhotenství s rizikem X-vázaných onemocnění u plodu a kongenitální adrenální hyperplazie;

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 174

2. RHD genotypizace plodu u anti-D aloimunizovaných těhotenství s rizikem fetální erytroblastózy a hemolytického onemocnění novorozence;

3. RHCE genotypizace plodu u anti-c, anti-C a anti-E aloimunizovaných těhotenství s rizikem fetální erytroblastózy a hemolytického onemocnění novorozence.

V rámci retrospektivních a prospektivních studií jsme prokázali, že dané metody dosahují vysokou spolehlivost (senzitivita a specificita u určení pohlaví, RHD genotypizace a určení C alely RHCE genu u plodu je 100 %; u určení c alely a E alely RHCE genu, kde se jedná o určení bodové mutace, senzitivita dosahuje 95 %).

Detekci paternálních alel provádíme na celkové extracelulární DNA (směs mateřské a fetální DNA) izolované z mateřské plazmy pomocí QIAamp DSP Virus Kitu (Qiagen, Hilden, Germany) a PCR v reálném čase.

Tento projekt je podporován projekty MSM 0021620806, SAFE (Special Non-Invasive Advances in Foetal and Neonatal Evaluation Network, no. 503243) a MZO 00064203.

Analýza genomu B-CLL pacientů pomocí array CGH

[1]Staňo Kozubík K., [2]Kuglík P., [1]Dvořáková D., [1]Mayer J., [1]Pospíšilová Š.
[1]Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematoonkologická klinika FN, Brno
[2]Oddělení lékařské genetiky FN, Brno

B-buněčná chronická lymfocytární leukémie (B-CLL) je stejně jako většina nádorů provázena abnormalitami genomu nádorových buněk (delece, amplifikace úseků DNA, případně přestavby chromozomů). Některé změny jsou nádorově specifické a jsou jednou z příčin vzniku onemocnění, jiné vznikají sekundárně v důsledku neregulované proliferace buněk, u kterých selhaly opravné mechanismy. Znalost těchto aberací má velký význam pro určení prognózy i výběr odpovídající léčby.

Změny počtu kopií úseků DNA lze detekovat pomocí srovnávací genomové hybridizace (CGH), fluorescenční cytogenetické techniky, která mapuje tyto odchylky na metafázních chromozomech. Zavedení metody srovnávací genomové hybridizace založené na principu microarrays umožnilo přesnou detekci a kvantifikaci genomových aberací přímo ze sekvence lidského genomu. Microarrays s dlouhými oligonukleotidy jsou nejvíce flexibilní a v případě přítomnosti sond reprezentujících celý genom jsme s jejich pomocí schopni přesně detekovat změny jedné kopie úseku DNA, na rozdíl od microarrays založených na bakteriálních arteficiálních chromozomech (BAC) a komplementární DNA (cDNA).

Pomocí microarrays s dlouhými oligonukleotidy jsme vyšetřili vzorky pacientů s B-CLL, u kterých byla dříve provedena cytogenetická analýza. Naše analýza nejenže potvrdila výsledky analýzy cytogenetické, ale našla i aberace, které nebyly při vyšetření FISH zaměřeném na soubor aberací standardizovaný pro danou diagnózu odhaleny.

Práce na tomto projektu je podporována grantem IGA MZ ČR 8448-3/2005, výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM0021622430 a NF Elpida Nucleus.

Možnosti DNA diagnostiky u dívek s karyotypem 46,XY

[1]Křepelová A., [1]Malíková M., [1]Simandlová M., [2]Gaillyová R.
[1]Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha
[2]Oddělení lékařské genetiky FDN, Brno

Poruchy vývoje pohlaví (disorders of sex development – DSD) u dívek s karyotypem 46,XY jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění. Mohou být způsobeny mutací některého genu determinujícího vývoj testes, např. genu SRY, mohou být důsledkem poruchy syntézy androgenů nebo poruchy androgenového receptoru, u řady syndromů spojených s DSD dosud nebyla molekulární příčina identifikována. Pečlivý klinický rozbor je vodítkem pro cílenou molekulárně genetickou analýzu, která může upřesnit diagnózu.

Dosud jsme vyšetřili 15 dívek a žen s poruchou vývoje pohlaví s karyotypem 46,XY. Šest pacientek bylo mladších 5 let, 4 ve věku 10–15 let, 5 ve věku 17 a více let. Metodou přímého sekvenování PCR produktu jsme analyzovali geny SRY, AR a 17ßHSD3. V 1 případě jsme zjistili novou mutaci c.146_153del8ins15 (p.Gly49fsX10) v genu SRY. Ve 4 případech jsme prokázali mutaci genu pro androgenový receptor (AR). Dvě mutace jsou dosud nepopsané: c.22_136del15ins5 (p.His41ProfsX130) a c.827_828dupGC (p.Val277LeufsX17), dvě byly již dříve publikovány: c.2543dupA (p.Asn848LysfsX32) a c.2194G>A (p.Asp732Asn). U jedné pacientky jsme prokázali homozygotní již publikovanou rekurentní mutaci genu pro 17-ß-hydroxysteroid dehydrogenázu-3 (17ßHSD3): c.[325+4A>T]+[325+4A>T]. Mutace vede k poruše sestřihu mRNA. Podle našich informací jde o první případ molekulárně geneticky potvrzené diagnózy deficitu 17ßHSD3 v České republice. U 9 pacientek se dosud přesnou molekulární příčinu poruchy vývoje pohlaví určit nepodařilo.

Přesné stanovení diagnózy a molekulární podstaty onemocnění je nezbytné pro stanovení prognózy, může pomoci rozhodnout o chirurgické a hormonální terapii a psychosociální péči u těchto pacientek.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZO č. 00064203.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 175

Přestavba IgVH subgenů a význam stanovení v diagnostice B-CLL

Kuhrová V., Francová H., Dvořáková D., Mayer J.
Centrum molekulární biologie a genové terapie IHOK FN, Brno

Chronická lymfocytární leukémie (B-CLL) je nejčastější leukémií v populaci dospělých jedinců, která je charakterizovaná abnormální akumulací aberantních lymfocytů. I přes značný pokrok v terapii stále zůstáva nevyléčitelným nádorovým onemocněním se značně variabilním klinickým průběhem. Identifikovaných bylo několik molekulárně genetických a chromozomálních alterací, které regulují charakter onemocnění od indolentní až po agresivní formu. Podle současných poznatků se v individuální predikci významně uplatňují dva prognostické faktory a to 1. mutační status variabilní oblasti těžkého řetězce imunoglobulinů (IgVH) jako stabilní faktor a 2. genomové aberace identifikované pomoci FISH, které se mohou v průběhu nemoci měnit.

V naší laboratoři analyzujeme rekombinačním procesem seskupené V-D-J subgeny pro IgVH umístěné na chromozomu 14 v tandemovém uspořádaní. Po informovaném souhlasu pacienta odebereme biologický materiál, ze kterého izolujeme RNA a následně provedeme reverzní transkripci. V osmi kombinacích specifických primerů pro PCR identifikujeme přítomnost leukemického B-buněčného klonu. Po DNA sekvenaci PCR produktu vyhledáme konfiguraci nejbližší zárodečné linie a kvantitativně vyhodnotíme přítomnost somatických hypermutací u daného pacienta. Vzájemná homologie vyjádřená v procentech potom slouží jako kritérium pro odhad dalšího klinického průběhu a pro léčebný plán. Současně nukleotidová sekvence pacient specifické, rekombinací *de novo* vzniklé CDR3 oblasti imunoglobulinového genu, je základem pro návrh oligonukleotidů při sledování minimální residuální nemoci (MRD) po léčebné intervenci.

V komplikovaných případech, kdy v PCR a následné DNA sekvenaci není jednoznačně identifikovaná monoklonální expanze nádorového klonu, je možné zvolit metodu kapilární fragmentační analýzy. Výsledkem je potom zjištění, zda se u konkrétního pacienta může v době odběru jednat o bi- či víceklonální formu leukémie. Zaznamenali jsme také případ, kdy vedle apoptóze unikajícího již existujícího nádorového klonu, došlo k leukemické transformaci a preferenční expanzi dalšího klonu.

Vyšetření genu pro LMNA A/C u českých pacientů s CMT2 a AD EDMD

[1]Laššuthová P., [1]Baránková L., [1]Haberlová J., [2]Mazanec R., [3]Maříková T., [1]Seeman P.
[1]DNA laboratoř, Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FNM, Praha
[2]Neurologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha
[3]Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha

Kauzální mutace v genu LMNA, který kóduje Laminy A/C, byly nalezeny nejméně u pěti rozličných genetických onemocnění: autozomálně dominantě dědičná muskulární dystrofie typu Emery-Dreifuss (AD-EDMD), pletencová muskulární dystrofie typu 1B (LGMD 1B), dilatační kardiomyopatie typu 1A (CMD1A), familiární parciální lipodystrofie (FPLD), AR dědičná, axonální periferní neuropatie Charcot-Marie-Tooth (CMT2B1). Laminy A/C jsou proteiny jaderné membrány, jsou členy rodiny intermediálních filament.

Vyšetřovali jsme gen LMNA u pacientů s onemocněním Charcot-Marie-Tooth (AR CMT2) a u pacientů s AD EDMD.

Charcot-Marie-Tooth (CMT) neboli dědičné periferní neuropatie představují heterogenní skupinu a jsou nejčastějším dědičným nervosvalovým onemocněním. Choroby CMT se mohou dědit autozomálně dominantně, recesivně i gonozomálně. Mezi AR formy CMT patří i poruchy genu pro LMNA, a pak je označováno jako CMT2B1. Kromě původní publikace o AR CMT2 pacientech z Maroka nebyli další CMT2B1 pacienti dosud jinde popsaní. Typickým klinickým příznakem onemocnění CMT je distální svalová slabost a atrofie svalstva, chybění šlachookosticových reflexů a distální porucha citlivosti.

Muskulární dystrofie typu Emery-Dreifuss se může dědit gonozomálně nebo autozomálně dominantně. V X-vázané formě prokazujeme nedostatek proteinu emerinu, AD formy (AD-EDMD) mají norm. hladiny emerinu a mohou být způsobené mutacemi v genu LMNA. AD-EDMD je charakterizována časnými kontrakturami loktů a Achilových šlach, svalovou slabostí a postižením srdce.

Analyzovali jsme LMNA gen u dvou skupin českých pacientů: s onemocněním AR CMT2 a AD EDMD.

Ve skupině dědičných periferních neuropatií (AR CMT 2) jsme vyšetřili pomocí sekvenování 120 pacientů, kauzální mutaci jsme nenašli ani v jednom případě. V této skupině bude ještě doplněno vyšetření metodou MLPA k vyloučení větších delecí. Ve skupině AD-EDMD jsme vyšetřili 5 pacientů, kauzální mutaci jsme popsali u 1 z nich. Podle našich poznatků se jedná se o první popsaný případ AD-EDMD v České republice. Mutace p.Arg386Met se nachází v exonu 6, ve vysoce konzervované oblasti. Je to dosud nepopsaná, *de novo* missense mutace v místě hot-spot-u.

Z výsledků usuzujeme, že bodové mutace v LMNA genu nejsou častou příčinou onemocnění CMT v české populaci. Naopak, vyšetření LMNA genu doporučujeme u pacientů s AD EDMD splňujících diagnostické kritéria.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 176

Literatura:

Bouhouche, A. et al.: Autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease (ARCMT2): phenotype-genotype correlations in 13 Moroccan families. Brain, 2007, 130, s. 1062–1075.

Výzkum byl proveden s podporou grantu MZČR IGA NR 8330-3.

Projekt Eurogentest: přehled výsledků ve druhé polovině řešení tohoto projektu

Macek M. ml., Čamajová J., Norambuena P., Křenková P., Balasčáková M., Havlovicová M., Macek M., Goetz P., Štambergová A.

Ústav biologie a lékařské genetiky, Centrum cystické fibrózy, Praha

Projekt EuroGenTest, financovaný z výzkumných prostředků 6. rámcového programu Evropské komise (www.eurogentest.org), řeší v průběhu let 2005–2010 komplexní problémy spojené s genetickou diagnostikou vytvořením evropské sítě „excelence (Network of Excellence)" v oblasti genetického vyšetření – tj. molekulární genetické a cytogenetické diagnostiky, biochemické genetiky včetně zvýšení kvality genetického poradenství. Celková filozofie projektu EuroGenTest spočívá v integraci jinak roztříštěných národních aktivit v této oblasti a jejich převedení na společného jmenovatele. Tento projekt tak zastřešuje aktivity Orphanetu (www.orpha.net), EMQN (www.emqn.org), CF Network (www.cfnetwork.be), ERNDIM (www.erndimqa.nl/) a SAFE (www.safenoe.org). Eurogentest má podporu Evropské společnosti lékařské genetiky (www.eshg.org) a Evropské cytogenetické asociace (www.biologia.uniba.it/eca/). Od zahájení projektu došlo k podstatnému pokroku a v současné době jsou již plně rozvinuty všechny plánované aktivity. Konaly se rovněž různé semináře, schůzky expertů i mezinárodní sympozia. Ve spolupráci se projektem Orphanet vzniká ústřední databáze evropských genetických laboratoří a bylo již dosaženo podstatného pokroku v oblasti identifikace dostupných národních vzdělávacích materiálů pro pacienty a jejich rodiny. Konečně dochází i k propojení národních zástupců společností pro lékařskou genetiku do aktivit projektu, tj. včetně Společnosti lékařské genetiky (www.slg.cz). Aktuální informace lze získat na podrobné webové stránce projektu, kde již v současné době existuje celá řada zajímavých informací k bezplatnému stažení. Zde je také možné se registrovat na jednotlivé školící akce a odborné workshopy. Cílem tohoto sdělení budou aktivity, na kterých spolupracovala naše pracovní skupina a které již nyní mají praktický dopad.

Podpořeno projekty Eurogentest, Orphanet a VZFNM 00064203(6112).

Využití populační DNA banky ve výzkumu komplexních geneticky podmíněných chorob: nové možnosti a nová úskalí

Minárik M.

Laboratoř molekulární genetiky a onkologie, Genomac International, s.r.o., Praha

S dokončením sekvence lidského genomu přichází éra využití nové generace sekvenačních technologií. Nové techniky umožňují superrychlé čtení kompletních genomů a očekává se, že s jejich zavedením se významně sníží i náklady. Tyto nastupující aplikace budou zaměřeny především na hledání genomových variací a sledování jejich významnosti vzhledem k predispozici komplexních chorob s následným použitím v diagnostice. Některé případy jsou již nyní známy v diagnostice geneticky podmíněných poruch, zájem je zaměřen například na hereditární nádorové syndromy, kde se jedná o vyšetřování zárodečných mutací (BRCA1-2, p53, APC, MMR geny apod.). Současně se pro testování genetické predispozice dává význam testování jednonukleotidových polymorfismů (tzv. single-nucleotide polymorphisms, SNP). Hledání a validace nových markerů (zárodečných mutací a SNP polymorfismů) bývá často založeno na asociačních studiích, kde je porovnáván výskyt daného genotypu mezi skupinami pacientů a kontrol. V naší laboratoři se podařilo vytvořit unikátní referenční databázi obsahující stovky až tisíce DNA vzorků od dobrovolných poskytovatelů. V příspěvku budou představeny možnosti využití této databáze pro populační skrínink zárodečných mutací a významných SNP polymorfismů včetně diskuze o souvisejících experimentálních, zákonných i etických aspektech.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 177

Genotyping of MTHFR 677 C>T and 1298 A>C polymorphisms by High Resolution Melting of Small Amplicons

[1]Norambuena P., [2]Copeland J., [1]Krenkova, P., [3]Nestorovic A., [1]Stambergova A., [1]Macek M. Jr.

[1]Institute of Biology and Medical Genetics, Charles University Prague – 2nd School of Medicine and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic
[2]University of Virginia, School of Medicine, Charlottesville, VA, USA
[3]Laboratory for Molecular Biology, IMGGE, Serbia

Defects in the enzyme Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) has been associated to thrombosis and neural tube defects, among other diseases, being of importance to evaluate genetic susceptibility to these disorders. High Resolution Melting (HRM) for gene scanning is a very simple, rapid and an inexpensive method. HRM has been adapted for SNPs genotyping after a PCR amplification of small amplicons. We introduced this closed-tube genotyping method in our laboratory for the genotyping of the most common mutations in the MTHFR gene: 677 C>T (rs1801133) and 1298 A>C (rs1801131). We analyzed 107 blinded samples for rs1801133 and 104 blinded samples for rs1801131. Assignments were made in 96.3% of the cases for rs1801133 and in 98.1% of the cases for rs1801131 being all these calls correct. In the case of the 4 (3.7%) and 2 (1.9%) unknown samples for rs1801133 and rs1801131 respectively, by repeating the analysis we reached a 100% of assignments with correct calls. All the samples used in this study were previously genotyped by RHA Kit Thrombo and RFLP. High Resolution Melting of Small Amplicons is not only a simple and inexpensive method, it is also accurate for genotyping and it can be used for molecular diagnostic purposes.

This work was supported by VZFNM 00064203(6112) and Eurogentest.

Molekulární diagnostika RB1 genu u pacientů s retinoblastomem

[1]Peňásová V., [1]Kratochvílová A., [1]Valášková I., [1]Gaillyová R., [2]Kepák T.

[1]Oddělení lékařské genetiky FN, Brno
[2]Klinika dětské onkologie FN, Brno

Inaktivace nebo ztráta tumor supresorového genu RB1 podmiňuje vznik retinoblastomu (RBL), vzácného maligního nádoru oka dětského věku. Gen RB1 je lokalizován v oblasti 13q14 a kóduje retinoblastomový tumor supresorový protein (pRb). Tumor supresorová aktivita pRb vyplývá z jeho schopnosti zastavovat buňky v G1-fázi buněčného cyklu potlačením aktivity E2F transkripčních faktorů. Ztráta aktivity pRb a následná deregulace buněčného cyklu často vede ke kancerogenezi. Inaktivace obou alel genu RB1 na základě somatických mutací podmiňuje vznik sporadické formy onemocnění (asi 60 % případů). Postižení u těchto pacientů bývá unilaterální. U zbývajících 40 % pacientů s hereditární formou onemocnění je jedna postižená alela RB1 genu přítomná již v zárodečné buněčné linii a způsobuje riziko přenosu i na potomky. U těchto pacientů se častěji vyskytuje bilaterální onemocnění, které se manifestuje v časnějším věku a představuje vyšší riziko vzniku dalších malignit (osteosarkom, sarkomy měkkých tkání apod.). Různé formy inaktivace genu RB1 vedou k rozdílné penetranci a expresivitě, a tudíž k rozdílným klinickým projevům onemocnění. Přesná analýza mutačních změn RB1 genu tedy zásadním způsobem ovlivňuje stratifikaci léčebně preventivních opatření zaměřených na pacienta s RBL. Ve FN Brno jsme v roce 2006 rozpracovali a zavedli metodiku RNA a DNA mutační analýzy genu RB1 pomocí metody PCR s následným sekvenováním. Pro zvýšení záchytu mutací probíhá v současné době zavádění a optimalizace metody MLPA a metylační analýzy promotorové oblasti genu RB1. Z celkového počtu 19 dosud vyšetřených pacientů a rodinných příslušníků jsme detekovali 8 různých mutací genu RB1. Pro ověření kauzality nalezených, dosud nepopsaných mutací RB1 genu bychom chtěli realizovat populační studii, ideálně v rámci spolupráce s dalšími centry dětské onkologie.

Tato práce je podporována grantem IGF 8/06 FN BRNO.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 178

Preimplantační genetická diagnostika monogenních chorob

Putzová M., Pecnová L., Krutílková V., Míka J., Stejskal D.
Centrum lékařské genetiky a reprodukční medicíny GENNET, Praha

V roce 2007 byl na našem pracovišti proveden první IVF cyklus s plánovaným preimplantačním genetickým vyšetřením (PGD) cystické fibrózy. Pacientka přichází s negativní rodinnou anamnézou v 19.TT na superkonziliární ultrazvukové vyšetření. Atypické výsledky biochemického skríninku v druhém trimestru vykazují mírně sníženou hodnotu hCG (0,44 MoM) a mírně zvýšenou hodnotu AFP (2,17 MoM). Ultrazvukovým vyšetřením byla prokázána hyperechogenita gastrointestinálního traktu (GIT) a následným prenatálním molekulárně-genetickým vyšetřením byla u plodu zjištěna mutace F508del v homozygotním stavu. Těhotenství bylo na základě tohoto nálezu na přání pacientky ukončeno. Pacientka následně projevila zájem o molekulárně-genetickou PGD cystické fibrózy v návaznosti na IVF cyklus. Vybrali jsme 13 vysoce polymorfních intragenových a extragenových STR markerů vhodných pro haplotypovou analýzu CFTR genu, které jsme použili v kombinaci s přímým průkazem delece F508del fragmentační analýzou. Vlastní PGD byla provedena na blastomeře, která byla z vyšetřovaného embrya odebrána 3. den po oplození metodou ICSI. PGD byla provedena na produktech celogenomové amplifikace metodou „multiple displacement amplification" (MDA). IVF cyklus byl zakončen transferem jednoho embrya, u kterého byla prokázána mutace F508del v heterozygotním stavu. U úspěšně probíhajícího těhotenství byl výsledek PGD ověřen v 17. týdnu těhotenství z odebrané plodové vody. V současné době máme ukončen vývoj panelů markerů pro PGD dalších onemocnění: Charcot-Marie-Tooth typu 1A, Huntingtonovy chorey a Marfanova syndromu a rozpracované vyšetřovací panely pro dalších 9 onemocnění.

Frekvence alel genu TPMT v populaci České republiky

[1]Riedlová P., [1]Bóday Á., [2]Valík D., [1]Richterová R., [1]Kučerová M., [1]Radina M.
[1]Onkologické centrum J. G. Mendela – laboratoř molekulární biologie, Nový Jičín
[2]Masarykův onkologický ústav – oddělení laboratorní medicíny, Brno

Thiopurin S-metyltransferáza (TPMT) je enzym cytosolu, který katalyzuje S-metylaci aromatických a heterocyklických sulfhydrilových komponent thiopurinů. Tyto látky jsou používány v medicíně jako protinádorová léčiva a imunosupresiva při terapii autoimunitních onemocnění, hematoonkologických onemocnění u dětí, idiopatických střevních zánětů a při transplantacích. Mezi nejznámější zástupce patří 6-thioguanin, 6-merkaptopurin a jeho imidazolový derivát azathioprin. Thiopurinová léčiva jsou konvertována v organismu na účinné thioguaninové nukleotidy, které se zabudovávají do nukleových kyselin, a inhibují tak jejich transkripci. Cytotoxické a imunosupresivní účinky jsou dány také inhibicí *de novo* syntézy purinových nukleotidů.

TPMT je klíčový enzym biodegradace thiopurinů, určující efekt léčiv a vznik vedlejších nežádoucích účinků při jejich odbourávání, jako je myelosuprese, hepatotoxicita, neurotoxicita a záněty sliznic. Snížená aktivita TPMT je důsledkem přítomnosti známých polymorfismů v kódující oblasti genu TPMT. Nerovnoměrné rozložení aktivity TPMT v populaci způsobuje rozdíly v účinnosti léčby a ve výskytu nežádoucích vedlejších účinků, proto stanovení genotypu TPMT před začátkem léčby může být dobrým nástrojem pro určení vhodného dávkování léčiva.

V indoevropské populaci bylo popsáno několik funkčních polymorfismů, z nichž mezi nejčastější deficitní alely patří TPMT*2, TPMT*3A a TPMT*3C, méně častá je alela TPMT*3B. Alela TPMT*2 je tvořena nukleotidovou záměnou G238C v exonu 5, TPMT*3C záměnou A719G v exonu 10. U TPMT*3A byly popsány dvě sekvenční varianty, G460A v exonu 7 a A719G v exonu 10.

V souboru 157 pacientů jsme sledovali výskyt alel TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B a TPMT*3C. Vzorky DNA byly izolovány z leukocytů periferní krve a molekulárně genetická analýza byla založena na principu analýzy křivek teploty tání. V souboru byly zastoupeny genotypy: TPMT*1/*1 – 144×, TPMT*1/*2 – 1×, TPMT*1/*3A – 11× a TPMT*3A/*3A – 1×.

V naší populaci zjištěné genotypové a alelové frekvence se shodují s údaji publikovanými pro indoevropskou populaci.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 179

Léčba imatinibem u pacientů s chronickou myeloidní leukémií a vyšetřování příčin vznikajících rezistencí

[1]Rožmanová Š., [2]Veselovská J., [2]Solná R., [1]Pavlíček J., [1]Rohoň P., [1]Skoumalová I., [1]Jarošová M., [1]Faber E., [2]Divoký V., [1]Indrák K.
[1]Hemato-onkologická klinika FN a LF UP, Olomouc
[2]Ústav biologie LF UP, Olomouc

Chronická myeloidní leukémie (CML) je první maligní onemocnění, které bylo asociováno se specifickou získanou genetickou abnormalitou. Identifikace fúzního genu BCR-ABL a jeho ústřední role v patogenezi CML poskytla příležitost k vývoji molekulárně cílené terapii. Imatinib mesylát (IM), který specificky inhibuje autofosforylaci Bcr-Abl tyrozin kinázy, se stal lékem první linie v léčbě nemocných s CML.

Největším problémem v léčbě imatinibem je ovšem vznik rezistence na léčbu, která postihuje ročně asi 1–7,5 % nemocných léčených IM v první linii. Mechanismus rezistence k IM lze rozdělit do dvou skupin. První skupinou jsou mechanismy závislé na aktivitě Bcr-Abl kinázy. Mohou být způsobeny nedostatečnými hladinami léku v krvi (rozdílné hladiny exprese influxních (hOCT1) a effluxních (MDR1, P-glykoprotein) transportérů, vazbou na kyselý alfa$_1$-glykoprotein), dále pak zvýšenou expresí nebo amplifikací BCR-ABL a bodovými mutacemi v Abl kinázové doméně BCR-ABL. Rezistence nezávislé na Bcr-Abl kináze jsou pak způsobeny abnormální aktivací dalších signálních molekul. Mutace v Abl kinázové doméně představují nejčastější mechanismus vedoucí ke vzniku získané rezistence. Pro včasnou identifikaci rezistence k IM je klíčové monitorování molekulární odpovědi pomocí kvantitativní reverzně transkriptázové polymerázové reakce (Q-RT-PCR). Podezření na rezistenci lze vyslovit jednak při nedosažení dostatečné cytogenetické odpovědi po určitém trvání léčby, jednak při zhoršení již dosažené molekulární odpovědi o 2 log a více. Při prokázané rezistenci lze zkusit vyšší dávkování IM, případně nasadit inhibitory tyrozinkináz druhé generace (dasatinib nebo nilotinib).

Cílem sdělení je prezentovat metodiku používanou k detekci bodových mutací v Abl kinázové doméně a zároveň ukázat na konkrétních případech klinický význam monitorování pacientů s CML léčených imatinibem pomocí Q-RT-PCR v kombinaci s detekcí mutací.

Práce je podporována grantem MSM 6198959205.

Korelace genotypu, fenotypu a hladiny mRNA u vybraných nervosvalových poruch

Sedláčková J., Stehlíková K., Hrubá Z., Jeřábková B., Zapletalová E., Fajkusová L.
Centrum molekulární biologie a genové terapie FN, Brno
sedlackovaj@fnbrno.cz

Molekulárně genetická analýza byla provedena u pacientů s diagnózou Duchennovy/Beckerovy svalové dystrofie (DMD) a pletencové svalové dystrofie typu 2A (LGMD2A). DMD je spojena s mutacemi v genu pro dystrofin, LGMD2A s mutacemi v genu pro kalpain-3. Výsledky molekulárně genetické analýzy byly porovnány s výsledky imunohistochemické analýzy proteinů ve svalové tkáni a s klinickými projevy pacienta.

Metody. Molekulárně genetická analýza mRNA a DNA genu DMD a CAPN3 metodami reverzní transkripce, amplifikace, PTT (*Protein Truncation Test*) a sekvenční analýzy DNA; u pacientů s geneticky potvrzenou diagnózou DMD/BMD nebo LGMD2A analýza hladiny mRNA genu pro dystrofin resp. kalpain-3 metodou *real-time* PCR a vyhodnocení komparativní metodou pro relativní kvantifikaci.

Výsledky. Bylo potvrzeno, že nalezený genotyp souvisí s klinickými projevy onemocnění, tzn., že mutace měnící čtecí rámec translace jsou spojeny s podstatně závažnějším průběhem choroby. V případě DMD/BMD byli nalezeni pacienti, u kterých genetická analýza odhalila mutaci měnící čtecí rámec translace, ale výsledný fenotypový projev byl mírnější, než by odpovídalo nalezené mutaci. U těchto případů byly v souvislosti s detekovanou mutací nalezeny alternativní sestřihy mRNA, které způsobily obnovení čtecího rámce, popř. předpokládáme, že došlo k iniciaci nového počátku translace. Podobně jako klinické projevy i výsledky imunohistochemické analýzy u těchto pacientů odpovídaly mírnější formě nemoci, tj., byly detekovány úsekovité výpadky popř. oslabení dystrofinu. Výsledky genetické a imunohistochemické analýzy byly korelovány s hladinou mRNA sledovaných genů. Bylo zjištěno, že výsledná hladina mRNA souvisí s typem detekované mutace, tj., že transkripty s mutací vytvářející předčasný terminační kodon jsou degradovány mechanismem *nonsense mediated mRNA decay*.

Práce byla podporována grantem IGA MZ ČR 1A/8608-4.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 180

Hereditární spastická paraparesa typ SPG4 – první výsledky z České republiky

Seeman P., Kuntová H., Čermáková M., Smetanová I., Zálešáková K., Putzová M., Stejskal D.
Gennet, Praha

Hereditární spastická parapareéza (HSP-SPG), také označována jako Strumpell-Lorrain syndrom, je skupinou klinicky, ale hlavně geneticky heterogenních chorob postihujících axony centrálních motoneuronů a projevujících se progresivní spasticitou dolních končetin.

Klinické dělení je tradičně na nekomplikované, tzv. prosté, a komplikované formy. U HSP existují všechny typy genetického přenosu. Nejčastějším geneticky definovaným typem HSP je tzv. SPG typ 4 (SPG 4) s poruchou *SPG4* genu, který kóduje protein spastin. SPG 4 je nekomplikovanou formou HSP s autozomálně dominantní (AD) dědičností. Mezi nekomplikovanými HSP s AD typem dědičnosti je prokazatelné asi u 40 % rodin. DNA vyšetření *SPG 4* nebylo v ČR dosud dostupné.

Pacienti a metody. V letech 2005–2007 bylo na pracovišti Gennet Praha v rámci diagnostických DNA vyšetření z indikace neurologů i genetiků vyšetřeno 24 nepříbuzných pacientů či rodin s diagnózou HSP-SPG. U 16 pacientů šlo o sporadický výskyt HSP a u 8 pacientů šlo o familiární AD HSP. Bylo provedeno sekvenování všech kódujících exonů *SPG4* genu a přilehlých intronových oblastí. U 3 nepříbuzných rodiny bylo následně navíc provedeno vyšetření pomocí metody MLPA pro *SPG4* gen.

Výsledky. U 6 z 24 vyšetřených rodin/nepříbuzných pacientů byly prokázány mutace v *SPG4*. Dvě z nich byly již dříve popsané (c.1688-2 A na G, p.Arg499Cys) a 4 z nich jsou nové, dosud nepopsané (c.943delA, c.1051 G na A, Glu150fsStop160, delece ex 1 a 2). Nalezené mutace byly následně prokázány i u dalších dostupných podobně postižených příbuzných v rodině. U všech 6 rodin s mutacemi v *SPG4* šlo o familiární případy s AD rodokmenem. V těchto rodinách byla typicky velká variabilita ve věku začátku a tíži postižení mezi příbuznými. Mezi 16 vyšetřenými pacienty se sporadickým výskytem HSP nebyla prokázána žádná mutace v HSP.

Závěr. Poruchy *SPG4* genu byly v tomto dosud malém souboru prokázány až u 75 % z vyšetřených AD-HSP rodin a naopak nebyly prokázány u sporadických pacientů s izolovaným výskytem v rodině. Vyšetření *SPG4* genu by mělo být nabídnuto všem pacientům s nekomplikovanou HSP s familárním (AD) výskytem a se začátkem obtíží od 2. dekády věku. U pacientů s podezřením na HSP by měli být neurologicky vyšetřeni všichni dostupní přímí příbuzní ke spolehlivému určení typu dědičnosti.

From Biobanking to Biomarkers in Vascular and Metabolic Disease

Schmitz G.
Institute for clinical chemistry and laboratory Medicine, Universityhospital Regensburg
gerd.schmitz@klinik.uni-regensburg.de

The presence of aging disorders in the fast growing population group of over 65 years in the European population is a challenge for the public health care systems in Europe. One important way to cope with this challenge is the identification of relevant novel disease genes and the control of risk factors using new technological approaches.

Life sciences and the practice of modern medicine have increasingly become information-driven disciplines. The availability of high-throughput screening technologies can rapidly screen patients for genomic, transcriptomic, metabolomic, lipidomic and proteomic information related to their medical condition. This expansion of technologies and informations opened new avenues to generate actional health informations and surrogate biomarkers that help to stratify patients for therapy and prognosis.

This process requires the efficient exchange of informations among all relevant stakeholders of health care through E-health portals and information-based medicine to develop health care towards personalized medicine.

The Danubian Biobank Consortium (www.danubian-biobank.de) represents a network of Danube Universities and associated partner Universities between Ulm and Budapest with a major focus on case/control studies of aging disorders like vascular and metabolic disease. Beyond case/control studies some centers also directly participate in longitudinal population based studies and population isolate studies or provide enabling technologies for these studies. The consortium is financed by local, regional and national projects and also funded by EU-grants. The mission of the Danubian Biobank Consortium is to directly integrate Biobanking into local and regional health care systems along the Danube through E-Health portal structures and IT-based strategies.

Biobanking as an integral part of the workflow of the health care process is considered as key element to generate qualified long term patient databases and health records. The major objective of the project is to generate a common central encrypted patient and sample information database to facilitate international research interactions, multicenter clinical trials and surrogate biomarker validation, combined with local and regional biobanking facilities under common Good Practice (GP) and Standard Operating Procedure (SOP) conditions to move existing health care systems towards personalized medi-

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 181

cine. This process will be driven by local E-health portal implementation to network health care providers, industry, insurance companies, medical research and public healthcare in a Private Public Partnership (PPP) model to cover jointly the expenses. All information including patient recruitment, blood withdrawal and storage place of the samples will be saved in phase I as standardized processing procedures (SPP) for implementation, a central IT-based databank in phase II, which can be used in encrypted form for scientific project planning and investigations. In the local E-health portals the actionable health information will be also accessible for direct medical care for the authorized practitioner. In addition to local centers regional DNA, plasma, and tissue banks in Regensburg, Vienna, and Budapest store samples and encrypted patient data for scientific purposes.

The combination of in vitro diagnostics and biobanking strategies with in vivo imaging technologies is expected to become indispensable for patient care. The combination of new enabling in vitro technologies, imaging biomarkers and modern IT-based biobanks is the ultimate aim of the Danubian Biobank Consortium to apply diagnostic tools to future curative preventive medicine innovations.

Mutační analýza genu PKD1 u pacientů s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin

[1,2]Svobodová S., [2]Štekrová J., [3]Sandford R.

[1]Přírodovědecká fakulta UK, Praha

[2]Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha

[3]Department of Medical Genetics, University of Cambridge

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin je jedno z nejčastějších dědičných onemocnění ledvin vyskytující se v populaci s frekvencí 1:500–1:1000 živě narozených dětí. Základním projevem onemocnění je tvorba cyst v ledvinách. Tato nemoc může být způsobena mutací v genu PKD1 či v genu PKD2. Gen PKD1 se nalézá na krátkém raménku 16. chromozomu a je zodpovědný za 85–90 % případů. Mutace PKD2 genu na dlouhém raménku 4. chromozomu způsobuje onemocnění asi u 10 % rodin. Přestože se mutace v obou genech projevují shodnými klinickými projevy, pacienti s vazbou onemocnění na gen PKD1 mívají horší klinický průběh (průměrný věk renálního selhání 53 let v porovnání s 69 lety pro gen PKD2). Proteinové produkty těchto dvou genů polycystin-1 a polycystin-2 mohou spolu interagovat a mají důležitou úlohu v regulaci buněčné proliferace, diferenciace a morfogeneze ledvinových tubulů. Informace o mutacích v genech PKD1 a PKD2 umožňují stanovení funkčně důležitých oblastí a přispívají k porozumění molekulárních mechanismů patogeneze onemocnění. Avšak detekce mutací v genu PKD1 je komplikovaná z několika důvodů: 1. dvě třetiny genu mají minimálně šest duplikátů proximálně na 16. chromozomu, 2. PKD1 gen produkuje velký transkript s mnoha polymorfizmy, 3. většina mutací je unikátní pro jednu rodinu a 4. zatím nebylo popsáno žádné místo, kde by se mutace vyskytovaly nejčastěji. V rámci studie byla provedena mutační analýza genu PKD1 na dvou různých pracovištích – laboratoři Lékařské genetiky na univerzitě v Cambridge ve Velké Británii a v Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze. Pro amplifikaci tohoto genu byla použita metoda LR-PCR následovaná v některých případech nested PCR. Celkově byly vyzkoušeny 3 různé detekční metody: přímá sekvenace, heteroduplexová analýza a high-resolution melting. Na souboru 14 nepříbuzných probandů bylo zatím nalezeno několik polymorfismů a pravděpodobných mutací, které segregují s onemocněním v rodině. Některé z těchto mutací zatím nebyly popsány.

Práce je/byla podporována výzkumnými projekty IGA MZ ČR NR/9427-3,VZ MŠMT 0021620806 a Wellcome Trust Senior Fellowship in Clinical Research MHH/R12.

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 182

Validace molekulárně genetické metody – vyšetření mutace F508del genu CFTR pomocí PCR reakce s fluorescenčně značeným párem primerů

Štambergová A., Čamajová J., Macek M. Jr.
Ústav biologie a lékařské genetiky, Centrum cystické fibrózy, Praha

Validace analytických metod, a to i metod molekulárněgenetických, je základním požadavkem kladeným na klinicko-diagnostické laboratoře v souvislosti s jejich akreditací např. dle normy ISO 15189. Norma blíže neurčuje, jaké validační parametry zhodnotit ani v jakém rozsahu je třeba validaci provést. Tento příspěvek má být ukázkou validace metody pro vyšetření F508del genu CFTR pomocí PCR s fluorescenčně značeným párem primerů. Vhodnost metody byla posouzena na základě vyšetření následujících validačních parametrů: specifičnosti, citlivosti, opakovatelnosti, reprodukovatelnosti a robustnosti.

Tato práce byla podporována výzkumným záměrem VZFNM 00064203(6112) a Eurogentestem.

Genomická analýza reakce štěpu proti hostiteli u leukemických pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk

Verner J., Kabáthová J., Tichý B., Dvořáková D., Pospíšilová Š., Mayer J.
Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematoonkologická klinika FN, Brno

Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) je velmi závažnou komplikací po alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk. Je iniciována odpovědí T-lymfocytů dárce na buňky příjemce, které jsou považovány za cizorodé, a podléhají tak degradaci. Její akutní forma se vyskytuje obvykle během prvních 100 dní po transplantaci a je nejčastější příčinou úmrtí pacienta. Cílem této studie je sledovat profil genové exprese u pacientů s GvHD pomocí oligonukleotidových čipů (microarrays) a na základě toho hledat markery, které by umožnily predikovat výskyt GvHD. Dosud jsme vyhodnotili genové profily 15 leukemických pacientů po transplantaci s akutní nebo chronickou formou GvHD a bez klinických příznaků GvHD. Statistickou analýzou expresního profilu byla zjištěna skupina signifikantních genů s vyšší nebo nižší mírou exprese, které odlišují soubor pacientů s GvHD od souboru pacientů bez GvHD. Tyto diferenciálně exprimované geny mohou vést k určení nových prognostických markerů, jakož i možných terapeutických cílů u GvHD.

Tato práce je podpořena MŠMT ČR MSM0021622430.

CADASIL: analýza mutací v genu Notch3

[1]Vlášková H., [1]Boučková M., [1]Hřebíček M., [2]Matěj R., [1]Elleder M.
1Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN, Praha
2Oddělení patologie a národní referenční laboratoř TSE-CJN FTN, Praha

Úvod. Cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL) je dědičné cerebrovaskulární onemocnění s autozomálně dominantním typem přenosu. Patofyziologickým podkladem onemocnění je porucha receptoru Notch3 podmíněná mutacemi v genu *Notch3*, jenž se nachází na krátkém raménku chromozomu 19. Mutace se nacházejí v EGF-like doménách v extracelulární části receptoru a téměř bez výjimky vytvářejí nebo vedou k zániku cysteinového zbytku a pravděpodobně k abnormálně vytvořeným disulfidovým můstkům.

Diagnostika se opírá o klinický obraz progredující vaskulární demence s opakovanými subkortikálními ischemickými ikty mezi 30–50 lety věku pacienta s relativně typickým MRI obrazem ve frontálních a temporálních lalocích. K diagnostice se využívá kožní biopsie, kde lze imunohistochemicky prokázat ve ztluštěných stěnách arteriol zvýšené množství materiálu reagujícího s protilátkou proti Notch3 a elektronmikroskopicky lze prokázat přítomnost granulárního osmiofilního materiálu na zevní ploše bazální laminy buněk hladkého svalstva arteriol. Definitivním diagnostickým vyšetřením je molekulárně biologický průkaz patogenní variace v genu *Notch3*.

Metoda. Vyšetření mutací genu *Notch3* je prováděno přímým sekvenováním PCR produktů zahrnující 23 exonů, které kódují extracelulární úseky proteinu. Genomová DNA je amplifikována za použití 12 párů specifických PCR primerů.

Výsledky. Doposud jsme vyšetřili 13 probandů a 10 rodinných příslušníků. U 6 probandů nebyly mutace v genu *Notch3* prokázány. U dalších 6 jsme prokázali heterozygotně nukleotidové substituce, které mění počet cysteinových zbytků v proteinu: p. C144F, p. R182C, p. Y189C, p. G296C, p. R332C a p. R421C. V 1 případě šlo o záměnu valinového za aspartátový zbytek. Predikčními programy k určení patogenity byla mutace vyhodnocena jako netolerovaná záměna. Pokud bude p. V644D

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 183

segregovat s fenotypem v rodině, je nutné ji považovat za patogenní mutaci.

Závěr. Cílem našeho sdělení je upozornit na výskyt této choroby v České republice a nabídnout molekulárně genetickou diagnostiku na našem pracovišti. Zároveň je třeba zdůraznit nezbytnost genetické porady v rodině. Před testováním presymptomatických příbuzných je *lege artis* nutné provádět poradu ve více fázích obdobně jako u M. Huntington.

Práce je podpořena výzkumnými záměry MŠM ČR 0021620806 a MZ ČR 64165.

Etické aspekty DNA testování otcovství

Vobrubová I., Lošan F., Lošan P.
Genetika Plzeň s.r.o.

V současné době se zvedá zájem o DNA testování otcovství. Vzhledem k tomu, že není zákon, který by upravoval pravidla DNA testování, řídí se každá laboratoř vlastními pravidly.

O určení rodičovství pojednává zákon 94/1963, který je kritizován zejména pro šestiměsíční lhůtu k popření otcovství. Proti tomuto zákonu vzniklo občanské sdružení, které usiluje o jeho změnu.

Příspěvek se zabývá také důvody, které rodiny vedou k zájmu o DNA testování otcovství a o přínosy a zápory, které informace o určení otcovství přináší. Poukazuje dále na eticky sporné situace, které nastávají při testování otcovství a uvádí na toto téma kazuistiky.

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Akreditovaná národní referenčni laboratoř DNA diagnostiky
Ústav hematologie a krevní transfuze
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1
e-mail: radim.brdicka@uhkt.cz

Příští konference DNA diagnostiky se uskuteční 27. a 28. listopadu 2008 v Brně.

PŘEHLED VÝSLEDKŮ EXTERNÍ KONTROLY KVALITY V ROCE 2007 ORGANIZOVANÉ DOMÁCÍMI SUBJEKTY:

Externí kontrola kvality (EQA/PT) zkouška: diagnostické vyšetření fúzního genu BCR-ABL

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	částečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
7	6	0	0	1

Externí kontrola kvality (EQA/PT) zkouška: mutace faktoru V Leiden

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	částečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
21	21	0	0	0

Externí kontrola kvality (EQA/PT) zkouška: diagnostika cystické fibrózy CFTR

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	částečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
18	17	1	0	0

Externí kontrola kvality (EQA/PT) zkouška: mutace v protrombinovém genu 20210A

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	částečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
21	21	0	0	0

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 184

Externí kontrola kvality (EQA/PT) zkouška: mutace 677T v MTHFR genu

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	částečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
21	21	0	0	0

Externí kontrola kvality (EQA/PT) zkouška: mutace 1298C v MTHFR genu

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	částečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
21	20	1	0	0

Externí kontrola kvality (EQA/PT) zkouška: izoformy apolipoproteinu E – ApoE

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	částečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
12	11	0	0	1

Externí kontrola kvality (EQA/PT) zkouška: familiární defekt apolipoproteinu B-100 (FDB-100)

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	částečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
11	11	0	0	0

Externí kontrola kvality (EQA/PT) zkouška: stanovení pohlaví

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	řástečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
9	9	0	0	0

Externí kontrola kvality (EQA/PT) zkouška: určení mikrodelecí Y-chromozomu

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	řástečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
9	7	2	0	0

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	řástečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
2	2	0	0	0

Pozn.: Jedna z laboratoří je zaměřena pouze na vyloučení expanze v FMR1 genu (provádí pouze PCR bez ověření Southern blottingem).

Externí kontrola kvality (EQA/PT) zkouška: deficit AAT

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	řástečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
1	1	0	0	0

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 185

Externí kontrola kvality (EQA/PT) zkouška: PKU

Počet obeslaných laboratoří	zcela správných výsledků	částečně správných výsledků	nesprávných výsledků	výsledky nedodaly
2	2	0	0	0

Pozn.: Jedna z laboratoří se zabývá stanovením pouze nejčastější mutace p.R408W.

Z uvedených výsledků je zřejmé, že externí kontroly kvality se účastní většina laboratoří, které danou diagnostiku nabízejí, zároveň jejich výsledky svědčí o kvalitě jejich práce, neboť výsledky nedodalo, nebo dodalo jen částečně správných pouze cca 4 % obeslaných laboratoří. Faktem zůstává, že některé testování je poměrně jednoduché, nebo se záchytností omezuje jen na některé alely, jiné poměrně složité, či s velkou šíří testující přítomnost i vzácnějších alel. Zvláště náročnou součástí genetického testování je interpretační stránka nálezu, která je teprve postupně do systému externí kontroly kvality vkládána.

Plán mezilaboratorního porovnávání molekulárně genetických zkoušek pro rok 2008 je na obvyklé adrese:
http://www.uhkt.cz/files/nrl-dna/Plan_MPZ_2008.pdf

S použitím výsledků, které dodali: I. Blaháková, A. Hořínek, I. Hrachovinová., M. Macek Jr., E. Otáhalová, Z. Sieglová, I. Valášková zpracoval Radim Brdička, Koordinační centrum genetických laboratoří a Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

VÝZVA REDAKCE

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

Redakční rada Časopisu lékařů českých

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 186

XI. kongres o ateroskleróze
Špindlerův Mlýn, 6.–8. prosince 2007

Vytrvalý déšť asi překazil některým účastníkům kongresu plány na lyžování, přesto se ne všichni zúčastnili odborného programu. A to udělali chybu – letošní kongres jim kromě osvědčeného modelu a stabilní kvality nabídl několik lahůdek. Hned v prvním bloku o farmakoterapii dyslipidémií a aterosklerózy všechny zaujalo sdělení „Kontroverze kolem rosiglitazonu“. Tomáš Štulc (Praha) dokázal tuto nepřehlednou a velmi živou problematiku zpracovat nejen srozumitelně, ale především s vlastním názorem. Díky za to. Opět jsme se dozvěděli mnoho pěkného o niacinu, opět s dodatkem, že ještě k dispozici nebude. Leitmotivem tohoto a pochopitelně i následujícího bloku (HDL v procesu aterosklerózy) byl význam jednotlivých frakcí HDL cholesterolu. To, co by se mohlo zdát laboratorním detailem, má zřejmě značný klinický význam. Nicméně se nezdá, že by se stanovení subfrakcí HDL stalo běžným.

Na slavnostním večeru byly vyhlášeny výsledky soutěže o Cenu ČSAT, za publikace a uznání byla předána nejaktivnějším pracovníkům projektu MedPed (Make early diagnoses to Prevent early deaths in Medical Pedigrees). Nejvýše byla oceněna práce L. Šedové et al. z Biologického ústavu 1. LF UK „Sucrose feeding during pregnancy and lactation elicits predictive-adaptive metabolic response in offspring of an inbred genetic model of metabolic syndrome“, otištěná v Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., na dalších místech se umístily práce K. Zídkové et al. ze 3. interní kliniky 1. LF UK „Detection of variability in apo(a) gene transcription regulatory sequences using the DGGE metod“ a dva články E. Jindřichové et al. z pražského IKEMu, publikované v Physiol. Res.

Uznání ČSAT za dlouhodobý přínos v oblasti diagnostiky a léčby závažných dyslipidémií a za zásluhy o rozvoj projektu MedPed převzali prim. Jan Buryška z Městské nemocnice v Ostravě–Fifejdách, prim. Josef Mraček z Oblastní nemocnice v Trutnově a prof. Josef Hyánek z pražské Nemocnice Na Homolce. Za „Vynikající pracoviště projektu MedPed” převzali diplom prim. Hana Halámková (Nemocnice Vyškov), prim. Dagmar Povalačová (Nemocnice Třebíč) a MUDr. Josef Macháček (Baťova nemocnice Zlín).

Ráno nejen, že nebylo hezky, ale bez deštníku se téměř nedalo přejít do blízké tenisové haly, kde tradičně vystavují farmaceutické společnosti a jsou přestávky s občerstvením. Ale už před první přestávkou jsme dostali pořádnou porci výživných novinek v anglickém IAS/ČSAT sympoziu „Risk factors of atherosclerosis“. Práce Erica de Groota z amsterdamské univerzity (Nizozemí) „Intima media thickness“ zdaleka nebyla jen metodická, přesto ji zastínilo sdělení Jana A. Kuivenhovena z Akademického lékařského centra v Amsterdamu (Nizozemí) o možnostech genové léčby dyslipidémií (Gene therapy for LPL deficiency). To, co ještě nedávno znělo jako sci-fi, je v experimentu na zvířeti pomocí vhodných vektorů již možné!

Sekce Varia měla skutečně široké rozpětí – od přehledného sdělení o syndromu MIAC (malnutrition, inflammation, atherosclerosis, calcification – Bláha, Hradec Králové), přes originální klinickou práci, porovnávající intimo-nediální tloušťku u esenciální hypertenze a feochromocytomu (Holaj, Praha) až po posouzení vhodnosti interleukinu 8 jako časného ukazatele aterosklerózy (Kraml, Praha).

Odpoledne bylo věnováno kardiometabolickému riziku a v paralelní sekci experimentální ateroskleróze a molekulární genetice. V klinické sekci byla témata velmi různorodá, ale téměř všechna vyvolala bohatou diskuzi. Na závěr páteční odborného programu přednesla Šobrovu přednášku (zařazovanou jen každým druhým rokem) na téma Epidemiologie kardiovaskulárních chorob vedoucí Pracoviště preventivní kardiologie IKEM doc. Renata Cífková.

V sobotu ráno se sluníčko ukázalo, ale jen na chvíli. I když řady účastníků prořídly a Hot lines pouze reprodukují výsledky nejnovějších studií, následovaly i zde po každém sdělení otázky, se kterými se přednášející úspěšně vypořádali. Nejexotičtější dotaz byl na ovlivnění frekvence transplantovaného srdce ivabradinem, který vznesl velmi aktivní účastník kongresu prof. Milan Šamánek.

Tečkou za kongresem byla nová doporučení, jednak diagnostiky a léčby dyslipidémií, jednak pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění. O 48 tuzemských ústních sdělení se podělila pracoviště z Prahy, Hradce Králové, Plzně, Olomouce a Brna; s jedinou výjimkou tomu tak bylo i u posterů. Spektrum posluchačů však bylo nesrovnatelně širší a potvrzuje se, že kongresy o ateroskleróze ČSAT mají své pevné a nezastupitelné místo, a to nejen díky atraktivnímu datu a místu konání. Organizace je zaběhnutá a bez větších problémů byl dodržen i časový rozvrh. Za to se patří organizátorům poděkovat a všechny zájemce pozvat opět počátkem prosince 2008 do Špindlerova Mlýna.

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

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 187

ZPRÁVY

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH V PRAZE

Pořádá v březnu, dubnu, květnu a červnu 2008 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.
Začátek v 17.00 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 10. BŘEZNA 2008

Přednáškový večer Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN

Přednosta: doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

Seklův večer
Onkogenetika v experimentu a klinické praxi

Koordinátor: doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.
1. M. Kohoutová: Úvod (5 min)
2. B. Otová: Testování nových látek s protinádorovými účinky v experimentálním modelu (15 min)
3. M. Kohoutová: Hereditární formy kolorektálního karcinomu (15 min)
4. Z. Musil: Hereditární formy feochromocytomu a paragangliomu (15 min)
5. J. Kotlas: Genetická konzultace v rodinách s nádorovým onemocněním (15 min)
Diskuze

DNE 17. BŘEZNA 2008

Přednáškový večer II. interní kliniky 1. LF UK a VFN

Přednosta: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Pelnářův večer
Chronická tromboembolická plicní hypertenze

Koordinátor: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.
1. A. Linhart: Úvod – vzpomínka na prof. Pelnáře (5 min)
2. D. Ambrož, P. Jansa, A. Linhart: Epidemiologie onemocnění (12 min)
3. T. Paleček, P. Jansa, L. Jelínková, J. Marešová, M. Aschermann, A. Linhart: Diagnostika chronické tromboembolické plicní hypertenze (15 min)
4. P. Jansa, D. Ambrož, A. Linhart: Farmakoterapie (15 min)
5. J. Lindner, P. Jansa, M. Aschermann, A. Linhart: Chirurgická léčba (12 min)
Diskuze

DNE 31. BŘEZNA 2008

Přednáškový večer Centra diabetologie IKEM Praha

Přednosta: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Syllabův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.
1. T. Pelikánová: Úvod (5 min)
2. Z. Vlasáková: Inkretiny v léčbě diabetu (15 min)
3. R. Kožnarová: Nové technické postupy v diabetologii (15 min)
4. A. Jirkovská, J. Mašková, V. Havlová: Naše zkušenosti s použitím kontinuální monitorace glykémie (10 min)
5. R. Bém, A. Jirkovská: Kostní metabolismus u pacientů s Charcotovou osteoarthropatií (15 min)
Diskuze

DNE 7. DUBNA 2008

Přednáškový večer Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze
přednosta: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

Hennerův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
1. E. Růžička: Úvod (5 min)
2. S. Nevšímalová, J. Bušková, D. Kemlink, I. Příhodová, K. Šonka: Porucha chování vázaná na REM spánek u narkolepsie (10 min)
3. J. Bauer: Význam organizace péče pro nemocné s CMP (10 min)
4. D. Horáková, E. Havrdová, O. Doležal, V. Tichá, I. Nováková, Z. Seidl, M. Vaněčková, J. Krásenský: Je MRI spolehlivý marker pro hodnocení klinického stavu u pacientů s RS? Prezentace výsledků ze studie ASA (10 min)
5. P. Havránková, R. Jech, E. Růžička: Nízkofrekvenční rTMS primární somatosenzorické kúry v léčbě písařské křeče (10 min)
6. P. Jiroutek, L. Nováková: Chronické bolesti, únava, nevýkonnost, slabost – funkční nebo organické? Soubor kazuistik (10 min)
Diskuze

DNE 14. DUBNA 2008

Přednáškový večer Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze
ředitel: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

Traplův večer
Asistovaná reprodukce

Koordinátor: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.
1. J. Feyereisl: Úvod (5 min)
2. J. Řezáčová: Asistovaná reprodukce v léčbě neplodnosti v ÚPMD (10 min)
3. J. Řezáčová: Kontrolovaná ovariální hyperstimulace před asistovanou reprodukcí (10 min)
4. T. Žáčková: Využití 3D ultrasonografie v asistované reprodukci (10 min)
5. J. Rutarová: Preimplantační genetická diagnostika – indikace, přínosy, rizika (10 min)
6. M. Bahníková: Komplikace po asistované reprodukci (10 min)
7. P. Darebný: Těhotenství po asistované reprodukci (10 min)
Diskuze

DNE 21. DUBNA 2008

Přednáškový večer Ortopedické kliniky dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol
přednosta: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

Popelkův večer
Nové postupy v operativě kyčelního kloubu

Koordinátor: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA
1. T. Trč: Úvod (5 min)
2. L. Žmolík: Historie obouvání (10 min)
3. A. Schejbalová: Získané vady nohy, jejich vývoj a progrese-konzervativní terapie (10 min)
4. T. Trč, J. Frýdl, A. Chochola: Operační léčba Hallux valgus – historický vývoj metody využívané na klinice (10 min)
5. E. Šťastný, T. Trč: Digitus malleus a jeho terapie (10 min)
6. P. Teyssler, L. Žmolík: Náhrady drobných kloubů nohy (10 min)
7. T. Trč: Závěr (5 min)
Diskuze

DNE 28. DUBNA 2008

Přednáškový večer Kliniky dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol
přednosta: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

Kafkův večer
Dětská chirurgie

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.
1. J. Šnajdauf: Úvod (5 min)
2. O. Petrů: Cysty choledochu (10 min)
3. K. Konopásková: Poranění duodena (10 min)
4. P. Kuklová: Bilaterální Wilmsův tumor (10 min)
5. L. Kavalcová: Nekrotizující enterokolitida (10 min)
6. J. Trachta: Endoskopická léčba VUR (10 min)
Diskuze

DNE 5. KVĚTNA 2008

Přednáškový večer Nefrologické kliniky a Transplantačního centra IKEM

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 188

Přednosta: doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Koordinátoři: prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc. a doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
1. O. Viklický: Úvod (5 min)
2. O. Viklický: Příčiny selhání funkce transplantované ledviny (10 min)
3. K. Bartošová, S. Bloudíčková: Výsledky transplantací ledvin od žijících dárců (10 min)
4. V. Teplan: Obezita u renálních onemocnění a po transplantaci ledviny (10 min)
5. P. Bubeníček: Kostní nemoc u nemocných po transplantaci ledviny (10 min)
6. M. Bürgelová: Nefrologický pohled na renovaskulární hypertenzi (10 min)
Diskuze

DNE 12. KVĚTNA 2008

Přednáškový večer Anatomického ústavu 2. LF UK v Praze
Vedoucí anatomického ústavu: prof. MUDr. Rastislav Druga, DrSc. společně s
Ústavem histologie a embryologie 2. LF v Praze, Ústavem patologie a molekulární medicíny 2. LF UK v Praze a Radiodiagnostickým oddělením Nemocnice Na Homolce

Purkyňův večer
Večer morfologických pracovišť
2. LF UK v Praze

Koordinátor: prof. MUDr. Rastislav Druga, DrSc.
1. R. Druga: Úvod (5 min)
2. R. Druga: Inhibiční neokortikální systém (15 min)
3. F. Barinka, J. Zámečník, R. Druga: Změny v imunoreaktivitě kalcium – vážících proteinů v neokortexu u epileptických nemocných (10 min)
4. M. Salaj, L. Barinková, B. Drugová: Magnetická perimyelografie v oblasti lumbální páteře (10 min)
5. L. Vajner, A. Kleščová, J. Uhlík: Hypoxická plicní hypertenze a chronicky hypoxická placenta (10 min)
6. J. Uhlík, V. Konrádová, L. Vajner: Ultrastrukturální obraz sekreční aktivity buněk epitelu dýchacích cest (10 min)
Diskuze

DNE 19. KVĚTNA 2008

Přednáškový večer Chirurgické kliniky 3. LF UK a FNKV
přednosta: doc. MUDr. Jan Fanta, DrSc., spolu s Radioterapeutickou a onkologickou klinikou 3. LF UK a FNKV

Polákův večer
Onkocentrum FN KV v Praze

Koordinátor: doc. MUDr. Jan Fanta, DrSc.
1. J. Fanta: Úvod. (5 min)
2. M. Kubecová, M. Šejdová: Úloha a postavení onkologa v onkocentru FNKV (12 min)
3. L. Horák, J. Štukavec: Kolorektální karcinom – algoritmus léčby (12 min)
4. L. Denemark, P. Skála: Možnosti chirurgické léčby karcinomu pankreatu (12 min)
5. T. Vedral, O. Gojiš: „Mamární tým" – první komplexní onko-tým ve FNKV (12 min)
6. D. Jirava, J. Fanta: Je něco nového v diagnostice a terapii rakoviny plic? (12 min)
Diskuze

DNE 26. KVĚTNA 2008

Přednáškový večer IV. Interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze
přednosta: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

Prusíkův večer
Aktuální hepatologie

Koordinátoři: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc. a doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.
1. R. Brůha: Úvod, prognóza jaterních chorob v 21. století (8 min)
2. F. Novák: Léčba akutního jaterního selhání (10 min)
3. L. Vítek: Antioxidační působky v léčbě jaterních onemocnění (10 min)
4. T. Krechler: Léčba chronických hepatitid u pacientů s drogovou závislostí (10 min)
5. K. Dvořák: Diagnostika a léčba nealkoholového jaterního poškození (10 min)
6. R. Šroubková: Diagnostika a léčba nádorů jater (10 min)
Diskuze

DNE 2. ČERVNA 2008

Přednáškový večer Spolku slovenských lekárov Bratislava
předseda: prof. MUDr. I. Riečanský, CSc.

10. večer slovenských lekárov Bratislava
Metódy nukleárnej medicíny v onkologickej diagnostike

Koordinátor: doc. MUDr. Izabela Makaiová, CSc.
1. I. Makaiová: Úvod (5 min)
2. I. Makaiová, J. Veselý: Súčasný stav metód nukleárnej medicíny v onkologickej diagnostike (15 min)
3. S. Kováčová, J. Veselý, I. Makaiová, P. Bánki, V. Lehotská: Prístrojová technika nukleárnej medicíny zameraná na onkologickú diagnostiku (10 min)
4. J. Puškačová, I. Makaiová, D. Sejnová, J. Veselý, E. Kaizerová, A. Foltínová: Zobrazovacie metódy nukleárnej medicíny v detskej onkológii (10 min)
5. I. Makaiová, J. Veselý, J. Kaušitz, S. Kováčová, J. Tomeková, V. Lehotská, E. Takácsová, V. Pročka, B. Duchaj: Ako môžu prispieť metódy nukleárnej medicíny pri hľadaní primárneho alebo duplicitného nádoru? (20 min)
Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim
vědecký sekretář DrSc.

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda

Zkušenost je jméno,
které dáváme svých chybám a omylům.
OSCAR WILDE

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 189

KNIHY

Angenendt, G., Schütze-Kreilkamp, U., Tschuschke, V.:
PRAXIS DER PSYCHOONKOLOGIE (PSYCHOEDUKATION, BERATUNG UND THERAPIE)

Stuttgart, Hippokrates Verlag, 2007, s. 206, cena 39,95 euro. ISBN 978-3-8304-5316-1.

Publikace německých autorek – psycholožky Gabriely Angenendtové, lékařky Ursuly Schütze-Kreilkampové a profesora psychologie Volkera Tschuschka – volně navazuje na Tschuschkovu knihu Psychoonkologie, jež byla přeložena i do českého jazyka a vyšla v roce 2004 zásluhou nakladatelství Portál. Naše odborná veřejnost tak má díky oběma publikacím možnost se blíže seznámit s oblastí průniku psychologie, psychoterapie a onkologie, o jejímž významu pro praxi jistě netřeba přesvědčovat. První knížka (Psychoonkologie) vychází spíše z empirických výzkumů a zdůrazňuje vědecký pohled, je tedy převážně teoretická, naopak nyní recenzovaná práce je orientována více prakticky. Opírá se zejména o zkušenosti z léčebné praxe a rehabilitace nemocných s nádorovým onemocněním a jejich příbuzných.

V této souvislosti nelze nevzpomenout i českých zdrojů, konkrétně průkopnické práce na poli psychoonkologie, jež je spojena se jménem onkoložky a radioterapeutiky MUDr. Olgy Dostálové, CSc. Její monografie Psychoterapeutický přístup k onkologickým nemocným (Praha, Avicenum) vyšla již v roce 1986.

Recenzovaná publikace je rozčleněna do deseti částí, mnoha kapitol a podkapitol. Literaturu uvádějí autoři za každou kapitolou zvlášť, závěrem pak nalezneme věcný rejstřík a co je obzvláště cenné – rozšiřující literaturu pro odborníky a vhodnou literaturu pro nemocné a osoby jim blízké. Pro praktické (a užitečné) zaměření publikace svědčí i uvedení adres odborných pracovišť (i výzkumných), občanských sdružení a spolků, kde mohou nemocní a jejich blízcí nalézt odbornou i laickou pomoc. Je zřejmé, že aktivizování pacientů a jejich příbuzných je v Německu součástí léčby i rehabilitace.

Publikaci Praxis der Psychoonkologie se pokusím přiblížit uvedením hlavních částí knihy a některých kapitol. Následuje volnější a upravený překlad.

1. U kterých komplementárních onkologických postupů je ověřena jejich účinnost? (Např. Psychoonkologická péče. Aktivizování těla – sportování. Dietetika a optimalizace stravování. Enzymoterapie.)

2. Psyché a rakovina – výsledky vědeckých studií. (Např. Je rakovina vyvolatelná psychickou nebo sociální zátěží? Co víme o sžívání pacienta s nemocí? Stres a rakovina. Kognitivně behaviorální postupy.)

3. Program psycho-sociální léčebné péče o pacientky nemocné rakovinou prsu. (Např. Základní principy psycho-onkologické péče v akutním stavu nemoci. Psychologicky kompetentní sdělování informací. Psychologická a psychoterapeutická podpora a poradenství.)

4. Základy psychoonkologické léčebné péče. (Např. Psychoonkologická diagnostika. Možné reakce pacienta na sdělení diagnózy. Objektivní fáze průběhu rakoviny a požadavky na zvládání nemoci. Psychická traumatizace.)

5. Komunikace během krize a při psychotraumatu. (Např. Jak se pacient dívá na svět? Sdělení onkologické diagnózy. Vztah lékař – pacient.)

6. Rakovina pohlavních orgánů a sexualita. (Např. Operativní řešení u žen a mužů. Nežádoucí účinky při standardních léčebných postupech. Návrhy řešení sexuálních problémů.)

7. Zacházení se smrtí a umíráním. (Např. Hlavní témata umírajících pacientů – čas, smutek, vina, skrývání, úzkost. Fáze umírání. Psychohygiena osob doprovázejících umírajícího.)

8. Burnout syndrome a syndrom pomáhačů. (Např. Motivace pomáhajících osob. Burnout syndrom u pomáhajících osob. Předcházení burnout syndromu a svépomocné postupy.

9. Krátký psychoedukativní program pro pacienty při individuálním poradenství. (Např. Podpora zdraví. Onemocnění a stres. Coping – zvládání nemoci. Potřeby a zdroje. Zvládání únavy způsobené tumorem.)

10. Návrhy intervencí v rámci psychoonkologického poradenství a terapie (Např. První rozhovor s nemocným. Zacházení se zatěžujícími emocemi a konflikty. Cvičení v imaginaci. Intervence při psychické traumatizaci.)

Z dosavadních výzkumů lze dospět k předběžnému závěru, že psychické faktory přímo se vznikem nádorového onemocnění nesouvisí. Na druhé straně je zřejmé, že proměnné psychického rázu modifikují průběh onemocnění, proto zdůrazňujeme psychologické vedení nemocných a využití psychoterapeutických prostředků (např. tematických rozhovorů, relaxace) při pomoci lidem s nádorovým onemocněním (i jejich příbuzným). Tím vším se podrobně a názorně recenzovaná publikace zabývá. Její hlavní přínos vidím v tom, že ukazuje praktické možnosti zlepšení léčebné a paliativní péče o onkologicky nemocné. Seznamuje nás zejména s těmi psychologickými a psychoterapeutickými postupy, jimiž prokazatelně mírníme utrpení a zvyšujeme kvalitu života pacientů. Při léčebné péči a rehabilitaci je důraz položen na celostním, vícedimenzionálním přístupu.

V knize nalezneme mnoho příkladů z praxe a místy je dokonce návodem obsahujícím jednotlivé kroky, jak v konkrétních případech postupovat.

Překlad a vydání této publikace by rozhodně odborná veřejnost uvítala. Práce by posloužila našim klinickým lékařům jako inspirace i použitelný návod, umožňující převádění psychologických a psychoterapeutických poznatků do každodenní praxe.

Recenzovaná kniha je určena především onkologům, stejně tak skýtá poučení klinickým, zvláště pak praktickým lékařům. Není těžké si představit, že přinese užitek a poučení ostatním klinickým i mnohým vážně nemocným pacientům a jejich příbuzným, pokud si ji ovšem budou moci přečíst v originále.

Jan Vymětal
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 190

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

UPOZORNĚNÍ

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

Pokyny pro autory

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

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

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

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech" (3. revize, 1988, „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" publikovanými v plném překladu v Čas. Lék. 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, že text nebyl a nebude publikován v jiném časopisu, a prohlášení podepsané všemi uvedenými autory,** že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (ČSN 88 0410), a to nejlépe výraznou (barevnou) tuhou. **Korektury 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 svojí e-mailovou adresu a telefonní číslo.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

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

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

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

TABULKY

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

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

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

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

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

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

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

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

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

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

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 191

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

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

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

ETICKÉ ASPEKTY

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

KONFLIKT ZÁJMŮ

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

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

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

FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

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

Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody
Maximální rozsah textu 10 stran, tj. 2500 slov, 6 tabulek, 40 citací, 4 ilustrace.

Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství, Vzdělávání
Maximální rozsah 8 stran, tj. 2000 slov, 30 citací, 4 ilustrace.

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

Zprávy ze sjezdů a konferencí
Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov; u světových sjezdů 3 strany, tj. 750 slov.

Recenze
Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

Dopisy redakci, Diskuze
Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov, 5 citací.

Zprávy, Osobní zprávy
Maximální rozsah 1,5 strany.
Maximální rozsah 2,5 strany + fotografie. Jubilea významných osobností (pouze 60, 70, 80, 90 let).

Otázky z praxe
Maximální rozsah půl strany, bez citací.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

Aktuální téma, Přehledový článek, Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení
Titulní strana:
- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Souhrn: 2× (1× česky, 1× anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov) bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.
Vlastní text. Seznam použitých zkratek. Literatura. Poděkování. Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Původní práce, Vyšetřovací metody
Titulní strana:
- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

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

Části abstraktu:

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

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

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

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

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

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu původní práce a vyšetřovací metody budou od 1. ledna 2008 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. Nepřijaté 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

17. mezinárodní kongres České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Horizonty preventivní gerontologie pro lékaře v praxi

Hotel Olympik, Praha, 16. dubna 2008

PŘIHLÁŠKA K ÚČASTI

Prosíme, vyplňte a zašlete faxem, poštou nebo e-mailem spolu s kopií potvrzení o úhradě na adresu:
AMCA, spol. s r.o., Újezd 40, 118 01 Praha 1
Telefon: 257 007 629, 731 496 060, Fax: 257 007 622, E-mail: amca@amca.cz

REGISTRACE:

Titul:..... Příjmení:..... Jméno:.....

Pracoviště:.....

Ulice + č.:..... PSČ:..... Město:.....

Tel.:..... Mobil:.....

Fax:..... E-mail:.....

Datum narození (pouze sestry, nutné pro vystavení certifikátu):.....

REGISTRAČNÍ POPLATEK	VČASNÁ úhrada do 16. 3. 2008	OPOŽDĚNÁ úhrada po 17. 3. 2008	NA MÍSTĚ	Poznámka	Kč
Lékař	1.000 Kč	1.200 Kč	1.400 Kč		
Sestra	600 Kč	800 Kč	1.000 Kč		
Registrační poplatek zahrnuje: účast na vědeckém programu a doprovodné výstavě firem, tiskové materiály, občerstvení během kávových přestávek, oběd, vstupenku na výstavu Pragomedica a DPH.			**CELKEM:**		

V případě zájmu o ubytování v hotelu Olympik kontaktujte sekretariát kongresu.
Rezervace ubytování je součástí on-line registrace na www.cls.cz.

Konference má postgraduální charakter a je garantována ČLK jako akce kontinuálního vzdělávání. Lékaři a sestry obdrží potvrzení o účasti s příslušným počtem kreditů jednotlivých profesních organizací (ČLK, ČAS).

REGISTRAČNÍ POPLATEK A POPLATKY ZA DALŠÍ OBJEDNANÉ SLUŽBY UHRADÍM:

☐ **převodem z účtu (název, číslo) .....**
na účet sekretariátu konference, AMCA, spol. s r.o., vedený u ČSOB, číslo účtu: 198678537/0300, variabilní symbol 0801
(do poznámky prosím uveďte příjmení účastníka)
Prosíme o zaslání kopie bankovního výpisu, urychlí se tím vyřízení Vaší objednávky.
Pro platby ze Slovenské republiky - IBAN: CZ30 0300 0000 0001 9867 8537, BIC: CEKOCZPP

☐ **poštovní poukázkou typu A**
na číslo účtu 198678537/0300, variabilní symbol 0803 **(do poznámky prosím uveďte příjmení účastníka)**

☐ **kreditní kartou. Souhlasím s výběrem částky celkem Kč ..... z kreditní karty**

☐ American Express ☐ Visa - uveďte CVV*..... ☐ Euro/Master Card - uveďte CVC*.....

* třímístný kontrolní kód, který tvoří poslední tři číslice čísla, vytištěného na podpisovém proužku na zadní straně karty

majitel (jméno, adresa) .....

číslo .....

platná do .....podpis majitele karty .....

Storno poplatky: od 7. dubna 2008 - 20%

Místo, datum ..... **Podpis .....**

CLC 3-08 4.3.2008 15:16 Str. 196

CORNEILLE JEAN FRANÇOIS HEYMANS

(1892–1968)

Corneille Jean François Heymans se narodil 28. března 1892 v belgickém Ghentu jako nejstarší ze šesti synů profesora

Obr. 1. Corneille Jean François Heymans na poštovní známce

J. F. Heymanse. Syn šel ve stopách svého otce, významného vědce, rektora univerzity a zakladatele Heymansova institutu farmakologie a terapie (1890), který mu byl největším učitelem a později i nejbližším vědeckým spolupracovníkem. Studia Corneilla Heymanse se o čtyři roky zpozdila, protože během 1. světové války sloužil v belgické armádě u pěšího dělostřelectva. Za tuto službu vlasti byl vyznamenán Civilním křížem první třídy a Belgickým válečným křížem 1914–1918.

Lékařskou fakultu v Ghentu dostudoval v roce 1920 a po promoci podnikl se svojí ženou Berte May – oční lékařkou – studijní cestu do ciziny, kde si vybudoval pevné pracovní vztahy. Nejdříve pobyl v Paříži na Collége de France u prof. E. Gleye, na univerzitě v Lausanne u prof. M. Arthuse, ve Vídni u prof. H. H. Mayera, v Londýně u prof. E. H. Starlinga a nakonec u prof. C. F. Wiggerse v Chicagu.

V roce 1922 se na univerzitě v Ghentu stává odborným asistentem farmakodynamiky a po smrti svého otce (1930) profesorem farmakologie. Současně je jmenován vedoucím Ústavu farmakologie, farmakodynamiky a toxikologie. Zároveň se stává ředitelem J. F. Heymansova Institutu, jehož výzkum byl zaměřen na fyziologii a farmakologii dýchání, krevního oběhu a metabolismus. Tyto výzkumy vedly zejména k objevu úlohy kardioaortálních chemoreceptorů a receptorů v oblasti karotického sinu a jejich významu pro regulaci dýchání a otevřely cestu k léčbě řady onemocnění. Za tyto objevy byla Corneille Heymansovi (obr. 1) v roce 1938 udělena Nobelova ceny za medicínu a fyziologii (obr. 2). Opakované nominace předcházely v letech 1931, 1934 a 1936. Kdyby v té době žil ještě jeho otec, jistě by byl nominován také.

Na tomto místě je nutno připomenout jméno dalšího významného vědce prof. H. E. Heringa (1866–1948), který se funkcí receptorů v karotickém sinu též zabýval, ale nespojoval jejich funkci s regulací dýchání, ale pouze srdeční činností. Hering absolvoval (1892) Německou lékařskou fakultu v Praze a působil na ní do 1913. Byl opakovaně v roce 1932 a 1933 navržen na Nobelovu cenu za objev významu sinus caroticus pro regulaci krevního tlaku.

Heymans a jeho spolupracovníci se věnovali též fyziologii krevní cirkulace mozku a patofyziologii arteriální hypertenze nervového a renálního původu. Studovali krevní oběh při svalovém cvičení, zvířata po úplné sympatektomii, přežití a znovuobnovení různých nervových center po zástavě krevního oběhu. Heymansův ústav existuje v Ghentu dodnes a podporuje výzkumnou činnost řady vědců z celého světa.

Heymansova publikační činnost byla velmi bohatá, čítá více než 800 publikací, byl též vydavatelem a šéfeditorem Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, které byly založeny jeho otcem a prof. E. Gleyem v roce 1895 v Paříži. Heymans byl nejen uznávaným vědcem, ale i velmi oblíbeným učitelem.

V roce 1934 působil mimo jiné jako prestižní „Herter Lecturer" na univerzitě v New Yorku, v 1937 jako „Lecturer of the Dunham Memorial Foundation" na Harvardské univerzitě, v roce 1939 se stal „Lecturer of the Purser Memorial Foundation" na Trinity College univerzity v Dublinu. V letech 1945 až 1962 přednášel Heymans (ovládal plynně několik jazyků) na řadě univerzit v Evropě, Severní a Jižní Americe, Africe a Asii.

Z pověření belgické vlády a Mezinárodního sdružení fyziologických věd a WHO navštívil Irán a Indii (1953), Egypt (1955), Belgické Kongo (1957), Latinskou Ameriku (1958), Čínu (1959), Japonsko (1960), Irák (1962), Tunis (1963), Kamerun (1963). Navíc hodně cestoval i soukromě. Heymans byl prezidentem Mezinárodní unie fyziologických věd (IUPS), Mezinárodní unie Farmakologických věd (IUPHAR) a 20. mezinárodního fyziologického kongresu konaného v Bruselu v roce 1956. Pro svoje znalosti a zkušenosti byl jmenován členem mezinárodní komise expertů WHO – Pharmacopoeia. Byl členem a čestným členem řady významných lékařských a vědeckých společností v Evropě a Severní a Jižní Americe včetně Pontificia Academia Scientiarum, Royal Society of Arts of Great Britain, Académie des Sciences de Paris, Académie de Médecine de Paris, Heidelberger Akademie für Wissenschaften a New York Academy of Sciences. Byl jmenován čestným profesorem četných univerzit několika kontinentů. Vedle Nobelovy ceny byl vyznamenán nejvyššími vědeckými poctami v Belgii, Bourceretovou cenou Lékařské Academie v Paříži (1930), Cenou Pia XI. Pontificia Academia Scientiarum (1938) a mnoha dalšími. Heymans byl mezi jinými nositelem švédského Řádu polární hvězdy a belgického Leopoldova řádu.

Obr. 2. Nobelova cena

Po skončení 2. světové války čelil nařčení ze spolupráce s nacistickým Německem, protože během války několikrát navštívil Berlín za účelem potravinové pomoci belgickým dětem.

Manželé Heymansovi měli čtyři děti a 18 vnoučat. Heymans měl rád výtvarné umění a zabýval se historii medicíny. Věnoval se též myslivosti.

Profesor Corneille Heymans zemřel na mozkovou mrtvici 18. července 1968.

Zdroj: Biographisches Lexicon der hervoragende Ärzte der letzten fünfzig Jahre, 3. Band, 2002, Georg Olms Verlag; Dictionary of Scientific Biography IX, The McGraw-Hill Encyclopedia of World Biography 1973; www.nobelprize.org, Wikipedia.

MUDr. Olga Procházková
Lékařská fakulta UK
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové 1
e-mail: proch@lfhk.cuni.cz