

ČASOPIS LÉKARŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 148
2009, č. 5, s. 189–240
CLC EAL 148 (5)
189–240 (2009)

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

ROČNÍK 148/2009, č. 5

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 kardiologicko-chirurgie
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

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

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

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

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

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

OBSAH

Aktuální téma	Dopisy redakci
<i>Kynčl J.</i> Prevence chřipky pomocí intradermální vakcinace . . . 191	<i>Křížek GO.</i> Úvahy nad knihou Česká xenofobie (Zle, matičko, zle – Brandeburci zde) 228
Přehledové články	Sjezd
<i>Lukáš J, Paska J.</i> Minimálně invazivní tyreoidektomie 194	<i>Čundrle I, Šlipac J.</i> Bezkrvní medicína – současný stav a perspektivy 230
Původní práce	Zprávy 232
<i>Homolka J, Krejbič F, Holub J.</i> Tuberkulóza v České republice v roce 2007 197	Osobní zprávy 234
<i>Gabalec L, Bureš J, Šedová M, Valenta Z.</i> Kvalita života u Crohnovy nemoci 201	Knihy 237
Speciální sdělení	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých 236
<i>Pacovský V.</i> Současná klinická medicína – jistoty a nejistoty . . . 206	Laureáti Nobelovy ceny
<i>Nešpor K.</i> Co je to spiritualita a čemu prospívá 209	<i>Čech P.</i> George Wells Beadle 239
Abstrakta	
<i>Valášková I, Brdička R.</i> 12. celostátní konference DNA diagnostiky 211	

CONTENTS

(No. 5, 3rd May 2009) Journal of Czech Physicians

Topic	Letters to the Editor
<i>Kynčl J.</i> Prevention of influenza by use of intradermal vaccination 191	<i>Křížek GO.</i> Essay on the book Czech xenophobia 228
Review Articles	Congress
<i>Lukáš J, Paska J.</i> Minimally invasive thyroidectomy 194	<i>Čundrle I, Šlipac J.</i> Bloodless medicine – present situation and perspectives 230
Original Article	News 232
<i>Homolka J, Krejbič F, Holub J.</i> Tuberculosis in Czech Republic in the year 2007 197	Personal News 234
<i>Gabalec L, Bureš J, Šedová M, Valenta Z.</i> Quality of life of Crohn's disease patients 201	Books 237
Special Articles	Instruction to the Authors 236
<i>Pacovský V.</i> Contemporary clinical medicine – assurances and uncertainties 206	Nobel Prize Laureates
<i>Nešpor K.</i> What is spirituality and how it helps 209	<i>Čech P.</i> George Wells Beadle 239
Abstracts	
<i>Valášková I, Brdička R.</i> Twelfth national conference on DNA diagnostics 211	

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

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 Pressegrasso, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183,

Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1224 Kč (55,32 €), jednotlivé číslo 102 Kč (4,61 €).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,

Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP,

tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz

Rukopis předán do výroby dne 30. 4. 2009. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČLS 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 jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických

nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Aktuální téma

Prevence chřipky pomocí intradermální vakcinace

Kynčl J.

Státní zdravotní ústav Praha, Centrum odborných činností v OPVZ,
Odbor epidemiologie infekčních nemocí a Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta,
Ústav epidemiologie

SOUHRN

Intradermální vakcinace proti chřipce je novou možností ochrany proti tomuto hromadně se vyskytujícímu onemocnění. Tento způsob aplikace se používá i u jiných vakcín, protože poskytuje velmi dobrou imunitní reakci na očkování. Jsou prezentovány výsledky klinických studií a je charakterizován intradermální mikroinjekční systém pro aplikaci vakcíny. Šetrná vakcinace může vést ke zvýšení proočkovanosti proti chřipce, a tím i ke snížení nemocnosti a úmrtnosti.

Klíčová slova: chřipka, očkování proti chřipce, intradermální, mikroinjekce, imunitní odezva.

SUMMARY

Kynčl J. Prevention of influenza by use of intradermal vaccination

Intradermal vaccination against influenza represents a new method of protection against the heavy incidence disease. For its very good immunity response, intradermal injections are frequently used for many types of vaccines. Results of clinical studies are presented and the system of intradermal microinjections for vaccine administration is introduced. Sensitive vaccination can increase the prevalence of vaccinated persons and thus decrease morbidity and mortality of influenza.

Key words: influenza, influenza vaccine, intradermal, microinjection, immune response.

Čas Léč čes 2009; 148: 191–193.

Chřipka je vysoce nakažlivé virové onemocnění. Typicky probíhá v epidemiích, ke kterým většinou dochází v chladném období roku. Nejvyšší výskyt nemocných je obvykle zjišťován u školáků a mladých dospělých, maximum počtů úmrtí je mezi seniory. Přibližně 2 % všech úmrtí (což v České republice představuje téměř 2000 osob ročně) je možné považovat za úmrtí v souvislosti s chřipkou (1). Celková zátěž chřipkou (disease burden) je dvojnásobná. Jde jednak o těžká onemocnění a úmrtí a jednak o vysoké počty mírných a středně závažných chřipkových onemocnění, která vedou jak k pracovní neschopnosti, tak k nutnosti ošetřovat doma především dětské pacienty (2). Obojí přispívá k výrobním ztrátám, což má značný vliv na ekonomiku. Vzhledem k podobnosti projevů respiračních infekcí bývají chřipková a nechřipková onemocnění často zaměňována a chřipka je podceňována. Očkování proti chřipce je přitom důležité opatření, které pomáhá snižovat počty nemocných i zemřelých v souvislosti s každoroční chřipkovou epidemií. V některých zemích (včetně České republiky) však není využíváno v rozsahu, který by odpovídal doporučením Světové zdravotnické organizace.

VAKCINACE

Každoroční očkování proti chřipce je doporučeno osobám, u kterých je žádoucí snížit pravděpodobnost chřipkové infekce a jejích závažných komplikací. Očkování vede ve všech věkových skupinách k výraznému snížení výskytu onemocnění chřipkou a ke snížení návštěv lékaře. Dále snižuje potřebu hospitalizace a možnost úmrtí ve skupině rizikových osob, výskyt zánětu středního ucha u dětí a pracovní neschopnost u dospělých (3).

Většina vakcín se podává pomocí intramuskulární (i.m.) nebo subkutánní injekce. Intradermální (i.d.) aplikace je vysoce atraktivní alternativní způsob očkování, a to nejen pro snadnou přístupnost kůže, ale také pro jedinečné imunologické vlastnosti tohoto orgánu (4). Kůže je zvláště bohatá na dendritické buňky, které jsou pravděpodobně nejdůležitějšími antigen prezentujícími buňkami v těle. Dendritické buňky řídí odpověď T-buněk a mohou přímo aktivovat B-buňky. Pro rozvoj imunitní odpovědi postačuje relativně málo těchto buněk a je nutná pouze malá dávka antigenu. Intradermální způsob podání zabezpečuje dobrou účinnost podaných vakcín

Adresa pro korespondenci:

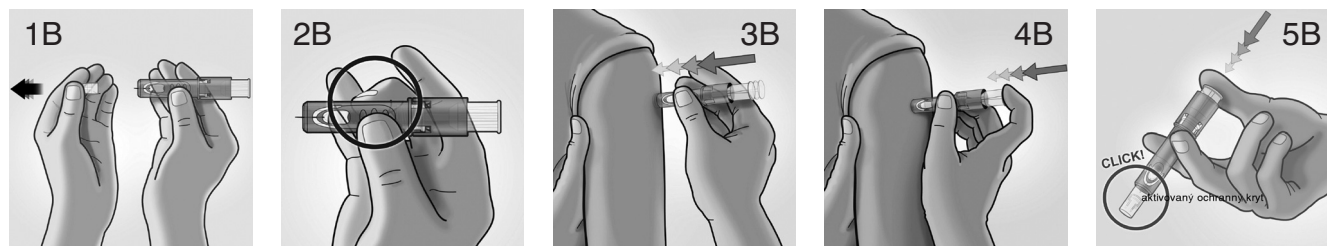
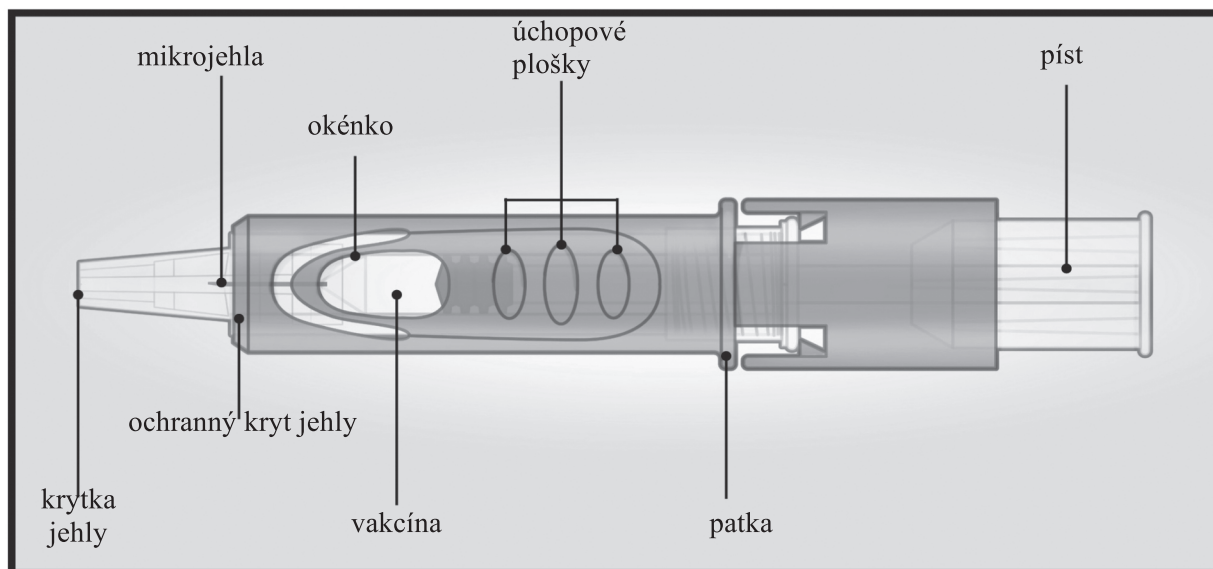
MUDr. Jan Kynčl, Ph.D.

Odbor epidemiologie infekčních nemocí COČ – Státní zdravotní ústav

Šrobárova 48, 100 42 Praha 10

fax: +420 272 741 433, e-mail: jkyncl@szu.cz

A



Obr. 1. Schéma mikroinjekčního systému a postup při očkování (publikováno se souhlasem Sanofi Pasteur)

A. mikroinjekční systém, B. postup při očkování

1. SEJMĚTE KRYTKU JEHLY – Z mikroinjekčního systému sejměte krytku jehly. Jehlu neprofukujte.
2. MIKRO-INJEKČNÍ SYSTÉM UCHOPTĚ MEZI PALCEM A PROSTŘEDNÍČKEM – Uchopte systém přiložením palce a prostředníčku pouze na úchopové plošky: ukazováček zůstává volný. Nedotýkejte se prsty okének.
3. RYCHLE PŘILOŽTE JEHLU KOLMO NA KŮŽI – Krátkým a rychlým pohybem přiložte jehlu kolmo na kůži v oblasti deltového svalu.
4. UKAZOVÁČKEM STISKNĚTE PÍST INJEKCE – Po přiložení mikro Jehly udržte mírný tlak na povrch kůže a podejte injekci stisknutím pístu ukazováčkem. Není nutné provádět test žil.
5. PEVNÝM STISKEM PÍSTU AKTIVUJTE OCHRANNÝ KRYT JEHLY – Vyjměte jehlu z kůže. Otočte jehlu směrem od sebe a od ostatních osob. Stejnou rukou velmi pevně stiskněte palcem píst, a tím aktivujete ochranný kryt jehly. Uslyšíte klapnutí a poté se vysune ochranný kryt, který jehlu překryje. Použitý injekční systém neprodleně zlikvidujte v nejbližším sběrném kontejneru. Podání injekce je považováno za úspěšné bez ohledu na případný vznik podlitiny. Jestliže po podání vakcíny zůstane v místě vpichu kapalina, není nutné očkování opakovat.

i u starších osob.

Podání vakcín do kůže se historicky osvědčilo zejména při očkování proti tuberkulóze, pravým neštovicím, vzteklině nebo hepatitidě typu B. Nicméně až do vyvinutí mikroinjekčních intradermálních systémů byla relativní technická obtížnost intradermální vakcinace limitujícím faktorem pro široké použití. Vzhledem k tomu, že vrstva dermis je v deltoidní oblasti konstantní a nezávislá na pohlaví, věku, etnické příslušnosti či hmotnosti, je provádění očkování tímto mikroinjekčním intradermálním systémem velmi snadné.

VARIANTY INTRADERMÁLNÍ ŠTĚPENÉ VAKCÍNY PROTI CHŘIPCE

Pro i.d. očkování proti chřipce jsou v současnosti dostupné dvě různé varianty inaktivované štěpené vakcíny: vakcína pro mladší populaci od 18 do 59 let obsahuje 9 μg hemagglutininu a vakcína pro osoby od 60 let obsahuje 15 μg hemagglutininu, a to vždy od každého vakcinálního kmene viru. Vyšší obsah antigenu zajistí potřebnou imunitní odpověď i u starších osob.

Intradermální vakcína proti chřipce splňuje kritéria Evropské agentury pro hodnocení léčivých přípravků (EMA). Kli-

nické studie u dospělé populace ve věku 18–57 let prokázaly, že i.d. vakcína s obsahem 9 μg hemagglutininu vede k rozvoji obdobné imunitní odpovědi jako klasická i.m. vakcína s obsahem 15 μg hemagglutininu (5, 6). U osob od 60 let podání i.d. vakcíny s obsahem 15 μg hemagglutininu vede k dosažení vyšší imunitní odpovědi než standardní i.m. vakcína (7). Pokud jde o nežádoucí účinky po očkování, u i.d. vakcíny je (při porovnání s i.m. vakcínou) vzhledem k cestě podání samozřejmě vyšší výskyt lokálních reakcí v místě aplikace. Jedná se především o zarudnutí, otok či induraci, a jejich podstatou je zánětlivá a imunologická reakce na očkování v dermis. Tyto reakce jsou očekávané a nezpůsobují žádná omezení v každodenní činnosti. Lokální reakce jsou přechodné a vymizí během tří dnů po očkování. Systémové reakce nejsou zvýšené.

Intradermální mikroinjekční systém se skládá z předplněné injekční stříkačky s obsahem 0,1 ml vakcíny, tedy 5 \times menší objem v porovnání s intramuskulární formou. Je použita 0,31 mm silná jehla (klasická jehla bývá o rozměru 0,51 mm), přičemž hloubka zavedení jehly je pouhých 1,5 mm (klasická jehla bývá 10 \times delší). Jehla je chráněná krytkou. Po aplikaci vakcíny se dalším silným stlačením pístu aktivuje bezpečnostní kryt, který jehlu po aplikaci zakryje, čímž zvýší bezpečnost zdravotnických pracovníků i pacienta, neboť snižuje riziko poranění jehlou (a s ním související možnost nákazy

infekcí přenosných krví), a také zamezí případnému znovu-použití aplikačního systému. Schéma mikroinjekčního systému a postup při očkování je zobrazen na obrázku 1.

ZÁVĚR

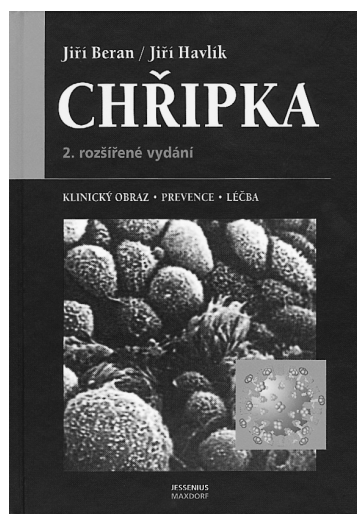
Je třeba zdůraznit, že intradermální očkování proti chřipce nemá za cíl nahradit klasickou i.m. vakcinaci proti chřipce, s velkou pravděpodobností však může vést ke zvýšení proočkovatelnosti proti chřipce. Poskytne také šetrný způsob očkování pro osoby, které mají obavy z injekcí.

Zkratky

EMA – Evropská léková agentura

LITERATURA

1. **Kyncl J, Prochazka B, Goddard NL, et al.** A study of excess mortality during influenza epidemics in the Czech Republic, 1982–2000. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 365–371.
2. **Fleming DM.** The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter. *Commun Dis Public Health* 2000; 3: 32–38.
3. **Beran J, Havlík J.** Chřipka. Klinický obraz, prevence, léčba. 2. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf 2005; 1–175.
4. **Nicolas JF, Guy B.** Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7: 1201–1214.
5. **Leroux-Roels I, Vets E, Freese R, et al.** Seasonal influenza vaccine delivered by intradermal microinjection: A randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults. *Vaccine* 2008; 26: 6614–6619.
6. **Beran J, Ambrozaitis A, Laiskonis A, et al.** Intradermal influenza vaccination of healthy adults using a new microinjection system: a 3-year randomised controlled safety and immunogenicity trial. *BMC Med* 2009; 7: 13.
7. **Holland D, Booy R, De Looze F, et al.** Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2008; 198: 650–658.



CHŘIPKA (2. rozšířené vydání)

Jiří Beran, Jiří Havlík

Publikace vychází ve druhém rozšířeném vydání a zabývá se nejčastějším infekčním onemocněním, které každoročně postihne 10 % populace a v době pandemie 40 až 50 %. Na rozdíl od běžných virových infekcí horních cest dýchacích, které probíhají vesměs mírně, je chřipka závažné onemocnění, které je každoročně příčinou úmrtí tisíců lidí na celém světě. Lékaři by se proto měli snažit o efektivní prevenci a v současnosti i o eventuální kazuální terapii chřipky na základě důkladných znalostí o této infekci, jejích původcích i procesu šíření viru v populaci, k čemuž by jim měla pomoci i tato kniha.

Vydal Maxdorf v roce 2005, edice Jessenius, ISBN 80-7345-073-9, formát A5, váz., 184 str., cena 345 Kč.

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

Přehledový článek

Minimálně invazivní tyreoidektomie

^{1,2}Lukáš J, ¹Paska J.

¹Nemocnice Na Homolce Praha, Oddělení ORL a chirurgie hlavy a krku

²Univerzita Karlova v Plzni, Lékařská fakulta, Fakultní nemocnice, Klinika ORL

SOUHRN

V posledním desetiletí dochází k rychlému rozvoji video laparoskopických operací. Minimálně invazivní postupy nacházejí stále větší uplatnění i v endokrinní chirurgii. V chirurgii štítné žlázy jsou minimálně invazivní postupy děleny podle přístupu do tří skupin: endoskopický přístup z malé laterální incize na krku, minimálně invazivní video asistovaná technika z centrální incize a jiné endoskopické přístupy. Indikace k provedení miniinvazivní video asistované tyreoidektomie – MIVAT jsou přesně vymezeny. Jsou-li dodržovány, je MIVAT metodou bezpečnou, s minimální traumatizací tkání, se zkrácenou dobou hospitalizace a dokonalým kosmetickým výsledkem. **Klíčová slova:** minimální invazivní tyreoidektomie, minimálně invazivní video asistovaná tyreoidektomie – MIVAT, harmonický skalpel.

SUMMARY

Lukáš J, Paska J. Minimally invasive thyroidectomy

The past several decades have seen rapid developments in videolaparoscopic surgery. Minimally invasive methods can now be used even for endocrine surgeries. Minimally invasive thyroid procedures can be broken down into three groups: endoscopic access from a small lateral incision in the neck, video assisted methods using a central incision - MIVAT and a range of endoscopic methods. Indications for minimally invasive procedures are precisely defined and, MIVAT consequently represents a safe method that involves minimal tissue trauma, a short period of hospitalisation and that offers significant cosmetic benefits for the patient.

Key words: minimally invasive thyroidectomy, minimally invasive video assisted thyroidectomy – MIVAT, harmonic scalpel. *Lu.*

Čas Lék čes 2009; 148: 194–196.

Z historického pohledu byla chirurgie štítné žlázy nadlouho poznamenána odmítavým postojem lékařů k operačním výkonům. To dokresluje i citovaný názor J. F. Diffenbacha z roku 1848 „Operaci štítné žlázy lze označit za šílené jednání, které musíme zamítnout“. Tento postoj vycházel z velmi špatných výsledků, protože více než polovina pacientů po operaci štítné žlázy zemřela na komplikaci krvácení, vzduchovou embolii nebo sepsi. Až zásluhou T. Billrotha a W. Halsteda a zejména T. Kochera, který koncem 19. století vypracoval a zavedl operační techniku, která dala základ modernímu pojetí chirurgie štítné žlázy. Tyreoidektomie se stala operací bezpečnou, účinnou a pacienty dobře tolerovanou (1).

V posledních dvou desetiletích nastal rychlý rozvoj minimálně invazivních operačních technik (minimal access surgery). Po prvních úspěších s laparoskopickými operacemi (cholecystektomie, adrenalektomie) se pozornost chirurgů soustředila i na ostatní typy chirurgických operací (2). Do popředí zájmu se dostaly i tzv. miniinvazivní mimodutinové operace, tj. na orgánech, které nejsou lokalizovány v dutině břišní nebo hrudní (3). Výrazné snížení invazivity vedlo ke snížení pooperační bolestivosti, zkrácení doby hospitalizace, zmenšení velikosti kožní incize a zlepšení kosmetického efektu (4–6). V indikovaných případech jsou miniinvazivní

techniky alternativou konvenčních otevřených chirurgických postupů.

MINIINVAZIVNÍ POSTUPY NA ŠTÍTNÉ ŽLÁZE

První úspěšnou endoskopickou lobektomií pro adenom provedl Husscher v roce 1997, za pomoci tří trokarů umístěných před předním okrajem m. sternocleidomastoideus, v jugulární jamce, pod úhlem dolní čelisti a třetí uprostřed nich. K vytvoření operačního pole použil insufiaci CO₂ o nízkém tlaku (4 mm Hg), jako prevenci před vznikem podkožního emfyzému a hyperkapnie. Miniinvazivním výkonům na štítné žláze předcházely úspěchy s endoskopickými operacemi příštítných tělísek, Gagner 1996 a Miccoli 1998. Endoskopické operace příštítných tělísek byly k získání zkušeností výhodné – jak z hlediska jejich velikosti, tak pro jednoduchost v cévním zásobení (3).

Miniinvazivní endoskopické postupy na štítné žláze jsou klasifikovány na „čistě endoskopické techniky, video asistované endoskopické techniky a na minimálně invazivní otevřené postupy“ (1). Čistě endoskopické postupy jsou dále děleny na přímé a nepřímé podle místa přístupu, ze kterého je štítná žláza dosažena. Přímé endoskopické

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jindřich Lukáš, CSc.
Oddělení ORL a chirurgie hlavy a krku, Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
fax: +420 257 272 850, e-mail: jindrich.lukas@homolka.cz

techniky mají přístup ke žláze z přední strany krku. Vizualizace anatomických struktur v operačním poli je podobná jako u konvenčně otevřené techniky. A pro vytvoření operačního prostoru se používá insuflace CO₂ o nízkém tlaku (2).

Oproti tomu nepřímé přístupy dosahují cílové oblasti, štítné žlázy, z míst vzdálených, axily (Ikeda 1999) nebo z přední stěny hrudníku (Ishii a Ohgama 1998). Jsou náročné na zkušenosti a zručnost operátora i na technické vybavení (7). Nepřímé přístupy jsou klasifikovány jako techniky z minimálního přístupu, ale maximálně invazivní (MAMIA – minimal access, maximally invasive approach). Vyznačují se rozsáhlou disekcí tkání, která může být příčinou vzniku velkého hematomu krku. I přesto splňují pro některé pacienty požadovaný kosmetický efekt, „ukrytou jizvu“ (8).

Doporučení pacienta k operaci, rozsah operačního výkonu na štítné žláze určuje endokrinolog, na základě endokrinologického, sonografického vyšetření, eventuálně výsledku aspirační biopsie tenkou jehlou (FNAB).

Minimálně invazivní otevřený postup

Po uvedení pacienta do celkové anestezie je podložení ramen vytvořen mírný záklon hlavy s prodloužením krku, stejně jako u konvenční otevřené techniky. U minimálně invazivního otevřeného postupu je z krátké kožní incize (< 6 cm) provedena preparace podkoží, technikou podle Soffermana jsou izolovány páskové svaly, které jsou příčně přerušeny. Tak je umožněn snadný přístup ke štítné žláze.

Terris et al. uvádějí, že minimálně invazivní tyroidektomie používající Soffermanovu techniku poskytuje excelentní výsledek operace. Tím, že není prováděna elevace subplatyzmálního laloku a jsou příčně přerušeny páskové svaly, je snadnější a rychlejší přístup ke žláze, což zkracuje i čas operace (2). K preparaci a hemostáze je s výhodou používán harmonický skalpel (Harmonic Scalpel, Ethicon Endo-Surgery, koncovka Focus J & J).

Harmonický skalpel

Zajišťuje bezpečnou preparaci a koagulaci. Při jeho použití je podstatná část operace prováděna jedním nástrojem, je eliminována výměna nástrojů, podvazování cév, což zkracuje čas operace. Denuraci bílkovin tkání dochází ke kompletní hemostáze, která je zárukou přehledného operačního pole i v obtížněji dostupných oblastech, a tím je dán předpoklad i k omezenému výskytu pooperačních komplikací včetně snížení krevních ztrát. Relativní nevýhodou jsou pořizovací náklady harmonického skalpelu a jeho použití dosud není zohledněno v úhradě pojišťovnou.

Minimálně invazivní videem asistovaná tyroidektomie (MIVAT) byla zavedena Miccolim v roce 1998 a je v současné době jednou s nejpoužívanějších technik. Na rozdíl od čistě endoskopických technik se k vytvoření operačního pole nepoužívá insuflace CO₂. Jde o postup kombinovaný, otevřený minimálně invazivní a endoskopický.

Z krátké kožní incize o velikosti 1,5–3 cm, buď v dolní části přední strany krku podle Miccolioho, nebo z incize submandibulární podle Yamashity (2002) nebo subklavikulární podle Maeda (2002). Použití endoskopu přináší přesnější preparaci, dokonalejší vizualizaci anatomických struktur a orientaci v operačním poli. Další výhodou techniky MIVAT je, že se nevytváří subplatyzmální lalok, nejsou přerušovány páskové svaly a v důsledku toho je menší traumatizace tkání a snížená pooperační bolest. To prokázali studie Miccolioho a Bellantoneho, kteří porovnávali výskyt pooperační bolesti pomocí vizuálně analogové stupnice (VAS) u pacientů operovaných technikou MIVAT a miniinvazivním přístupem za použití Soffermanovy techniky (4, 5).

Volbu techniky MIVAT limituje charakter onemocnění, je indikována u pacientů s benigním onemocněním nebo s malými maligními nádory, papilární karcinomy T1–2, „low-grade“. Dále je to objem žlázy, který podle USG by měl

být ≤ 30 ml, a velikost uzlu by měla být v podélné ose ≤ 35 mm a v transverzální ≤ 20mm, relativní kontraindikací je i krátký obězní krk.

Absolutní kontraindikací je všeobecná kontraindikace operace, stavy po předchozí operaci nebo radioterapii na krku, tyreoiditida, lokálně pokročilý karcinom s metastatickým postižením regionálních krčních uzlin.

Operační technika MIVAT podle Miccolioho je vhodná pro přibližně jednoho z deseti pacientů indikovaných k operaci (4).

K operaci MIVAT se kromě standardního instrumentaria pro tyroidektomii a monopolární a bipolární elektrokoagulace používají i speciální nástroje: disekční spatuly na tupou preparaci, s možností současného odsávání, retraktory, háčky a nenahraditelný harmonický skalpel (4).

Operační technika

Výkon je prováděn v celkové anestezii a oproti konvenční tyroidektomii a otevřenému minimálně invazivnímu přístupu se záklon hlavy neprovádí. Operační tým tvoří tři chirurgové, operátor a dva asistenti. První asistent v první fázi operace pomáhá operátorovi v preparaci a ve druhé fázi pomocí endoskopu (průměr 5 mm, délka 30 cm a 30° úhel pohledu) zajišťuje optimální obraz operačního pole na monitoru. Druhý asistent, který stojí za hlavou pacienta, pomocí háčků vytváří prostor pro optiku a operační nástroje. Velká část operace se děje za video-asistované kontroly. Dva monitory jsou umístěny mezi operátorem a druhým asistentem na jedné straně a oběma asistenty na straně druhé. Jejich poloha ve výši očí operátorů je žádoucí k zajištění koordinace preparace v ruce a kontrole na monitoru. Po kožní incizi ve střední čáře – 2 cm nad jugulární jamkou a délce 2 cm – je pomocí elektrokauteru provedena disekce podkoží a je postupováno na fascii pokrývající infrahoidální svaly. V místě linea alba jsou páskové svaly od sebe odděleny a pomocí háčků odtaženy do stran. Postupně je exponováno pouzdro štítné žlázy v oblasti istmu. Tato první fáze operace probíhá pod přímou kontrolou zraku. Další fáze operace je již prováděna za asistence endoskopu zprostředkovaným obrazem na monitorech. Pomocí spatul, tupou preparací po pouzdru žlázy je současně vytvářen dostatečný prostor pro umístění endoskopu. Horní pól laloku je izolován až ke vstupu horního cévního svazku do žlázy. Jednotlivé cévy jsou postupně izolovány, přerušovány a koagulovány pomocí harmonického skalpelu. Z preventivních důvodů před termickým poškozením se při použití harmonického skalpelu zavádí izolovaná, nevodivá část branží skalpelu k anatomickým strukturám, které je nutné chránit před poraněním a poškozením. Po oddělení horního pólu od cévního svazku dochází k větší mobilizaci laloku, která je potřebná k vyhledání a ochraně horního příštítného tělíska. Při opatrném postupu je exponován prakticky celý povrch laloku bez většího krvácení. V preparaci je pokračováno na laterální straně, kde asi uprostřed laloku je identifikována mediální žíla, která je rovněž přerušena pomocí harmonického skalpelu. Nejkritičtější místo je oblast při dolním pólu, který má bohaté cévní zásobení z arteria thyroidea inferior, která se větví ještě před vstupem do žlázy. Jednotlivé větve arterie jsou doprovázeny fragilními větvemi, mezi kterými může probíhat zvrtný nerv. Tupá preparace spatulami musí být pečlivá, neboť v případě poranění cévy a krvácení je zvýšené riziko poranění zvrtného nervu. Postupně jsou jednotlivé větve izolovány a přerušeny pomocí harmonického skalpelu a před konečným uvolněním dolního pólu by měl být identifikován a vizualizován zvrtný nerv. Po té je možno přistoupit k definitivní izolaci dolního pólu. Závěrečná část operace je již dokončena otevřeným způsobem, žláza je vtažena do operační rány a harmonickým skalpelem těsně při pouzdru žlázy je oddělována vazivová fixace žlázy k trachey za kontroly průběhu zvrtného nervu. Lobektomie je ukončena přetěním istmu harmonickým skalpelem v místě přechodu do protilehlého laloku. Po kontrole hemostázy je rána vypláchnuta

nuta fyziologickým roztokem, do operační rány je vložen Redonův drén, který je zevně fixován ke kůži stehem. Rána je uzavřena po anatomických vrstvách a kůže intradermálním stehem.

ZÁVĚR

Konvenční otevřená tyreoidektomie zavedená Theodorem Kocherem obstála v čase, po dobu delší než jedno století. Moderní tyreoidální chirurgie štítné žlázy ochotně přijímá minimálně invazivní postupy, které přinášejí rychlejší hojení, dokonalejší kosmetický a funkční výsledek. Výběr pacientů pro minimálně invazivní operační techniky je ale limitován, jak velikostí štítné žlázy, velikostí jednotlivých uzlů, tak i biologickou povahou onemocnění. Pro další rozvoj v tyreoidální chirurgii je přínosná spolueistence minimálně invazivních technik s konvenční otevřenou tyreoidektomií, nikoliv jejich vzájemná náhrada.

Zavedení techniky MIVAT vyžaduje pečlivou a dlouhodobou přípravu operátorů, klade vyšší požadavky i na technické vybavení včetně harmonického skalpelu. V současné době máme již vlastní zkušenosti, kterou budou předmětem našeho dalšího sdělení.

Zkratky

FNAB – fine-needle aspiration biopsy

MIVAT – minimálně invazivní video asistovaná tyreoidektomie

USG – ultrasonografie

VAS – vizuální analogová stupnice

LITERATURA

1. **Inabnet III WB, Jacob BP, Gagner M.** Minimally invasive endoscopic thyroidectomy by a cervical approach. Early vessel ligation decreases the duration of surgery. *Surg Endosc* 2003; 17: 1808–1811.
2. **Hegazy MAF, Khater AA, Setit AE, Amin MA, Kotb SZ, El Shafei MA, Youset TF, Hussein O, Shabana YK, Dayem OTA.** Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy for Small Follicular Thyroid Nodules. *World J Surg* 2007; 31: 1743–1750.
3. **Marko L.** MIVAT-operacia štítnej žľazy. In: Moravec R, et al. K problematike chorôb štítnej žľazy. 1.vyd. Trenčín Zlatovce: Merkantil s.r.o. 2006; 70–81.
4. **Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Minuto M.** Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy: five Years of Experience. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 243–248.
5. **Bellantone R, Lombardi PC, Raffaelli M, Alesina PF, De Crea C, Traini E, Salvatori M.** Video-assisted thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Surg Endosc* 2003; 17: 1604–1608.
6. **Ujiki MB, Sturgeon C, Denham D, Yip L, Angelos P.** Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy for Follicular Neoplasm: Is There an Advantage Over Conventional Thyroidectomy? *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 182–185.
7. **Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Takayama J, Kurihara H.** Are there significant benefits of minimally invasive endoscopic thyroidectomy? *World J Surg* 2004; 28: 1075–1078.
8. **Duncan TD, Rashid Q, Speights F, Ejeh I.** Endoscopic transaxillary approach to thyroid gland: our early experience. *Surg Endosc* 2007; 21: 2166–2171.

Třináct důvodů, proč bojkotovat hazard

1. Chraňte tak své duševní zdraví!
2. Chraňte tak své tělesné zdraví před nemocemi ze stresu! Nejednomu patologickému hráči přivodil hazard i infarkt nebo cévní mozkovou příhodu.
3. Chraňte se tak před závislostí na návykových látkách. Hazard často souvisí se zneužíváním alkoholu, pervitinu a s excesivním kouřením tabáku.
4. Chraňte tak rodinu! Problémy za

hazardem pronikavě zvyšují riziko rozvodu.

5. Chraňte tak své zaměstnání! Vyčerpaný hazardní hráč dělá často chyby, dopouští se zpronevěr.
6. Chraňte tak svůj trestní rejstřík! Hazard zvyšuje riziko majetkové kriminality.
7. Chraňte tak majetek! Lidé, kteří se věnují hazardu, strádají a mnozí z nich se ocitají na ulici.
8. Chraňte tak svoji osobnost! Chování patologických hazardních hráčů je si velmi podobné a podobné jsou i jejich lži.

Jejich skutečná osobnost a povaha se projeví, až když abstinují.

9. Chraňte tak svoji budoucnost!
10. Chraňte tak svoji pověst!
11. Chraňte tak své dobré záliby!
12. Tento stát projevuje vůči hazardu nepochopitelnou shovívavost a dostatečně před ním nechrání ani děti a dospívající. Je to další důvod, proč hazard bojkotovat. Bojkotem hazardu chráníte v rámci svých možností i společnost.
13. Chraňte tak svoji svobodu!

K. Nešpor

První pomoc pro patologické hráčství

- Přiznat si problém.
- Vyhnout se hazardu i všem prostředím, kde se provozuje.
- Nenosit u sebe větší částky a omezit přístup k penězům.
- Dlouhy spláčet postupně a plánovitě.
- Žádný alkohol a drogy, zejména ne v rizikovém prostředí.

- Svépomocné příručky a nahrávka desenzibilizace (zdarma na www.drnespor.eu).
- Střední míra zátěže (ani nuda, ani vyčerpání).
- Rodinu poctivě informovat.
- Posilovat motivaci (vnímat zlo pocházející hazardu a výhody abstinence).
- Využívat linky telefonické pomoci: např. 284 016 666.

Užitečné jako doplněk profesionální péče jsou i svépomocné organizace (Anonymní hráči či alkoholici).

Léčba by měla probíhat dlouhodobě a na začátku abstinence intenzivněji.

Svépomocná příručka pro patologické hráče a jejich rodiny „Už jsem prohrál dost“ je zdarma dostupná na: www.drnespor.eu

K. Nešpor

Původní práce

Tuberkulóza v České republice v roce 2007

¹Homolka J, ¹Krejčich F, ²Holub J.¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí VFN²Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky

ABSTRAKT

Východisko. V roce 2007 bylo hlášeno do Registru tuberkulózy celkem 871 nových tuberkulóz (TB) všech forem a lokalizací.

Metody a výsledky. Z nich bylo 744 tuberkulóz plic, definitivních případů tuberkulózy plic bylo 506 a mikroskopicky pozitivních plicních tuberkulóz jsme diagnostikovali 266 případů. Oproti roku 2006 poklesl počet všech notifikovaných případů tuberkulózy. U definitivních a mikroskopicky pozitivních tuberkulóz plic ale došlo k nevýznamnému nárůstu. Celkový počet případů TB všech forem a lokalizací potřetí v České republice poklesl pod 10/100 000 obyvatel. Byl tak potvrzen trend poklesu počtu notifikovaných případů TB začínající v roce 1998. Další opatření kontroly TB je nutné cílit na aktivní vyhledávání případů TB v rizikových skupinách, zvláště bezdomovců a ilegálních imigrantů.

Závěry. Česká republika patří do skupiny evropských zemí s příznivou situací v TB a její účinnou kontrolou.

Klíčová slova: tuberkulóza, epidemiologie, léčba, rezistence.

ABSTRACT

Homolka J, Krejčich F, Holub J. Tuberculosis in Czech Republic in the year 2007

Background. The number of notified tuberculosis cases in the Czech Republic decreased in the year 2007. 871 new tuberculosis cases and relapses were reported in the year 2007 (8.4/100 000 inhabitants).

Methods and Results. 744 cases were pulmonary tuberculosis (7.2/100 000) and from them 506 were definite pulmonary cases (4.9/100 000). In 2007 266 smear-positive cases of pulmonary tuberculosis were diagnosed. The decreasing trend in tuberculosis incidence reported since 1998 has continued. Only 14.7% of new cases of pulmonary tuberculosis were discovered by active case-finding.

Conclusions. Next targets of tuberculosis control in the Czech Republic must be an active case-finding in high-risk groups and monitoring of latent tuberculosis infection.

Key words: tuberculosis, epidemiology, treatment, resistance.

Ho.

Čas Lék čes 2009; 148: 197–200.

ÚVOD

Kontrola tuberkulózy (TB) v populaci vždy patřila mezi priority zdravotní péče o obyvatele v České republice. Změna politického, ekonomického i zdravotnického systému v letech po roce 1989 respektovala již vybudované zásady kontroly a dohledu nad TB, a proto se nedošlo ke zhoršení epidemiologické situace v TB (1). Od roku 2003 dochází dle údajů Světové zdravotnické organizace (SZO) k celosvětovému poklesu počtu hlášených nových TB onemocnění (2). V Evropě je situace v TB závažná především v zemích bývalého SSSR a Rumunska (2, 3). Právě u cizinců z těchto zemí a ze zemí východní Asie je u nás zjišťováno nejvíce TB onemocnění (4). Vzhledem ke stoupajícímu podílu TB u cizinců se zvyšuje potřeba intenzivní kontroly a dohledu nad TB v České republice. V naší práci analyzujeme údaje z Povinných hlášení tuberkulózy a ostatních mykobakterií za rok 2007

poskytnuté Ústavem zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS). Údaje uvádíme dle definic SZO (TB plic, TB mimoplicní).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Pro zpracování údajů o TB v roce 2007 byly použity výstupní sestavy z Registru TB nemocných (Registr TB), který je veden ÚZIS. Do registru jsou hlášena všechna nově zjištěná onemocnění TB ošetřujícími lékaři prostřednictvím **Povinných hlášení TB a ostatních mykobakterií**. Statistické zhodnocení bylo provedeno χ^2 testem, v případě malých počtů s Yatesovou korekcí, při hodnocení dlouhodobých trendů bylo použito metody nejmenších čtverců. Za statisticky významnou je považována hladina spolehlivosti 99% a vyšší ($p \leq 0,01$).

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
I. klinika TRN 1. LF UK a VFN
Kateřinská 19, 120 00 Praha 2
e-mail: jhomolka@cesnet.cz

VÝSLEDKY

Hodnocení situace v TB a jejího vývoje

V roce 2007 bylo celkem zjištěno 871 případů TB, z nich bylo 744 TB plic a 127 onemocnění TB bylo mimoplicních. Z TB plic byl u 506 prokázán kultivací původce onemocnění – tuberkulózní bacily (definitivní TB plic) včetně 266 mikroskopicky pozitivních, tj. silných zdrojů infekce. Podíl bakteriologicky ověřených TB plic dosáhl 68 %, což je nejméně za poslední čtyři roky.

V relativních počtech vztažených na 100 000 obyvatel klesl počet hlášených TB všech forem a lokalizací potřeť pod 10 na 8,4/100 000, z nich bylo 7,2/100 000 TB plic, 4,9/100 000 definitivních případů TB plic a z nich 2,6/100 000 mikroskopicky pozitivních – nejzávažnějších zdrojů infekce (tab. 1).

že v případě trendů je statisticky významně ($p \leq 0,0001$) klesající trend v posledních deseti letech u všech sledovaných kategorií, kromě TB mimoplicní (graf 1). Pokud však porovnáme poslední čtyři roky, dochází v případě mikroskopicky pozitivní TB ke stagnaci ($p = 0,35$).

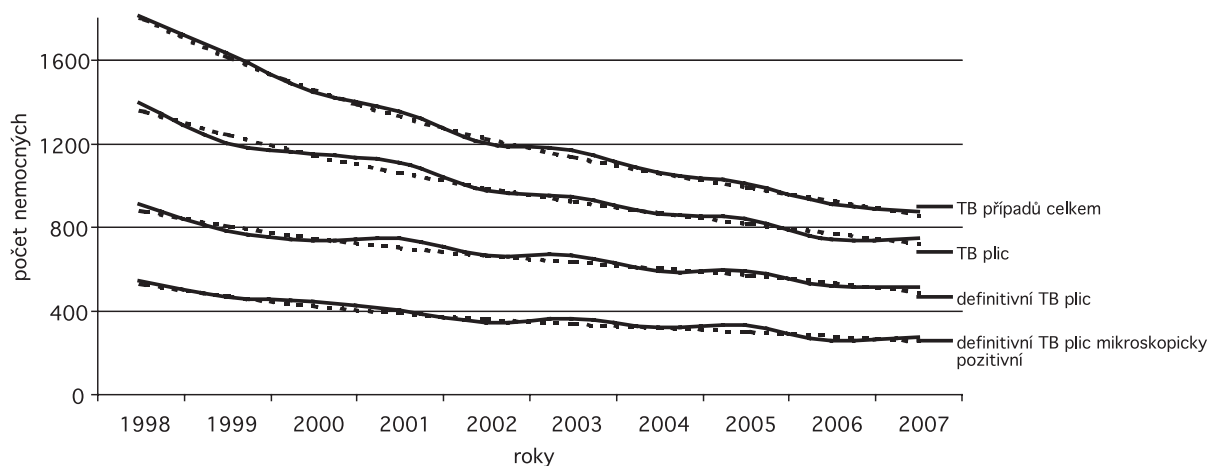
Z celkového počtu 871 hlášených bylo 598 mužů (68,7 %) a 273 žen (31,3 %). Poměr mužů a žen se v porovnání s předchozími lety se významně nezměnil. V případě mikroskopicky pozitivních TB bylo vyšší zastoupení mužů (77,2 %) než žen (22,8 %). To je způsobeno tím, že 44 % nemocných mikroskopicky pozitivních mužů pochází ze skupin obyvatel s vyšším rizikem pro TB – alkoholiků, toxikomanů, bezdomovců a osaměle žijících, kteří nejsou v dosahu zdravotnických služeb a vyhledají lékaře až s pokročilou rozpadovou plicní TB. Z mikroskopicky pozitivních žen nemocných TB pochází z rizikových skupin jen 16 % nemocných.

Z celkového počtu 871 hlášených případů TB bylo dle ana-

Tab. 1. Počet hlášených případů TB v České republice v letech 1998–2005

a) Absolutní počty	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
případů TB TB plic	1805	1631	1442	1350	1200	1162	1057	1007	905	871
z toho • definitivní TB • mikroskopicky pozitivní TB ostatních orgánů	1389	1197	1144	1102	972	942	861	838	735	744
	903	778	732	740	658	660	584	586	513	506
	535	461	436	395	338	355	315	326	253	266
	270	262	198	165	163	220	196	169	170	127

b) Relativní počty (na 100 000 obyvatel)	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
případů TB TB plic	17,5	15,7	14,1	13,1	11,8	11,4	10,3	9,9	8,8	8,4
definitivní TB plic z nich mikroskopicky pozitivní	13,5	11,6	11,1	10,7	9,6	9,2	8,4	8,2	7,1	7,2
	8,8	7,6	7,1	7,2	6,4	6,5	5,7	5,7	5,0	4,9
	5,2	4,5	4,2	3,9	3,2	3,5	3,1	3,2	2,5	2,6

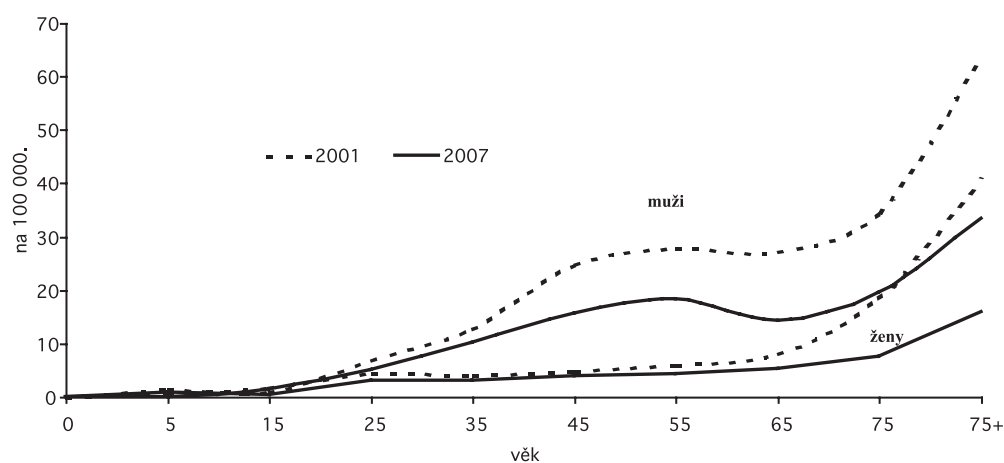


Graf 1. Trendy počtů hlášených onemocnění TB (nová onemocnění a recidivy) v České republice v letech 1998–2007

V porovnání s rokem 2006 došlo k poklesu u tuberkulózy celkem a u bakteriologicky ověřené TB plic. Naopak počet bakteriologicky neověřené TB plic a u mikroskopicky pozitivních TB plic byl zaznamenán mírný vzestup. Počet hlášených všech TB onemocnění poklesl o 3,8 % a nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,43$), počet TB plic stoupl o 1,2 % a též nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,83$). Definitivních TB onemocnění plic bylo v roce 2007 hlášeno o sedm případů méně než v roce 2006. Počet mikroskopicky pozitivních stoupl o 13 onemocnění, což představuje 5,1 %, avšak tento vzestup není statisticky významný ($p = 0,59$). Počet hlášených mimoplicních TB klesl o 25,3 % a v tomto případě bylo dosaženo statistické významnosti ($p = 0,015$). Podstatné je,

mnězy v minulosti pro TB léčeno celkem 81 osob (9,3 %), z toho 23 (2,6 %) v posledních třech letech (recidiva TB dle u nás dosud platné vyhlášky).

Věkové rozložení případů TB plic v roce 2007 je uvedeno v grafu 2. Pro posouzení změn věkového složení TB nemocných v delším časovém období je porovnáváme s rokem 2001. Podobně jako v předchozích letech byla TB plic zjišťována převážně u starých osob. Vzhledem k výrazně lepší situaci TB v posledních 40 letech, a tím i snížení rizika infekce, počet TB nemocných v nejvyšších věkových kategoriích klesá. Zatímco charakter křivky věkového složení u žen kromě snížení nemocnosti na TB v nejvyšších věkových kategoriích se v podstatě nemění, u mužů dochází k výraz-



Graf 2. Nově hlášená onemocnění TB plic (nová onemocnění a recidivy) v České republice v letech 2001 a 2007 podle pohlaví a věku

Tab. 2. Hlášené případy TB v České republice dle krajů v letech 2004–2007

Kraj	2004	2005	2006	2007
	relat.*	relat.*	relat.*	relat.*
Praha	13,0	10,4	12,3	12,3
Středočeský	10,2	10,5	6,5	7,7
Jihočeský	7,1	6,7	5,6	3,8
Plzeňský	8,9	10,7	8,5	7,5
Karlovarský	14,1	15,1	10,8	5,9
Ústecký	14,0	9,9	9,0	9,3
Liberecký	7,0	6,1	6,3	5,6
Královehradecký	9,7	9,1	7,8	9,4
Pardubický	10,1	11,1	8,5	8,3
Vysočina	6,9	5,7	5,5	2,7
Jihomoravský	11,3	11,6	11,9	10,8
Olomoucký	6,9	6,9	8,0	8,7
Zlínský	10,8	9,9	9,7	7,1
Moravskoslezský	11,2	11,4	9,0	9,5
Česká republika	10,3	9,9	8,8	8,4

* na 100 000 obyvatel

němu poklesu, kromě věkové kategorie 45–60 let. V této věkové skupině se na nemocnosti na TB ve 46 % podílejí nemocní z rizikových skupin bezdomovců, drogově závislých, osob v nápravných zařízeních a cizinců. Počet nových onemocnění TB u osob mladších 20 let byl v roce 2007 nízký, jednalo se jen o ojedinělá onemocnění (celkem 14). Z nich bylo pět mikroskopicky pozitivních a z nich tři byli cizinci. Nejmladší mikroskopicky pozitivní byli dva osmnáctiletí jedinci.

Rozdělení počtu hlášených TB podle regionů České republiky je uveden v tabulce 2. Je patrné nehomogenní rozložení nemocných na území České republiky. Vyšší počet nemocných TB byl hlášen z Prahy, z jižní Moravy a z Moravskoslezského kraje. Je otázkou, proč došlo v roce 2007 k poměrně výraznému poklesu incidence TB v Karlovarském regionu.

V Praze hráli důležitou roli v nemocnosti na TB cizinci, kteří se v tomto kraji na nemocnosti podíleli 22,3 % (33 TB onemocnění). Sedm z nich bylo z Vietnamu a šest z Ukrajiny.

Z celkového počtu 871 TB případů bylo 153 osob narozených mimo Českou republiku (18 % cizinců). Počet cizinců

Tab. 3. Způsob zjištění nových dříve neléčených případů TB dýchacího ústrojí

Způsob zjištění	2004	2005	2006	2007
	%	%	%	%
pasivně	69,2	71,2	75,9	71,3
aktivně	16,0	14,7	12,3	16,1
pitvou	6,2	6,4	4,8	5,1
jinak	8,7	7,7	7,0	7,5
celkem	100	100	100	100

s tuberkulózou v České republice v posledních letech narůstá. Jako země narození bylo u cizinců uvedeno v 31 případech Slovensko, v 28 případech Vietnam, ve 27 případech Ukrajina a ve 22 případech Mongolsko. Z nich bylo 115 (75 %) mužů a 38 (25 %) žen. Cizinci se u nás významně podílejí na TB mužů v produktivním věku 20–60 let. Odpovídá to předpokladu, že právě tyto osoby jsou ekonomičtí imigranti, hledající u nás pracovní uplatnění.

V roce 2007 zemřelo celkem 108 osob hlášených jako případ TB a u 50 z nich je uvedena jako příčina úmrtí TB, 58 osob zemřelo na jiné onemocnění. Mortalita na TB byla 0,5/100 000 obyvatel. V 69 % úmrtí osob hlášených jako případ TB bylo starších 60 let. Tito jedinci většinou měli závažné přidružené choroby a pocházeli z rizikových skupin. Nemladším zemřelým byl 30letý Vietnamec, žadatel o azyl, HIV pozitivní s již rozvinutým onemocněním AIDS.

Z 871 TB nemocných bylo sedm HIV pozitivních, což představuje proti předchozím rokům nárůst na hranici statistické významnosti ($p = 0,08$). V roce 2006 byl HIV pozitivní pouze jeden nemocný s TB. Miliární TB mělo v roce 18 nemocných a bazilární meningitidu pouze jeden nemocný.

Výtěžnost různých způsobů zjišťování TB odpovídala i v roce 2007 zkušenostem z minulých let (tab. 3). Samo vyhledalo lékaře pro potíže (pasivní způsob vyhledávání) 71,3 % nemocných s TB dýchacího ústrojí, 16,1 % případů TB dýchacího ústrojí bylo zjištěno aktivním vyhledáváním (vyšetřování kontaktů a rizikových skupin). U 41 nemocných byla TB zjištěna až při pitvě, většinou však jako vedlejší nález při jiném základním onemocnění, na které dotyční zemřeli. Tyto výsledky odpovídají doporučením SZO – cílit aktivní vyhledávání TB na skupiny obyvatel s vysokým rizikem onemocnění TB. V Praze byly vyšetřeny rizikových skupin v roce 2007 zjištěny pouze čtyři TB onemocnění dýchacího ústrojí, v Jihomoravském a Moravskoslezském kraji bylo kontrolou rizikových skupin zjištěno 23 TB onemocnění dýchacího ústrojí (téměř 20 % TB onemocnění dýchacího ústrojí).

DISKUZE

Zpráva o vývoji epidemiologické situace TB obsahuje hodnocení počtu hlášených TB onemocnění a trendů jeho vývoje. Aby bylo možno porovnat epidemiologickou situaci a kontrolní opatření proti TB byly použity definice doporučené Světovou zdravotnickou organizací. TB je nejen medicínský, ale i veřejně zdravotní problém. Nová ekonomicko-politická situace vytváří podmínky k ekonomické migraci obyvatelstva, a to jak mezi zeměmi Evropské unie, tak i mimo ni. V roce 2007 byl oproti roku 2006 zaznamenán pokles počtu notifikovaných případů TB a již potřetí klesl pod 10/100 000 obyvatel. Vzhledem k malým počtům nebyla prokázána statistická významnost poklesu, ale dlouhodobý pokles jejich trendu od roku 1998 je jednoznačný a významný a znamená postupné snižování zdrojů TB v populaci. Relativní počet definitivních nových případů TB byl opět významně nižší než 10/100 000 obyvatel za rok, což je obecně považováno za známku příznivé situace TB v dané lokalitě. V případě nejzávažnějších zdrojů infekce – mikroskopicky pozitivních TB však došlo k nevýznamnému vzestupu a v posledních čtyřech letech jejich počty stagnují.

Častěji onemocněli muži i ženy starší 65 let, většinou infikovaní před mnoha lety. Tato věková struktura je charakteristická pro země s příznivou situací TB a jejím příznivým vývojem. Vzhledem ke snižujícímu se riziku infekce klesá i TB nemocnost v nejvyšších věkových kategoriích. U mužů mezi 45–60 lety tvoří u TB plíc významný podíl osoby pocházející z rizikových skupin bezdomovců, drogově závislých a zvláště osob narozených v cizině. Do těchto skupin by měla být cílena opatření dohledu a kontroly TB, a to nejen vyhledávání, ale i ochrana osob, které s nimi přicházejí do kontaktu, a objektivní kvantifikace ročního rizika infekce (5, 6).

Při vyhledávání nových TB onemocnění v posledních letech převažují pasivní metody u nemocných s obtížemi. Je tak zjištěno 70 % onemocnění TB. Zbytek je zjišťován aktivním vyhledáváním – při cíleném vyšetřování rizikových skupin a osob v kontaktu s TB nemocným. Vyhledávání TB případů pro obtíže je v současné době ekonomicky nejvýhodnější metodou pro zjišťování neznámých případů TB v obecné populaci (5). Otázkou zůstává, zda aktivní vyhledávání v rizikových skupinách je dostatečně účinné. Zvláště chybění programu aktivního vyhledávání TB u bezdomovců a ilegálních imigrantů vytváří pro budoucnost velké riziko.

V roce 2007 došlo k dalšímu zlepšení epidemiologické situace TB v České republice. Tento trend byl nastolen v roce 1998, kdy byla stagnace nahrazena klesajícím trendem. Tento pokles lze dát do souvislosti se zlepšující se léčbou a její soustavnou analýzou od roku 1998. Účinná AT léčba je nej-

účinnější metodou metodu kontroly tuberkulózy schopnou přerušit řetězec přenosu tuberkulózních bacilů (5, 6).

Příznivý vývoj situace TB pozorovaný v České republice od roku 1998 potvrdil, že údaje o počtu notifikovaných TB onemocnění zobrazují se vší pravděpodobností skutečnou situací TB a možnost chyb při notifikaci je malá. Porovnání sledovaných údajů s obdobnými ukazateli z předchozích let dokazuje, že nedošlo ke zřejmému výpadku při notifikaci TB.

ZÁVĚR

V roce 2007 bylo dosaženo poklesu všech notifikovaných případů TB, tak i TB plíc. Třetí rok po sobě bylo v České republice hlášeno méně než 10/100 000 obyvatel. V případě mikroskopicky pozitivních TB nemocných došlo k nevýznamnému vzestupu počtu případů. Bylo potvrzeno, že data hlášená do registru jsou validní a odpovídající míře úplnosti. V České republice se stále ve větším procentu podílejí na nemocnosti na TB cizinci, zvláště je tento trend patrný u mužů v produktivním věku. Je otázkou, jak účinný je u nás dohled a kontroly TB v rizikových skupinách bezdomovců a ilegálních imigrantů.

Zkratky

- AT – antituberkolotika
- SZO – Světová zdravotnická organizace
- TB – tuberkulóza
- ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky

LITERATURA

1. **Trnka L, Madaras AT, Krejbich F, Zatloukal P.** Tuberculosis control and surveillance in changing health reform in the Czech Republic. *Med Arh* 1999; 53 (Suppl 1): 11–12.
2. WHO: WHO REPORT 2008, Global Tuberculosis Control surveillance, planing, financing, Avenue Appia, 1211 Geneva, 2, 1–2.
3. **Homolka J, Krejbich F.** Tuberkulóza u cizinců v České republice v letech 2003–2006. *Čas Lék čes* 2008; 147: 155–158.
4. WHO Regional Office for Europe: Strategy to control tuberculosis in the WHO European Region. Copenhagen 2000; 1–54.
5. **Veen J, Raviglione MC, Rieder HL.** Standardised treatment outcome monitoring in Europe. Recommendation of WHO and IUATLD Working Group. Third European Workshop on Tuberculosis Control in Low Prevalence Countries, Noordwijk, Netherlands, 15–20 June 1997. *Eur Respir J* 1998; 12: 1–54.
6. **Homolka J, Krejbich F, Mazánková V.** Tuberkulóza v České republice v roce 2003. *Čas Lék čes* 2004; 143: 594–597.

K čemu je interleukin 23

Interleukin 23 (IL-23) je nezbytný pro autoimunitní zánět, který je zprostředkován Th-buňkami s produkcí IL-17 a je spojen s řadou chorobných poruch u člověka. Defekty IL-23 jsou spojené s menší prolifera-

rací a následně je i menší produkce Th-17 efektorových buněk v uzlinách i těch, které emigrují do krve nebo do tkání.

Literatura:

McGeachy MJ, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nature Immunology* Published online: 1 February 2009 | doi:10.1038/ni.1698.

rentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nature Immunology* Published online: 1 February 2009 | doi:10.1038/ni.1698.

P. Barták

Původní práce

Kvalita života u Crohnovy nemoci

^{1,2}Gabalec L, ²Bureš J, ³Šedová M, ³Valenta Z.

¹Orlickoústecká nemocnice a.s., Ústí nad Orlicí, Gastroenterologie

²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta Hradec Králové, II. interní klinika

³Ústav informatiky AV ČR, v.v.i., Praha, Oddělení medicínské informatiky

ABSTRAKT

Východisko. Posuzování kvality života u chronických onemocnění se začíná přesouvat z oblasti klinických studií do praxe. Hlavním cílem projektu bylo zhodnocení kvality života u pacientů s Crohnovou nemocí ze dvou českých center pomocí českých verzí dotazníků kvality života: obecného World Health Organization Quality of Life – BREF a specifického Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. Dále pak porovnání kvality života u pacientů s aktivitou a v remisi, jakož i porovnání s běžnou českou populací.

Metody a výsledky. Pacienti s Crohnovou nemocí v celkovém počtu 103 osob byli podrobena dotazníkovému šetření pomocí dvou českých verzí dotazníků zkoumajících kvalitu života. Soubor tvořilo 53 mužů a 50 žen, průměrný věk pacientů byl 42 let – 45 pacientů mělo zvýšenou aktivitu, 58 pacientů bylo v remisi. V naší skupině jsme zjistili průměrné globální skóre kvality života pomocí WHOQOL-BREF 3,5 (český standard 3,8) a spokojenost se zdravím 2,8 (český standard 3,7). Výsledky byly porovnány s českými standardy. Negativní vliv aktivity nemoci byl statisticky významný ($p < 0,001$) ve všech doménách obou dotazníků. Klinické faktory, jako je užití kortikosteroidů, imunosupresiv či operace, určitým způsobem ovlivnily některé domény.

Závěry. Ve studii byl prokázán významný vliv aktivity nemoci na kvalitu života. Kombinace obecného a specifického dotazníku kvality života může poukazovat na faktory, které mohou být jinak nedoceny. Kvalita života pacientů v remisi je srovnatelná s kvalitou života běžné české populace.

Klíčová slova: Crohnova nemoc, kvalita života, kvalita života vztahovaná ke zdraví, IBDQ, WHOQOL-BREF.

ABSTRACT

Gabalec L, Bureš J, Šedová M, Valenta Z. Quality of life of Crohn's disease patients

Background. The assessment of the quality of life in chronic diseases has started to move from clinical studies to practice. The main goal of the project was to assess the quality of life of Crohn's disease patients from two Czech centres by means of Czech versions of the general World Health Organization Quality of Life – BREF and specific Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, to compare the quality of life of patients with an active disease and those in remission and to compare the quality of life with the general Czech population.

Methods and Results. 103 patients with Crohn's disease underwent a survey performed by means of two Czech versions of quality of life questionnaire. The dataset consisted of 53 men and 50 women; the average age of patients was 42 years. Increased activity was observed in 45 patients; 58 patients were in remission. By means of WHOQOL-BREF, we found the average global score of quality of life and satisfaction with health in our group to be 3.5 (Czech standard 3.8) and 2.8 (Czech standard 3.7), respectively. The results were compared to the Czech standards. A negative influence of disease activity was statistically significant ($p < 0.001$) in all domains using either of the two questionnaires. Clinical factors such as the use of corticosteroids or immunosuppressives, and the history of surgery influenced some domains.

Conclusions. The results from our study indicate that the disease activity may have a significant impact on the quality of life in Crohn's disease patients. A combination of the general and specific questionnaire may identify factors that would otherwise remain unappreciated properly. The quality of life of patients in remission was comparable to that of the general Czech population.

Key words: Crohn's disease, quality of life, health-related quality of life, IBDQ, WHOQOL-BREF.

Čas Lék čes 2009; 148: 201–205.

ÚVOD

Crohnova nemoc patří mezi chronická zánětlivá onemocnění, vyskytující se izolovaně či kombinovaně jak na tenkém, tak i tlustém střevě. Zánět může postihnout též vyšší části trávicí trubice. Etiologie Crohnovy nemoci zůstává i přes inten-

zivní výzkum v této oblasti dosud nerozřešena. Vlastní etiologický faktor není znám, je však nepopiratelné, že jde o interakci mezi prostředím a geneticky vnímavým jedincem. Je popsána celá řada genů, funkční konsekvence genové mutace ovšem známy nejsou. Nové klasifikace Crohnovy nemoci hledají vztahy mezi fenotypem a genotypem nemoci

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Libor Gabalec
Gastroenterologie, Orlickoústecká nemocnice a.s.
ČSA 1076, 562 18 Ústí nad Orlicí
fax: +420 465 710 276, e-mail: libor.gabalec@seznam.cz

a sérologickými markery. Kapslová endoskopie a enteroskopie podstatně zlepšila diagnostiku lézí v tenkém střevě. Časné užití imunosupresivní a biologické léčby má významný vliv na kvalitu života nemocných.

Pro získání komplexnějšího pohledu na chronické nemoci je nutno zařadit hodnocení kvality života do klinické praxe. Právě kvalita života se tak stává klinicky významným měřítkem vlivu nemoci a odpovědi na léčbu.

Existuje pro ni řada definic, ani jedna z nich však není všeobecně a oficiálně uznávána. Pro lékařské vědy se nejlépe hodí ta, která vychází z definice zdraví Světové zdravotnické organizace – uvádí, že kvalita života je individuální pocit vlastní pozice v životě v souladu s kulturou a hodnotovými systémy, ve kterých člověk žije, ve vztahu s cíly, očekáváními, standardy a vztahy (1).

Cílem práce je zhodnocení kvality života u pacientů s Crohnovou nemocí ze dvou českých center pomocí českých verzí obecného a specifického dotazníku kvality života. Posouzení demografických a klinických faktorů, které kvalitu života ovlivňují. Pomocí obecného dotazníku porovnání kvality života pacientů s Crohnovou nemocí s běžnou českou populací.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Do sledování byli zařazeni pacienti ze dvou českých center (Gastroenterologické oddělení nemocnice v Ústí nad Orlicí a II. interní klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové). Studie byla schválena etickou komisí při nemocnici v Ústí nad Orlicí a etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Všichni nemocní zařazení do sledování podepsali informovaný souhlas. K hodnocení kvality života byl využit obecný dotazník World Health Organization Quality of Life Questionnaire (WHOQOL-BREF) a specifický Inflammatory Bowel

vání nemoci – B. V Montrealské klasifikaci jsou přidány tyto další modifikátory: L4 – výskyt nemoci v horní části GIT, p – perianální postižení.

Porovnání Montrealské a předchozí Vídeňské klasifikace je uvedeno v tabulce 1.

WHOQOL-BREF dotazník Světové zdravotnické organizace byl odvozen jako zkrácená verze WHOQOL-100 pro lepší užití v klinické praxi. WHOQOL-BREF se skládá ze dvou položek celkového hodnocení (otázky na kvalitu života, spokojenost se zdravím) a 24 položek sdružených do čtyř oblastí: fyzické (bolest a nepříjemné pocity, energie a únava, pohyblivost, pracovní výkonnost, spánek a odpočinek), psychické (potěšení ze života, smysl života, soustředění, přijetí svého tělesného vzhledu, spokojenost se sebou), sociální (osobní vztahy, sexuální život, podpora přátel, osobní bezpečí) a do oblasti prostředí (životní prostředí, finanční situace, přístup k informacím, záliby, prostředí v okolí bydliště, dostupnost zdravotní péče, doprava). Pacient hodnotí minulých 14 dní pomocí pětistupňové škály.

WHOQOL-BREF má velmi dobrou vnitřní konzistenci, opakovatelnost, validitu u zdravé populace i různých nemocí (2).

IBDQ byl vyvinut na McMaster Univerzitě v Kanadě, dotazník podléhá licenci a je dostupný v české jazykové mutaci.

Obsahuje 32 položek ve čtyřech oblastech – střevní (10 položek), systémové (5 položek), sociální (5 položek) a emoční (12 položek). K hodnocení využívá sedmistupňovou škálu dle Likerta. Celkové skóre se pohybuje v rozsahu 32–224, přičemž čím vyšší hodnota, tím lepší kvalita života. Vyplnění dotazníku trvá přibližně 15 minut. Maximální skóre ve střevní oblasti představuje hodnota 70, systémové 35, sociální 35 a emoční 84 (4).

Aktivita Crohnovy nemoci je hodnocena pomocí indexů aktivity, které jsou standardně využívány v mezinárodních studiích. Z nich je nejčastěji aplikován Crohn's Disease Activity Index (CDAI), který jsme také uplatnili v našem sledování (5).

Tab. 1. Porovnání Montrealské a předchozí Vídeňské klasifikace Crohnovy nemoci

Klasifikace	Vídeňská	Montrealská
A – věk v době diagnózy	A1 < 40 let	A1 < 16 let
	A2 ≥ 40 let	A2 mezi 17–40 lety
		A3 > 40 let
L – lokalizace nemoci	L1 terminální ileum	L1 terminální ileum
	L2 tlusté střevo	L2 tlusté střevo
	L3 ileum a tlusté střevo	L3 ileum a tlusté střevo
	L4 horní část GIT	L4 izolované postižení horní části GIT*
B – chování nemoci	B1 nestenózující- neperforující	B1 nestenózující- neperforující
	B2 stenózující	B2 stenózující
	B3 perforující	B3 perforující
		p modifikátor perianálního postižení **

* L4 je modifikátor, který je přidán k L1-L3, pokud je přítomno postižení horní části GIT.

** p je modifikátor, který je přidán k B1-B3, pokud je přítomno perianální postižení.

Disease Questionnaire (IBDQ). Užití dotazníku IBDQ je licencováno McMaster Univerzitou v Kanadě a pro účely naší studie byl zaplacen řádný licenční poplatek. Naše pracoviště se podílela na klinickém posuzování české verze WHOQOL-100 a WHOQOL-BREF. Povolení k využití obecného dotazníku WHOQOL-BREF bylo získáno od dr. Dragomirecké z Psychiatrického ústavu v Praze, která českou verzi dotazníku validovala (2).

Pacienti s Crohnovou nemocí byli rozděleni podle Montrealské klasifikace (3). Dělicí kritéria představoval věk v době diagnózy nemoci – A, lokalizace nemoci – L a průběh a cho-

Soubor nemocných

Sto osm pacientů s Crohnovou nemocí bylo podrobeno dotazníkovému šetření prostřednictvím dotazníků WHOQOL-BREF a IBDQ. Formuláře byly rozdány a vyplněny při návštěvě gastroenterologického pracoviště. K hodnocení aktivity nemoci jsme použili CDAI.

Ze sledování bylo vyřazeno pět pacientů, kteří nespĺnili podmínky pro zařazení do studie.

Analýzovaný soubor tvořilo 103 pacientů s Crohnovou nemocí, z toho šlo o 53/103 mužů (51 %) a 50/103 žen

(49 %). Průměrný věk činil 42 let, medián 33 let. Průměrná doba trvání nemoci představovala u pacientů dobu devíti let. Sedesát sedm procent nemocných disponovalo středoškolským vzděláním, 25 % základním a 8 % vysokoškolským. Diagnóza Crohnovy nemoci splňovala kritéria na základě endoskopického, rentgenologického a histologického nálezu. V době sběru dat byli pacienti léčeni standardní terapií, u většiny z nich byla užitá léčba s 5-ASA (87 %), kortikosteroidy užívalo 33 % a imunosupresiva 18 % z nich.

Rozdělení nemocných podle Montrealské klasifikace je znázorněno v tabulce 2.

Tab. 2. Montrealská klasifikace Crohnovy nemoci – celý soubor (n = 103)

Věk v době diagnózy	A1	5		
	A2	79		
	A3	19		
Lokalizace nemoci	L1	29	L1+4	2
	L2	34	L2+4	0
	L3	36	L3+4	2
	L4	0		
Chování nemoci	B1	45	B1p	11
	B2	33	B2p	0
	B3	12	B3p	2

(vysvětlující proměnné) brány v potaz klinické a demografické údaje. Statistická hladina významnosti činila 5 %.

Skóre kvality života pacientů bylo podle dotazníku WHOQOL-BREF porovnáno s hodnotami získanými při validaci české verze tohoto dotazníku pomocí dvouvýběrového t-testu.

VÝSLEDKY

Hodnocení aktivity nemoci

Pacientů s aktivitou nemoci (CDAI > 150) bylo 45, v remisi (CDAI ≤ 150) se jich nacházelo 58. Průměrná hodnota CDAI celého souboru činila 145,4 (SD = 90,7). Průměrné skóre u aktivních pacientů dosáhlo hodnoty CDAI 232,0 (SD = 58,0), u pacientů v remisi pak CDAI 78,3 (SD = 40,4).

Hodnocení obecného dotazníku WHOQOL-BREF

Celkové hodnocení kvality života prvními dvěma položkami dle WHOQOL-BREF:

1. *Jak byste hodnotil/a kvalitu svého života?*
3,5 (česká populační norma 3,8)
2. *Jak jste spokojen/a se svým zdravím?*
2,8 (česká populační norma 3,7)

Průměrné hodnocení kvality života pomocí WHOQOL-BREF v jednotlivých oblastech pro běžnou populaci a nemocné je uvedeno v tabulce 3.

Tab. 3. WHOQOL-BREF hodnocení v jednotlivých doménách

WHOQOL-BREF	Soubor 15-59 let populační normy	Crohnova nemoc celý soubor (n = 103)	Crohnova nemoc aktivní (n = 45)	Crohnova nemoc remise (n = 58)
doména 1 – fyzická	15,6 ± 2,6	13,9 ± 3,0	12,3 ± 3,1	15,0 ± 2,4
doména 2 – psychická	14,8 ± 2,3	14,6 ± 2,6	13,6 ± 2,9	15,3 ± 2,1
doména 3 – sociální	15,0 ± 2,7	15,2 ± 2,7	14,1 ± 2,6	15,9 ± 2,5
doména 4 – vlivy prostředí	13,3 ± 2,1	14,1 ± 2,0	13,4 ± 2,2	14,7 ± 1,6

průměr ± SD součtu hodnot odpovědí v dané doméně

U většiny pacientů byla choroba diagnostikována mezi 17–40 lety (77 %), do 17. roku věku pak bylo diagnostikováno pět pacientů (5 %) a ve věku nad 40 let 19 pacientů (18 %).

Nejčastější lokalizace Crohnovy nemoci v našem souboru představovalo postižení terminálního ilea a céka (35 %), pouze tlusté střevo mělo postiženo 33 %, pouze terminální ileum 28 % osob. Horní část trávicí trubice, jícn a tenké střevo měli postiženo čtyři pacienti (4 %). Co se projevů a chování nemoci týče, nejvíce pacientů trpělo zánětlivou formou (54 %), stenózující typ byl zaznamenán u 33 % z celkového počtu a perforující typ onemocnění u 14 % nemocných. Perianální postižení bylo zjištěno u 13 pacientů (13 %).

Statistická analýza

Ke statistickému zpracování byl použit software R (6). Hodnotili jsme vztahy mezi demografickými a klinickými daty na straně jedné a kvalitou života na straně druhé. Analýza byla provedena jak pro všechny domény WHOQOL-BREF a IBDQ odděleně, tak pro celkové skóre obou dotazníků.

V rámci popisné statistiky byly spočítány Pearsonovy korelační koeficienty mezi skóre kvality života a CDAI. Dále byl metodou sestupného výběru nalezen lineární regresní model pro skóre kvality života (vysvětlovaná proměnná), kde byly jako regresory

Korelační koeficient mezi kvalitou života a CDAI byl ve všech doménách negativní ($p < 0,001$) (tab. 4).

Vztah mezi CDAI a kvalitou života byl dále potvrzen regresní analýzou.

Ve fyzické doméně měla negativní vliv na průměrnou hodnotu kvality života pouze aktivita nemoci hodnocena CDAI ($p < 0,001$). V psychické doméně byl prokázán negativní vliv na kvalitu života u aktivity nemoci ($p < 0,001$) a léčby imunosupresiv ($p < 0,001$), pozitivní vliv jsme naopak zaznamenali u léčby kortikosteroidy ($p = 0,001$). Tato oblast by také mohla být negativně ovlivněna předchozí operací ($p = 0,018$).

Průměrnou hodnotu kvality života v doméně sociální negativně ovlivnila aktivita nemoci ($p < 0,001$), léčba imunosupresiv ($p = 0,008$) a předchozí operace ($p = 0,017$).

V oblasti prostředí průměrnou hodnotu kvality života negativně ovlivnila aktivita nemoci ($p < 0,001$) a pozitivně léčba kortikosteroidy (statisticky hraniční významnost $p = 0,065$). Kvalitu života snižovala také imunosupresivní léčba ($p < 0,001$).

Hodnocení specifického dotazníku IBDQ

V našem souboru 103 pacientů byla průměrná hodnota celkového skóre IBDQ 159,2 (SD = 35,6), u pacientů s aktivitou nemoci 136,4 (SD = 31,4) a u pacientů v remisi 176,9 (SD =

Tab. 4. Kvalita života – korelace s aktivitou nemoci (CDAI)

WHOQOL-BREF	Pearsonův korelační koeficient*	IBDQ	Pearsonův korelační koeficient*
celkové QOL skóre	-0,557	celkové skóre	-0,680
doména 1 – fyzická	-0,587	B – střevní doména	-0,601
doména 2 – psychická	-0,377	S – systémová doména	-0,595
doména 3 – sociální	-0,302	E – emoční doména	-0,598
doména 4 – vlivy prostředí	-0,365	SF – sociální doména	-0,635

*Všechny korelační koeficienty byly statisticky významné ($p < 0,001$).

Tab. 5. IBDQ – hodnocení v jednotlivých doménách

IBDQ jednotlivé domény	Maximální hodnota	Celý soubor (n = 103)	Aktivní pacienti (n = 45)	Pacienti v remisi (n = 58)
IBDQ-B střevní	70	50,8 ± 11,6	43,9 ± 10,4	56,2 ± 9,6
IBDQ-S systémová	35	22,6 ± 6,5	18,6 ± 6,3	25,2 ± 5,7
IBDQ-E emoční	84	59,3 ± 13,7	51,6 ± 12,0	65,4 ± 11,7
IBDQ-SF sociální	35	26,6 ± 8,7	21,5 ± 9,1	30,4 ± 5,4

průměr ± SD součtu hodnot odpovědí v dané doméně

28,1). Hodnocení kvality života v jednotlivých doménách a porovnání vlivu aktivity nemoci je znázorněno v tabulce 5.

U specifického dotazníku byly opět korelační koeficienty mezi kvalitou života a CDAI ve všech doménách negativní ($p < 0,001$) (tab. 4). Tento vztah byl rovněž potvrzen regresními modely.

Skóre kvality života v doméně B (střevní) negativně ovlivnila aktivita nemoci ($p < 0,001$) a užití imunosupresivní léčby ($p = 0,004$).

V doméně E (emoční) byla negativní korelace s aktivitou života ($p < 0,001$) a imunosupresivní léčbou ($p = 0,04$).

Kvalitu života v doménách S (systémové) a doméně SF (sociální) negativně ovlivnila pouze aktivita nemoci ($p < 0,001$).

DISKUZE

Crohnova nemoc nepřestává být diagnostickým a terapeutickým problémem. Jde o chronické celoživotní onemocnění, často začínající již v mladém věku, recidivující, s četnými extraintestinálními příznaky. Montrealská klasifikace představuje nejnovější mezinárodní dělení Crohnovy nemoci. Již v roce 1988 Greenstein rozdělil Crohnovu nemoc na perforující a neperforující typ (7). Roku 1998 byla mezinárodní skupinou expertů představena Vídeňská klasifikace, kde byly hlavními dělicími kritérii věk v době diagnózy nemoci, lokalizace nemoci, projevy a chování nemoci (8). Montrealská klasifikace se pak řídí stejnými třemi hlavními kritérii. Na rozdíl od předchozí klasifikace byl rozčleněn věk v době diagnózy a došlo k přidání dvou modifikátorů (3). Stabilním kritériem je věk v době diagnózy choroby, další dvě kritéria podléhají určitým změnám v průběhu nemoci. Lokalizace onemocnění je relativně stabilní, jak prokázal ve své práci Louis, který sledoval 297 nemocných. Po 10 letech byla zjištěna změna v lokalizaci u 15,9 % pacientů (9). Největším změnám v průběhu nemoci podléhá 3. proměnná – chování nemoci. Z práce vyplývá, že toto chování se mění v řadě případů. Dochází k vývoji onemocnění od zánětlivé formy ke dvěma dalším podobám, a to stenotické či fistulizující. Po 10 letech prodělal 70 % pacientů změnu v chování nemoci. Dvě zásadní transformace oproti Vídeňské klasifikaci představuje přidání dvou modifikátorů. Jde o L4 modifikátor (postižení horní část

ti GIT) a o perianální postižení. V našem souboru činila průměrná doba sledování devět let a stenotickou nebo fistulizující formou nemoci trpělo 46 % nemocných.

V České republice dosud nebyl WHOQOL-BREF krom pilotních studií u IBD použit. WHOQOL-BREF byl validizován v České republice dr. Evou Dragomireckou. Hodnoty pro jednotlivé domény české populace jsou uvedeny v manuálu (1). Jako první použil delší českou verzi WHOQOL-100 Jan Bureš ve své práci zabývající se kvalitou života u pacientů na domácí enterální výživě. Úplná domácí enterální výživa pozitivně ovlivnila řadu domén a zlepšila tak kvalitu života nemocných (10).

V souladu s předchozími studiemi zabývajícími se kvalitou života u střevních zánětů jsme prokázali, že hlavním faktorem, který významně ovlivňuje kvalitu života ve všech doménách, je aktivita nemoci měřená pomocí CDAI (11, 12).

Vztah mezi kvalitou života a aktivitou nemoci byl velmi významný, což bylo potvrzeno jak obecným dotazníkem, tak i dotazníkem specifickým. Aktivitou nemoci byly ovlivněny všechny domény obecného i specifického dotazníku. Při zkoumání demografických kritérií, jimiž je např. mladší věk, ženské pohlaví nebo kratší trvání nemoci, se v některých studiích objevuje mírně zhoršené skóre kvality života (11). V naší studii však vliv demografických kritérií na kvalitu života pacientů trpících Crohnovou nemocí prokázán nebyl.

Pozitivní ovlivnění některých domén léčbou kortikosteroidy je možno vysvětlit rychlým zlepšením stavu nemocných po nasazení kortikosteroidů. Negativní vliv imunosupresiv na některé domény v našem souboru je zřejmě dán jejich použitím u těžších a aktivních pacientů. Hodnocení účinků léků na kvalitu života se věnuje celá řada klinických studií (13). Studie zaměřeny na kvalitu života po operaci se soustředí na sledování pacientů v čase po operaci a na sledování dlouhodobá (14). Z porovnání kvality života s běžnou populací pomocí obecného dotazníku WHOQOL-BREF vyplynulo, že nemocní v remisi nemoci mají srovnatelnou kvalitu života s běžnou populací. V některých doménách (sociální, vlivy prostředí) hodnoty naměřené v našem souboru u pacientů v remisi byly dokonce významně vyšší. Vycházíme z předpokladu, že ocitne-li se jedinec v podmínkách dlouhodobého onemocnění, snaží se přizpůsobit tak, aby byl s životem spokojen, a upraví svá očekávání změněným podmínkám v nemoci (1). Tento náš náleží je v souladu i s dalšími studiemi, ve kterých je kvalita života u pacientů v remisi srovnatel-

na s kvalitou života kontrolního souboru zdravé populace (15, 16). Na globální otázku č. 2 týkající se zdraví skórují pacienti jak aktivní, tak i v remisi signifikantně níže. WHOQOL-BREF je v klinické praxi stále více využíván pro svou dostupnost a dobrou psychometrická kritéria. Četné národní validizace dotazníku nám umožňují porovnání kvality života u dalších nemocí a v různých zemích (17). V naší práci jde o první použití obecného dotazníku WHOQOL-BREF u idiopatických střevních zánětů. V pracích, které byly dosud spolu s tímto dotazníkem publikovány, je kvalita života našich pacientů s IBD lepší než kvalita života pacientů s revmatickými chorobami, schizofrenií či diabetem (18, 19). Hodnocení kvality života prováděná v Indii a v Číně pomocí obecného dotazníku WHOQOL-BREF jsou zajímavá ke srovnání s naší populací. Nemocní skórují výše v sociální doméně a v doméně prostředí. Může to odrážet silnou podporu rodiny v těchto zemích. Na druhé straně v těchto oblastech je horší přístup ke zdravotní péči, a proto také očekávání pacientů bývají menší (20). V budoucnu předpokládáme větší rozšíření tohoto obecného dotazníku kvality života.

Kvalita života našich pacientů hodnocená specifickým dotazníkem IBDQ je srovnatelná s kvalitou života v řadě evropských zemí i v zámoří. Ve shodě s naší studií napuše významný vliv aktivity nemoci na kvalitu života nemocných. Mezinárodní srovnání těchto studií provedl Pallis (21).

ZÁVĚR

Pro hodnocení kvality života byla použita kombinace obecného a specifického dotazníku. Byl prokázán významný vliv aktivity nemoci, hodnocené pomocí CDAI, na kvalitu života ve všech doménách u obou dotazníků. Jak bylo předpokládáno, pacienti s vyšším CDAI vykazovali nižší kvalitu života, zatímco pacienti v remisi onemocnění měli při hodnocení obecným dotazníkem WHOQOL-BREF kvalitu života srovnatelnou s běžnou populací.

Zkratky

CDAI	– Crohn's Disease Activity Index
HRQOL	– Health Related Quality of Life
IBD	– Inflammatory Bowel Disease
IBDQ	– Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
SD	– směrodatná odchylka
WHO	– World Health Organization
WHOQOL-100	– World Health Organization Quality of Life Questionnaire
WHOQOL-BREF	– World Health Organization Quality of Life Questionnaire – zkrácená verze

LITERATURA

1. Dragomirecká E, Škoda C. Kvalita života vymezení pojmu, definice a historický vývoj pojmu v sociální psychiatrii. *Čes a slov Psychiatr* 1997; 93: 423–432.
2. Berndtsson IE, Lindholm E, Oresland T, Hulten L. Health-related quality of life and pouch function in continent ileostomy patients: a 30-year perspective. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(12): 2131–2137.
3. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(Suppl A): 5–36.
4. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96(3): 804–810.
5. Winship DH, Summers RW, Singleton JW, Best WR, Beckett JM, Lenk LF, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: study design and conduct of the study. *Gastroenterology* 1979; 77: 829–842.
6. R Development Core Team (2008). A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2008.
7. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, et al. A simple classification of Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988; 29(5): 588–592.
8. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6(1): 8–15.
9. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49(6): 777–782.
10. Bureš J, Živný P, Pecharová, H, Rejchrt S, Kopáčková, M, Široký M, Palička V. Kvalita života nemocných léčených úplnou domácí enterální výživou. *Diabet Metabol Endokrin Výž* 1999; 2: 17–21.
11. Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fabregas S, Garcia N, Gelabert J, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(5): 488–496.
12. Gibson PR, Weston AR, Shann A, Florin TH, Lawrance IC, Macrae FA, et al. Relationship between disease severity, quality of life and health-care resource use in a cross-section of Australian patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(8): 1306–1312.
13. Irvine EJ. Quality of Life measurement in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993; 199: 36–39.
14. Casellas F, Lopez-Vivancos J, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Impact of surgery for Crohn's disease on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(1): 177–182.
15. Andersson P, Olaison G, Bendtsen P, Myrelid P, Sjodahl R. Health related quality of life in Crohn's proctocolitis does not differ from a general population when in remission. *Colorectal Dis* 2003; 5(1): 56–62.
16. Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, Henriksen M, Vatn M, Moum B. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form36: psychometric assessments and a comparison with general population norms. *Inflamm Intestinal Bowel Dis* 2005; 11(10): 909–918.
17. Gabalec L, Bureš J, Šedová M., Valenta Z. Quality of life in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56(Suppl 3): A138.
18. Haroon N, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life. *Mod Rheumatol* 2007; 17(4): 290–295.
19. Motlová L, Dragomirecká E, Čermák J, Ungermanová M, Nechutná R, Panochová A, et al. Day Treatment Program for Schizophrenia. The 6-week Follow-up Concerning Psychopathology and Quality of Life. *Psychiatrie* 2007; 11(Suppl 3): 26–29.
20. Khanna S, Pal H, Pandey RM, Handa R. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(12): 1536–1540.
21. Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(3): 261–269.

Speciální sdělení

Současná klinická medicína – jistoty a nejistoty

Pacovský V.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN

SOUHRN

Práce se orientuje na vybrané úvahy o současné klinické medicíně. Vytyčuje hlavní oblasti jejího zájmu a charakteristické znaky, jimiž jsou spojené teorie a praxe, zvláštnosti klinického myšlení a rozhodování, pojetí klinické medicíny jako vědy. Autor se zabývá jistotami a různými formami váhání klinického lékařství, také problémy, které přináší pokrok a poznání.

Klíčová slova: klinická medicína – pojetí, klinická medicína – charakteristické znaky, pokrok lékařské vědy a související problémy

SUMMARY

Pacovský V. Contemporary clinical medicine – assurances and uncertainties

Selected topics in the contemporary clinical medicine are reflected. The main fields of interest and characteristic features unifying theory and praxis are outlined; specificities of clinical thinking and decision making, and conception of clinical medicine as a scientific discipline are presented. Author deals with assurances, various forms of irresolution in clinical medicine and with problems resulting from the scientific progress.

Key words: clinical medicine – the conception, clinical medicine – characteristic features, progress in medical science and related problems.

Čas Lék čes 2009; 148: 206–208.

S definicemi jsou obvykle potíže. Pojem klinická medicína (KM) je však pro většinu zdravotníků v podstatě průzračný, protože většina z nich se v KM profesně angažuje. Vědí, že klinická medicína je kombinací poznání, etického chování a praktických činů. Scientia, sapientia a ratio jsou tu v souznění. KM je v permanentní opravě, vyvíjí se a mění, má vždy dobové roucho a ani současná KM nemá definitivu.

KM byla (a stále je) spojována s různými formami „nezdraví“, především však s nemocným jedincem, s pacientem, tedy člověkem nějak trpícím. Ten stůně na lůžku (odtud ostatně etymologicky pochází i název KM: *kliné* – lůžko, *klinein* – ležet). Stonání na lůžku okolí vnímá zřetelněji jako nemoc snad také proto, že se nemocní v době svého stonání stávají závislími na jiných, jsou opravdu nemocní. O nemocné se odedávna pečuje doma, v jejich zvyklém prostředí (teprve nyní se však vžil odborný termín „home care“). Pacient ovšem může být také hospitalizován ve vhodné instituci a očekává, že tu bude přijímán skutečně jako „host“. Stále se zvyšuje počet těch jedinců, kteří se svými problémy za zdravotníky docházejí. Současná KM má ovšem i nová paradigmatata. Zaměřuje se totiž také na lidi dosud zdravé a stará se o to, aby neonemocněli. V primární prevenci se například orientuje na preventabilní chorobné stavy, umí identifikovat a dokonce měřit rizika nemocí. KM myslí nejen na to, co je, ale i na to, co by s pacientem

mohlo být. Usiluje, aby choroba, jestliže již vznikla, neměla následky, a odstraňuje následky, jestliže k nim již došlo (to dělá např. rehabilitace).

Současná KM má v neposlední řadě nový rozměr v tom, že vnímá člověka jako součást lidského společenství. Rozšiřuje svůj zájem na různé oblasti „populační medicíny“ (epidemiologické metody práce v klinické praxi, populační screening metabolických poruch). KM respektuje zdravotní péči jako věc veřejnou (*res publica*). Proto vstupuje do různých forem komunitní medicíny a od společnosti očekává podporu v péči o zdraví. Lékařství neztrácí vážnost přiznáním, že neplatí „*nulla salus extra medicinam*“ a že člověk na své neudhy potřebuje vždy pouze Hippokratu.

Předkládám několik vybraných námětů jako podnět k zamyšlení o klinické medicíně současné doby. Snažil jsem se, aby to bylo srozumitelné (a tím i zjednodušené) nahlédnutí do široké oblasti KM.

KOMPLEMENTARITA TEORIE A PRAXE

Pro současnou KM je charakteristické sklínění teorie a praxe, jejich komplementarita.

Teorie (*théoria*) má v KM širokou náplň. Je to především poznávání (*gnose*). Teorie shromažďuje nové dílčí poznatky

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Vladimír Pacovský, DrSc.

Vinařská 3, 170 00 Praha 7

e-mail: pacovska3@seznam.cz, vladimir.pacovsky@email.cz

z různých vědních oborů a jejich význam zvyšuje tím, že hledá jejich vzájemné vztahy, integruje je, pořádá do systému, vřazuje do logického kontextu. Snaží se je také vysvětlovat. Teorie je živnou matkou každého klinického oboru, tvůrkyní jeho „filozofie“, pojetí, know-how. Teorie má také funkci prognostickou, identifikuje rozpoznatelné trendy a připravuje praxi pro jejich přijetí. Vyznačuje se schopností realizační, praxi inspiruje. Klinik klade teorii otázky z praxe a očekává od ní srozumitelnou odpověď. Oplátkou praxe teorii nabízí ověření jejich představ. Teorie vypracovala celou metodologickou soustavu klinického výzkumu.

Teorie je učitelkou **klinického myšlení**. To je založeno na logicky uspořádaných faktech (znalostech, věděni), ale také na rozumu (*ratio*), je racionální. Když rozum proti našemu myšlení a jednání něco namítá, může to být varovným znamením; i lékař potřebuje „zdravý selský rozum“. Klinik klade otázky také sám sobě, pracuje, i když „pouze“ přemýšlí. To umožňuje řešit i složité situace na základě vlastní rozvahy. Mladí lékaři se však nejednou spokojují pouze s předem připravenými a jednoduše uspořádanými návody, připravenými k okamžitému použití, bez vlastního úsilí. Lze to nazvat instantsním myšlením. To je podporováno snadno dostupnou diagnostickou technologií. Nelze zapomenout, že klinické vyšetření není automat na výsledky a potřebuje mentální autorizaci (což ovšem nemá odrazovat nezkušené od nahlížení do kompendií a příruček).

Klinická praxe je cílevědomá aktivita, která má určitý záměr, intenci. Klinici jednají podle předem promyšleného, po úvaze. Informace ovšem nemohou jen sbírat, musí je také využívat.

Klíčovým atributem KM je **rozhodování**. Vybíráme z různých nabídek možností, které praxe nabízí. Rozhodování je ovlivněno mnoha faktory. Rozhodování především není možné bez informací. Ty však v KM mají diferentní stupeň jistoty. Klinik musí někdy jednat, aniž by věděl. Pacientovi těžko pomůže lék, objevený po jeho smrti. Moudří lékaři proto někdy volají na pomoc určitá etická pravidla: *primum non nocere* – když už nemůžeš pomoci, alespoň neškod. Zkus pacienta uzdravit, a není-li to možné, pomoc mu s nemocí alespoň lépe žít. Snahou klinického rozhodování je rovnováha mezi maximem a optimem. Špatným rádcem při rozhodování je tzv. opatrná, defenzivní, alibistická medicína, nečinnost při strachu z odpovědnosti či obava z možných chyb.

V aktivitách klinické praxe má významnou úlohu **klinická inteligence**. Psychologové nás poučili, že existují různé podoby inteligence. Klinická inteligence se vyznačuje úměrným zastoupením inteligence analytické (jak najít správné řešení rozmanitých praktických situací) a kreativní, tvořivé (schopnost převádět nápady do praktických výstupů). Klinická inteligence radí zdravotníkům, jak informace, uložené v zásobárně vědění, v potřebném okamžiku správně číst.

Při úvahách o současné KM stojí za pozornost **týmová práce**. Ta umožňuje vzájemný informační transfer, potřebný mezioborový a mezi profesní dialog. Každý člen vkládá do týmu svůj znalostní kapitál. V klinickém týmu se vstřebávají a zároveň vydávají myšlenky. Charakteristické pro tým je sdílení společenského a pracovního prostředí, také hodnotových struktur, např. kvality interpersonální mravnosti. To vše vytváří homologii – rozumění si.

Typickým znakem současnosti je **změna ve struktuře pečujícího týmu**. Jeho rovnoprávními členy se stávají reprezentanti tzv. teoretických oborů medicíny, např. patologové, molekulární biologové, biochemici. Přibývají specialisté nelékařských profesí s různou kompetenční mohutností (dialog o ní je stále velmi živý). Tradici má působení klinických psychologů v různých „somatických oborech“ KM (na naší klinice jsme kdysi měli atestovaného psychiatra a dokonce klinického sociologa). Vzrůstá **role pacienta** jako člena týmu. Pacient není jen divákem dění kolem sebe, je přímým účastníkem. Není již jen ne-mocný, ale je naopak mocný (spolu)rozhodovat sám o sobě. Zvláště klí-

čová rozhodnutí by měl dobře informovaný pacient udělat sám. Handicapem při takovém rozhodování je ovšem informační asymetrie ve srovnání s lékařem, výhodou pak to, že stále více lidí věří medicíně jako vědě a začíná měnit své postoje k vlastnímu zdraví (potlačuje např. své „zhoubné chování“).

KM klade důraz na **kommunikaci s pacientem** (tím se liší od dřívější „mlčící medicíny“) a usiluje o jeho uvědomělou spolupráci (*compliance*). Ta je důležitá tím spíše, že KM je orientována na rozpoznání pacientových problémů. Problém je vždy výzvou k řešení, což není možné bez spolupráce s tím, kdo problém vnímá jako svou osobní záležitost.

KLINICKÁ VĚDA

Současná klinická medicína je **vědecká medicína**, je založena na důkazech (*evidence based medicine*). Vědecké je to, co je objektivně prokazatelné, co je ověřitelné, nejen uvěřitelné. Klinická věda nahradila dojmy, doktríny, hypotézy, tradovaná dogmata, dokonce i čistou empirii (i zkušenost může být klamavá) souborem vědeckých poznatků.

Lékařská věda však není bez problémů. Nemůže dát odpověď na špatně položené otázky. Kdybychom vždy postupovali rigorózně jen podle pravidel vědy, přestali bychom si s pacienty rozumět, narušila by se konkordita mezi námi. Klinik musí být i dnes jakýmsi „zázračným lékařem“, který svému pacientovi rozumí, zažene jeho obavy, dá mu naději na uzdravení, také víru v léčebnou sílu lékařství (*vis medicatrix*). I dnešní lékaři vědí, že mnozí pacienti potřebují k uzdravení více než lék. Proto usilují o získání důvěry pacientů sugestivní svépomocí, i když užívají racionální vědecky zdůvodněnou léčbu. Vzpomeňme například na placebo efekt. V tomto smyslu **„ars medicinae“** – a nikoliv věda – dělá medicínu „čarovnou“. Právem někdy mluvíme o **lékařském umění**. Klinická věda má s uměním opravdu mnoho společného. Je to například tvůrčí činnost – kreativita (poetika), emocionalita, inspirace, snaha o vystižení reality, schopnost pracovat s neverbálními projevy, intelektuální potěšení. **KM je umění, jak zacházet s věděním**. *ars medicinae* neznamená ovšem pouze jednoduchý překlad školních učebnic (*ars* – umění). Je to totiž také znalost, dovednost, zručnost, opírající se o osvědčené zásady a pravidla. Proto říkáme, že postupujeme „*lege artis*“. Analogicky existuje také *ars vivendi* – umění žít, *ars amare* – umění milovat, *ars moriendi* – umění umírat, což je pro KM zvlášť důležité.

RŮZNÉ TVÁŘE KLINICKÉ MEDICÍNY

KM má minulost, současnost i budoucnost. Každá etapa v průběhu dějin medicíny se vyznačuje svými zvláštnostmi; jsou však také jejich katény, spojovací řetězce. Jedním z nejdůležitějších je snaha pojímat člověka celistvě, vícerozměrně, holisticky (jak se nyní často říká). To je kánonem medicíny od dávných dob, kdy se poznalo, že člověk má nejen sóma, ale i psyché, také duchovní život, spiritualitu. Myšlenka celistvosti nemála napomohla tomu, že současná **KM je pojímána jako komplexní, integrovaný, mezioborový a organizovaný systém**. Toto paradigma má různé konkrétní podoby. Objevily se například nové klasifikační systémy a praxe přijala dříve neznámá jména komplexních diagnóz (metabolický syndrom). Existuje termín geriatriká křehkost (*fragility*). Křehkost se projevuje postupující disabilitou v oblasti somatické, kognitivní, sensorické či sociální a vede často k „nečekané“ dekompenzaci celkového stavu seniorů. Na tezi komplexního, mezioborového a integrovaného systému jsou postaveny i mnohé důležité intervenční metody, které jdou „napříč nemocemi“: neonatologie, geriatrie, intenzivní péče, paliativní medicína a třeba i psychoterapie. Dnešní KM

respektuje různé dimenze lidské osobnosti. Proto mezi své úkoly přijímá **identifikaci potřeb** nemocného a snaží se je uspokojovat v celé jejich hierarchické pyramidě od bazálních potřeb fyziologických (není-li nemocný schopen dělat to sám) až k vrcholné potřebě bezpečí, lásky, uznání, autonomie a svobody.

NEJISTOTY KLINICKÉ MEDICÍNY

V KM jsou prověřené jistoty, ale také skutečnosti, na něž nelze pohlížet pouze jediným panoramatickým pohledem. Také řešení některých problémů má několikero možností. Dobrým ukazatelem správné cesty je tu **konsenzus**, dohoda odborníků. Konsenzus dává klinické medicíně přívětivý profil, což by mohlo být vzorem politikům. Výhoda konsenzu se projevuje již v odborné terminologii. Tak třeba reprezentanti jednotlivých diagnostických metod a technologií rozumějí pod stejným pojmem rozdílné situace. Bez konsenzu bychom se navzájem sotva chápali. Bez dohody by nebyly komplexní preventivní programy, multicentrické studie klinického zkoušení nových léků, rozumná doporučení diagnostických a léčebných postupů atd.

Ne vždy je však možné využít pouze lákavé nabídky konsenzu; při tříbení názorů se orientujeme také podle jiných směrnic, například podle reality současnosti.

Dejme si příklady pochybností v KM: Klinici někdy váhají, zda cílem jejich péče o konkrétního nemocného má být odstranění příznaků jeho nemoci či jen dosažení jeho dobré pohody (*well being*). Důvěřují výsledkům kontrolovaných studií o obecné prospěšnosti určité léčby, současně však cítíme, že může být prospěšnější farmakoterapie „na míru“ podle parametrů konkrétního jedince. Usilujeme, aby léčebné postupy byly pro pacienta co největším benefitem, ale víme, že terapie mu může přinést nové nesnáze, možná větší, než byly ty původní.

Pod různým zorným úhlem lze posuzovat problematiku celistvosti KM na straně jedné a specializaci uvnitř jednotlivých oborů či uvnitř jednotlivých profesí. Například někdy nám pomůže klinická moudrost: Příkladem jsou aktuální úvahy o specializaci (včetně postgraduální výchovy specialistů). Pod různým zorným úhlem lze vnímat závažný problém KM, její **progredující desintegraci**, zkonkrétněnou diskurzem o specializaci. Na vyšetřování a léčení nemocného se podílí stále větší počet odborníků, kteří mohou mít rozdílné názory na pacientovu nemoc. Současná KM nepochybně potřebuje rozumné specializace, současně se však musí reintegrovat, ovšem na jiné úrovni a v jiných podobách. Jen tak může naplnit své paradigma o komplexnosti, mezioborovosti a efektivním organizačním systému zdravotnické péče. Vzrůstá význam „reintegrátorů“, „odborníků na celého člověka“ (praktičtí lékaři, ošetřující lékaři, tzv. primární sestry). Specializace či dokonce superspecializace se odehrává uvnitř velkých

lékařských oborů, uvnitř jednotlivých profesí (máme například sestry specializované na ošetřování nehojících se ran, na péči o kolostomiky, na infuzní terapii atd.). To však nesmí znamenat, že zmizí všeobecné sestry s odbornými aktivitami, které odpovídají jejich označení, či že se zapomene na to, že většina lékařů má titul MUDr., tedy doktor veškeré medicíny.

ÚSPĚCHY A STÍNY POKROKU

Den po dni se každý zdravotník přesvědčuje, jak se v medicíně posouvají hranice možného a jaké to má důsledky – pozitivní i negativní. Jako každý pokrok, přináší progres poznání a jeho praktická realizace **nové problémy** i klinické medicíně. Klinická věda některé problémy dokonce sama rodí. Objev antibiotik a jejich zavedení do praxe znamená nepochybně převrat v lékařství. Výrazně však stoupá rezistence na ATB a na antibiotickou léčbu lze i zemřít. Nové zdravotnické technologie převratně změnily KM a umožnily vznik jejích nových oblastí (zobrazovací metody, intenzivní péče, robotická medicína), ale jsou i „škody“ z techniky (problém dostupnosti, syndrom závislosti na technice, selhání techniky).

Převládají však **pozitiva pokroku**. Je nepochybné, že lidé žijí dnes déle než dříve, jsou zdravější a snad i spokojenější. Stále větší počet mladých má šanci, aby se stali starci. Staráme se ovšem o narůstající počet chronicky nemocných, kteří by byli v dřívějších dobách zemřeli, ale nyní ještě stále žijí (a někdy velmi dlouho), ale s limitujícím funkčním potenciálem a s potřebou doživotní medicínské péče a lidské pomoci. A tak se otevírá široký prostor k **úvahám o reálných možnostech**, jak nabídky pokroku moudře využít. My jako zdravotníci i laická veřejnost se nespokojujeme pouze s udržením nynějšího stavu zdravotnictví a věříme spíše v bezmezný model pokroku, vývoj bez hranic a jakéhokoliv omezení (D. Callahan). To však naráží na četné problémy nejen ekonomické (navzdory všeobecnému bohatnutí nikdy nebudeme mít, co bychom si přáli), ale i jiné (např. etické, jsou také etické meze pokroku), personální (potřebné počty kvalifikovaných pracovníků). Při pokusech o řešení potřebuje zdravotnictví a KM pomoc jiných, např. politických, struktur společnosti („zákonodárná moudrost“), sdělovacích prostředků (správně informovaná veřejnost) i jedinců (převzetí spoluodpovědnosti za vlastní zdraví).

Věřím, že spojeným úsilím se podaří úspěšně řešit alespoň některé problémy.

Zkratky

KM – klinická medicína

LITERATURA U AUTORA

Transkripční faktory u lymfoidních regulátorů

V identifikaci progenitorových lymfoidních buněk byl učiněn pokrok, ale je třeba identifikovat transkripční faktory. Je popsána nečekaná funkce produktu myeloidního onkogenu *Mef2c*, jehož deficiencie je spojena s hlubokým defektem produkce B-buněk,

T-buněk, NK- a progenitorových lymfoidních buněk s posílením nástupu B-buněk. Tento multipotentní onkogen je zapotřebí pro náležitou expresi klíčových lymfoidních regulátorů a pro restrikci osudu myeloidních buněk. Je to také transkripční terč pro faktor PU-1 v době lymfopoézy. *Mef2c* je tedy důležitou složkou transkripční sítě, která reguluje multipotentní progenitory.

Literatura:

Sandra Stehling-Sun et al. Regulation of lymphoid versus myeloid fate 'choice' by the transcription factor *Mef2c*. Nature Immunology Published online: 25 January 2009 | doi:10.1038/ni.1694

P. Barták

Speciální sdělení

Co je to spiritualita a čemu prospívá

Nešpor K.

Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

SOUHRN

V roce 2006 jsme na stejné téma publikovali v Časopisu lékařů českých přehled z literatury (1). Od té doby přibylo odborných prací, které se zabývaly spiritualitou (podle databáze U. S. National Library of Medicine 3948 prací ke dni 27. března 2009, oproti 2805 pracím na konci roku 2006). Nabízíme zde proto stručný, aktualizovaný přehled toho, co je podstatou spirituality, jaké má spiritualita praktické důsledky a jak spiritualitu rozvíjet.

Klíčová slova: spiritualita, medicína, zdraví, prevence léčba.

SUMMARY

Nešpor K. What is spirituality and how it helps

In 2006 we reviewed the medical aspects of spirituality in this journal (1). Since the end of 2006 till March 27th 2009 the number of papers dealing with spirituality in the database of U. S. National Library of Medicine increased from 2805 to 3948. We present brief updated review what spirituality is, what its medical consequences are and how it can be developed.

Key words: spirituality, medicine, health, treatment prevention.

Čas Lék čes 2009; 148: 209–210.

PRVKY SPIRITUALITY (DUCHOVNOSTI)

- Duchovnost dává smysl minulosti, přítomnosti i budoucnosti.
- Duchovnost pomáhá rozlišovat hodnoty.
- Duchovnost zahrnuje transcenci čili zkušenosti s něčím, co přesahuje osobní já.
- Duchovnost vede k spojení se sebou, s druhými lidmi, tradicí, přírodou, Bohem, Vyšší silou nebo vesmírem.
- Duchovnost napomáhá vnitřnímu růstu a rozvoji.

- Náboženské a duchovní rituály poskytují pocit jistoty a bezpečí.
- Duchovní život posiluje naději.
- Duchovní život obvykle napomáhá větší stabilitě rodinných vztahů a může vést k vytvoření bezpečnější sítě mezilidských vztahů.

RIZIKA

Rizika souvisejí s věroukou konkrétních náboženství nebo osobností jejich představitelů či následovníků, ne s duchovností jako takovou. Sem patří například:

- pocit výlučnosti a nadřazenosti,
- odmítání prokazatelně účinných léčebných nebo preventivních postupů.

PRAKTICKÉ DŮSLEDKY SPIRITUALITY

- Lepší duševní stav ve zdraví i nemoci.
- Vyšší odolnost vůči stresu a lepší zvládnání zátěžových událostí, jako jsou bolest nebo ovdovění.
- Obvykle i lepší spolupráce při léčbě a její lepší průběh.
- Prevence i léčba návykových nemocí.
- Nižší riziko předčasné smrti.
- Lepší schopnost se vyrovnat se smrtí.
- Některé náboženské zásady a doporučení prospívají zdraví a motivují ke zdravému životu (nekouřit, nezneužívat alkohol a vyhýbat se hazardu).
- Některé formy duchovního života zlepšují sebeovládání.

JAK ROZVÍJET SPIRITUALITU?

Zde záleží na duchovní orientaci toho kterého člověka a jeho preferencích. Nejobvyklejší formy duchovního života zahrnují účast na náboženských obřadech, praktikování modlitby, mantry nebo rituálu, studium duchovní literatury, meditace – ať nehybně, nebo za pohybu (např. jóga nebo

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Karel Nešpor, CSc.
181 02 Praha 8, Ústavní 91
fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz
internet: www.plbohnice.cz/nespor

čchi-kung), nechat se okouzlit přírodou, dobrým uměním, návštěva posvátných míst, využívání symbolů, kontakty s duchovně založenými lidmi, pomoc druhým, dobročinnost atd.

CO Z TOHO VYPLÝVÁ PRO LÉKAŘE A ZDRAVOTNÍ SESTRY?

Informujte pacienty, že nějaká forma duchovního života je prospěšná. Respektujte duchovní hodnoty pacientů

a povzbuzujte je k duchovnímu životu. Duchovní život může zvýšit odolnost zdravotníků vůči profesionálnímu stresu.

LITERATURA

1. **Nešpor K, Csémy L.** Spiritualita v medicíně. Čas Lék čes 2006; 145(9): 743–745.



SCHIZOFRENIE A JEJÍ LÉČBA

Eva Češková

Druhé rozšířené vydání úspěšné publikace se zabývá schizofrenií, onemocněním, které je laickou veřejností považováno za katastrofické, a na něž podobně nahlíží i řada lékařů somatických oborů. Situace se však již změnila, pokrok byl učiněn hlavně v léčbě schizofrenie, nadějně jsou i nové pomocné metody (zobrazování mozku, psychoendokrinnologické parametry). Nemocní se v počáteční fázi onemocnění obrací nejčastěji na lékaře prvního kontaktu. Proto je nezbytné, aby praktičtí lékaři poznali psychotické projevy a při nespecifických iniciálních příznacích pomýšleli na možnost schizofrenní poruchy. Praktičtí lékaři tvoří významnou část odborníků, která může přispět k destigmatizaci psychiatrie. Kniha je určena hlavně lékařům nepsychiatřům a jejím cílem je rychle se orientovat v nových poznatcích o schizofrenii a její léčbě.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2007, 104 stran, edice Farmakoterapie pro praxi, cena 195 Kč, formát 110 x 190 mm, brožované, ISBN: 978-80-7345-114-1.

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.

Abstrakta

12. celostátní konference DNA diagnostiky

12. celostátní konference DNA diagnostiky se konala tentokrát o něco dříve, než je tradičně zvykem. Probíhala 24. a 25. listopadu v Brně v prostorách rezidence ochránce lidských práv, které umožňují jak prezentaci odborných příspěvků, tak umístění stánků firem podílejících se významnou měrou na sponzorování konference.

Zahájení bylo věnováno vzpomínce na našeho kolegu RNDr. Libora Kozáka, který minulého roku zahynul při výstupu na Mt. Everest. Libora Kozáka jsme si vážili nejen pro jeho profesionální kvality, ale zvláště pro jeho výjimečné povahové vlastnosti, které jako by se do dnešní doby příliš nehodily. Konference se zúčastnil i jeho bratr, který jeho jménem založil nadaci na podporu mladých vědců pracujících v oblasti molekulární biologie. Ti, kteří Libora Kozáka znali, vědí, že byl zaníceným a velmi dobrým fotografem. Na upomínku byla v předsálí konferenčního sálu umístěna výstava fotografií, které pořídil při svém pobytu v USA.

Dvoudenní program konference byl rozdělen do pěti tematických sekcí. V sekci monogenních onemocnění vystoupilo osmnáct přednášejících, v sekci onkogenetiky zaznělo sedm velice zajímavých přednášek, v sekci komplexních chorob prezentovalo svoji práci šest přednášejících a v sekci farmakogenetiky i forenzní genetiky bylo za velkého zájmu předneseno po třech prezentacích. Dále zazněl i příspěvek zabývající se právními aspekty DNA vyšetření. V paralelně probíhající posterové sekci se prezentovalo svými pracemi třináct účastníků konference. Závěr konference byl tradičně věnován výsledkům mezilaboratorního porovnávání molekulárně genetických zkoušek za rok 2008.

Bohatý odborný program doprovázelo několika společenských akcí. Účastníci konference hromadně navštívili Mendlovo muzeum, kde byla právě instalována nová expozice. Pobavit se, blíže se poznat a popovídat si nejenom o DNA si všichni mohli na večírku ve velmi příjemném prostředí Moravské chalupy. Ti akčnější pak zábavu spojili se sportovním vyžitím na kuželkovém turnaji.

Podle vyjádření 202 účastníků konference byly tyto dva dny příjemným a přitom přínosným odskočením si z genetických diagnostických laboratoří a ordinací. Velký zájem nejenom ze strany DNA diagnostiků, ale i ze strany brněnské akademické obce, vedení a zaměstnanců Fakultní nemocnice Brno a studentů Masarykovy univerzity dokazuje, že genetika se stává objektem širokého zájmu a že DNA diagnostika je dnes už neodmyslitelnou součástí lékařské péče.

RNDr. Iveta Valášková, prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

SEKCE MONOGENNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Brdička R.
Genetická determinace lidské biologie
ÚHKT a ÚEM AV ČR
e-mail: molgen@uhkt.cz

Naše antropometrické znaky jsou vždy do určité míry determinovány naším genotypem a jako takové je lze považovat za komplexní znaky s multifaktoriálním typem dědičnosti.

Poslední výzkumy vyšetřující genom jako celek nabízejí nové možnosti identifikací na vytvoření znaku podílejících se genů, jejich vzájemných interakcí, interakcí s prostředím, a nejen ve věkovém průřezu, ale i během naší ontogeneze. Jejich závěry však narážejí na mnoho faktorů, které znesnadňují vzájemné porovnávání výsledků.

Valášková I^{1,2,3}, Flodrová E^{1,2}, Švandová E³,
Prášilová Š^{1,2}, Gaillyová R^{1,2}, Novotný T.⁴
Mutační analýza genů pro ryanodinové
receptory jako časná diagnostika fatálních
onemocnění srdce a skeletálního svalstva

¹OLG FN, Brno

²Lékařská fakulta MU, Brno

³Přírodovědecká fakulta MU, Brno

⁴Kardiologická klinika FN, Brno

e-mail: ivalaskova@fnbrno.cz

Základní proces ve fyziologii srdce a svalů je rychlá mobilizace vápníku ze sarkoplazmatického retikula (SR) do cytosolu, která spouští aktivaci kontrakčních elementů. Kanály regulující délku a amplitudu vápníkového efluxu ze SR jsou ryanidinové receptory (RyR). Existují tři subtypy těchto proteinů: RyR1 je exprimován hlavně ve skeletálních svalech, RyR2 vysoce reprezentován v srdeční tkáni a RyR3 je preferenčně exprimován v mozku. První důkaz, že genetické cho-

Adresa pro korespondenci:

RNDr. Iveta Valášková
Oddělení OLG FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: ivalaskova@fnbrno.cz

roby mohou být asociovány s mutacemi ryanodinových receptorech pochází ze studií prováděných na izoformě ze skeletálního svalstva. RyR1 mutace jsou asociovány s predispozicí ke dvěma chorobám, maligní hypertermii (MH).

MH je farmakogenetické, autozomálně dědičné onemocnění kosterního svalstva, představující závažnou, potenciálně letální komplikaci celkové anestezie. Manifestuje na základě geneticky podmíněné dispozice po expozici volatiličních anestetik. U vnímavého svalu (tj. svalu se změnou funkcí RYR1) při kontaktu se spouštěcí látkou dochází ke zvýšenému uvolňování kalcia spojenému s poruchou jeho zpětného vychytávání. Výsledkem je zvýšená intracelulární koncentrace kalciových iontů, v důsledku čehož nastává protahovaná svalová kontrakce a rozvíjí se hypermetabolický stav s nadprodukcí zejména CO₂, laktátu a tepla. Na úrovni celého organismu pak dochází k rozvoji klinického stavu tzv. MH krize, který bez včasné a intenzivní terapie může způsobit letálně. Přesné stanovení diagnózy u pacientů, u nichž na základě rodinné či osobní anamnézy existuje podezření z nosičství dispozice k rozvoji MH, vychází z pozitivního výsledku tzv. *in vitro* kontrakčního testu (IVCT) prováděného na vzorku svalové tkáně získaném otevřenou biopsií. Diagnostickou alternativou tohoto vysoce invazivního testu představuje mutační analýza genu pro ryanodinový receptor (RYR1), který je v asociaci s onemocněním MH. Významným způsobem doplňuje a zpřesňuje klinickou diagnostiku. Má nenahraditelnou úlohu zvláště pro dětské pacienty, neboť provedení IVCT u dětí je limitováno potřebným množstvím svalové tkáně – tedy věkem, resp. hmotností dítěte. Velkým přínosem je také pro příbuzenstvo MHS jedince s již potvrzenou kauzální mutací, kdy je odběr periferní krve pro izolaci DNA neporovnatelně méně zatěžující než IVCT.

Mutace v genu RYR2 jsou spojeny s onemocněním katecholaminergní polymorfní ventrikulární tachykardií (CPVT) a arytmogenní dysplazií pravé komory. Obě nemoci jsou spojeny se závažnou indukovanou ventrikulární arytmií a vysokým rizikem náhlé smrti (Bagattin et al., 2004). Výzkum ukazuje, že až 50–55 % CPVT je způsobeno mutací v genu RYR2 (Napolitano and Priori, 2004). Přesný mechanismus působení mutací není ještě zcela objasněn. Předpokládá se, že mutace zvyšují citlivost ryanodinového receptoru k hladině vápníku uvnitř SR, a tím způsobují jeho únik do cytosolu během diastoly a pozdní následné depolarizace (DAD – delayed after depolarization), což vede k arytmiím. U pacientů s CPVT proto často dochází k fibrilacím, které mohou způsobit náhlou smrt. CPVT způsobená mutací v RYR2 je autozomálně dominantním onemocněním. Je charakteristické absencí jakékoliv strukturální změny v srdeční svalovině. Zákeřnost choroby je dána její povahou, kdy prvotní projev může skončit pro pacienta fatálně. Včasná diagnostika a screening celé rodiny v návaznosti s vhodnou léčbou může být rozhodující. Proto je nutné prozkoumat hlouběji, které oblasti genu jsou nejdůležitější pro jeho funkci a v nichž mají mutace tak fatální důsledky.

Cílem naší práce je prohloubit znalosti molekulárně genetických prvků v patogenezi onemocnění asociovaných s mutacemi v izoformách ryanodinových receptorů, vypracovat nové diagnostické postupy vycházející z genetické identifikace choroby a využít je pro včasnou diagnostiku a prevenci těchto chorob, zvýšením úrovně diagnostiky snížit socio-ekonomické náklady spojené s identifikací RyR defektních jedinců bez předcházející manifestace choroby.

Práce je podpořena grantem MŠMT2B08061.

Tichý L, Blaháková I, Fajkusová L. Využití metody metylační PCR v diagnostice syndromu fragilního X chromozomu – charakterizace premutací

Centrum molekulární biologie a genové terapie FN, Brno
e-mail: tichy@fnbrno.cz

Syndrom fragilního chromozomu X je z molekulárního hlediska charakterizován expanzí trinukleotidových repetitivních CGG v promotorové oblasti genu FMR1. Diagnostika tohoto syndromu byla do nedávné doby založena pouze na provedení PCR, Southern blotu, hybridizaci s radioaktivně značenou sondou a následnou autoradiografií. Nevýhodou tohoto postupu je často komplikované určení tzv. premutací, což jsou expanze v rozmezí 55–200 CGG. Zavedení nové metody metylační PCR nám umožňuje s velkou přesností určit počet repetitivních a rozhodnout tak, zda se o premutaci jedná, či nikoli. Velký význam má přesné určení počtu repetitivních zejména v prenatální diagnostice, neboť tyto premutace jsou často nestabilní a mají značnou tendenci přecházet v plné mutace se všemi důsledky z toho vyplývajícími.

Mušová Z¹, Křepelová A¹, Mazanec R², Ehler E³,
Jaklová R⁴, Sedláček Z.⁵

Nález přerušení CTG repetície u myotonické dystrofie typu 1

¹ÚBLG FN, Laboratoř lékařské molekulární genetiky FNM, Praha

²Neurologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

³Neurologické oddělení, Krajská nemocnice Pardubice

⁴Oddělení lékařské genetiky FN, Plzeň

⁵ÚBLG 2. LF a FNM, Praha

e-mail: zuzana.musova@lmfotol.cuni.cz

Myotonická dystrofie typu 1 (DM1) je nejčastější forma adultnej muskulárnej dystrofie s udávanou incidenciou 1/8000. Jedná sa o autozomálne dominantnú chorobu s multisystémovými príznakmi postihujúcimi kostrové svalstvo, srdce, oči a endokrinný systém. DM1 je spôsobená expanziou CTG repetitívnej sekvencie v 3'neprekladanej oblasti proteínkinázového génu (DMPK gén) na chromozóme 19.

V našom zdení informujeme o náleze nepravidelných prerušení CCG na 3'konci polymorfnej CTG repetície DMPK génu u dvoch DM1 rodín s expanziou a u dvoch nepríbuzných pacientov indikovaných na molekulárne-genetické testovanie DM1 s intermediárnymi alelami so štruktúrou pravidelne sa opakujúceho hexaméru CTGCCG. Podobnú štruktúru repetície popísali autori Leeflang a Arnheim (1995) u asymptomatického muža s intermediárnou alelou.

Molekulárne-genetická diagnostika DM1 využíva na detekciu expanzií jednoduchú metódu TP-PCR (triplet-primed PCR). V prípade prítomných CCG prerušení v CTG repetíciách sa nemôže v týchto miestach repetitívny primér amplifikujúci repetíciu naviazať a TP-PCR neprebehne. Výsledkom je atypický obraz fragmentačnej analýzy, ktorý môže viesť až k falošne negatívnemu výsledku.

Podporované z výskumného zámeru VZ MZO 00064203.

Vondráčková A, Tesařová M, Dočekalová D, Zeman J. Molekulárně-biologická diagnostika tyrozinémie typu I

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha
e-mail: albeta.vondrackova@lf1.cuni.cz

Úvod. Tyrosinémie typu I je onemocnění s autozomálně recesivní dědičností podmíněné poruchou funkce posledního enzymu v kaskádě katabolických reakcí aminokyseliny tyro-

sinu – fumarylacetoacetáthydrolasy (FAH, EC 3.7.1.2). Metabolity před reakcí katalyzovanou FAH a jejich deriváty se hromadí a mají toxické a kancerogenní účinky. Klinické projevy tyrozinémie typu I jsou velmi variabilní a mohou se u postiženého jedince objevit kdykoliv od novorozeneckého věku po dospělost. Incidence tyrozinémie typu I je přibližně 1 : 120 000. Gen pro FAH se nachází na chromosomu 15q23–25 a obsahuje 14 exonů. V genu FAH bylo doposud identifikováno více než 40 patogenních mutací.

Metoda. U sedmi pacientů s biochemicky diagnostikovanou tyrozinémií I byly sekvenovány všechny exony a přilehlé intronové oblasti.

Výsledky. U všech pacientů jsme identifikovali mutace v genu FAH. Tři pacienti byli homozygoty pro mutaci c.554-1G>T, jeden byl homozygot pro c.1062+5G>A. Tři pacienti byli složenými heterozygoty: jeden [c.554-1G>T]+[E6/16del26], jeden [c.554-1G>T]+[c.579C>A] a jeden [c.1062+5G>A]+[c.1210G>A]. Mutace c.579C>A vedoucí k vytvoření předčasného stop-kodónu (C193X) a mutace c.1210G>A vedoucí k záměně G404S nebyly doposud popsány.

Závěry. Genotyp FAH jsme vyšetřili u sedmi pacientů. Kromě tří již dříve popsaných mutací jsme identifikovali dvě nové mutace C193X a G404S. Glycin v pozici 404 je mezidruhově konzervovaný. Nové mutace nebyly přítomné v souboru 100 kontrolních DNA. Identifikace kauzálních mutací v genu FAH u pacientů významně přispívá ke zlepšení genetického poradenství včetně prenatalní diagnostiky v postižených rodinách.

Práce byla podpořena výzkumným projektem 1M6837805002 a VZ64165.

Tesařová M¹, Čížková A², Stránecký V²,
Houštek J³, Kmoch S², Zeman J.¹

Mitochondriální encefalo-kardiomyopatie s deficitem F1FO-ATP syntázy je způsobena mutacemi v TMEM70

¹Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

²Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK a Fyziologický ústav AV ČR, Praha

³Fyziologický ústav AV ČR, Praha

e-mail: marketa.tesarova@f1.cuni.cz

F1FO-ATP syntáza (komplex V) je klíčovým enzymem energetického metabolismu, jehož funkcí je syntéza buněčného ATP z ADP s využitím energie protonového gradientu na vnitřní mitochondriální membráně. Komplex je tvořen 16 podjednotkami, z nichž dvě jsou kódované mitochondriální DNA. Deficit F1FO-ATP syntázy, charakterizován výrazným snížením množství a aktivity (jak syntetické, tak i hydrolytické) komplexu ATP syntázy, byl diagnostikován u 18 pacientů ze 13 rodin romského původu. Od narození byla u pacientů patrná výrazná hypotonie a u 14 z nich došlo během prvních dnů života k rozvoji hypertrofické kardiomyopatie. U všech pacientů byla přítomna laktátová acidóza, zvýšené hladiny alaninu v séru a 3-metylglutakonová acidurie. Padesát procent pacientů zemřelo v průběhu prvního měsíce života. U ostatních bylo patrné neprospívání a opoždění psychomotorického vývoje. Ve všech dostupných bioptických a autoptických vzorcích od pacientů bylo výrazně sníženo množství F1FO-ATP syntázy (10 % kontrol), u některých pacientů bylo sníženo i množství komplexu I a komplexu IV dýchacího řetězce. Aktivita F1FO-ATP syntázy (hydrolytická a syntetická) v kultivovaných kožních fibroblastech dosahovala maximálně 30 % kontrolních hodnot. Kombinací celogenomového homozygotního mapování, studia změn genové exprese a sekvenční analýzy kandidátního genu byla u pacientů zjištěna přítomnost homozygotní mutace c.317-2A>G lokalizované v sestřihovém místě intronu 2 genu TMEM70. Mutace nebyla přítom-

na v souboru 203 kontrol (103 kontrol bylo romského původu). Mutace c.317-2A>G vede k abnormálnímu sestřihu a k degradaci transkriptu.

Závěry. Mutace v genu TMEM70, který je pravděpodobně esenciální pro biogenezi F1FO-ATP syntázy, vedou k rozvoji neonatální mitochondriální encefalo-kardiomyopatie s 3-metylglutakonovou acidurií.

Práce podpořena výzkumným záměrem MSM00216220806.

Pourová R¹, Janoušek P², Jurovčík M²,
Dvořáková M², Malíková M³, Rašková D⁴,
Bendová O⁵, Astl J⁵, Seeman P.⁶

Spektrum a frekvence slc26a4 mutací u českých neslyšících – významný výskyt monoalelických pacientů

¹DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie FNM, Praha

²Klinika ORL 2. LF UK a FNM, Praha

³ÚBLG 2. LF UK a FNM, Praha

⁴Gennet, Praha

⁵Klinika ORL 1. LF UK a VFN, Praha

⁶DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FNM, Praha

Mutace v SLC26A4 jsou pokládány za druhou nejčastější příčinu časně nesyndromové ztráty sluchu (NSZS) a jejich podíl na etiologii NSZS se odhaduje až na 10 % případů. Fenotypické projevy mutací v SLC26A4 kolísají od nesyndromové ztráty sluchu s nálezem Enlarged Vestibular Aqueduct (EVA) a/nebo Mondiniho dysplazie (MD) na HRCT pyramid – tzv. DFNB4 po Pendredův syndrom (PS), kde se k obrazu DFNB4 přidružuje struma.

Cílem naší studie bylo zjistit spektrum a frekvenci mutací v SLC26A4 u českých pacientů s časnou NSZS.

Výchozí skupinu tvořenou z 238 pacientů s AR nesyndromovou senzorineurální prelinguální, nebo časnou ztrátou sluchu (GJB2 negativních) jsme na základě klinických dat a CT nálezů rozdělili do čtyř skupin sestupně podle pravděpodobnosti nálezů SLC26A4 mutací. U 174 pacientů s vysokou a střední pravděpodobností výskytu mutací jsme provedli PCR a přímé sekvenování všech 21 exonů SLC26A4 a přilehlých intronových oblastí.

Mezi 174 pacienty jsme detekovali 15 různých mutací u 17 pacientů (10 %). Mutace v obou alelách byly nalezeny u 5 pacientů (3 %) – vždy složení heterozygoti. Mutace pouze na jedné alele byly nalezeny u 12 fenotypicky charakterizovaných pacientů. Z těchto mutací byly dvě zachyceny poprvé (R185T a W518X), ostatní byly již popsány jako patogenní.

Nejčastěji nalezenou mutací byla V138F (5 alel), další mutace byly nalezeny na dvou (E29Q, N457K, L597S a IVS8+1 G>A), resp. jedné alele (T99M, R185T, T193I, L236P, T416P, L445W, W518X, T721M, G740V, R776C). Spektrum mutací v SLC26A4 genu u českých pacientů je široké a mutace jsou rozprostřeny po celém genu, nelze se tedy zaměřit na jednu prevalentní mutaci, jako je tomu u GJB2. Ke spolehlivé detekci či vyloučení mutací je třeba sekvenování celého kódujícího úseku SLC26A4.

Naše výsledky ukazují, že mutace v SLC26A4 genu jsou nejspíše prokazatelné u pacientů s alespoň jedním z následujících příznaků: 1. bilaterální EVA; 2. progresivní či fluktuující ztráta sluchu a/nebo 3. postpubertální porucha štítné žlázy.

Podpořeno GA UK 63/ 2006 a VZ 0000064203/ 6501.

Šimandlová M, Hedvičáková P, Vlčková Z, Novotná D,
Havlovicová M, Maříková T.

Nutnost longitudinálního genetického sledování pacientů s těžkým neurologickým postižením

ÚBLG 2. LF UK a FNM, Praha
e-mail: simandlo@tiscali.cz

Prezentujeme dvě kazuistiky chlapců s těžkou mentální retardací a genetickou stigmatizací. Oba pacienti byli geneticky sledováni v útlém věku a genetická příčina jejich postižení nebyla stanovena. Díky zavedení nových molekulárně genetických a cytogenetických metod byly u nich prokázány nebalancované chromozomální přestavby v ST oblastech chromozomů. Určení diagnózy má zásadní význam z důvodů genetické prognózy reprodukce rodinných příslušníků. Zdůrazňujeme nutnost longitudinálního sledování pacientů a dobré spolupráce s rodinami postižených dětí.

Hedvičáková P, Čalounová G, Křepelová A.
Prader-Willi a Angelmanův syndrom – dva roky zkušeností s MS-MLPA

ÚBLG 2. LF UK a FNM, Praha
e-mail: petra.hedvicakova@lfmotol.cuni.cz

Syndromy PWS a AS se vyskytují s incidencí 1/10–25 000. Většina případů vzniká *de novo* a je způsobena delecí 4–4,5 Mb v oblasti 15q11–13 (70–75 %) s rizikem rekurence cca 1 %.

Druhou nejčastější příčinou je uniparentální dizomie (UPD) – u PWS 20–25 %, většinou heterodizomie, u AS 5 %, většinou izodizomie. Imprintingové defekty se vyskytují v 1–5 %, riziko rekurence může být až 50 %. Pět až deset procent pacientů s AS má mutaci v UBE3A genu.

Chromozomální přestavby odpovídají za méně než 1 % případů, riziko rekurence je až 25 %.

Molekulární genetika léta využívala haplotypovou analýzu, posléze metyl-senzitivní PCR (MS-PCR) s využitím bisulfitové konverze a konečně metyl-senzitivní MLPA (MS-MLPA), která rozliší, zda je příčinou postižení delece nebo uniparentální dizomie. K odlišení UPD od imprintingového defektu používáme haplotypovou analýzu.

S rutinním vyšetřováním pomocí MS-MLPA jsme začali v roce 2006, kdy jsme vyšetřili 62 pacientů (30 PWS a 32 AS), z nichž bylo 5 pozitivních PWS a 1 AS. V následujících dvou letech jsme vyšetřili 93, resp. 68 pacientů na PWS/AS syndrom se záchytem 8, resp. 3 pozitivní. Celkový záchyt včetně 4x zjištěné duplikace v oblasti 15q11–13 činí necelých 9 %.

Prezentujeme zajímavé případy.

Zavedli jsme také sekvenační analýzu UBE3A genu u pacientů, kteří splňují základní kritéria pro indikaci vyšetření Angelmanova syndromu, ale rutinní analýza u nich byla negativní. Z celkem 11 vyšetřených pacientů jsme u žádného nezjistili mutaci v kódující oblasti tohoto genu.

I když celkový počet zjištěných kauzálních příčin postižení je malý, z výsledků je zřejmé, že v našem souboru je oproti literatuře výskyt UPD nebo ID stejně četný jako delece.

Již v roce 2006 byla na našem pracovišti vypracována kritéria, která by měla být při indikaci vyšetření PWS/AS zohledněna.

Podpořeno VZ MZO 00064203.

Macek M.

Projekt EuroCareCF: přehled aktivit a vytvoření mezinárodního registru cystické fibrózy

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha
e-mail: milan.macek.jr@lfmotol.cuni.cz

Mezinárodní kolaborativní projekt EuroCareCF (www.eurocarecf.eu), který je financovaný z 6. rámcového programu Evropské komise (2006–2009) má za cíl studovat všechny aspekty cystické fibrózy, tj. od základního výzkumu, přes tvorbu zvířecích modelů, klinický výzkum, testování nových forem léčby, vytvoření celoevropského registru včetně etických/legálních otázek. Naše pracoviště koordinovalo vytvoření středoevropského registru v rámci tohoto projektu. V průběhu posledních tří let se nám podařilo sehnat klinické a molekulárně genetické informace od více než 25 000 pacientů, což představuje prakticky všechny pacienty léčené v jednotlivých regionálních centrech. V naší prezentaci se zaměříme na závěry této studie a modelové aspekty korelací genotypu s fenotypem pro ostatní monogenní onemocnění.

Veselá K¹, Hansíková H¹, Häuptle M², Honzík T¹,
Hennet T¹, Zeman J.¹

Dědičná porucha glykosylace (CDG syndrom) typ lh: první případ pacientky s mutacemi v ALG8 genu v České republice

¹Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha
²Institute of Physiology, University of Zürich, Switzerland
e-mail: kata.vesela@volny.cz

Úvod. Dědičná porucha glykosylace (CDG syndrom) typ lh je autozomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené mutacemi v genu ALG8 vedoucí k poruše syntézy N-glykoproteinů. ALG8 gen kóduje enzym dolichyl-P-Glc:Glc1Man9GlcNac2-PP-dolichol alfa-3-glucosyltransferázu. Tento enzym připojuje druhou molekulu glukózy k rostoucímu LLO (dolichol-linked oligosaccharide) řetězci. Dosud bylo ve světě popsáno pouze pět pacientů s CDG lh syndromem.

Cíl. Prezentujeme klinický průběh onemocnění a výsledky biochemických a molekulárně genetických analýz nového, v České republice prvního, pacienta s CDG lh.

Metody a výsledky. Dívka se narodila nepřibuzným rodičům ve 29. gestačním týdnu císařským řezem po komplikovaném těhotenství (IVF + ET, oligohydramnion, hypoxie intrapartum) s porodní váhou 1420 g. Respirační selhání po porodu vyústilo v nutnost umělé plicní ventilace. Klinický stav dívky se horšil, objevily se křeče, anasarika, ascites, perikardiální výpotek, hepatomegalie a krvácení. V laboratoři byla přítomna významná pancytopenie, proteinurie, hepatopatie a kritická koagulopatie (APTT 180 s, antitrombin III < 20 %, protein C < 2 % a faktor XI < 2 %). Infekční příčina byla vyloučena. I přes intenzivní péči dochází ve věku dvou měsíců k multiorgánovému selhání a exitu. Metabolické vyšetření dokumentovalo zvýšenou hladinu nízkosialovaných transferinů v séru (CDT test-turbidimetrie 12,5 %, norma < 2,9 %), izoelektrická fokusace ukázala zvýšené zastoupení především asialo- a disialotransferinů (CDG I). LLO profil ve vzorku kultivovaných fibroblastů potvrdil akumulaci nekompletní struktury Man9 a ManGlc1. Mutační analýzy genu ALG8 našly dvě heterozygotní patologické mutace: v exonu 2 záměnu c.139A>C (p.T47P) a v exonu 10 novou dosud nepopsanou mutaci c.1090C>T, která vede ke vzniku předčasného stop kodonu na pozici 364 aminokyselinového řetězce (p.R364X).

Závěry. CDG lh je raritní onemocnění vedoucí k těžkému multiorgánovému selhání v novorozeneckém věku. Byl popsán pátý pacient s mutacemi v genu ALG8. Jedna

z mutací – získaná od matky – je novou dosud nepopsanou záměnou.

Práce byla podpořena LSHM-CT-2005-512131 a MSM0021620849.

Petrovič R, Chandoga J.
Molekulární diagnostika peroxidomových chorůb v SR

Centrum lekárskej genetiky, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky FNsP, Bratislava
e-mail: robkop@post.sk

Peroxizómy predstavujú esenciálne subcelulárne štruktúry, ktoré sa nachádzajú u eukaryotických mikroorganizmov a vo väčšine buniek živočíšneho alebo rastlinného pôvodu. Metabolické funkcie peroxidómov zahŕňajú oxidáciu širokého spektra látok za prítomnosti kyslíka. Z hľadiska bunkovej patológie sú najvýznamnejšie procesy α - a β -oxidácie karboxylových kyselín, zvlášť významná je β -oxidácia karboxylových kyselín s veľmi dlhým reťazcom (VLCFA), ktorá prebieha výlučne v peroxidómoch.

Mutácie peroxidomových génov spôsobujú závažné metabolické poruchy. V súčasnosti sú známe takmer dve desiatky peroxidomových dedičných ochorení, ktoré sa rozdeľujú na generalizované (porucha biogenézy peroxidómov) a na izolované defekty jednotlivých peroxidomových enzýmov. Kombinovaná incidencia peroxidomových dedičných ochorení sa v Európe odhaduje na 1 : 10 000. Všetky ochorenia okrem X-viazanej adrenoleukodystrofie sa vyznačujú autozómovo-recesívnym typom dedičnosti.

V diagnostike peroxidomových dedičných ochorení (PDO) sa využívajú biochemické a molekulárno-genetické metódy, ktoré zachytia viaceré abnormality a zmeny prejavujúce sa na rôznych úrovniach postihnutého organizmu. Táto škála metód umožňuje nielen postnatálnu, ale aj prenatálnu diagnostiku.

V Centre lekárskej genetiky FNsP Bratislava sa molekulárno-genetickými metódami (sekvenčné analýzy) diagnostikujú gény ABCD1, PEX1, PEX26, PEX6, PEX12, PEX10 a PEX2. Komplexnou diagnostikou PDO sa podarilo za posledných desať rokov zachytiť dve desiatky rodín s PDO a odhalili sa aj 4 nové, doposiaľ nepopísané mutácie v ABCD1 géne a 2 v géne PEX12. Taktiež sme uskutočnili genetické vyšetrenia u rodinných príslušníkov postihnutých.

Raszyková L¹, Svobodová M¹, Hořínová V¹,
Stojanov T², Texl P.¹

Využití vazby polymorfních markerů (STR) a mutace v preimplantační genetické diagnostice monogenních onemocnění

¹Sanatorium Helios, s.r.o., Brno
²Sydney IVF, Australia
e-mail: lraszykova@sanatoriumhelios.cz

Vazebnou analýzu, ktorá bola poprvé použitá k detekcii mutácií v genu pro cystickou fibrózu téměř před dvaceti lety, lze rovněž využít ke sledování přenosu monogenních onemocnění z rodičů na potomky v rámci preimplantační genetické diagnostiky (PGD). PGD je nutně vázána na umělé oplození (IVF). Pro PGD monogenních defektů využíváme kombinaci přímého testování mutace a vazebné analýzy v rodině, kdy nejbližší přími příbuzní známého statutu slouží ke stanovení vazby polymorfní marker – mutace. Tato vazba je pro danou rodinu unikátní a neměnná a je nutné ji znát před zahájením IVF. Vzhledem k tomu, že při analýze embryí pracujeme s malým množstvím cílové DNA a je možné zaznamenat jevy jako allele dropout či preferenční (diferen-

ční) amplifikaci, zvyšuje kombinace vazebné analýzy s přímým testováním mutace přesnost vyšetření.

Základem PGD monogenních onemocnění je technika PCR. Vývojová fáze testu (work-up) zahrnuje vyhledávání polymorfních markerů (STR), které jsou v rodině tzv. informativní, v okolí mutantního lokusu. Obecně používáme tři polymorfní markery napravo a tři nalevo od mutace. Následně jsou navrženy primery pro amplifikaci těchto polymorfních úseků včetně primerů pro amplifikaci a sekvenaci mutace. Po optimalizaci multiplex PCR jsou testováni jednotliví členové rodiny, stanovena vazba a následně testována vhodná embrya.

V současnosti je tímto protokolem vyšetřováno 13 rodin, dvě pacientky už porodily zdravé děti.

Použití vazebné analýzy kombinované s přímým testováním mutace umožňuje spolehlivé PGD vyšetření pro páry s pozitivní rodinnou anamnézou a v kombinaci s kvalitním IVF programem nabízí unikátní alternativu prenatální diagnostiky.

Putzová M, Pecnová L, Krutílková V, Mika J, Křen R, Stejskal D.

Preimplantační genetická diagnostika monogenních chorob metodou PGH – výsledky za rok 2008

GENNET, s.r.o.
e-mail: martina.putzova@gennet.cz

Preimplantační genetická diagnostika (PGD) představuje pro mnoho párů přijatelnou možnost mít zdravé dítě a vyhnout se riziku případného ukončení těhotenství z genetických důvodů či narození postiženého potomka. Metodika úzce navazuje na techniku *in vitro* fertilizace (IVF) a je založena na analýze a vyloučení genetických abnormalit u embryí v časném stádiu jejich vývoje ještě před transferem zpátky do dělohy a následnou implantací. Kromě zavedené cytogenetické PGD chromozomálních aberací pomocí fluorescenční hybridizace *in situ* (FISH) lze moderními metodami molekulární genetiky rovněž diagnostikovat i širokou škálu monogenních onemocnění. Při těchto indikacích je PGD nejčastěji prováděna u chorob autozomálně recesivních, autozomálně dominantních a u X-vázaných onemocnění. PGD monogenně podmíněných chorob vychází většinou z metod kombinujících přímý průkaz etiologické mutace s nepřímou vazebnou analýzou sousedících polymorfních sekvencí DNA v oblasti postiženého genu. Později jmenovaný postup je principem tzv. preimplantační genetické haplotypizace (PGH).

V našem centru byla PGH zavedena do klinické praxe v červenci v roce 2007, kdy byla úspěšně provedena preimplantační diagnostika u embryí páru s rizikem postižení potomků cystickou fibrózou. S rostoucí poptávkou ze strany pacientů se seznam monogenních onemocnění, které lze diagnostikovat pomocí PGH v našem centru, neustále rozšiřuje. V průběhu roku 2008 byla v této oblasti rovněž navázána úspěšná spolupráce s dalšími IVF centry v České republice.

Jeřábková B¹, Bučková H², Gaillyová R³, Hrubá Z¹,
Fajkusová L.¹

Molekulárně-genetická diagnostika epidermolysis bullosa v České republice

¹Centrum molekulární biologie a genové terapie, FN Brno
²dětská interní klinika, FN Brno
³Oddělení lékařské genetiky, FN Brno
e-mail: lfajkusova@fnbrno.cz

Epidermolysis bullosa (EB) je skupina mechanobulóz-
ních dědičných onemocnění, u kterých vznikají puchýře,

eroze na kůži eventuálně sliznicích spontánně nebo při malém traumatu. Podle hladiny formování puchýřů v oblasti dermoepidermální junkce je EB rozdělena do tří základních skupin:

1. epidermolysis bullosa simplex (EBS) – dochází k rozvolnění a vzniku puchýře v epidermis; 2. junkční epidermolysis bullosa (EBJ) – zpuchýřování se uskutečňuje v lamina lucida bazální membrány;

3. dystrofická epidermolysis bullosa (EBD) – puchýř vzniká pod bazální membránou v povrchových částech koria.

Klinické projevy EB jsou různorodé, často velmi závažné, jsou v rozsahu od mírného občasného zpuchýřování až po tvorbu puchýřů s doprovodným postižením nehtů, chrupu, sliznic a vnitřních orgánů a následným jizvením a srůsty.

Pro komplexní diagnostiku EB je nutná kombinace následujících metodických přístupů:

1. zhodnocení klinických nálezů pacienta a dalších členů rodiny,

2. analýza kožní tkáně elektronovou mikroskopií,

3. analýza kožních tkáně imunohistochemickým mapováním proteinových komponent dermoepidermální junkce,

4. mutační analýza DNA.

EBS je spojena s mutacemi v genech kódujících keratin 5 (KRT5) a keratin 14 (KRT14) a přenášena autozomálně dominantním způsobem. EBD je způsobena mutacemi v genu pro kolagen typu VII (COL7A1) a přenášena autozomálně recesivním nebo dominantním způsobem.

V současné době máme provedenu analýzu DNA u 26 pacientů s diagnózou EBD (22 s recesivním a 4 s dominantním typem dědičnosti) a 17 pacientů s diagnózou EBS.

Práce byla podporována grantem IGA MZ ČR NR 934.

Gaillyová R^{1,2}, Laštůvková H³, Bučková H⁴,
Jeřábková B⁵, Fajkusová L⁵, Klausegger A.⁶
**Prenatální diagnostika epidermolysis bullosa –
od elektronové mikroskopie k DNA analýze**

¹OLG FN, Brno

²LF MU, Brno

³OLG MN, Ústí nad Labem

⁴I. DIK a EB centrum FN, Brno

⁵CMBGT FN, Brno

⁶EB-Haus Austria, Salzburg

e-mail: gaillyova@fnbrno.cz

Epidermolysis bullosa (EB) je vzácné dědičné onemocnění, které postihuje asi 30 000 lidí na světě, v České republice je asi 120 pacientů. Kůže pacientů je velmi jemná a snadno se na ní tvoří bolavé puchýře, a to i po nepatrných traumatech nebo samovolně, stejným způsobem mohou být postiženy i sliznice. U některých forem EB prsty pacientů na rukou i nohou srůstají, dalším závažným problémem je možnost výskytu spinocelulárního karcinomu. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, která se v současné době rozděluje do tří základních typů – EB simplex, většinou autozomálně dominantně dědičná, EB junkční a EB dystrofická – většinou s dědičností autozomálně recesivní.

Základní typy onemocnění se dále ještě dělí na subtypy, které se liší klinickými projevy a prognózou. Přesná diagnostika, především v novorozeneckém věku, kdy se onemocnění u dítěte projevuje, je pouze klinicky velmi obtížná, proto je nutný komplexní nejen terapeutický, ale i diagnostický přístup s využitím histologie, elektronové mikroskopie, imunohistochemie a dalších postupů, v posledních letech významně přispívá molekulárně genetická diagnostika, která může být v informativních rodinách využita i pro prenatální vyšetření. V rámci komplexní péče o pacienty s EB vzniklo ve FN Brno EB centrum, které vytvořilo tým specialistů, ve kterém nechybí ani klinický genetik a molekulární biolog.

Na pracovišti CMBGT IHOK FN Brno se od roku 2005 provádí DNA analýza EB simplex a EB dystrofica, pro diagnostiku v rodinách s junkční formou EB spolupracujeme s kolegy EB-Haus Austria v Salzburgu.

Ve sdělení referujeme o našich prvních zkušenostech při využití DNA analýzy pro prenatální diagnostiku v rodinách s EB a o jednoznačném přínosu DNA analýzy pro tato vyšetření.

SEKCE ONKOGENETIKY

Foretová L, Navrátilová M, Hanousková D,
Dvořáčková D.

Klinické využití genetického testování v onkologii

Masarykův onkologický ústav, Brno
e-mail: foretova@mou.cz

Testování monogenně způsobených nádorových syndromů je dnes rutinní součástí genetiky i onkologie. Možnosti testování se rychle rozvíjí. Jednak jsou známy geny pro nové nádorové syndromy a dále se objevují i nové metody testování. V mnoha epidemiologických studiích jsou zjišťovány geny mírného a středního rizika, které modulují pravděpodobnost nádorových onemocnění. Klinické využití je zatím sporné pro jednotlivce a prediktivní genetické testování by v tomto případě mohlo znamenat i vyšší pravděpodobnost možného poškození z nesprávné interpretace výsledků. I testování genů vysokého rizika s sebou nese určitou možnost chybné interpretace. Vzhledem k četosti některých nádorů v populaci je velmi pravděpodobná existence velkého procenta fenokopii v rodinách (dědičných i nedědičných forem). Ukazuje se, že u nenosičů BRCA1/2 mutace v rodině s prokázanou mutací neklesá pravděpodobnost onemocnění nádorem prsu na populační hladinu, ale zůstává v oblasti středního empirického rizika. Je důležitá velká opatrnost v odhadech rizika a při navrhování prevence. Toto zjištění zvýšené riziko u osob bez prokázané mutace může být dáno konstelací dalších genetických faktorů (mírného i středního rizika), které jsou v rodině děděny a nejsou zjistitelné.

Bóday A¹, Sítková R¹, Horká K¹, Tavandzis S¹,
Riedlová P¹, Kasperčík I², Vrbovská V², Škrovina M³,
Bartoš J³, Kroupová P¹, Průšová E¹, Kyselová K¹,
Donocíková B⁴, Gruna J.⁴

Srovnávání metod při analýze mutací v genu K-ras u pacientů s nádorovými onemocněními

¹Laboratoř molekulární biologie, P & R LAB a. s.,
Onkologické centrum J. G. Mendela, Nový Jičín

²Bioptická laboratoř, P & R LAB a. s.,

Onkologické centrum J. G. Mendela, Nový Jičín

³Chirurgické oddělení NsP, Nový Jičín

⁴Ambulance klinické onkologie, P & R LAB a. s.,

Onkologické centrum J. G. Mendela, Nový Jičín

e-mail: arpad.boday@onkologicecentrum.cz

Gen K-ras (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) patří do rodiny ras protoonkogenů.

Kóduje transdukční G-protein, který hraje významnou roli při přenosu signálu z epidermálního růstového faktoru – EGF přes jeho receptor (EGFR) na intracelulární protein. V normálních podmínkách se K-ras aktivuje vazbou na GTP a předává signál fosforylací BRAF - první v kaskádě MAP-kináz (Ras/Raf/MEK/ERK nebo MAPK signální dráha), při čemž dochází k hydrolýze GTP na GDP a anorganický fosfát, a tím se K-ras dostává opět do inaktivního stavu. U mnoha tumorů je K-ras mutovaný a zůstává v aktivní formě, což vede k pokračující stimulaci růstu – k proliferaci buněk.

Moderní „biologická léčba“ (cílená terapie) nádorů využívá blokaci receptorů pomocí monoklonálních protilátek (MoAb), a tak zamezuje vstup iniciačního signálu do vnitra buňky. U anti-EGFR preparátů je prvním předpokladem úspěšné léčby přítomnost wild-type K-ras protoonkogenů.

Z uvedeného poznatku plyne, že molekulárně genetická analýza mutací v K-ras genu má velké opodstatnění nejen při gradingu nádorů, ale i při volbě úspěšné terapie. Úspěšnost

molekulárně genetické detekce mutací však závisí na dvou velmi závažných faktorech. Prvním je biologická podstata nádoru. Nádor je velmi heterogenní směsí buněk, ze kterých ne každá obsahuje v daném případě mutaci v K-ras. Druhý faktor je technický, tj. způsob konzervace tumoru.

V této práci sdělujeme výsledky molekulárně genetických analýz sporadických forem kolorektálního karcinomu. Celkem jsme analyzovali 297 nádorů. Při prezentaci se soustředíme na problematiku konzervace biologického materiálu, izolaci DNA a porovnáváme úspěšnost detekčních metod K-ras mutací: PCR/SSCP/sekvenování, PCR/sekvenování, PCR/dHPLC/sekvenování, enriched PCR/sekvenování, HRM a real-time PCR.

K-ras mutace byly odhaleny celkem v 95 případech (32 %). V kodonu 12 bylo detekováno 76, ve 13. kodonu 15 a v kodonu 61 jenom 3 mutace. Navíc byla v jednom případě nalezena substitute v kodonu 5. Na základě výsledků lze konstatovat, že úspěšnost záchytu mutací v protoonkogenu K-ras závisí v první řadě na kvalitě vzorku, způsobu konzervace a následně na analyzační metodě.

Tavandzis S, Kopecká P, Macková J, Hořínová V,
Kyselová K, Novotný J, Bóday A.

Molekulární diagnostika hereditární formy karcinomu prsu

Laboratoř molekulární biologie P & R LAB a. s., Onkologické centrum

J. G. Mendela, Nový Jičín

e-mail: spiros.tavandzis@onkologicecentrum.cz

Mutační analýza vysoce penetrantních predispozičních genů BRCA1 a BRCA2 je indikována u pacientů s nádorem prsu, u nichž je podezření na hereditární formu tohoto onemocnění. Na našem pracovišti je ke screeningu kompletní kódující sekvence obou genů využívána chromatografická metoda DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography). Alelová heterogenita obou genů a jejich rozsáhlost znesnadňuje hodnocení výsledků molekulárně genetické analýzy. I přes využití moderních přístrojů je vyšetření stále časově náročné, a proto je snaha využít v rutinní praxi rychlejší metodu HRM (high resolution melting) založenou na principu sledování teploty tání fragmentu. Tato metoda však vyžaduje zásah do stávajících podmínek analýzy a dokonalou optimalizaci PCR.

Kromě detekce nukleotidových záměn, malých insercí a delecí je nezbytné sledovat také přítomnost velkých intragenových přestaveb, které se v obou genech vyskytují. MLPA analýza (multiplex ligation-dependent probe amplification), kterou využíváme k rozpoznání těchto změn, nám umožnila odhalit rozsáhlé delecce a duplikace, které při DHPLC analýze, již z jejího principu, nemohly být zachyceny.

Mutační screening obou genů jsme provedli u více než 340 indikovaných pacientek/pacientů. Cílem této přednášky je seznámení posluchačů s našimi výsledky a zkušenostmi získanými při molekulární diagnostice hereditární formy karcinomu prsu.

Malinová K¹, Staňo-Kozubík K¹, Vranová V²,
Kuglík P², Mayer J¹, Pospíšilová Š.¹

Detekce chromozomálních aberací pomocí array-cgh u chronické lymfocytární leukémie

¹Centrum molekulární biologie a genové terapie,

Interní hematologická klinika, FN Brno a LF MU, Brno

²Oddělení lékařské genetiky FN Brno a LF MU, Brno

e-mail: karla.malinova@fnbrno.cz

Nejčastějším typem leukémie dospělého věku je B-buněčná chronická lymfocytární leukémie (B-CLL). Jedná se o lymfoproliferativní onemocnění s nízkou malignitou, provázené klonální expanzí zralých B-lymfocytů. Až 80 % pacientů nese

chromozomální aberace. Standardně se provádí cytogenetické vyšetření interfázni FISH zaměřené na sledování čtyř vybraných chromozomálních aberací souvisejících s prognózou onemocnění. Na našem pracovišti byla zavedena komparativní genomová hybridizace na čipu (aCGH) využívající DNA oligonukleotidové sondy. Zatímco metoda FISH sleduje vybrané oblasti v závislosti na použitých sondách, umožňuje aCGH celogenomovou analýzu nebalancovaných chromozomálních aberací (delece či amplifikace úseků DNA). Oproti klasické CGH poskytuje vyšší rozlišení a stanovení přesného rozsahu aberace. Na čipech Human Genome CGH Microarray 4 × 44 K (Agilent) bylo vyšetřeno 34 pacientů. U všech byly potvrzeny aberace dříve nalezené vyšetřením FISH. V 15 % případů jsme zachytili krátkou delecii v oblasti 22q11, kódující miR-650 a další geny. Dále jsme ve vzorcích od pacienta, pocházejících ze dvou různých fází onemocnění, zaznamenali rozsáhlé změny genomu, které provázely transformaci B-CLL v akutní lymfoproliferaci. Významnou abnormalitou, která u sledovaného pacienta vznikla, byla amplifikace onkogenu MYCN.

Znalost genomových aberací má velký význam pro určení prognózy pacienta a výběr odpovídající léčby. Metoda aCGH v tomto ohledu umožňuje získat komplexní údaje o genomu pacienta s možností přesné charakterizace zjištěných aberací. Má tak do budoucna v oblasti diagnostiky velký potenciál.

Podporováno IGA MZČR NR-9293-3/2007 a MŠMT LC06027.

Ježíšková I, Křístková Z, Rázga F, Mayer J, Dvořáková D.

Význam molekulárního monitorování reziduální nemoci u pacientů s akutní myeloidní leukémií

*Centrum molekulární biologie a genové terapie,
Interní hematologická klinika, FN Brno a LF MU
e-mail: ivana.jeziskova@fnbrno.cz*

Úvod. Přítomnost reziduálních leukemických buněk v organismu pacienta, který dosáhl klinické, hematologické a většinou i cytogenetické remise, nazýváme minimální reziduální nemocí (MRN) na molekulární úrovni. Zbytkové maligní buňky se v organismu pacienta mohou stát zdrojem relapsu onemocnění. Nezbytným předpokladem pro detekci MRN jsou vysoce specifické a dostatečně senzitivní laboratorní techniky (minimální senzitivita 0,01 %) a také přítomnost vhodného molekulárního markeru. Akutní myeloidní leukémie (AML) je vysoce heterogenní skupina onemocnění, u kterého jsou pro detekci MRN využívány fúzní transkripty AML1/ETO (12 %), CBFb/MYH11 (12 %), přestavby MLL genu (7–10 %) a PML/RARa (7 %). Nicméně více jak 50 % AML pacientů vykazuje normální karyotyp (NK-AML).

Cíl. Rozšíření spektra prognostických markerů u AML pro sledování MRN a pro možnost včasného zachytu molekulárního relapsu onemocnění.

Metoda. Hladina transkriptů fúzních genů je měřena metodou absolutní kvantifikace real-time RT-PCR. Panel nezávislých prognostických markerů u NK-AML jsme rozšířili o detekci mutací v genu CEBPA (metodou High Resolution Melt Analysis, HRMA), mutací v genu NPM1 (metodou alelické diskriminace a metodou real-time PCR), detekci tandemové duplikace (FLT3-ITD) a bodové mutace (FLT3-D835) metodou PCR a restrikční analýzou.

Výsledky. Používané TaqMan systémy pro fúzní transkripty jsou vysoce specifické bez amplifikace jiných typů přestaveb. Citlivost metody byla testována 10násobným ředěním klonovaného plazmidu. Maximální dosažená reprodukovatelná citlivost byla 10 kopií. Standardně používanou metodou detekce mutací CEBPA přímým sekvenováním jsme rozšířili o zavedení metody HRMA. Monitorování aberací FLT3 genu je prováděno kvalitativně. Nejčastější mutace

v genu NPM1 (A a B) kvantifikujeme TaqMan systémem s alelově specifickými MGB sondami. Senzitivita metody testovaná ředěním gDNA byla nejméně 4 log. Maximální reprodukovatelná senzitivita na úrovni plazmidového standardu je 10 kopií.

Závěry. Podařilo se nám rozšířit panel prognostických markerů u AML pacientů o mutace v genu CEBPA (tvoří cca 15 % NK-AML), mutace v genu NPM1 (téměř 60 % NK-AML) a aberace FLT3 genu (30 %). Zavedené metody pro sledování MRN na základě uvedených markerů jsou dostatečně citlivé a reprodukovatelné pro využití v rutinní laboratorní diagnostice.

Tato práce byla podporována grantem MŠMT ČR č. MSM002162243-0.

Šmardová J^{1,2}, Svitáková M¹, Ravčuková B¹,
Vaňková J^{1,2}, Falková I.¹

Funkční analýza separovaných alel v kvasinkách jako nástroj detekce a podrobné analýzy mutací nádorového supresoru p53

¹Ústav patologie FN, Brno

²Ústav experimentální biologie PřF MU, Brno

e-mail: janasmarda@seznam.cz

Nádorový supresor p53 je sekvenčně specifický transkripční faktor, který se váže na DNA a řídí expresi mnoha svých cílových genů jako odpověď na buněčný stres. Somatické mutace genu p53 patří k nejčastěji detekovaným mutacím u lidských nádorů. Záradečné mutace genu p53 jsou nejčastější příčinou Li-Fraumeniho syndromu. Pro detekci mutací p53 lze použít několik různých metod, mezi nimi také funkční analýza separovaných alel v kvasinkách (functional analysis of separated alleles in yeast – FASAY). FASAY využívá reparačního mechanismu kvasinek, založeném na principu homologní rekombinace a skutečnosti, že lidský protein p53 funguje v kvasinkách jako transkripční faktor. Transkripčně aktivační schopnost p53 odvozeného metodou RT-PCR z vyšetřované tkáně je v kvasinkových buňkách testována s využitím reportérského genu ADE2. Míra transaktivační schopnosti p53 je hodnocena podle zbarvení kvasinkových kolonií, které rostou na plotnách s nízkou hladinou adeninu. K výhodám FASAY patří:

1. že analyzuje obě alely genu p53 odděleně;
2. vysoká citlivost zachytí asi 10 % kvasinek s mutací p53;
3. možnost rozlišit plně inaktivující mutace p53 od částečně inaktivujících;
4. analyzuje podstatnou část genu p53 (kodóny 67-346) a
5. umožňuje přípravu templátů pro sekvenování DNA.

Mezi nevýhody patří to, že nezachytí určité typy mutací (např. mutace vedoucí k alternativnímu sestřihu, mutace vedoucí k degradaci mRNA, mutace v promotoru), neanalyzuje celý gen p53 a výchozí analyzovanou molekulou je RNA, která se rychle degraduje. V našem sdělení budeme demonstrovat příklady praktického využití některých možností metody FASAY na zajímavých příkladech z naší praxe.

Práce je podporována granty IGA MZ ČR č. NR/9305-3 a GAČR 204/08/H054.

Trbušek M, Maříčková J, Šmardová J, Ročňová L,
Zežulková D, Mayer J.
**Abnormality v genech TP53 a ATM determinují
odpověď CLL buněk na moderní léčbu**

Fakultní nemocnice Brno
e-mail: mtrbusek@fnbrno.cz

Úvod. Tumor-supresorové geny TP53 a ATM spolu úzce spolupracují při buněčné odpovědi na poškození DNA, které nastává mj. i v důsledku aplikace protinádorové chemoterapie. I když jsou aberace těchto genů v buňkách chronické lymfocytární leukémie (CLL) do značné míry navzájem se vylučující (je poškozen buď gen TP53, nebo ATM), inaktivace prvního z nich vede k mnohem horší prognóze. V naší práci jsme se zaměřili na následující otázky:

1. Jaké je přežití našich CLL pacientů s abnormalitami TP53 a ATM?
2. Ovlivňuje léčba selekci mutací v TP53?
3. Jak reagují *in vitro* příslušné buňky s aberacemi na stěžejní lék pro CLL – nukleosidový analog fludarabin?

Metoda. Delece lokusů TP53 a ATM byly detekovány pomocí interfázni FISH. Mutace v TP53 byly vyhledávány kvasinkovou funkční analýzou FASAY s následnou sekvenací templátů z kvasinkových kolonií. Mutace v ATM byly vyhledány přímým sekvenováním 62 exonů z genomové DNA. Účinky fludarabinu na CLL buňky byly sledovány pomocí testu buněčné viability WST-1, Western blotu proteinu p53 a real-time PCR analýzou vybraných „downstream“ genů.

Výsledky. Přežití pacientů s aberacemi TP53 ($n = 29$) bylo výrazně kratší ($P < 10(-9)$) ve srovnání se zbytkem studovaného souboru ($n = 167$), zatímco delece ATM neměly na přežití vliv. Opakované vyšetření statusu TP53 bylo provedeno u 110 pacientů, u kterých byl při původním screeningu zjištěn normální funkční stav. Přibližně polovina z těchto pacientů prodělala mezi vyšetřeními léčbu a pouze u této skupiny byly pozorovány nové mutace a delece TP53 ($n = 11$), což indikuje jejich selekci léčbou. V systému *in vitro* vykazovaly buňky s aberacemi TP53 silnou rezistenci na fludarabin, zatímco buňky s delecemi ATM reagovaly podobně jako buňky bez aberací. Chemorezistenci z této skupiny však vykazovaly buňky s mutací druhé alely ATM, což byly vzorky, u nichž nedocházelo k fosforylaci p53 na serinu 15 (skrze ATM), a následně byly indukovány jen slabě p53-regulované geny PUMA, BAX a p21.

Závěry. Pro predikci léčebné odpovědi i pro její následné sledování je nezbytné monitorovat u CLL pacientů status obou alel genů TP53 a ATM.

s vybranými komplexními nemocemi (esenciální hypertenze, chronické srdeční selhání, sclerosis multiplex, psoriáza, kožní T-lymfom, sporadický kolorektální karcinom). Zjistili jsme, že vyšetřená variabilita MMP-2 se u těchto různých nemocí uplatňuje různě jako „gen-modulátor“, s různou silou asociace. Tyto výsledky posunují naše poznání na poli hodnocení potenciálních genetických predispozic, které podle našich výsledků mohou být společné více komplexním nemocem se stejným nebo podobným patofyziologicky významným intermediálním fenotypem.

Minárik M¹, Sekerka P¹, Zástěra J¹, Roewer L²,
Willuweit S², Benešová L.¹

**GenoGraf: mapování genetické skladby
obyvatelstva České republiky na základě
Y-haplotypování**

¹Laboratoř molekulární genetiky a onkologie,
Genomac International, Praha

²Dept. Forensic Genetics, Institute for Legal Medicine and Forensic
Sciences, Charite, Berlin
e-mail: mminarik@email.com

Určování genetického původu na základě vyšetřování Y-STR haplotypů se od svého zavedení v České republice v roce 2006 stalo nedílnou součástí moderní genealogie. Stovky nadšenců sestavujících vlastní rodokmeny na základě pátrání v kronikách a matričních úřadech i řady dalších zájemců podstoupily Y-genotypizační testování v rámci našeho projektu GenoGraf. Výsledkem je stále se rozšiřující populační databáze Y-DNA haplotypů, která více či méně podrobně mapuje současné etnické složení obyvatelstva České republiky. Prezentována budou aktualizovaná data o rozložení a frekvenci Y-haploskupin v jednotlivých krajích České republiky. Součástí sdělení budou i první výsledky statistických analýzy genetické homogenity české populace. Zpracování jsou založená na výpočtech genetických vzdáleností, a to jak vnitřních (mezi jednotlivými kraji České republiky) tak i vnějších vzhledem k populacím v okolních zemích.

Vraná M¹, Dobrovolná M¹, Jirásková K¹, Kovářová P²,
Malušková A², Matějková É.¹

Asociace HLA s chorobami

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha
²Krevní centrum, FN Ostrava
e-mail: milena.vrana@uhkt.cz

Vazba HLA s některými chorobami je dlouhodobě známá a využívaná i k diferenciální diagnostice těchto chorob. Nejvíce známá asociace s HLA je uváděna u narkolepsie (DQB1*0602: RR cca 100), morbus Bechtěrev (B27: RR cca 90) a celiakie (DQB1*0201/02+DQA1*0501: RR 10–50).

V ÚHKT jsme ve spolupráci s klinickým pracovištěm testovali metodami PCR-SSP a SBT genotyp HLA u pacientů s celiakií a narkolepsií s následujícími výsledky:

Celiakie: V souboru 77 českých dětí s prokázanou celiakií 92,2 % nemocných má ve svém fenotypu alelu DQA1*0501 v cis nebo trans pozici s alelou DQB1*0201/*0202. Rozšířený HLA haplotyp DRB1*0301/DQA1*0501/DQB1*0201, stejně jako haplotyp DRB1*0701/DQA1*0201/DQB1*0202 jsou přítomné u 63,6 %, respektive u 61,0 % nemocných. Jednotlivé HLA alely II. třídy DRB1*0301, *0701, DQA1*0501, *0201 a DQB1*0201, *0202 včetně výše vyjmenovaných haplotypů mají statisticky významně odlišné genotypové frekvence HLA než zdravá česká populace ($P < 0,06$).

Narkolepsie: Celkem bylo v letech 2004–2007 HLA genotypizováno 136 pacientů. Z toho bylo 36 s narkolepsií-katalepsií, 16 s narkolepsií bez katalepie, 33 s idiopatickou hypersomnií a 51 s jinou poruchou. Nalezené populační frek-

SEKCE GENETIKY KOMPLEXNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Vašků A.

**K perspektivám DNA diagnostiky u komplexních
nemocí: variabilita promotoru genu pro
MMP-2**

Ústav patologické fyziologie LF a MU, Brno
e-mail: avasku@med.muni.cz

Matrix metaloproteináza-2 je jeden z důležitých enzymů uplatňujících se při tkáňové remodelaci, která se významně účastní v etiopatogenezi mnoha komplexních nemocí. Variabilita v promotoru tohoto genu, která může sama o sobě modulovat expresi tohoto genu, se tedy může uplatňovat právě u těchto stavů.

Proto předkládáme průřez několika asociacními studii polymorfního trojgenotypu v promotoru genu pro MMP-2

vence HLA alel DRB1*1501-DQB1*0602: narkolepsie s kataplexií 100 %, narkolepsie bez kataplexie 53,3 %, kontrolní soubor 31,7 %.

V DNA laboratoři FN Ostrava bylo v letech 2004–2007 HLA genotypizováno metodou PCR-SSP 46 pacientů. Z toho byla jedna s narkolepsie s kataplexií, sedm narkolepsií bez kataplexie, u ostatních 38 pacientů převažovala diagnóza hypersomnie (G47.1) nad jinými poruchami spánku. Alela DQB1*0602 byla detekována u 16 (35 %) z nich.

Při podezření na morbus Bechtěrev/ankylozující spondylitidu je indikována typizace antigenu HLA-B27, při které se využívá standardní sérologický mikrolymfocytotoxický test (NIH). UHKT Praha vyšetří ročně cca 100 pacientů, přítomnost B27 je potvrzena asi u 1/5 (18,9 %) vzorků. HLA laboratoř FN Ostrava vyšetří HLA-B27 u více než 100 pacientů ročně, počet pozitivních stanovení je cca 10–25 %, přičemž nejčastěji jsou k vyšetření indikováni pacienti s diagnózami: ankylozující spondylitida, dorzalgie, séronegativní a séropozitivní revmatická artritida.

Závěry. U silných asociací nepřítomnost hledané alely/haplotypu slouží jako podpůrné vyšetření k vyloučení hledaného onemocnění. Vzhledem k vysokému výskytu těchto alel i u zdravé populace nelze použít přítomnost predisponující alely jako jediný průkaz choroby. Existuje mnoho dalších onemocnění s prokázanou vazbou na jednotlivé alely HLA systému. V roce 2004 bylo popsáno více než 100 takových asociací, jejich počet stále vzrůstá, nově je testována vazba HLA se zvýšenou případně sníženou vnímavostí k různým infekčním onemocněním a se vztahem k farmakokineticce. Výsledky studií však nejsou vždy jednoznačné a při zavádění takových vyšetření do praxe je třeba zhodnotit relevanci takového testování.

Konvalinka D¹, Čeganová L¹, Dvořáčková J²,
Uvírová M¹, Šimová J.¹

Lidské papillomaviry, cervikální karcinom a možnosti detekce HPV

¹CGB laboratoř a.s., Ostrava

²Ústav patologie, FN Ostrava

e-mail: davidkonvalinka@seznam.cz

Papillomaviry jsou viry nesoucí kruhovou dvouvláknovou DNA. Jsou druhově a tkáňově specifické a striktně epitelotropní. Lidských papillomavirů (HPV) je v současnosti známo více než 100 typů. Dle schopnosti infikovat epitelu se dělí na kožní a slizniční, z hlediska rizikovitosti a onkogenního potenciálu je lze rozdělit na typy s nízkým rizikem (LR – low-risk) a vysokým rizikem (HR – high-risk). Velikost viru je 55 nm, obsahuje kruhovou dvouvláknovou DNA o cca 8000 párech bází, nesoucí informace pro tvorbu proteinů, uplatňujících se v časně fázi (early, E-proteiny) a v pozdní fázi (late, L-proteiny) infekce. Nejzávažnějším projevem infekce je interakce E6 a E7 proteinů HR HPV typů s lidskými proteiny p53, respektive pRb, vedoucí k maligní transformaci infikované buňky.

Cervikální karcinom (CrK) je velmi závažné a zároveň druhé nejčastější nádorové onemocnění žen, jehož prokázaným původcem jsou HR HPV. Cílem naší prezentace je přiblížit vztahy mezi cervikálním karcinomem, infekcí HPV a možnostmi jejich detekce. Lze využít metod nepřímé detekce, kterými se prokazuje pouze výskyt pozměněných tkání či buněk (kolposkopie, sérologie a histologie i nejčastěji používaná gynekologická cytologie). Přímou detekci patogenů umožňují metody elektronmikroskopické, imunohistochemické a molekulárně biologické.

Celosvětově nejrozšířenějším postupem detekce HPV je systém Hybrid Capture 2 (HC2), pracující na principu hybridizace virové DNA s RNA sondou. Jedna z metod, umožňující stanovit jednotlivé typy HPV, využívá metody PCR s následnou reverzní hybridizací (kit INNO-LiPA HPV Genotyping Extra).

Účelné využití těchto technik je podmíněno cíleným výběrem vhodných pacientek pro testování na přítomnost HR HPV. Některé evropské země již zahrnují test pomocí HC2 mezi doplňková vyšetření (k základnímu cytologickému vyšetření) pro ženy nad 35 let. Další indikací jsou hraniční cytologické nálezy, nejednoznačné nálezy u kolposkopie, histologie a sledování po ukončení léčby CrK. Jinou možností, a to neméně významnou, je využití těchto technik pro testování zájemců o vakcinaci proti infekci nejčastějšími typy HPV.

Trubač P, Piskunova N.

Využití sekvenace 16S rRNA při identifikaci bakteriálních infekcí

Laboratoř molekulární biologie a genetiky, Nemocnice České

Budějovice, a.s.

e-mail: trubac@nemcb.cz

V současné době se stále zvětšuje nabídka jak komerčně dodávaných kitů, tak „in house“ metod pro DNA diagnostiku bakterií z klinických materiálů. Ne vždy je však zcela jasné, na jaký konkrétní patogen je třeba se zaměřit. PCR amplifikace bakteriální 16S rRNA a její následná sekvenace umožňuje v některých případech elegantní, přesný a poměrně rychlý způsob detekce bakterií. Tuto metodiku jsme začali používat nejdříve k identifikaci bakteriálních kmenů, kdy standardní mikrobiologická diagnostika nebyla jednoznačná. Postupem času jsme získané zkušenosti uplatnili i při vyšetřování klinických materiálů (krev, mozkomíšni mok, punkce, tkáně). Na vybraných kazuistikách demonstrujeme výhody i rizika spojená s touto metodou. Zejména u obtížně či dlouho se kultivujících bakterií se tato metoda ukázala být velice užitečným pomocníkem. Při interpretaci výsledků je však zapotřebí postupovat velice obezřetně, hlavně vzhledem k možnostem odběrových kontaminací nebo současnému výskytu různých druhů bakterií.

Bartošová L¹, Kolorz M¹, Hošek J², Dvořáčková D¹,
Bartoš M.²

Genové polymorfismy jako predispoziční faktor IBD – jejich vztah ke klinické manifestaci a farmakoterapie

¹Ústav humánní farmakologie a toxikologie FaF VFU, Brno

²Ústav přírodních léčiv FaF VFU, Brno

e-mail: bartosoval@vfu.cz

Nespecifické střevní záněty (IBD) jsou chronická zánětlivá onemocnění trávicího traktu. Tento pojem zahrnuje dvě samostatné klinické jednotky – Crohnovu chorobu (CD) a ulcerativní kolitidu (UC), které se vzájemně liší anatomicou lokalizací, intenzitou a rozsahem postižení střevní sliznice. Etiologie obou onemocnění je doposud neznámá. Řada studií potvrzuje multifaktoriální etiologii těchto onemocnění – na jejich vzniku se podílejí environmentální faktory společně s genetickou predispozicí (Ogura et al., 2001). V této souvislosti se hovoří se o tzv. „kandidátních genech“, tj. genech, jejichž translační produkty nějakým způsobem ovlivňují průběh zánětlivé reakce. Mezi kandidátní geny patří například geny NOD2/CARD15, ICAM-1 nebo CCR5.

V naší studii jsme u pacientů s CD, UC a u zdravých dobrovolníků stanovili frekvenci výskytu nestandardních alel polymorfismu Lys469Glu v genu ICAM-1, dvou SNP-polymorfismů (Arg702Trp, Gly908Arg) v genu NOD2/CARD15 a jedné posunové mutace (Leu1007fsinsC) v tomtéž genu. V genu CCR5 jsme detekovali deleční mutaci velikosti 32 bp.

U pacientů s CD a UC byly výsledky genotypizace rov-

něž podrobeny statistické analýze z hlediska klinického projevu onemocnění. Sledovali jsme vliv na věk prvního vypuknutí onemocnění, na anatomickou lokalizaci a aktivitu zánětu. Vodičkem nám byla Vídeňská klasifikace onemocnění. Klinické údaje byly získány z dotazníku a lékařské dokumentace.

V současné době neexistuje kauzální farmakoterapeutické řešení, které by bylo schopno definitivně utlumit zánět, vést ke zhojení tkáně a zamezit exacerbaci onemocnění. Léčivý první volby jsou protizánětlivě působící aminosalicyláty. Podle intenzity onemocnění jsou doplňovány glukokortikoidy, imunosupresivy. Z důvodu dlouhodobého podávání těchto léčiv se klade důraz na bezpečnost a maximální efektivitu farmakoterapie. Jsou proto sledovány také polymorfismy v tzv. „terapeutických genech“. Přítomnost nestandardních alel v těchto genech může vést k dysfunkci proteinu, který se podílí na metabolismu nebo účinnosti léčiva. V případě snížení aktivity enzymu a následnému zpomalení eliminace léčiv může dojít i při standardním dávkování k výskytu výrazných nežádoucích účinků léčiva. V naší práci jsme sledovali dva nukleotidové substituční polymorfismy v genu MTHFR – C677T a A1298C a tři polymorfismy v genu TPMT – G238C, G460A, A719G ve vztahu k výskytu leukopenie u pacientů užívajících azathioprin a metotrexát.

K určení všech deseti polymorfismů jsme využili metodu PCR, PCR-REA, real-time PCR nebo multiplex PCR. Metodiky pro detekci jednotlivých polymorfismů byly převzaty z literárních zdrojů a optimalizovány. DNA byla izolována z periferní krve pomocí komerčních setů.

SEKCE FARMAKOGENETIKY

Bienertová-Vašků J.

Farmakogenetické aspekty genů kódujících adipokiny u kardiovaskulárních onemocnění

*Ústav patologické fyziologie LF MU,
Oddělení lékařské genetiky, FN Brno
e-mail: jbienert@med.muni.cz*

Současným trendem ve farmakogenetice kardiovaskulárních onemocnění je vývoj tzv. „personalizované“ terapie, tedy léčby ušité pacientům na míru na základě kvalitních znalostí o jejich interindividuální a mnohdy i intraindividuální variabilitě – jak na úrovni genetické, tak na úrovni expresní. To samozřejmě předpokládá hloubkovou znalost principů a mechanismů, které jsou patofyziologickým podkladem rozvoje daného kardiovaskulárního onemocnění. Z tohoto hlediska se jeví jako velmi důležitá role tukové tkáně jakožto metabolicky nesmírně aktivního orgánu, který je místem produkce a působení celé řady látek, tzv. adipokínů.

Obezita – jeden ze zásadních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění – představuje ve své nejčastější formě typické multifaktoriální onemocnění s účastí jak environmentálních, tak genetických faktorů. Dráhy regulace tělesné hmotnosti, které se účastní rozvoje některých vzácných, monogenních forem obezity, pak mohou představovat cíl budoucí farmakologické intervence i u pacientů s častou, polygenní formou, pokud se prokáže jejich účast na obecných patofyziologických mechanismech, které jsou podkladem tohoto onemocnění. Příkladem takových metabolických drah může být například kaskáda melanokortinu a přidružených metabolitů nebo dráha signalizace a metabolických efektů leptinu.

Obecně pak lze farmakogenetické aspekty výzkumu genů kódujících adipokiny rozdělit do několika bodů:

1. geny a přidružené fenotypické projevy příslušných genů kódujících adipokiny, které ovlivňují farmakokinetiku léčiv,
2. geny a přidružené fenotypické projevy příslušných genů kódujících adipokiny, které ovlivňují farmakodynamiku léčiv,
3. fyziologické variace dříve identifikovaných genů a proteinů (tj. adipokínů),
4. souvislost mezi geny a jejich fenotypy ve vztahu k vnějšímu prostředí,
5. prokázané asociace mezi rizikem konkrétních kardiovaskulárních onemocnění a konkrétními variantami genu a/nebo souvisejícího fenotypu.

Cílem příspěvku je poskytnout přehled o nových poznatcích týkajících se farmakogenetického potenciálu genů kódujících adipokiny v terapii kardiovaskulárních onemocnění.

Vrzalová Z¹, Sťahlová-Hrabincová E¹, Jeřábková B¹,
Fajkusová L¹, Votava F.²
**Změna v promotorové oblasti s mutací p.P30L
ovlivňuje fenotyp nemoci u deficitu
21-hydroxylázy**

¹Centrum molekulární biologie a genové terapie, FN Brno

²Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FNKV, Praha
e-mail: zuzana.vychodilova@centrum.cz

Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH) zahrnuje autosomálně recesivní enzymové defekty steroidogeneze v kůře nadledvin. Tyto defekty vedou především k nedostatečné syntéze kortizolu a aldosteronu, zvýšení sekrece adrenokortikotropního hormonu a hromadění produktů steroidogeneze před enzymovým blokem. Asi 95 % všech CAH tvoří defekt 21-hydroxylázy, kódované CYP21 genem. V těsné blízkosti CYP21 genu leží i jeho pseudogen, označený jako CYP21P. Většina mutací (90 %) vzniká intragenovou rekombinací mezi CYP21 genem a CYP21P pseudogenem (jedná se především o bodové mutace normálně přítomné v pseudogenu a o vznik nefunkčního chimérického CYP21P/CYP21 genu). Dle závažnosti onemocnění rozeznáváme tři klinické formy CAH, a to mírnou neklasickou formu s pozdním nástupem (tzv. NC-LO), prostou virilizující formu (tzv. SV) a klasickou formu se solnou poruchou (tzv. SW).

V této práci je prezentován případ pacienta, u kterého stanovený genotyp neodpovídal fenotypovému projevu nemoci (NC-LO x SV). Proband k nám byl poslán na molekulárně-genetické vyšetření kvůli manifestaci puberty praecox v 6 letech (klinická diagnóza odpovídající SV formě). Po provedení základní DNA analýzy 11 mutací byla detekována paternální alela přenášejíci chimérický CYP21P/CYP21 gen v heterozygotní formě. Zavedením metody MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) a následnou sekvenční analýzou CYP21 genu bylo zjištěno, že maternální alela obsahuje dlouhou genovou konverzi zahrnující jednotlivé nukleotidové záměny pocházející z pseudogenu CYP21P. Jedná se o 5nepřekládanou oblast včetně promotoru a 1. exonu s mutací p.P30L. Bylo popsáno, že mutantní alela s pozměněnou promotorovou oblastí a s p.P30L pětinasobně snižuje transkripční aktivitu CYP21 genu, jehož výsledkem je klinicky těžší projev onemocnění CAH (SV nebo SW). Timto zjištěním byla tedy vysvětlena přítomnost SV formy onemocnění u probanda, neboť mutace p.P30L je vždy spojována pouze s neklasickou LO formou.

U devíti pacientů z celkového počtu 197 probandů jsme charakterizovali mutantní alelické varianty obsahující dlouhou genovou konverzi s mutací p.P30L, přičemž u sedmi z nich byla diagnostikována SV forma nemoci.

Tato práce je podporována grantem IGA NR 9308-3 a MSMT LC06023.

Flodrová E^{1,2}, Pavelka J³, Jaša P⁴, Ravčuková B⁵,
Házová J⁶, Chovancová E⁷, Damborský J⁷,
Gaillyová R¹, Žourková A.²

Genetický polymorfismus CYP2D6 u pacientů léčených Paroxetinem a modelování mutant- ních forem CYP2D6

¹Oddělení lékařské genetiky, FN Brno

²Psychiatrická klinika, LF MU Brno

³Fakulta informatiky MU, Brno

⁴Fakulta informačních technologií VUT, Brno

⁵CKTCH, Brno

⁶Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOU, Brno

⁷Přírodovědecká fakulta MU, Brno

e-mail: eflodrova@fnbrno.cz

Cytochromy p450 tvoří skupinu enzymů, zodpovědných za metabolizaci endogenních substrátů a xenobiotik. Námí studovaná izoforma CYP2D6 (debrisoquine 4-hydroxyláza) se podílí na transformaci běžně užívaných léčiv, jako jsou tri-cyklická antidepresiva, neuroleptika, betablokátory, antiarytmika a jiná. Gen CYP2D6 je lokalizován na chromozomu 22 (22q13.1) společně s pseudogeny CYP2D7 a CYP2D8. Hojný výskyt polymorfismů v tomto genu vede k individuálním rozdílům v enzymatické aktivitě cytochromu p450 2D6, což může zvyšovat riziko výskytu vedlejších účinků léčiva, nebo naopak způsobovat nedostatečnou terapeutickou odpověď na podané léčivo. Podle aktivity enzymu může být populace rozdělena do čtyř skupin: pomalí, efektivní, intermedierní a ultrarychlí metabolizéři. Naše práce je zaměřena na výzkum vlivu polymorfismů v genu CYP2D6 na pacienty psychiatrické kliniky léčené antidepresivy, která jsou metabolizována právě izoformou CYP2D6.

Na stanovení genotypu jsou v současné době na oddělení lékařské genetiky využívány kombinace metod přímého sekvenování celého genu CYP2D6, Real Time PCR, High Resolution Melting analýzy a agarózové elektroforézy. Pomocí Real Time PCR s využitím FRET sond je možné detekovat nejčastější nulové alely 3* 4* 6* 7* 8* vyskytující se v kavkazské populaci. Pro nejčastěji se vyskytující polymorfismy v našem souboru 91 pacientů je vyvinuta HRM analýza. Pomocí dvojic krátkých primerů a interkalačního barviva Sybr green® je možné ve velmi krátkém čase spolehlivě stanovit výskyt polymorfismů 100C>T, 1846G>A, 2850C>T, 2988G>A, 2549delA, 2613 2615delAGA, 4180G>C a 1661G>C v homozygotním i heterozygotním stavu. Velké genové delece a duplikace jsou detekovány pomocí agarózové elektroforézy nebo s využitím UPL sond (Roche).

Vliv nalezených polymorfismů na aktivitu proteinu p450 CYP2D6 byl následně předpovídán metodami AUTO-MUTE, SNAP, PMut, SNPs3D a PolyPhen. Tyto metody na základě sekvence a/nebo struktury proteinu klasifikují mutace na „škodlivé“ a „neutrální“. Spolehlivost predikcí byla dále zvýšena vytvořením konsensu všech metod. Počítačové předpovědi byly kriticky srovnány s genotypem, fenotypem, biochemickými a klinickými daty pacientů a výsledky budou shrnuty v přednášce.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MSM 0021622404.

SEKCE FORENZNÍ GENETIKY

Ferák V.

Pár slov o začiatkoch forenznej genetiky u nás a úvaha o jej perspektívach

DNAtest, s.r.o., Poliklinika, Bratislava

e-mail: ferak@fns.uniba.sk

O možnostiach forenzneho využitia analýzy DNA je dnes informovaný prakticky každý, nemusí to byť odborník. Pred dvadsiatimi rokmi, kedy sme začali v Československu zavádzať metódu DNA typizácie do forenznej praxe, neboli s jej podstatou a s jej možnosťami väčšinou oboznámení ani špecialisti vo forenznych vedách, ani molekulárni genetici, o širšej verejnosti nehovoriac. V tomto príspevku chcem – v nevďačnej úlohe pamätníka – priblížiť začiatky forenznej DNA-identifikácie u nás a zamyslieť sa nad možnosťami, ktoré sa v tejto oblasti otvárajú – vďaka enormnému pokroku vo všetkých sférach molekulárnej genetiky človeka – pre najbližšiu budúcnosť.

Pexa T, Zachová M, Krajsa J, Hirt M.

Identifikace neznámého těla na ÚSL Brno

Ústav soudního lékařství, FN u sv. Anny Brno

e-mail: tomas.pexa@fnusa.cz

Obecné principy a postupy při identifikaci neznámého těla. Příklad využití metod forenzni genetiky v konkrétním případě identifikace těla neznámého muže, nalezeného po požáru rodinného domu.

Kraus I.

Směsné forenzni vzorky a interpretace dat fragmentační analýzy STR

Odbor kriminalistické techniky a expertiz PČR SJmK, Brno

e-mail: ikraus@centrum.cz

Biologické vzorky lidského původu nesou ve forenzni aplikaci analýzy DNA určité specifické vlastnosti. Jednou z nich je relativně častý výskyt směsí biologického materiálu pocházejícího od dvou či více osob. Tyto vzorky často vyžadují ze strany soudního znalce empirické posouzení jejich charakteru a individuální přístup při volbě metody izolace DNA se zvažováním předpokládané informační hodnoty finálních výsledků fragmentační analýzy STR. Neméně důležitá je konzultace s orgánem činným v trestním řízení požadujícím znalecké zkoumání vzorků, zejména při reálném riziku nezodpovězení některých zadaných otázek.

SEKCE PRÁVNÍCH A ETICKÝCH ASPEKTŮ GENETIKY

Minárik M.

Aplikace Zákona o ochraně osobních údajů na provádění genetických testů: zkušenosti a paradoxy

Koordináční centrum pro přípravu podkladů k DNA legislativě
e-mail: info@dnalegislativa.cz
(www.dnalegislativa.cz)

V současném právním řádu České republiky je ústřední normou definující pravidla zpracování genetických osobních údajů Zákon č. 101/2000 Sb. (o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů). Jaké zvláštnosti tento zákon skrývá ve vztahu k běžnému provozu laboratoře lékařské genetiky, či při provádění dalších nelékařských genetických testů? V příspěvku budou představeny hlavní body Zákona 101 a provedena exkurse do světa zajímavostí a paradoxů, které tento zákon vyvolává.

POSTEROVÁ SEKCE

Kopečková M¹, Paclt I², Petrášek J³, Pacltová D⁴, Zagatová V.²

ADHD polymorphism in case control study of 100 subjects 6–10 age

¹ÚBLG FNM, Praha
²Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
³KEM, Praha
⁴Soukromá pediatrie, Praha
e-mail: marta.kopeckova@seznam.cz

ADHD (porucha pozornosti/hyperkinetický syndrom) je multifaktoriální onemocnění podmíněné různými kandidátními geny. Pro pochopení multifaktoriální etiologie ADHD a komorbidních poruch je potřebné odhalit co největší počet genů, které se podílejí na vzniku, vývoji a závažnosti onemocnění a identifikovat funkční polymorfismy asociované s fenotypem. Studium jednotlivých transmittérových systémů, které jsou do patogeneze ADHD zapojeny, může v budoucnosti pomoci při volbě vhodného psychofarmaka vzhledem k tomu, že v léčbě hyperkinetické poruchy se uplatňují látky s různým mechanismem účinku.

Ke studiu byly vybrány geny systému dopaminergního (DRD2, DRD3 a DAT1), noradrenergního (DBH) a sérotoninergního (5-HTT), u nichž byla provedena molekulárně-genetická analýza 11 polymorfismů se základní strategií založenou na asociačním studiu „případ-kontrola“. Přítomnost rizikových alel byla porovnána v souboru 100 dětí s ADHD a v kontrolní skupině 100 jedinců, u nichž byly příznaky ADHD vyloučeny testem Connersové.

Výsledky našeho výzkumu svědčí pro asociaci genů DRD2, 5-HTT, DAT1 a DBH s ADHD. Konkrétně po korekci výsledků na mnohočetné testování, korekci na pohlaví a po provedení power-analýzy platí: Riziko ADHD je významně zvýšeno u nosičů rizikové alely TaqI A1 v genu DRD2, I alely v 5-HTT a alely 10 v DAT1. Pro homozygoty je riziko v přítomnosti těchto alel výrazně vyšší a dále riziko ADHD je významně zvýšeno u nosičů polymorfnní alely DBH +444A, kteří jsou současně nosiči polymorfnní alely DBH +1603T.

Výzkum je podporován grantem NR/95 34/3 MZ CR, 2007–2009.

Eliášová I, Čamajová J, Hančárová M, Macek M. st., Macek M. ml.

Whole genome amplification and its using in medical or forensic practice

ÚBLG FNM, Praha
e-mail: irena.eliasova@fnmotol.cz

Abstrakt WGA (Whole Genome Amplification) is a method used to amplify the whole genomic DNA directly from biological samples. Genomic DNA sources may include blood cards, whole blood, buccal swabs and blastomers of embryos. The purified WGA product can be analyzed in a similar manner on any genomic or chromosomal DNA sample. This method is applicable to different techniques, e.g. SNP analysis and sequencing.

The MDA (Multiple Displacement Amplification) technology, which is based on WGA method, involves isothermal genome amplification employing a unique DNA polymerase capable of replicating up to 100 kb without dissociating from the genomic DNA template. The DNA polymerase has a 3'→5' exonuclease proofreading activity to maintain high fidelity during replication and is used in the presence of exonuclease-resistant primers to achieve high yields of DNA product.

WGA may be applied in a diagnostic laboratory (e.g. clinical research to diagnose cystic fibrosis in Preimplantation Genetic Diagnosis) or in a non-clinical/forensic laboratory for person identification.

Kušnierová P, Vlčková A, Stejskal D, Ochmanová R.
Frekvence mutací v genech účastnících se metabolismu triglyceridů v kontextu s léčbou hypertriglyceridémie

OLM, Středomoravská nemocniční a.s. – odštěpný závod
Nemocnice Šternberk
e-mail: kusnierova.pavlina@seznam.cz

Úvod. Dyslipoproteinémie (DLP) jsou poruchy látkové přeměny a transportu lipoproteinů v krvi, projevující se abnormálními hladinami plazmatickým lipoproteinů a patří k nejčastějším metabolickým poruchám. Většina DLP je podmíněna dědičnou, geneticky podmíněnou poruchou metabolismu lipoproteinů. Projevem DLP jsou klinické manifestace aterosklerózy v různých lokalitách – především ICHS, cerebrovaskulární příhody a ICHDK. K léčbě DLP jsou užívány statiny, fibráty, pryskyřice, popř. jejich kombinace. V posledních letech však byly publikovány informace o neúspěšnosti terapie v případech výskytu mutací v genech odpovědných za metabolismus triglyceridů (LPL, Apo AV, Apo CII/CIII), současně je znám vztah mezi polymorfismem ApoE a dysbetalipoproteinémií.

Cíl. Ověření výskytu mutací v genu pro LPL, Apo AV, Apo B 100, Apo C III, Apo E u skupiny pacientů s hypertriglyceridémií nereagující adekvátně na hypolipidemickou terapii.

Metoda. Bylo vyšetřeno 49 jedinců. Ve vzorcích žilní krve byly stanoveny cholesterol, triacylglyceroly (TG), LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, Apo A1, Apo B (ADVIA 1650). Byla stanovena přítomnost mutací v genech pro LPL (Hind III, Pvu II, N291S), Apo AV (T1131C), Apo B 100, Apo C III (Sst I), Apo E. Po izolaci DNA z leukocytů periferní krve (MagNA Pure LC) a její amplifikaci PCR byla přítomnost mutací stanovena restrikční analýzou pomocí restrikčních endonukleáz. Po rozdělení získaných fragmentů elektroforézou byla přítomnost mutací vyhodnocena v UV světle. Polymorfismus genu pro Apo E byl stanoven metodou real-time PCR (LightCycler 480) pomocí fluorescenčně značených hybridizačních sond syntetizovaných firmou TIB MOLBIOL.

Výsledky. Byla nalezena pozitivní korelace mezi LDL a cholesterolem ($c = 0,721$, $p = 1,01 \cdot 10^{-6}$) a mezi TG a HDL

($c = -0,692$, $p = 2,67 \cdot 10^{-6}$). Současně nebyla nalezena souvislost mezi součtem všech mutací sledovaných genů a hladinami triglyceridů, LDL či HDL. Všichni jedinci byli přítomni léčení buď monoterapií statiny nebo kombinovanou léčbou statin + fibrát; ani v jednom případě však hodnoty triglyceridů neklesly k normálním hodnotám. Uvedené mutace se vyskytovaly ve sledované skupině v následujících frekvencích: ApoAV (T1131C) v 19 % heterozygoti, 8 % homozygoti, ApoE $\epsilon 2/\epsilon 2$ ve 21 %, $\epsilon 2/\epsilon 3$ v 9 %, $\epsilon 3/\epsilon 3$ ve 47 %, $\epsilon 3/\epsilon 4$ ve 21 % a $\epsilon 4/\epsilon 4$ ve 2 %. LPL (Hind III) heterozygoti v 34 %, homozygoti v 49 %. LPL (PvuII) heterozygoti v 51 % a homozygoti v 34 %, mutace ApoC III heterozygoti v 23 % a homozygoti ve 4 %. Ve srovnání s běžnou populací byla prevalence těchto poruch významně zvýšená. Nejvyšší hodnoty triglyceridů se vyskytovaly u pacientů s mutací LPL (Hind III) a (Pvu II). Ani jeden pacient neměl mutaci ApoB 100.

Závěry. Pacienti s hypertriacylglycerolémií rezistentní k terapii mívají nejčastěji mutace genu pro LPL a prevalence mutací genů odpovědných za metabolismus triglyceridů je obecně u těchto osob zvýšena. Je však zajímavé, že prostý součet mutací uvedených genů, odpovědných za metabolismus triglyceridů, nesoúvisí přímo s hodnotami triglyceridů, i když každá uvedená mutace má v jejich metabolismu zásadní význam.

Kuhn M¹, Gabriel H¹, Kukučková M², Hikkel I²,
Genčík M.²

Analysis of the SCN1A gene for idiopathic epilepsy

¹Zentrum für Medizinische Genetik, Osnabrück, Germany

²Medgene, Bratislava

e-mail: i.hikkel@medgene.eu

Background. Idiopathic epilepsies represent ~40% of the epilepsy spectrum. So far, about ~12 genes for 'single gene' epilepsies have been identified, mostly encoding ion channels joining the epilepsy phenotype to the channelopathies. Ion channels are critical for neuronal excitability and, therefore for the delicate balances that maintain electric stability in the CNS.

Objective: Here, we present the diagnostic of the SCN1A gene in 51 children suffering from GEFS+ type 2 ($n = 26$) and SMEI ($n = 25$). Both phenotypes belong to the spectrum of GEFS+. GEFS+ type 2 is a relatively mild form of the GEFS+ spectrum and therapeutic strategies work well. SMEI (Dravet syndrome) is the most severe phenotype with a poor outcome. In 33–100% (different studies) mutations in the SCN1A gene in SMEI are *de novo*.

Methods. We performed this test by the DGGE method in addition to direct sequencing of selected exons of the SCN1A gene including the splicing sites. Additionally, we have screened for deletions or duplications of single exons by MLPA technique.

Results. The different spectrum of mutations was detected in 7 of 25 SMEI cases (all *de novo*) and 9 of 26 GEFS+ 2 patients. The identified mutations included small deletions/insertions, truncating and missense mutations, mostly located in the pore and voltage sensitive region of the SCN1A protein. In one patient a novel homozygous sequence variation was found. Both parents were heterozygous carriers of this variation. It is unlikely that this variant is a causative mutation. Although unknown for SCN1A mutations a recessive trait can not be excluded. Finally we found one patient with a deletion of the whole SCN1A gene.

Conclusions. The molecular genetic diagnostic of epilepsies particularly in children is challenging, but will facilitate the early diagnosis, prognosis and also therapeutic strategy.

Jurček T¹, Ježíšková I¹, Dvořáková D¹, Žáčková D²,
Tomašíková L³, Mayer J² Rázga F¹, Oltová A.³
Chronická myeloidní leukémie (cml) bcr-abl negativní detekce atypického transkriptu fúzního genu bcr-abl u pacienta s cml

¹Centrum molekulární biologie a genové terapie IHOK, FN Brno a LF MU, Brno

²Interní hematologická klinika FN Brno a LF MU, Brno

³Oddělení lékařské genetiky, FN Brno

e-mail: tjurcek@fnbrno.cz

Úvod. Chronická myeloidní leukémie (CML) je na molekulárně-genetické úrovni diagnostikována přítomností fúzního genu BCR-ABL. Ten se ve většině případů vyskytuje ve formě transkriptu b3a2 a b2a2, nebo také e1a2. V některých případech může dojít atypickým zlomům, a tak vzniku vzácných přestaveb popsaných v literatuře, jako je např. e19a2, b3a3, b2a3, e6a2, e8a2 a další. Jsou také popsány případy, kdy došlo ke zlomu uvnitř daného exonu genu BCR, popřípadě i k vložení části intronu z genu ABL. Tyto neobvyklé zlomy mohou mít za následek nedostatečnost molekulárně diagnostické metody a pacient na molekulární úrovni může být diagnostikován jako negativní.

Cíl. Určení typu transkriptu fúzního genu BCR-ABL a potvrzení diagnózy CML u pacienta klinicky a cytogeneticky diagnostikovaného v chronické fázi CML, avšak dle standardní molekulárně diagnostické metody BCR-ABL negativního.

Metoda. Pro detekci přestaveb BCR-ABL byla použita rutinní metoda multiplex PCR. Jako vyšetřovaný materiál byla použita periferní krev (PK) i kostní dřev (KD). Vzhledem k opakovanému nehodnotitelnému výsledku v KD a negativnímu výsledku v PK byly provedeny další PCR analýzy pomocí odlišných setů primerů. U amplikonu získaného z dvoukolové nested PCR o neobvyklé délce byla provedena přímá sekvenční analýza (ABI Prism 310 Genetic Analyzer, Applied Biosystems). Pro nalezení zlomového místa byly získané sekvence porovnány se sekvencí ABL genu (NM_007313; GenBank) a BCR genu (NM_004327; GenBank). Dále byl úsek neznámé sekvence podroben analýze pomocí softwaru BLAST.

Výsledky. Standardní multiplex PCR opakovaně neurčila přítomnost fúzního genu BCR-ABL v obou vyšetřovaných materiálech – PK byla negativní, v KD nedošlo ani k amplifikaci kontrolního genu BCR. PCR amplifikace jiného zvoleného kontrolního genu (ABL) v KD nedokázala přítomnost inhibitorů DNA polymerázy. V prvním kole nested RT-PCR byl detekován produkt o neočekávané délce u obou vyšetřovaných materiálů, ve druhém kole nedošlo k žádné amplifikaci vyjma pozitivních kontrol. Sekvenční analýza a následné porovnání získané sekvence se sekvencemi z databáze GenBank a analýza neznámé sekvence pomocí BLASTu ukázaly přítomnost atypického transkriptu. Jedná se o transkript b2a2 s částečnou delecí exonu b2 genu BCR a dále s inzercí 17 bp z intronu 1b ABL genu, která je mezi geny BCR a ABL.

Závěry. Po řadě analýz jsme u pacienta určili typ přestavby fúzního genu BCR-ABL, a tím jsme potvrdili diagnózu CML na molekulární úrovni. Podařilo se nám odhalit atypický a zajímavý typ transkriptu BCR-ABL. Tato kazuistika také ukazuje, jak může jedna z nejcitlivějších diagnostických metod selhat v rutinní praxi, a dále ukazuje na význam kvalitativní PCR detekce dominantního BCR-ABL transkriptu.

Práce byla podporována grantem MŠMT ČR, č. MSM0021622430.

Belšánová B, Benešová L, Krajčová A, Sekerka P,
Minárik M.

Kapilárně-elektroforetická analýza heteroduplexů v teplotním gradientu: metoda pro rutinní praxi

Laboratoř molekulární genetiky a onkologie,
Genomac International, Praha
e-mail: info@genomac.cz

Vyšetřování molekulárních DNA markerů, založené na detekci somatických mutací či genotypování genových polymorfismů, se kromě lékařské genetiky stává běžnou součástí dalších medicínských oborů – jako například molekulární patologie nebo klinická onkologie. Jedním z hlavních požadavků pro snadné přejímání experimentálních molekulárně-genetických protokolů do klinické rutinní praxe je jejich principiální jednoduchost, instrumentální nenáročnost a celková cenová dostupnost používaných komponent. Uvedená kritéria splňuje řada metodik, které využívají podmínek částečné denaturace heteroduplexů pro rozlišení mutovaných a wild-type alel. Jednou z takových je elektroforetická separace heteroduplexů v teplotním gradientu prováděná na standardním DNA sekvenátoru. Hlavní výhodou je přímá PCR analýza bez nutných následných enzymatických reakcí. V prezentované práci jsme se zabývali vývojem protokolů pro detekci zárodečných mutací u častých hereditárních onemocnění a také somatických genových mutací vyšetřovaných v solidních nádorech. Vhodnost této metodiky pro rutinní klinickou praxi demonstrujeme na statistických souborech vyšetřených vzorků.

Projekt je podporován Ministerstvem průmyslu a obchodu ČR v rámci projektu výzkumu a vývoje FI-IM3/215.

Fischerová M, Petrovič R, Hlavatá A, Adámař J,
Kolejářová K, Chandoga J.

Syndróm mevalónovej acidúrie a hyperimmunoglobulinémie D

Centrum lekárskej genetiky FNsP, Bratislava
e-mail: jancovam@centrum.sk

Mevalónová acidúria (MA) a hyperimmunoglobulinémia D (HIDS) sú autozomálne recesívne ochorenia, ktoré vznikajú pri mutáciách génu mevalonát kinázy (MVK), kľúčovým enzýmom metabolizmu cholesterolu a ostatných nesteroidných izoprenoidov, ktorý je prítomný v cytosóle a peroxizómoch všetkých cicavčích bunkách. Gén pre MVK je lokalizovaný na 12. chromozóme (12q24), pozostáva z 11-tich exónov a kóduje proteín s dĺžkou 396 aminokyselín.

Mutácie MVK génu sa prejavujú často výrazne odlišným a rôzne závažným klinickým priebehom ochorenia. Najzávažnejšie formy syndrómu mevalónovej acidúrie vznikajú pri mutáciách, ktoré vedú prakticky k úplnému vymiznutiu aktivity mevalonát kinázy, kým miernejšie formy označované ako syndróm hyperimmunoglobulinémie D sú vo väčšine prípadov podmienené mutáciami spojenými so stále pretrvávajúcou, reziduálnou aktivitou enzýmu.

MA/HIDS sa manifestujú okrem periodických atak hypertermie aj dysmorfnými črtami, kataraktou, hepatosplenomegáliou, lymfadenopatiou, anémiou, kožnými vyrážkami, malabsorpciou a výrazným zaostávaním vývoja. Pričom postihnuté deti často exitujú už v dojčenskom veku.

Postnatálna diagnostika je založená na dôkaze zvýšenej močovej exkrécie mevalonolaktónu pomocou plynovej chromatografie spriahnutej s hmotnostnou spektrometriou (GC/MS), zatiaľ čo pri HIDS je jeho exkrécia normálna alebo len mierne zvýšená počas atak horúčok. Molekulárno-genetická diagnostika si vyžaduje sekvenčnú analýzu desiatich exónov génu MVK.

Náš poster prezentuje dieťa s mevalónou acidúriou (GC/MS mevalonolaktón 2187 mmol/mol kretinínu, ref. < 2), ktoré bolo od 2.týždňa života opakovane hospitalizované s anamnézou neprospievania, febrilit s vysokými zápalovými parametrami a exitovalo vo veku 5 rokov. Sekvenčná analýza exónov 2–11 odhalila u probandky mutáciu v 10. exóne (c.1006G>A, G336S) v homozygotnom stave. U oboch rodičov bola táto mutácia diagnostikovaná v heterozygotnom stave.

Adámař J, Petrovič R, Fischerová M, Kolejářová K,
Maceková D, Chandoga J.

Canavanova choroba – biochemický a moleku- lovo-genetický algoritmus v diagnostike ochorenia

Centrum lekárskej genetiky FNsP, Bratislava
e-mail: jozef.a@centrum.sk

Canavanova choroba (van Bogaert-Bertrand syndróm, OMIM 271900) je závažné autozómovo-recesívne ochorenie, postihujúce najmä centrálny nervový systém. Klinické príznaky (makrocefália, psychosomatická retardácia, hypertónia, leukodystrofické zmeny, špongiózna degenerácia CNS a i.) zvyčajne nastupujú už v prvých mesiacoch života a väčšina pacientov zomiera do 3 rokov života. Ochorenie je spôsobené deficienciou aspartoacylázy (EC3.5.1.15), enzýmu, normálne prítomného v gliových bunkách bielej hmoty, ktorého úlohou je hydrolyza N-acetyl-aspartátu na aspartát a acetylát. Gén pre ľudskú aspartoacylázu je lokalizovaný na 17. chromozóme (17p13ter), pozostáva zo 6-tich exónov a kóduje proteín s dĺžkou 313 aminokyselín. Deficiencia aspartoacylázy vedie hlavne k akumulácii N-acetyl-aspartátu v mozgu, sprievodná je tiež masívna exkrécia N-acetyl-aspartátu močom.

Postnatálna diagnostika je prioritne založená na dôkaze zvýšeného vylučovania N-acetyl-aspartátu močom pomocou plynovej chromatografie spriahnutej s hmotovou spektrometriou (GC/MS). Spravidla v moči pozorujeme mnohonásobné zvýšenie odpadu metabolitu pri vyšetrení organických kyselín. Molekulárno-genetická diagnostika je postavená na sekvenčnej analýze šiestich exónov génu ASPA. Nakoľko výskyt mutácie C914A, lokalizovanej v 6. exóne bol zistený až u 40% pacientov s ochorením (u Kaukazoidnej populácii), prednostne sa robí sekvenčná analýza tohto exónu.

Pri prenatálnej diagnostike sa využíva kombinácia biochemických (GC/MS organických kyselín) a molekulovo-genetických metód. Pokiaľ je zistená mutácia u rodičov, selektívne sa amplifikuje a sekvenuje exón s predpokladaným výskytom mutácie. Dôkaz, že bol analyzovaný gén plodu vyžaduje súčasne aj vylúčenie maternálnej bunkovej kontaminácie. Na pracovisku sa realizovala diagnostika štyroch rodín s Canavanovou chorobou.

Cieľom nášho príspevku je prezentovanie algoritmov prenatálnej i postnatálnej diagnostiky Canavanovej choroby.

Ravčuková B¹, Freiberger T¹, Čižnár P.² Detekce sekvenčních změn u pacienta se syndromem Wiskott-Aldrich

¹Genetická laboratoř CKTCH, Brno
²Oddělení imunologie a alergologie DFNsP, Bratislava
e-mail: barrav@cktch.cz

Wiskott-Aldrichův syndrom (WAS) je X-recesivně vázané onemocnění, charakterizované ekzémem, trombocytopenií a imunodeficiencí, projevující se opakovanými infekty, zvýšeným rizikem autoimunitních chorob a malignit, s incidencí výskytu 1 : 106.

Naším probandem byl chlapec s petechiálním exantémem, trombocytopenií, ekzémem, pneumonií, opakovanými otitidami, splenomegalií. Imunologické testy vykazaly normální hodnoty, s výjimkou zvýšeného IgA, IgE a sníženého IgM.

Po stanovení diagnózy byl pacient léčen IVIG, antibiotiky a transplantací kmenových buněk. Molekulárně genetická diagnostika DNA leukocytů periferní krve, odebrané před transplantací, prokázala přítomnost sekvenční změny v 10. exonu genu WASP (c.1071delC), která vede k předčasné terminaci translace u 444. aminokyseliny. Další sekvenční změna byla opakovaně detekována v 5. exonu genu WASP (c.535_536insT), vedoucí ke vzniku STOP kodonu v pozici 168, ale pouze v případech 2 z 20 analyzovaných klonů. Při analýze DNA izolované ze suché kapky krve odebrané při narození, byla nalezena pouze mutace c.1071delC. Vyšetření DNA z jiných tkání probanda ani vyšetření příbuzných nebylo možno provést.

Velmi často je popisována spontánní somatická reverze patogenní mutace vlivem další sekvenční změny, nejen u genu WASP. V posledních letech byla zachycena u WAS řada genotypů s obnovenou expresí WAS proteinu vlivem výskytu druhé mutace. Otázkou zůstává, zda tento protein je naprosto funkční (Boztug K, Clin Genet 2008). Multicentrická studie by v budoucnu pomohla definovat klinické spektrum reverzí a jejich funkční a molekulární důsledky.

Studie byla částečně podporována grantem IGA MZD CR 1912-3.

Kolejáčková K, Petrovič R, Šútovský S,
Chandoga J, Turčáni P

Genetika Alzheimerovy choroby

Centrum lékařské genetiky FNŠP, Bratislava
e-mail: katekole@centrum.sk

Alzheimerova choroba (AD), nejčastější příčina demencie, je ireverzibilné, progresivně neurodegenerativní onemocnění, charakteristické poklesem vyšších kognitivních funkcí. Prevalencia Alzheimerovy choroby je okolo 4 % u jedinců ve věku 65–74 roků a narůstá exponenciálně s věkem AD je geneticky heterogénne ochorenie vyskytujúce sa vo familiárnej a sporadickej forme. Menej ako 5 % pacientov má formu so skorým začiatkom a familiárnym výskytom, 15–25 % má formu s neskorým nástupom a familiárnym výskytom a 75 % má sporadickú formu s neskorým začiatkom. Familiárna forma AD (FAD) so skorým nástupom je zriedkavé autozomálne dominantné ochorenie, spôsobené mutáciami v génoch pre amyloidový prekurzorový proteín (APP), presenilín 1 a presenilín 2. Predpokladá sa, že sporadická forma je od veku závislá a je výsledkom pôsobenia genetických a environmentálnych rizikových faktorov. Zistila sa asociácia sporadickej a familiárnej formy s neskorým nástupom s genotypom apolipoproteínu E. AD sa vyznačuje charakteristickou neuropatológiou, ktorá zahŕňa prítomnosť intraneuronálnych neurofibrilárných spleťí a prítomnosť amyloidových a senilných plakov v extracelulárnom priestore. Neurofibrilárne splete predstavujú hyperfosforylovanú formu s mikrotubulami asociovaného proteínu Tau. Amyloidové plaky sú tvorené množstvom proteínov a hlavne amyloidovým β peptidom (A β) o dĺžke 40–42 aminokyselín. A β je proteolytický derivát amyloidového prekurzorového proteínu. Ciele práce sú určiť frekvenciu definovaného rizikového genetického determinantu apoE4 alely v kontrolnom súbore a v súbore pacientov s AD PCR-RFLP metódou. U familiárných foriem uskutočniť genetickú analýzu zameranú na identifikáciu mutácií v génoch pre amyloidový prekurzorový proteín, presenilín 1, presenilín 2 a tau pomocou sekvenčnej analýzy. V súbore pacientov s AD sa alela ϵ 4 vyskytovala vo výrazne vyššej frekvencii (44,2 %) v porovnaní s kontrolným súborem (9,9 %), čo súhlasí s údajmi popísanými v literatúre a potvrdzuje, že alela ϵ 4 je genetický rizi-

kový determinant pri AD. Molekulárno-genetickou analýzou sme identifikovali mutáciu Val717Phe (275341 G>T) v exóne APP génu. V rodine postihnutého plánujeme uskutočniť genetickú analýzu génu aj u rodinných príslušníkov, a určiť tak nosičov patologickej mutácie v presymptomatickom štádiu, zostaviť rodokmeň a sledovať spôsob dedičnosti.

Peňásová V¹, Valášková I¹, Gaillyová R¹, Kepák T² Unilaterální familiární retinoblastom v rodině bez společné alely asociované s patologií v RB1 genu

¹Oddělení lékařské genetiky, FN Brno

²Klinika dětské onkologie, FN Brno

e-mail: vpenasova@fnbrno.cz

Retinoblastom představuje nejčastější primární nádor oka dětského věku s incidencí 1/15 000–1/20 000 živě narozených dětí. Molekulárně genetická podstata vzniku retinoblastomu je spojována s patologií v RB1 genu či s přestavbami v lokusu 13q14. Gen RB1 kóduje retinoblastomový tumor supresorový protein (pRb). Tumor supresorová aktivita pRb vyplývá z jeho schopnosti zastavovat buňky v G1-fázi buněčného cyklu potlačením aktivity transkripčního faktoru E2F. Ztráta aktivity pRb, následná nekontrolovaná proliferace a deregulace buněčného cyklu často vede ke kancerogenezi. Ke vzniku retinoblastomu však zřejmě mohou vést i patologie v jiné složce systému regulace buněčného dělení a růstu, přímo či nepřímo ovlivňující antiproliferační aktivitu pRb. U dvou pacientů – příslušníků jedné rodiny (probanda a jeho bratrance) – byla klinicky stanovena unilaterální familiární forma retinoblastomu. Za použití metod molekulární diagnostiky (sekvenace kódující oblasti genu RB1, sekvenace promotorní oblasti a MLPA) však nebyla ve vzorcích periferní krve obou pacientů detekována žádná mutace RB1 genu. Vzhledem k další graviditě v rodině a snaze o provedení prenatalního vyšetření RB1 genu plodu byla v naší laboratoři zavedena nepřímá DNA diagnostika genu RB1. Bylo využito tří polymorfních extragenových míst (DS13S1307, DS13S272, DS13S164) a jednoho intragenového polymorfismu (RB1.20). U šesti členů rodiny byla provedena analýza haplotypu polymorfních markerů zaměřená na detekci alely RB1 genu asociované s výskytem retinoblastomu v rodině. Haplotypovou analýzou bylo zjištěno, že proband a jeho bratranec jsou nositeli rozdílné kombinace alel, stejně tak i jejich otcové (ve vzájemném vztahu bratří). Nebylo tudíž možné určit alelu v asociaci s patologií RB1 genu v rodině. Možným vysvětlením může být vznik retinoblastomu v důsledku jiného alternativního mechanismu, např. výskyt patologie p14^{ARF} či p16^{INK4A}. Tento fakt potvrzuje i to, že u pacientů nebyla nalezena žádná jiná mutace v RB1 genu. Také výskyt pacientů s bilaterálním retinoblastomem bez detekované mutace v genu RB1 (jak v naší laboratoři, tak i v odborné literatuře) je dalším důvodem pro podpoření této skutečnosti.

Práce je podporována grantem IGF 8/06 FN Brno.

Elišáková V¹, Štekrová J¹, Svobodová S¹, Reiterová J¹, Merta M², Kohoutová M.¹ Využití metody HRM v diagnostice autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin

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

²Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

e-mail: velisakova@post.cz

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je jedním z nejčastějších dědičných onemocnění ledvin. Základním projevem onemocnění je tvorba cyst v led-

vinách, vedlejší – avšak neméně závažné – jsou poruchy jater a kardiovaskulárního systému. Nemoc je ve většině případů způsobena mutací (nebo mutacemi) v genech PKD1 a PKD2. V několika případech však nebyla vazba na tyto geny zjištěna a předpokládá se proto existence třetího, dosud neznámého lokusu. Gen PKD1 zodpovídá za 85–90 % případů a vážnější klinický průběh onemocnění (průměrný věk renálního selhání je 53 let). Mutacemi v genu PKD2 je postiženo asi 15 % pacientů a onemocnění v těchto případech vykazuje mírnější formu projevu (průměrný věk renálního selhání je 69 let). Produkty obou těchto genů (polycystin-1 a polycystin-2) spolu s největší pravděpodobností interagují za tvorby velkých proteinových komplexů asociovaných s cytoplazmatickou membránou. Podílejí se tak zásadním způsobem na regulaci buněčného dělení, diferenciaci a morfogeneze ledvinových tubulů.

Lokalizace mutací v genech PKD1 a PKD2 může pomoci objasnit mechanismus patogeneze polycystické choroby ledvin, a zlepšit tak i prognózy pacientů. Tato práce se zabývá především studiem genu PKD1, jehož mutační analýza bývá velmi často komplikována existencí rozsáhlých, vysoce homologních duplikátů 70 % genu na téže chromozomu. Nepříznivě působí i skutečnost, že tento gen je velmi dlouhý, obsahuje velké množství různých polymorfismů, většina nalezených mutací je unikátních pro jedinou rodinu a dodnes nebylo uvnitř genu nalezeno žádné místo se zvýšeným výskytem mutací. Doposud bylo vyšetřeno 78 pacientů v neduplikované oblasti genu PKD1. U dalších 14 pacientů byla provedena kompletní analýza genu (tedy duplikované i neduplikované oblasti). Detekovány byly nejruznější typy mutací a polymorfismů (substituce, delece, posuny čtecího rámce a další).

Pro mutační analýzu genu PKD1 byly nejprve využity tři různé detekční metody:

1. heteroduplexní analýza (HA),
2. high-resolution melting (HRM),
3. metoda přímé sekvenace.

Porovnáním těchto tří metod bylo zjištěno, že HRM je nejspolehlivější a současně nejrychlejší metodou umožňující detekci mutované alely ve velkých souborech vzorků. V současné době probíhá mutační analýza celého genu PKD1 u dalšího souboru 24 pacientů právě s využitím techniky HRM.

Práce je/byla podporována výzkumnými projekty IGA MZ ČR NR/9427-3 a VZ MŠMT 0021620806.

Musil Z¹, Křepelová A², Puchmajerová A, Zelinka T¹, Fryšák T, Kohoutová M.¹

Molekulární genetická analýza u českých pacientů s feochromocytomem a paragangliomem

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

²Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha

³III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

e-mail: musil.z@seznam.cz

Feochromocytom (PCC, OMIM 171300) je nádor z chromafinních buněk v sympatické tkáni dřeně nadledvin, který může produkovat a secernovat katecholaminy. Toto vzácné endokrinní onemocnění je příčinou hypertenze, je diagnostikováno přibližně u 0,1 % hypertoniků. Asi v 90 % se vyskytu-

je sporadicky, 10 % případů je dědičných, buď jako součást dědičných nádorových syndromů: syndromu mnohotných endokrinních neoplasií 2. typu (multiple endocrine neoplasia type 2, MEN 2, OMIM 1714000) se zárodečnými mutacemi v protoonkogenu RET, syndromu von Hippel-Lindau (VHL, OMIM 193300) se zárodečnými mutacemi v tumorsupresorovém genu VHL, a méně často u neurofibromatózy 1. typu (choroba von Recklinghausenova, NF 1, OMIM 162200) se zárodečnými mutacemi genu NF1, nebo jako nesyndromové familiární onemocnění. Nedávno byly jako příčina susceptibilit k familiárnímu feochromocytomu rozpoznány zárodečné mutace genů SDHB a SDHD. Přestože byly jak somatické, tak zárodečné mutace identifikovány ve všech dosud známých kandidátních genech – RET, VHL, SDHD a SDHB, podrobné molekulární mechanismy patogeneze a postupného vývoje sporadického feochromocytomu zůstávají stále neznámé. Paragangliom je vysoce vaskularizovaný tumor z chromafinních buněk, který vzniká z parasympatických ganglií hlavy a krku, nejčastěji v bifurkaci arteria carotis (nádor z glomus caroticum). Zatímco většina feochromocytomů secernuje katecholaminy, a jsou proto rozpoznány na základě hypertenzních krizí. Většina paragangliomů v oblasti hlavy a krku je hormonálně němá a je diagnostikována v důsledku jejich tlaku na struktury hlavy a krku. Příčinou dědičných paragangliomů jsou zárodečné mutace genů SDHB, SDHC a SDHD, které kódují 3 ze 4 podjednotek enzymu sukcinát dehydrogenázy (SDH).

Doposud se nám podařilo shromáždit 104 pacientů s feochromocytomem a 5 pacientů s paragangliomem. V souboru jsme zachytili 14 mutací a 104 polymorfismů.

Screening mutací čtyř kandidátních genů RET, VHL, SDHB a SDHD pomocí DGGE a následné přímé sekvenování aberrantních produktů odhalilo u jednoho z pacientů (20 let) s feochromocytomem nukleotidovou transverzi c.489 G>C v 1. exonu genu VHL v heterozygotním stavu. Tato nová substituce 489 G>C v genu VHL mění kyselinu asparagovou na kyselinu glutamovou v pozici 92 (p.D92E). Výskyt missence mutací v 1. exonu genu VHL je velmi častý.

U jiného nemocného jsme prokázali nukleotidovou transici 487 T>C v exonu 5 genu SDHB, rovněž v heterozygotním stavu. Zda je tato nová varianta S163P přítomna v běžné populaci, jsme určili použitím specifického štěpení restriktázou HinfI. Vyšetřili jsme celkem 120 kontrolních (bezpriznakových) jedinců českého původu a našli jsme mezi nimi 5 heterozygotních zdravých nosičů. Proto spíše nahlížíme tuto novou variantu S163P variant jako nový polymorfismus genu SDHB.

U jednoho dospívajícího pacienta, poprvé vyšetřovaného v 15 letech pro nevladatelnou hypertenzi, posléze s prokázaným neuroblastomem v malé pánvi a paragangliomem a zcela nejasnou rodinnou anamnézou jsme detekovali novou mutaci měnící cílové místo c.424 + 1G>A SDHB 1.

Mutační analýza pomocí DGGE genomové DNA jednoho pacienta s paragangliomem prokázala nukleotidovou záměnu A>G v počátečním kodonu 1 genu SDHD, která měla za následek záměnu aminokyseliny p. Met1Val (M1V). Tato varianta byla nedávno popsána jako mutace počátečního kodonu genu SDHD (Riemann et al., 2004). Následně jsme pátrali po této mutaci M1V u obou dcer pacienta (23 a 25 let), které byly pro paragangliom operovány. Sledovanou mutaci jsme shodně zjistili u obou těchto mladých žen.

Studie byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM002162080.

13. CELOSTÁTNÍ KONFERENCE DNA DIAGNOSTIKY JE PLÁNOVÁNA NA 26.– 27. LISTOPADU 2009 V OLOMOUCI.

Koordinátor: RNDr. Radek Vrtěl, Ph.D.

Kontaktní adresa:

Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny FN a LF UP,
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, tel.: +420 588 441 111, e-mail: radek.vrtel@fnol.cz

Dopisy redakci

ÚVAHY NAD KNIHOU ČESKÁ
XENOFobie (ZLE, MATIČKO, ZLE
– BRANDEBURCI ZDE)

Křížek GO.

V roce 1998 se objevila kniha „Česká xenofobie“ (Nakl. Votobia), velice zdařilé dílo, které sestavila skupina 35 špičkových představitelů všech oblastí české veřejnosti. Každý pochopil, že to vzniklo urychleně, jakoby „na objednávku“, a že si to vynutila tehdejší mezinárodní situace České republiky.

Autoři – snad po vzájemné dohodě, se drželi velmi krátkého časového úseku, takže se mohli plně věnovat tomu, co se nazývalo „současná“ česká xenofobie. Xenofobie je definována v současných amerických učebnicích psychiatrie co „**abnormální strach z cizinců**“. Je to termín relativně nový a užívaný spíše v sociologickém smyslu. Dílo je zjevně pokus předvést jakousi kolektivní sebekritiku české komunity s ohledem na její vztah k různým minoritám. Námět se točí hlavně kolem „romské otázky“, kdežto tzv. rasismus, antisemitismus aj. zde figurují spíše coby kulisa. Autoři učinili moudré rozhodnutí nedefinovat blíže náplň pojmu xenofobie, ani se nepouštět do historického pozadí a kořenů tohoto fenoménu. Jako „cizinec“ nemohu detailně analyzovat současnou českou xenofobii. Chci se ale pokusit o několik komentářů na toto téma, bez časového omezení.

Určitou formu či variantu xenofobie (dle mého názoru – jsem psychiatr) nalezneme ten, kdo po ní pátrá, snad ve všech oblastech vývoje lidské společnosti jako jeden projev kompetice a boje o život.

Když chasníci při tancovačkách (jistě nejen v Čechách) zbilí mládence ze sousední vesnice proto, aby jim tam nechodili odvádět děvčata, je to projev normální konkurence či kompetice. Má to, z biologického hlediska, dopad negativní, přispívající „inbredingu“, příbuzenské plemenitbě, tedy genetické pauperizaci a degeneraci. Každá xenofobie má zřejmě svůj zdroj a funkci a stránku pozitivní a negativní. Pakliže před X roky (několika tisíci?) vznikaly náměty, jež vyústily do knih Starého zákona Bible, můžeme pozorovat rozličné pojetí informací vtělených do knih Mojžíšových oproti zcela odlišné funkci obsahu knihy Jozue. Autor či autoři

Knihy Jozue zde glorifikují religiózně motivované agresivní chování toho typu, které je dnes nazýváno „genocida“ a je všude odsuzováno, ale stále se vyskytuje (ať již exterminací tábory za II. světové války v Evropě nebo genocida v Kambodži nebo současné konflikty mezi africkými kmeny). Nelze za tím vším nevidět pocit strachu (nesporně pocit „nadměrný“) ze „zlého cizince“ či etnika, které je třeba z konkurenčních – různě racionalizovaných důvodů – fyzicky zničit.

V našich zemích za knížete Boleslava II. v roce 995 příslušníci pražského slovanského přemyslovského kmene během několika hodin do posledního nemluvněte vyvraždili příslušníky rodu Slavníkovců, kterých bylo tak málo, že se stačili ukrýt v místním kostele v Libici, kde byli přesto – na svatém místě – povražďeni. Žádný rasismus. Stejně žili, stejně mluvili, stejně vypadali, měli stejné náboženství. Slavníkovec sv. Vojtěch tomu unikl jen proto, že právě nebyl doma, ale svým xenofobii vzbuzujícím chováním si doslova vynutil „mučednickou“ smrt – jako by o tento svůj konec celožitově usiloval. Jeho víra byla totiž „ta pravá“, stejná jako víra pražských Přemyslovců, kteří vyvraždili Slavníkovce.

Po smrti českého krále „železného a zlatého“ Přemysla Otakara II. roku 1278 nastaly v Českých zemích zlé časy pod správou Oty Braniborského. Hladomor a ještě nějaké epidemie, jež kosily stovky, ne-li tisíce lidí. Žoldnéři z Braniborska plenili zemi. A lze připustit, že se s domácím obyvatelstvem mohli „slovansky“ domluvit, neb tehdy v oblasti dnešních Branibor a Berlína žily ještě části polabského kmene Havolanů. Nicméně, byli to strach vyvolávající „cizí“ žoldnéři. Lze si představit, že jednoho dne před 700 lety přiběhla domů vyděšená husopaska, která měla šrámy na obličejích a po stehnech jí stékala krev. V pláči se zhroutila do náruče své matky a štkala: „Cizí vojáci nám kradou husy, mají dlouhé čepice. Zle matičko, zle.“ Stopy znásilnění byly nesporné.

Znalci folklóru mohou přesněji odhadnout, zda verše: „Zle matičko, zle, Brandenburci zde. Mají dlouhé čepice, kradou husy, slepice“, vzaly svůj počátek někde na jarmareční zábavě, případně daleko později. Ovšem v „kolektivní paměti českého kmene“ toto psychické trauma přežívá

již déle než 700 let (potvrdil by to i švýcarský psychiatr C. G. Jung, do jehož teorie kolektivní paměti to zapadá). Pozdější husitské konflikty již obrážejí xenofobii jak religiózního, tak i nacionálního typu. Křížáckí žoldnéři byli většinou cizinci. Etnicky podložená xenofobie mohla vznikát již v době, kdy přemyslovští panovníci zvali německé kolonisty do pohraničí, ovšem později pak byla přesunuta do vztahu česko-rakouského. Tento konflikt z nejšířšího pohledu, později vykrystalizoval (a byl typizován) okřídleným konstatováním Františka Palackého: „Byli jsme před Rakouskem, budeme i po něm.“

Kdyby ale Palacký ožil kolem roku 2000, podivil by se, co asi to nové a neznámé slovo znamená. A možná, že po objasnění by se snažil situaci komentovat nějakou obdobou rčení „Byli jsme před xenofobií, budeme i po ní“. S předpovědí stran Rakouska mu historie dala zapravdu, u xenofobie by to asi začalo skřípat na obou koncích. Problém by ani tak nebyla otázka, odkud Čechové přišli, jako spíše, od kdy sami sebe Čechy počali nazývat. Jinak by se jich totiž „nás problém“ nemohl týkat.

Ale i kdyby se Palacký seznámil s termínem „rasismus“ (například), mohl by namítnout, že Češi, tak i Romové (užil by asi staršího názvu) mají společný etnický původ v rodině národů indoevropských.

Když jsem v roce 1951 v Praze maturoval, museli jsme vědět, že ruský autor Alexandr Sergejevič Gribojedov (1793–1829; diplomat zavražděný v Teheránu) vstoupil do literatury hlavně svým dílem „Hoře z rozumu“ (Gore ot uma). Z nějakého důvodu tento název ve mně vyvolává asociace typu „Hoře z luxusu“ nebo „Problém z přežití“.

Historie ukazuje, že máloco trvá věčně. Národy jednak vznikají, jednak zanikají. Hrůza ze zániku Polabských Slovanů se co „Memento mori“ vznášela nad českou inteligencí zejména celé 19. století – viz báseň Sv. Čecha „Geronův smích“ (Nové písně, 1888).

Nejen proto, že by se některé kmeny či národy – zásluhou politicky korektních novinářů – prostě přejmenovaly – (příklady bud též „Romové – cikáni“, „Něnci – samojedi“, „Rodilí Aljaščané – eskymáci, a desítky jiných), ale i zcela pokojně tak, že jedno etnikum je vstřebáno, asimilováno

Adresa pro korespondenci:

George O. Křížek MD
2111 Bancroft Place, N. W.
Washington DC 20008
USA

a rozpuštěno v etniku jiném, klidně a bez válek. To nové etnikum bývá buď zdatnější, anebo se rychleji reprodukuje (např. Britové vznikli splnutím celé řady národů).

Dnes nikdo neví a vědět nemůže, jak se bude v české kotlině mluvit za 300 let a kdo zde bude žít. Tzv. bohemocentrické uvažování svádí k tomu, že to budou samozřejmě Češi.

Jen odskok do širého světa: Spojené státy severoamerické se doslova před našimi zraky, denně, mění v oblast, která spěje k asimilaci živlem jihoamerickým. Miliony španělsky mluvících, NELEGÁLNĚ do USA přišedších obyvatel, mění zemi v území dvojjazyčné, původně založené imigranty z Evropy. Pakliže dnes zatelefonujete na severoamerický vládní či jiný veřejný úřad, ozve se nejprve hlas, který vás upozorňuje, že chcete-li (zde v USA!!!) mluvit anglicky, musíte nejprve stisknout páčku č. 1 (na telefonu). Ano, je vám poskytnuta tato možnost, za 50 let již „milost“.

Vrátíme-li se k našemu tématu, je nutné připomenout, že celý problém české xenofobie, a bohužel společně s celým českým (a nejen českým!!!) národem zcela nedávno, mohl v průběhu 20. století navždy a jednou provždy – ZMIZET.

Nyní bude možná namísto pohlédnout do nedávné minulosti.

Ačkoli Adolf Hitler nebyl člověk příliš nábožensky založený, přesto se domníval, že jeho vysoce nadprůměrná a důležitá osobnost je chráněna jakousi vyšší silou, kterou nazýval „Prozřetelnost“ (Vorsehung), která jej ochraňuje a vždy ochránila před útoky a nástrahami nepřátel včetně nezdařeného atentátu 20. července 1944. Tedy

za situace, kdy i jeho silné osobnosti až dosud podléhající, jinak schopní generálové již věděli, že válka je prohraná a že odstraněním Hitlera se snad dá předejít nejhoršímu konci. Je pozoruhodné, že jeho generálové si nikdy moc nemysleli o Hitlerových vojevůdcovských schopnostech, ale přesto mu poslušně podléhali – našťastí – i v jeho vojensky špatné strategii.

Je mým názorem (a možná i názorem jiných) že toto bylo velikým štěstím českého národa. Kdyby se bývala „Prozřetelnost“ na chvíli odvrátila a Hitler onemocněl nějakou formou psychické deprese, kdyby býval musel předat vrchní velení svým schopným generálům, tak tito by mu bývali možná i válku vyhráli – mnoho nechybělo.

Pak ovšem by tu menší, „nordicky vyhlížející“ část českého národa v dobrém případě očekával osud Polabských Slovanů, kteří zmizeli cestou vyhubení a vstřebání, zatímco většinu by čekal konec v továrnách na smrt, a to v překvapivě krátké době. Z tohoto aspektu Hitlerovo duševní „zdraví“ mu umožňovalo zůstat v kontrole nad průběhem války až do konce, který si měl možnost určit a zvolit sám.

Předmětem jisté formy xenofobie, tentokrát nikoli „české“, jsme se stali v roce 1938 během osudného mnichovského jednání ...

Zkroušená, skleslá a zcela ignorovaná česká delegace seděla v předsáloví místnosti, kde se jednalo „o nás bez nás“. Málo se ví, že ze čtyř nejdůležitějších osob, které v Mnichově o ČSR jednali, to prý byl jediný Benito Mussolini, který prohodil s českými zástupci několik vět v tom smyslu, že na zemi nemá místa národ, který není schopen

se bránit. (Je pozoruhodné, že Mussolini, který má dodnes v Římě pylon s nápisem „Mussolini Dux“, v mládí napsal spis o Janu Husovi s názvem „Giovanni Hus in veridico“).

V době Mnichova byl národ odhodlán bojovat. Jak se ale ukázalo, zásoby vojenského materiálu, zbraní a munice by bývaly vystačily – za situace naprosté izolovanosti – pouze na několik týdnů obranného boje. Husitská zásada „Nepřítel se nelekejte, na množství nehleďte“ mohla platit v dobách, kdy nebyla letadla, artilerie a kulomety.

Vrátíme-li se k naší knize o české xenofobii, obsah se dotýká i českého „rasismu“ a antisemitismu. Antisemitismus se obráží i v poezii, například Bezručovy „Slezské písně“ jsou toho příkladem. Ale i běžné anekdoty, často začínající: „Potká pan Kohn pana Roubíčka ...“ v sobě mívají antisemitský osten, jak mi vysvětlili někteří kolegové psychiatři, zatímco skutečný židovský humor vypadá jinak. Přesto většina českého etnika nemá pocit, že jde o projev něčeho blízkého „rasismu“. V oblasti vůči Romům zaměřené xenofobie by dnes mohl být osočován „učitel národů Jan Amos Komenský“, který ve své známé „Všenápravě“ píše, že „cikáni nesmějí být nikde trpěni.“ Komenský má ale námítky vůči způsobu života spíše než vůči původu.

Lze připomenout, že český národ v sobě rozpustil určité množství romského etnika. Příjmení „Janeček, Vaněček, Růžička, Vrba“ aj., kdysi považována za téměř typická pro některé romské klany či rody, jsou dnes běžná u typicky českého obyvatelstva.

Aktivace T-buněk a transkripčního NF-κB

Pro indukci NF-κB a pro silnou aktivaci T-b je třeba ligace T-buněčného antigen receptoru, aktivaci CD28 koreceptoru a kostimulační molekuly B7, ačkoliv kontrikuce CD28 není tak docela jasná. Pro

integraci TCR a CD28 signálů je třeba fosfoinositid-dependentní kináza (PDK1). CD28 usnadňuje NF-κB aktivaci tím, že reguluje vyrovnání a fosforylaci PDK-1, která je nezbytná pro účinnou vazbu PDK-1 na PKC-δ a adaptoru CARMA 1, a to pro indukci NF-κB.

Literatura:

Park S-G, et al. The kinase PDK1 integrates T cell antigen receptor and CD28 coreceptor signaling to induce NF-κB and activate T cells. *Nature Immunology* 2009; 10: 158–166.

P. Barták

Bezkrvní medicína – současný stav a perspektivy

1. sympozium České společnosti bezkrvní medicíny (CSBM)

Brno, 12. března 2009

V Brně proběhlo 12. března 2009 ve Fakultní nemocnici Bohunice 1. sympozium České společnosti bezkrvní medicíny (CSBM). Sympozium mělo název Bezkrvní medicína – současný stav a perspektivy, s předvedením přístroje C.A.T.S., Fresenius Medical Care. Program si vyslechlo 90 přítomných z různých nemocnic celé České republiky.

V úvodu symposia doc. MUDr. Ivan Čundrle, CSc., předseda České společnosti bezkrvní medicíny, představil činnosti společnosti, mezi které patří odborné vzdělávání všech členů i ostatních lékařských profesionálů v použití metod bezkrvní léčby v klinické praxi a zvyšování zdravotní osvěty obyvatelstva pomocí mediálních prostředků.

Místopředseda CSBM MUDr. Bronislav Stibor z Landesklinikum Baden bei Wien nastínil v úvodu přednášky *Erythropoetin a další erythropoézu stimulující látky* historii používání erythropoetinu v léčebné péči jako terapie, která by měla být použita místo transfuze, pokud klinický stav pacienta dovoluje dostatek času, aby tento lék zvýšil erythropoézu. Vysvětlil způsoby podání a doporučené dávkování u pacientů v předoperační přípravě a na jednotkách intenzivní péče. Upozornil také na nutnost současného podávání železa, kyseliny listové a vitamínu B₁₂. Na závěr dr. Stibor nastínil vývoj léčby pomocí látek stimulujících erythropoézu ve světle nejnovějších výzkumů.

Svojí přednáškou na téma *NovoSeven® – univerzální hemostatikum* zaujala všechny přítomné MUDr. Dagmar Seidlová z KARIM FN Brno. Vysvětlila mechanismus účinku rFVIIa, indikace a způsob podání. Dr. Seidlová představila úspěšné použití rFVIIa v off-label indikacích při závažném krvácení u nehemofilických pacientů. S použitím rFVIIa v dostatečné dávce je doporučeno neváhat pro zvládnutí život ohrožujícího krvácení při selhání konzervativních postupů. Pomocníkem při hodnocení účinnosti rFVIIa je mezinárodní Uniseven registr, do kterého je zapojena od roku 2004 také Česká republika.

MUDr. Helena Ondrášková z KARIM FN Brno hovořila na téma *Nová rizika alogenních krevních převodů*. Vedle všeobecně známého rizika přenosu infekčních činitelů probrala rizika technicko-fyzikální, biochemicko-metabolická a imunologicko-sérologická. Jak vyjádřil Niels Jerne: „Krev člověka je jako otisky jeho prstů, nejsou dva typy krve, které jsou přesně stejné.“ Následky imunoprese jsou pacienty přímo ohrožující a patří mezi ně perioperační infekce, recidivy nádorů a reaktivace latentních infekcí příjemce. Zvláštní pozornost zasluhuje syndromy TRALI a TRIM. Závěrečné upozornění, že

existuje reálné riziko smrti po podání allogenní krevní transfuze, je jen dalším podnětem pro potřebu aplikace metod bezkrvní medicíny v klinické praxi.

Přednáška doc. MUDr. Ivan Čundrleho, CSc. z KARIM FN Brno *Intra- a pooperační sběr krve* byla doplněna předvedením přístroje C.A.T.S. plus firmy Fresenius Medical Care. Historie používání přístrojů pro sběr krve je dlouhá a současné

přístroje eliminují dřívější nežádoucí účinky. Když jsou tyto přístroje použity indikovaně, jsou velkým přínosem pro šetření krví pacienta. Vývoj směřuje k perioperační separaci všech složek krve.

MUDr. Michal Hájek z Centra hyperbarické medicíny, ARO, Městská nemocnice Ostrava představil *Léčebné možnosti hyperbarické oxygenoterapie u kriticky nemocných*. Mezi schválené indikace použití léčby pomocí hyperbarické oxygenoterapie (HBO) patří anémie z nadměrné krevní ztráty, kdy promptní užití HBO může zajistit krátkodobé přežití

a současná okamžitá aplikace EPO vede k urychlení tvorby nových erytrocytů a hemoglobinu a tak k uhrazení krevní ztráty.

Doc. MUDr. Ivan Čundrle, CSc. z KARIM FN Brno vysvětlil v přednášce *Řízená hypotenze nově*, že řízená hypotenze znamená farmakologicky navozené snížení krevního tlaku na hodnotu 50–60 mm Hg středního arteriálního tlaku a tento účinek je doplněn fyzikálním působením gravitace při zvýšení operačního pole nad úroveň srdce. Cílem řízené hypotenze je zabránění krvácení v operačním poli, a tím usnadnění operačního výkonu (mikrochirurgie) a snížení perioperační krevní ztráty. Doc. Čundrle podrobně seznámil přítomné s indikacemi a používanými farmaky. Zároveň varoval před nebezpečím hypoperfúze splachniku.

MUDr. Petr Adámek z Centra kardiiovaskulární a transplantční chirurgie FNUSA Brno v přednášce *Význam perioperačního monitorování destičkových funkcí pro bezkrvní medicínu* vysvětlil přínos použití přístroje PFA 100 (platelet function analyzer) pro stanovení perioperačních příčin krvácení.

Na závěr symposia prof. MUDr. Jiří Pokorný, DrSc., jeden ze zakladatelů anesteziologie a resuscitace u nás, ukázal na vývoj používání transfuzí krve za jeho více než padesátiletou kariéru od indikace transfuze ke každé i nejjednodušší operaci po dnešní snahu o šetření krví a používání alternativ k transfuzi. Popřál České společnosti bezkrvní medicíny hodně úspěchů v její další činnosti.

První sympozium České společnosti bezkrvní medicíny



jednak poukázalo na rizika krevních transfuzí, a tím potřebu používání alternativ v klinické praxi, a jednak představilo některé metody, které se v bezkrevní medicíně používají. Rozvoj nových lékařských technologií dosáhl takového stupně, že dnes umožňuje úspěšné provedení složitých operací a zvládnutí akutních stavů bez nutnosti podání krve a krevních přípravků.

Druhé sympozium České společnosti bezkrevní medicíny se uskuteční dne 4. června 2009. Podrobnější informace naleznete v rubrice Zprávy na straně 232.

Za Českou společnost bezkrevní medicíny
doc. MUDr. Ivan Čundrle, CSc., předseda
dr. med. Josip Šlipac, vědecký sekretář

Akademie hojení ran na Mezinárodním dermatologickém kongresu

Ve dnech 20.–24. května 2009 proběhne v Praze v Kongresovém centru výroční 10. mezinárodní dermatologický kongres (International Congress of Dermatology – ICD) společně s Česko-Slovenským kongresem dermatologie a estetiky medicíny. Jedním z českých zástupců na této prestižní události bude společnost HARTMANN-RICO, která se představí na tzv. Akademii hojení ran.

Akademie hojení ran bude probíhat ve čtvrtek 22. května mezi 14. a 16. hodinou v Chamber Hall ve 4. patře formou interaktivní přednášky pod vedením dr. Saby Švestkové z Dermatovenerologické kliniky, FN Brno a primáře Tomáše Kopala z Dermatovenerologického oddělení, NsP Považská Bystrica a bude se opírat především o několikaleté zkušenosti s vývojem a výrobou širokého spektra produktů pro hojení ran. Přednáška bude rozdělena do dvou částí: teoretické a praktické.

Teoretická část obsahuje tři témata „Chronická rána a přístup k její léčbě“, „Kompresivní terapie“ a „Hojení ran metodou VAC“, prostřednictvím kterých se formou prezentace představí možnosti léčby ran, a to od tradičního přístupu přes vlhkou terapii až po moderní metodu VAC, již bude věnován zvláštní prostor i v závěru celé přednášky.

Důraz však bude kladen mimo jiné i na praktickou část Akademie hojení ran, která bude zahrnovat několik stanišť. Na vybraných stanovištích si zájemci z řad účastníků

budou moci vyzkoušet diagnostiku ran v různých fázích a navrhnout produkty pro optimální léčbu včetně aplikace moderních způsobů kompresivní terapie. Poslední stanoviště bude věnováno metodě moderního léčení ran VAC.

Zájemci budou mít díky Akademii hojení ran možnost vyzkoušet si, co všechno v praxi obnáší léčba chronických ran. Pro přítomné lékaře bude certifikovaným kurzem.

Mezinárodní dermatologický kongres (ICD) je světovým dermatologickým kongresem pod záštitou Mezinárodní společnosti pro dermatologii (International Society of Dermatology – ISD). Koná se v pravidelných pětiletých cyklech, pokaždé na jiném kontinentě, v České republice hostuje poprvé. Na organizaci kongresu se podílí za českou stranu významná česká odborná společnost – Česká akademie dermatovenerologie (ČADV).

Výročního desátého Mezinárodního dermatologického kongresu se zúčastní mezi 4000–5000 účastníků z celého světa (z 97 zemí), 750 přednášejících, 320 mladých dermatologů z celého světa obdrželo stipendium k účasti atd. Prezidentkou kongresu je prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., přednostka Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce a předsedkyně ČADV.

tisková zpráva

XIII. onkogenetický den

Společnost lékařské genetiky ČLS JEP pořádá v pátek 12. června v 10 hodin v Praze v Lékařském domě (Sokolská 31, Praha 2) již XIII. onkogenetický den. Zájem o tuto problematiku je veliký a účast bývá pravidelně velmi vysoká. Na letošním setkání budou prezentovány nové výsledky výzkumu v oboru onkogenetiky, výsledky molekulárně-genetických a cytogenetických analýz, klinické zkušenosti pacientů a rodin s hereditárními predispozicemi ke zhoubným nádorům, výsledky studia genetických a epigenetických změn v nádorech a jejich využití v klinické praxi. (aol)

Zprávy

BEZKREVNÍ MEDICÍNA – SOUČASNÝ STAV A PERSPEKTIVY

Česká společnost bezkrevní medicíny pořádá ve čtvrtek 4. června 2009 ve 13 hodin 2. sympozium BEZKREVNÍ MEDICÍNA – SOUČASNÝ STAV A PERSPEKTIVY s předvedením přístroje Cell Saver, Fresenius Medical Care. Sympozium se koná v zasedací místnosti internátu FN Ostrava v ulici 17. listopadu 1790.

PROGRAM

13.00–13.10	doc. MUDr. Ivan Čundrle, CSc.: Zahájení sympozia
13.10–13.30	MUDr. Helena Ondrášková: Nová rizika alogenních krevních převodů
13.30–13.50	MUDr. Bronislav Stibor: Erythropoetin a další erythropoézu stimulující látky
13.50–14.10	MUDr. Dagmar Seidlová: NovoSeven® – univerzální hemostatikum
14.10–14.30	doc. MUDr. Ivan Čundrle, CSc.: Intra- a pooperační sběr krve
14.30–14.50	MUDr. René Urbanec: Bezkrvná medicína u traumat
14.50–15.10	prim. MUDr. Igor Sas: Postavení škrobu v bezkrvné medicíně
15.10–15.30	doc. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA: Perspektivy robotické chirurgie v otolaryngologii
15.30–15.50	MUDr. Jiří Mach: Doplňková terapie při perioperační ztrátě
15.50–16.00	Diskuze

Sympozium je ohodnoceno 3 kredity a v souladu se Stavovským předpisem ČLK č. 16 je zaevidováno v centrálním registru akcí ČLK. Přihlášku najdete na: www.bloodless.wz.cz

dr. med. Josip Slipac, vědecký sekretář

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v květnu a v červnu 2009 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek je vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 4. KVĚTNA 2009

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. Petru: Význam ERCP u cyst cholelithu (10 min)
 3. A. Kučera: Traumatická ruptura bránice (10 min)
 4. P. Kuklová: Atrézie jícnu – long gap (10 min)
 5. L. Kavalcová: Totální aganglionóza kolon (10 min)
 6. J. Trachta: Zkušenosti dětského chirurga z Konga (10 min)
- Diskuze

DNE 11. KVĚTNA 2009

Slavnostní večer České lékařské společnosti JEP, Spolku lékařů českých v Praze a Fyziologického ústavu 1. LF UK v Praze

Purkyňův večer

140. výročí úmrtí J. E. Purkyně

Koordinátor: prof. MUDr. Otomar Kittnar, DrSc.

1. O. Kittnar: Úvod (5 min)
2. V. Riljak, K. Jandová, D. Marešová, M. Langmeier, J. Pokorný: Nikotin a centrální nervový systém: historie, současnost, možná rizika (10 min)
3. D. Marešová, J. Bortelová, S. Trojan: Vliv etanolu na činnost korových neuronů za vývoje (10 min)

4. K. Jandová, V. Riljak, D. Marešová, M. Langmeier, J. Pokorný: Magnézium a jeho možný protektivní účinek v CNS (10 min)
5. M. Nedbalová, A. Jandová, A. Coček, J. Pokorný: Účinek magnetického pole na inhibici adherence leukocytů u nádorových pacientů (10 min.)
6. E. Medová, O. Kittnar, M. Mlček, J. Slaviček, J. Charvát, M. Szabo: Změny elektrického pole srdečního u pacientů diabetiků (typ 2) po převedení z inzulínu na PAD (10 min)
7. E. Filatová, O. Kittnar, M. Mlček, J. Slaviček, J. Charvát, J. Chlumský, P. Šváb: Konfigurace elektrického pole srdce u asymptomatických diabetiků 2. typu s diastolickou dysfunkcí levé komory (10 min)

Krátká vystoupení:

- prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc. – předseda SLC v Praze
prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. – předseda ČLS JEP

Společenský program**DNE 18. KVĚTNA 2009**

Přednáškový večer Chirurgické kliniky 3. LF UK a FNKV
přednosta: prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc., společně s Ústavem patologie 3. LF UK,
přednosta: prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.

Polákův večer

50 let od vydání knihy prof. E. Poláka „Kapitoly o fyziologických předpokladech v chirurgii hrudní“

Koordinátor: doc. MUDr. Robert Gürlich, CSc.

1. R. Gürlich: Úvod (5 min)
2. F. Vyhnánek: E. Polák – fyziologické předpoklady v chirurgii (7 min)
3. M. Očadlík, D. Jirava, F. Vyhnánek, Z. Vernerová: Primární plicní synoviosarkom (5 min)
4. F. Vyhnánek, D. Jirava, M. Očadlík, V. Rychterová: Solitární fibrózní nádor

pleury (5 min)

5. R. Gürlich, P. Salaj: Pseudotumor retroperitonea u nemocného s hemofilií A a inhibitorem fVIII (5 min)
 6. R. Kostka, F. Vyhnánek, P. Skála, V. Mandys, L. Koldová: Stromální nádory zažívacího traktu (5 min)
 7. L. Denemark, L. Havlůj, L. Koldová: Maligní karcinoid hlavy pankreatu (5 min)
 8. R. Kostka, T. Bajtler, B. Sosna: Liposarkom semenného provazce (5 min)
 9. R. Ston, L. Havlůj, Z. Pelák, J. Šach: Akrospiron levé paže (5 min)
 10. L. Vlček, M. Bernat, M. Dvořáček: Infikovaná výduť stehenní tepny – extraanatomická rekonstrukce (5 min)
- Diskuze

DNE 25. KVĚTNA 2009

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

Prusíkův večer

Idiopatické střevní záněty – nové trendy

Koordinátor: MUDr. Karel Lukáš, CSc.

1. A. Žák: Úvod (5 min)
 2. J. Kotlas: Genetické aspekty (10 min)
 3. A. Novotný: Současný názor na patofyziologii (10 min)
 4. F. Novák: Akutní komplikace (10 min)
 5. T. Švestka: Chronické komplikace (10 min)
 6. K. Lukáš: Biologická léčba (10 min)
 7. E. Meisnerová: Parenterální výživa (10 min)
- Diskuze

DNE 1. ČERVNA 2009

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

11. Večer slovenských lékařů Bratislava

Oxidačný stres a jeho účasť v patológii niektorých ochorení

Koordinátor: prof. Dipl. Ing. Zdeňka
 Ďuračková, Ph.D.

1. Z. Ďuračková: Úvod (5 min)
 2. Z. Ďuračková, J. Muchová,
 Z. Paduchová, L. Andrežalová: Súčasný
 pohľad na oxidačný stres (10 min)
 3. J. Muchová, Z. Paduchová,
 Z. Orszaghová, A. Liptáková,
 Z. Ďuračková: Účasť oxidačného stresu
 v patológii niektorých ochorení a jeho
 ovplyvnenie prírodnými polyfenolmi
 (10 min)

4. J. Trebatická, A. Viktorínová: Oxidačný
 stres a ióny kovov u detí
 yperkinetickou poruchou aktivity
 a pozornosti (10 min)
 5. V. Jakuš, J. Kostolanská, M. Sapák:
 Úloha glykačného a oxidačného stresu
 v rozvoji neskorších diabetických
 komplikácií u detí s diabetes mellitus typ 1
 (10 min)
 6. L. Turecký, V. Kupčová, K. Plank, E.
 Uhlíková, L. Divéky: Paraoxonáza a žilčové
 kyseliny v sére žien s intrahepatálnou

cholestázou gravidných (10 min)
 Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
 vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
 předseda



DIABETES MELLITUS

Komplikace a přidružená onemocnění

Jaroslav Rybka

Neotřelý, komplexní a především praktický pohled na problematiku z pera známého odborníka. Diabetik s akutním komplikujícím onemocněním v ordinaci specialistů i v ordinaci praktického lékaře a naopak - diabetes z pohledu ostatních oborů. Kniha je určena diabetologům, internistům, praktickým lékařům v nemocniční i ambulantní péči, specialistům jiných oborů a rovněž diabetologickým sestřím. V knize najdete: Jak co nejlépe zvládnout akutní komplikující interkurentní onemocnění u diabetika 1. typu na různých režimech, především léčbu inzulínem. Jak předcházet, resp. zvládnout dekompenzovaný diabetes při akutním onemocnění. Příčiny zhoršení u jednotlivých druhů akutních

onemocnění u diabetika, jak se jich vyvarovat a jak takového pacienta léčit ambulantně. Stejně tak je rozebrána problematika diabetu 2. typu na dietě, terapii PAD, terapii inzulínem. Jak předejít a zvládnout dekompenzaci diabetu. U obou typů diabetu je v publikaci návod, jak poučit diabetika, jak předcházet komplikacím při akutních onemocněních a jak se přitom chovat. Jsou uvedeny různé způsoby, jak reagovat u jednotlivých onemocnění a jak přizpůsobit terapii diabetu. Podrobněji je rozebráno jak sledovat nemocného diabetika, jsou zpracovány indikace k hospitalizaci diabetika i postupy, jak reagovat při náhlém celkovém zhoršení zdravotního stavu diabetika s akutním onemocněním. Diagnostické a doporučené léčebné postupy týkající se interních i chirurgických oborů vycházejí ze současných českých resp. mezinárodních doporučení - diagnostických algoritmů a současných moderních terapeutických postupů.

Vydalo nakladatelství Grada v roce 2007, formát B5, brožovaná vazba, 320 stran, cena 495 Kč, 789 Sk, ISBN 978-80-247-1671-8, kat. číslo 1199.

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.

Osobní zprávy

ODEŠEL PLK. V. V. PROF.
MUDR. MILAN DOSTÁL, CSc.

V ranních hodinách 25. března 2009 odešel ve spánku významný český radiobiolog plk. v. v. prof. MUDr. Milan Dostál, CSc.

Narodil se 13. září 1925 v Pardubicích v rodině důstojníka. V roce 1943 maturoval v Pardubicích. Po středoškolských studiích byl totálně nasazen jako pomocný dělník v továrně Explosia v Semtíně. Tam začala i jeho ilegální činnost, která byla počátkem června 1944 prozrazena. Skrýval se na Moravě, unikl na Slovensko, kde byl 29. června 1944 zatčen, předán zpět do protektorátu Čechy a Morava do rukou gestapa. Prošel několika věznicemi gestapa v Horní Lidči, ve Zlíně a v Pardubicích, odkud byl odeslán 18. října 1944 do soudní vazby do Drážďan. Byl obžalován ze zemězrady, velezrady a z rozkládání říšské branné moci a souzen 8. listopadu 1944 před 1. senátem lidového soudu z Berlína. Protože nikoho ze spolupracovníků nevyzradil a před soudem stál sám, bylo vynesení rozsudku odročeno na druhé zasedání, k němuž v důsledku bombardování Drážďan spojeneckým letectvem již nedošlo. Do 22. února 1945 byl vězněn v Drážďanech, posléze v Lipsku a po 7. dubnu opět v Drážďanech. Nakonec byl osvobozen Rudou armádou ve věznici v Bad Schandau, kam byl transportován pěším pochodem smrti. Domů se vrátil 19. května 1945 s podlomeným zdravím po dlouhodobém nedostatku jídla a po toxické úplavici. Po zotavení začal studovat medicínu na lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Ve 2. ročníku se stal vojenským stipendistou a po ukončení 4. ročníku přešel na lékařskou fakultu Masarykovy Univerzity v Brně již jako příslušník Vojenské lékařské akademie, kterou ukončil promoci s výtečným prospěchem v březnu 1951. Po absolvování postgraduálního školení v Ústřední vojenské nemocnici v Praze přišel v roce 1952 na katedru farmakologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně v Hradci Králové. Soustředil se na analýzu změn centrálně tlumivých účinků analgetik při akutní nemoci z ozáření a věnoval se výuce farmakologie. Spolu s dalšími spolupracovníky vydal několik skript.

Po zrušení Vojenské lékařské akademie a vzniku Vojenského lékařského výzkumného a doškolovacího ústavu J. E. Purkyně se od roku 1958 na novém radiobiologickém pracovišti vedeného prof. MUDr. J. Mrázem věnoval problematice chemické radioprotekce. V roce 1975 se sám stal



vedoucím katedry radiobiologie a hlavním odborníkem zdravotnické služby pro obor vojenské radiobiologie.

V roce 1967 obhájil na Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy kandidátskou dizertační práci „Ochranná účinnost cystaminu před ozářeními“ v oboru farmakologie. V roce 1977 se stal docentem a v roce 1984 byl jmenován profesorem pro obor biofyzika.

V čele katedry radiobiologie VLVDÚ JEP působil až do roku 1985. Na celostátní úrovni vedl důležitý výzkumný program v oblasti ochrany před účinky ionizujícího záření jaderných zbraní za války. Orientoval výzkum katedry jak na ochranu před účinky záření, tak na otázky účinné komplexní léčby radiačního poškození. V období nebezpečí použití neutronových zbraní dokázal vytvořit rozsáhlý mezirezortní výzkumný program ve spolupráci se všemi významnými fyzikálními, biofyzikálními a radiobiologickými centry v Československé socialistické republice a uskutečnit řadu experimentálních studií v Ústavu jaderného výzkumu v Řeži. Tehdejší utajení takového vědecko-výzkumného projektu nedovolilo rozsáhlou prezentaci těchto výsledků. Přesto zásadní výsledky byly řešitelem a jeho spolupracovníky předneseny na prestižních fórech Evropské radiobiologické společnosti a zasedání společnosti Radiation Research a zčásti publikovány v českém odborném písemnictví.

Katedra radiobiologie pod jeho vedením se rozsáhlou expertizní činností podílela na přípravě zdravotnických pracovníků jaderných elektráren v Jaslovských Bohunicích i v Dukovanech. Profesor MUDr. Milan Dostál byl se svými spolupracovníky uznávaným konzultantem při přípravě zdravotnického zabezpečení jaderných elektráren pro případy nejrůznějších havarijních situací. K takovému cíli dokázal získat ke spolupráci nejlepší specialisty z oborů dozimetrie záření, radiační

hygieny, hematologie apod. Je i jeho zásluhou, vedle prof. MUDr. J. Vaňáska, CSc. a prof. MUDr. M. Bláhy, CSc., že v Hradci Králové vzniklo již v 70. letech minulého století první specializované centrum pro léčbu těžkých dřevěných útlumů kvetvorby.

Přes neúnavnou vědecko-výzkumnou práci se s velkou intenzitou soustředil i na pedagogickou činnost katedry. Reorganizoval výuku pro mediky a řadu postgraduálních kurzů. Byl hlavním tvůrcem při zpracování první dvoudílné učebnice Vojenské radiobiologie.

Řadu let působil v řídicích orgánech ČSAV, konkrétně v Radě programu státního plánu základního výzkumu ČSAV a SAV, kde reprezentoval vědecko-výzkumnou základnu tehdejší ČSLA.

Ve své publikační činnosti (celkem na 150 publikací) přešel od prací farmakologického charakteru na problematiku chemické radioprotekce a od roku 1975 na širší oblast, v souladu s rozsáhlou činností katedry radiobiologie v ochraně před účinky ionizujícího záření. K experimentálnímu řešení problematiky zevního ozáření i kontaminace organismu radionuklidy využíval progresivních výpočetních metod, především metodu isodol a testu aditivity při analýze kombinací léků a jejich optimálnímu výběru do účinných kombinací. Při nejrůznějších obhajobách byl vášnivým a zasvěceným diskutérem, velmi náročným, ale spravedlivým oponentem. Tomu všemu učil i mladší.

Zodpovědná pedagogická a tvůrčí vědecká práce byly po zásluze oceňovány. Prof. Dostál obdržel řadu vojenských medailí i státní vyznamenání. Za aktivní přínos k činnosti tehdejší České společnosti nukleární medicíny a radiační hygieny mu byla v roce 1980 udělena medaile České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. V říjnu 2005 byl jejím předsednictvem jmenován, na návrh Společnosti pro radiobiologii a krizové plánování, čestným členem ČLS JEP.

Po prof. MUDr. Milanu Dostálovi, CSc. zůstalo prázdné místo nejen v rodině, ale i mezi jeho spolupracovníky a žáky. Byl nejen uznávaným odborníkem, ale rovněž laskavým a čestným člověkem, který dokázal každého vyslechnout a pomohl, jak nejlépe mohl. Nikdy se nezpronevěřil svým ideám a zásadám.

Čest jeho památce.

*prof. MUDr. Leoš Navrátil, CSc.
a prof. MUDr. Pavel Kuna, DrSc.
Společnost pro radiobiologii
a krizové plánování ČLS JEP*

IN MEMORIAM PROF. MUDR.
RICHARD JELÍNEK, DRSC.

Dne 27. října 2008 opustil navždy naše řady prof. MUDr. Richard Jelínek, DrSc., který se svým celoživotním dílem zařadil mezi mimořádně významné osobnosti českého lékařského vysokého školství a lékařské vědy.

Richard Jelínek se narodil 8. října 1934 v Praze. Studoval na Anglickém reálném gymnáziu na Vinohradech a po maturitě v roce 1952 studoval medicínu na Fakultě všeobecného lékařství UK v Praze. Promoval sub auspiciis v roce 1958 a stal se odborným asistentem Anatomického ústavu FVL UK, v němž působil již během studií po řadu let jako demonstrátor a výpomocný asistent. V roce 1965 přešel do Histologického ústavu stejné fakulty, ten však musel z kádrových důvodů opustit a v letech 1970–1990 působil jako vědecký pracovník v Teratologické laboratoři Ústavu experimentální medicíny ČSAV, posléze jako její vedoucí. Ředitelem ústavu pak byl v letech 1990–1994. Na vysokou školu se vrátil až v roce 1991, kdy se stal přednostou Ústavu histologie a embryologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a v této funkci pracoval až do konce svého plodného života. Milníky jeho životního i odborného zrání byly vždy v souběhu s obdobími uvolňování a přituhování předchozího

politického režimu, s nímž se nikdy nezotožnil, a tak se jeho výjimečné vlastnosti mohly rozvinout až v polistopadovém údobí: (1965 – CSc.; 1988 – DrSc.) roku 1991 habilitoval v oboru histologie a embryologie (svůj první habilitační spis odevzdal již v roce 1969, řízení však bylo z politických důvodů pozastaveno); v roce 1992 byl jmenován profesorem anatomie, histologie a embryologie.

Od počátku jeho vědecké činnosti jej zajímaly především otázky normálního a patologického embryologického vývoje centrálního nervového a cévního systému. K jejich řešení přistupoval z funkčních a pokusných hledisek a spolu s Z. Rychterem a L. Lemežem se stal spoluzakladatelem oboru československé experimentální embryologie a teratogeneze.

Výsledky své práce shrnul do podoby více než 200 odborných článků (včetně Nature) a čtyř monografií. Ve výčtu Jelínkovy literární činnosti nelze zapomenout ani na překlady světově významných učebnic histologie a embryologie. Byl také šéfredaktorem posledního českého morfologického periodika Functional and Developmental Morphology po celou dobu jeho existence. Především jeho zásluhou byla na 3. lékařské fakultě UK vybudována výborně fungující laboratoř, napojená na European Network of Teratology Information Services.

Jako vysokoškolský učitel měl spon-

tánní a nezpochybnitelnou autoritu mezi studenty i kolegy. Získával si je svojí mimořádnou osobní skromností, noblesní zdvořilostí a smyslem pro čestné jednání. Jelínkovo charisma dotvářely i jeho hluboké znalosti, které dovedl posluchačům se zřejmým zaujetím pro svůj obor srozumitelně vykládat. Miloval sport a rád se zúčastňoval i mimoškolních aktivit studentů. Stál i u zrodu nového curricula 3. lékařské fakulty UK a byl členem vědeckých rad své fakulty, COŽP UK, Univerzity Karlovy a také jejich senátů.

Vědecké a učitelské výkony a hodnoty byly opakovaně oceněny cenami ČSAV, Literárního fondu a pamětními medailemi Univerzity Karlovy a 3. LF UK. Mezi nejvýznamnější ocenění však nepochybně patří i „Syllabova křída“, kterou Richardu Jelínkovi udělili studenti 3. lékařské fakulty UK za jeho celoživotní přínos k výuce v lékařství. Plně si také zasloužil své jmenování emeritním profesorem 3. lékařské fakulty UK, které mu bylo uděleno na jaře 2008.

Osobnost Richarda Jelínka nám zůstane navždy spojena s příkladem výtečného vysokoškolského učitele a skvělého vědce, ale především moudrého člověka, jehož osobní poctivost a pracovní nasazení s námi navždy zůstanou.

*doc. MUDr. Bohuslav Svoboda, CSc.
děkan 3. lékařské fakulty UK v Praze*

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích *nepomíjeli 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

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč 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.cls.cz/nts/casop/lekari/lekari.asp>). Příslušná částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez příložených objednávek nebudou redakcí posuzovány a autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak redakce objednávku neobdrží, bude rukopis autorovi vrácen.

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

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- a 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(1): 31.

OBEČNÉ 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 **papírové formě** ve formátu A4 a celý **text, tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury včetně příloh také na CD nebo disketě 3,5"** (Word 6.0/95 a vyšší verze). Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte, text, který má být vysázen kurzívou, podtrhněte vlnovkou. **Text v elektronické podobě graficky neupravujte!** Pro urychlení komunikace **uvádějte e-mailovou adresu a telefonní číslo**.

Redakce netrvá na imprimatur vedoucího pracoviště. **K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory**, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (ČSN 88 0410). **Korektury vracejte obratem, nejpозději však do 8 dnů od data odeslání z redakce**. Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

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

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte.**

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. **Číslo tabulky** musí být uvedeno na příslušném místě v **textu**.

OBRÁZOVÁ 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. **Označte horní okraj obrázku. Médium (disketu, CD...) označte jménem autora a názvem práce. Autor je povinen zavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu.**

V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, **kteřé obrázky mají být barevné**, a připojit **písemný souhlas s platbou**. Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právního nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Barevné strany bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, si hrađí autoři sami (2000 Kč za jednu tiskovou stranu).** **Obrázová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.**

LITERATURA

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

Příklady citací monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci

(2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4):

1. **Domínek J, Žáček P.** Chirurgie srdečních chlopní (...nejen pro kardiochirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.
2. **Jiskra J.** Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy současné endokrinologie, Štítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.
3. **Dunovský J.** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 5–15.
4. **Goetz P, et al.** Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008; 147: 159–161.

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.

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: 1x česky, 1x anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text – seznam použitých zkratk – literatura – poděkování.

Adresa pro korespondenci: 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: 1x česky, 1x anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

Východisko: 2–4 věty charakterizující stav problému, 2–3 věty udávající cíl práce. Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti.

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

Vlastní text – metody – výsledky – diskuze – seznam použitých zkratk – literatura.

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu **původní práce a vyšetřovací metody jsou od 1. ledna 2008 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, DÉJINY LÉKARSTVÍ, DOPISY REDAKCI, DISKUZE

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; zkratka jména, příjmení autora/ů; úřední název pracoviště.

Vlastní text

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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

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

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

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

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

e-mail: horak@fnkv.cz

Knihy

Pöthe P.
EMOČNÍ PORUCHY V DĚTSTVÍ
A DOSPÍVÁNÍ

Praha: Grada Publishing 2008; s. 154, 199 Kč. ISBN 978-80-247-2131-6.

Pacientky a pacienti s emočními poruchami nejsou v klinické praxi pediatra či pedopsychiatra ničím vzácným. Děti nadměrně úzkostné, depresivní, děti neklidné a s poruchami chování (jak se nazývají malí pacienti s negativně nápadným a zpravidla i okolí obtěžujícím projevem) vyžadují zvláštní léčebnou péči, a pokud se jim této péče včas nedostane, jejich potíže přetrvávají mnohdy v transformované podobě až do dospělosti, kdy se rozvíjejí v různé klinické obrazy. Takto postižené dospělé osoby pak tradičně nazýváme neurotiky nebo psychosomaticky nemocnými či lidmi s poruchou osobnosti.

Recenzovaná knížka nás velmi čtivou (místy i napínavou) formou seznamuje se zmíněnou problematikou zejména prostřednictvím beletrizovaných kazuistických zlomků. Přístup autora, dětského psychiatra MUDr. Petera Pötheho je psychoanalytický, tedy zdůrazňující nevědo-

mu motivaci člověka a rozhodující význam prvních let života člověka pro formování osobnosti a duševního zdraví (i v dospělosti). Prostřednictvím příkladů z vlastní psychiatrické a psychoterapeutické praxe čtenáře seznamuje s tím, jak se s dětmi, ale i s jejich rodiči psychoanalyticky pracuje, jaké jsou konkrétní příčiny zdravotních obtíží i nápadného chování dětí. Z knížky se dovíme, jak emoční poruchy překonávat – a rozhodně to není snadné, neboť jsou zakotvené a udržované v jemném předivu meziosobních vztahů. Současně jsme nenásilnou formou seznamováni se základními pojmy psychoanalýzy (konflikt, odpor, projektivní identifikace, traumatická zkušenost atd.).

Jak sám autor píše: „cílem psychoanalýzy a psychoanalytické psychoterapie dětí a dospělých je dosažení úlevy od psychického utrpení, náprava osobních vztahů a sociálního chování prostřednictvím vnitřní psychické změny.“ Tato žádoucí změna je navozována u dětí pomocí hry a výtvarného projevu, u pacientů větších a dospělých pak prostřednictvím rozhovorů či psychoanalytické techniky, jež jim umožňuje pochopit okolnosti zapříčínující nežádoucí psychický vývoj a nepříjemné stavy. Bývají to traumatické zkušenosti (např. těžká zkla-

mání, odmítání ze strany nejbližší osoby, věku nepřiměřené sexuální zážitky), jež mnohdy nastávají právě ve vztahu k nejbližším lidem života dítěte. Jejich náprava se děje prostřednictvím vztahu mezi malými (ale i velkými) pacienty a terapeutem, jedná se tedy o léčbu vztahem. Psychoanalýza a psychoanalytická psychoterapie jsou léčbami spíše dlouhodobými, pro všechny zúčastněné náročnými. Při správné indikaci nemocných představují jeden z velmi účinných a osvědčených způsobů, jak dosáhnout psychické stability a porozumění sobě, své vlastní motivaci a možností, což platí zvláště pro dospívající a dospělé pacienty.

Recenzovanou knížku lze rozhodně doporučit pozornosti lékařek a lékařů – zvláště těch v klinické praxi. Je přínosná zejména tím, že nabízí na problematiku emočních poruch jiný pohled než ten dnes obvyklý a převážně biologický. Publikace je díky své čtivosti a názornosti přístupná i laikům zajímavých se o vlastní duševní život, případně se trápících psychickými a vztahovými problémy.

Jan Vymětal
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

Mařatka Z.
TRÁVICÍ OBTÍŽE V LÉKAŘSKÉ
PRAXI

Praha: Galén 2007, 163 s. ISBN 978-80-7562-472-0.

Náš přední gastroenterolog prof. MUDr. Zdeněk Mařatka, DrSc., který vyšel z Pelnářovy pražské internistické školy a v současné době nestor českého vnitřního lékařství shrnul v knize vlastní dlouholeté zkušenosti s poznáváním a léčením trávicích obtíží pacientů. Malá kniha čerpá z autorovy lékařské praxe a je také pro lékařskou praxi určena.

V obecné části následuje po vymezení a definici základních pojmů o řízení a kontrole trávicích pochodů a o organických a funkčních trávicích poruchách kapitola o vyšetření nemocného. V ní je položen důraz na dobrou anamnézu, kterou nemocnou nahradit jen výsledky vyšetření limitovaných nadto problémy se spolehlivostí,

interpretací a se stanovením normy. Na závěr obecné části je uvedena originální Mařatkova klasifikace žaludečních a střevních poruch z roku 1954.

Ve speciální části jsou probrány trávicí poruchy v tradičním sledu od ústní dutiny po konečník. Je zde zdůrazněna potřeba renesance klinického přístupu při vyšetření nemocného, která se dnes málo praktikuje. Zvláště důležitá je kapitola o solárním syndromu, o nesnášenlivosti potravy a o poruchách jejího příjmu.

V podstatě je to „více kniha o obtížích, na než si pacient stěžuje, než o chorobách, na které stůně“. Těžištěm knihy jsou funkční poruchy a jejich rozmanité projevy; popsány jsou okolnosti, které k nim vedou, především motivace nemocných a jejich jednotlivé typy. Z nich pak vyplývají možnosti jak ovlivňovat trávicí poruchy včetně dietoterapie a farmakoterapie. Nezbytným předpokladem pro úspěšné poznávání a léčení funkčních trávicích poruch je dostatek času a pečlivý rozhovor lékaře s pacientem; v podstatě je to i léčebný rozhovor zaměřený

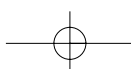
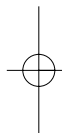
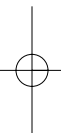
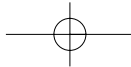
na poznání pacientova životního příběhu a jeho obtíží.

Mařatkova klasifikace a terminologie poruch organických i funkčních je kostrou recenzované práce. Jednotlivé kapitoly jsou logicky a přehledně sestaveny; úsporný doprovodný text umožňuje jejich srozumitelný výklad. Zvláště je třeba ocenit, kolika vlastními zkušenostmi, radami, doporučeními, ale kritickými připomínkami obohatil autor tuto malou, ale užitečnou publikaci.

Kniha je psána pěknou češtinou, seznam literatury je převážně český, rejstřík je přiměřeně rozsahu publikované látky.

Kniha prof. Z. Mařatky o trávicích obtížích je určena odborné veřejnosti a zasluhuje si její pozornost. Zvláště bych ji doporučil mladé generaci internistů a praktických lékařů.

Jaroslav Ulrich
Josefa Suka 1591/511, 434 01 Most



Laureáti Nobelovy ceny

V roce 1958 byli Nobelovou cenou za fyziologii nebo lékařství poctěni američtí badatelé na poli genetiky George Wells Beadle, Edward Lawrie Tatum a Joshua Lederberg.

GEORGE WELLS BEADLE

(1903–1989)

Narodil se 22. října 1903 ve Wahoo ve státě Nebraska v USA jako druhé ze tří dětí farmáře Chauncey Elmera Beadlea a Hattie rozené Albrové. Ve čtyřech letech ztratil matku. Když se při nešťastné nehodě zabil jeho starší bratr, měl George zdědit čtyřcetiakrovou farmu. Na střední škole ho však mladá fyzikářka Bess MacDonaldová přesvědčila, aby pokračoval ve studiích. V roce 1922 se zapsal na Zemědělské fakultě Nebraské univerzity v nedalekém Lincolnu a brzy propadl genetice: Svě druhé letní prázdniny prožil v agronomickém ústavu profesora Franklina D. Keima nad hybridní pšenici. Roku 1926 dosáhl titulu bakaláře a 1927 magistra přírodních věd.

Keimovým prostřednictvím dostal místo asistenta na Cornellově univerzitě v Ithace, a tak jako Barbara McClintocková tam byl přijat do výzkumné skupiny vedené zakladatelem genetiky kukuřice Rollinsem Adamsem Emersonem. V letech 1927–1931 studoval mendelovskou asynapsi u kukuřice (*Zea mays*) a objevil **souvislost genetických poruch v kukuřičném pylu s abnormálním chováním chromozomů během meiózy**. Roku 1928 se oženil s Marion Cecile Hillovou. Měli spolu syna Davida. Po obhajobě dizertace o procesu meiózy u kukuřice získal 1931 doktorát.

Z Ithaky, kde by byl rád zůstal, ho odvedlo stipendium Národní rady pro výzkum ke dvouletému pobytu (1931–1933) na katedře biologie Kalifornského technologického institutu („Caltech“) v Pasadeně. V tamní genetické laboratoři vedené věhlasným Thomasem Hunttem Morganem pokračoval ve studiu kukuřice (A Summary of Linkage Studies in Maize, Cornell University Agricultural Experimental Station Memo, 1935; 180, s R. A. Emersonem a A. C. Fraserem), zapojil se však i do výzkumu jevu chromozomálního překřížení, který prováděli Teodosij Hryhorovič Dobžanský, Alfred Henry Sturtevant a Sterling Emerson na mušce octomilce (*Drosophila melanogaster*). Beadle objevil, že **ke chromozomálnímu překřížení a rekombinaci genetického materiálu během meiózy dochází náhodně**. V letech 1933–1936 setrval v Pasadeně jako asistent. V roce 1934 pracoval u Mor-

gana stipendista Rockefellerovy nadace Boris Ephrussi, embryolog z Paříže. Beadle sdílel jeho zaujetí biochemickou stránkou procesu od genotypu k fenotypu a zejména otázkou dědičnosti barvy očí octomilky, která je normálně červenohnědá, ozářením však lze indukovat více než dva tucty barevných mutací; u dvou z nich („vermilionové“ a „cinnabarové“) hnědý pigment chybí a postižené mušky mají oči jasně červené (rumělkové). Ephrussi a Beadle se rozhodli věnovat rok pokusu o sjednocení poznatků genetiky a embryologie, oborů pracujících s odlišnými technikami na odlišných organismech. Po šest měsíců roku 1935 pokračovali v Ephrussiho laboratoři v pařížském Ústavu fyzikálně-chemické biologie; navázali na práci A. H. Sturtevant, který vyšlechtil heterozygotní gynandromorfni octomilky s jedním genem pro normální (červenohnědou) barvu očí a druhým pro rumělkovou barvu typu „vermilion“, přitom však vždy s očima normální barvy, což ukazovalo na účinek působku difundujícího z normální oční tkáně do „vermilionové“. Ephrussi a Beadle se pokoušeli určit genetický základ obou poruch syntézy hnědého pigmentu, projevujících se rumělkovými očima.

Práci založili na transplantaci očních imaginálních disků. Přenášeli je mikropipetami z larev jednoho do larev jiného typu s těmito výsledky: rumělkové (jak „cinnabarové“, tak „vermilionové“) oční disky v normálních larvách, normální oční disky v „cinnabarových“ i „vermilionových“ larvách a rovněž „vermilionové“ oční disky v „cinnabarových“ larvách se vyvinuly v normální oči, kdežto „cinnabarové“ oční disky ve „vermilionových“ larvách se vyvinuly v „cinnabarové“ oči. Beadle s Ephrussim z toho **určil biochemickou dráhu pro tvorbu hnědého očního pigmentu octomilky**: prekurzor > „vermilion“ > „cinnabar“ > hnědý pigment (The Development of Eye Colors in *Drosophila* as Studied by Transplantation, American Naturalist 1937; 71: 120–126; Development of Eye Colours in *Drosophila*: Pupal Transplants and the Influence of Body Fluid on Vermilion, Proceedings of the Royal Society of London, series B, 1937; 122: 98–105, s C. W. Clancy a B. Ephrussim).

Po návratu do USA 1936 působil Beadle krátce jako docent genetiky na Harvardově univerzitě, avšak 1937 byl jmenován profesorem na Stanfordově univerzitě a tam s Edwardem Lawrie Tatumem začal spolupracovat na dalším výzkumu pigmentového systému octomilky (Development of Eye Colors in *Drosophila*: Some Properties of the Hormones Concerned, Journal of General Physiology, 1939; 22:

239–253, s E. L. Tatumem). Poté, co připravili „vermilion“ v krystalické podobě, objevili, že prekurzorem hnědého pigmentu je tryptofan. Byli však předstiženi, když Němec určil obě rumělkově červené látky. Adolf Butenandt se spolupracovníky identifikoval „vermilion“ jako kynurenin a „cinnabar“ jako 3-hydroxykynurenin, a stanovil tak biochemickou dráhu hnědého očního pigmentu, „vermilionová“ mutace byla určena jako genetická porucha enzymu konvertujícího n-formylkynurenin v kynurenin a „cinnabarová“ mutace jako genetická porucha enzymu konvertujícího kynurenin ve 3-hydroxykynurenin.

Dosavadní laboratorní postupy byly stále příliš pomalé a biochemie octomilky příliš složitá. Beadle s Tatumem proto hledali pro své genetické studie ještě jednodušší, snadno kultivovatelný a manipulovatelný organismus, nejlépe haploidní, s krátkým životním cyklem a dostatečně probádanou biochemií. V roce 1941 jej našli v růžové chlebové plísni *Neurospora crassa*, normálně rostoucí i na tzv. minimálních půdách obsahujících jen cukr, anorganické soli a biotin (zdravý „divoký“ kmen všechny své proteiny syntetizuje), rozmnožující se pohlavně i nepohlavně, s askosporami lineárně řazenými podél asku. Beadle a Tatum se rozhodli studovat geny neurospóry cestou jejich umělého poškozování paprsky X (už roku 1926 ukázal Hermann Joseph Muller, že frekvenci mutací v genetickém materiálu a následných tělesných abnormalit a deformit lze takto zvýšit stonásobně). Kolonie neurospóry kultivovali na minimální půdě, pak nepohlavní spóry „divokého“ typu vystavili paprskům X, a tak je změnili v mutanty s poruchou tvorby nějakého vitamínu nebo aminokyseliny, smísili je s neurospórami „divokého“ typu, sebrali potomstvo sexuálních spór a přesadili je na půdu bohatou na všechny teoreticky potřebné živiny, kde mutanti rostli stejně dobře jako nezmutované spóry. Vypěstovali tak tisíc kultur v podmínkách slepého pokusu; testování na půdách ochuzených vždy o jednu určitou živinu pak ukázalo, je-li zkoumaná neurospóra schopna tvořit tuto živinu sama, nebo je-li pro mutaci biochemického genu odkázána na její přítomnost v půdě. Následovala kultivace ozářených kultur na minimální půdě, kde růst odhall nezmutované neurospóry a neschopnost růstu prozradila mutanty. Kultivace na řadě minimálních půd lišících se obsahem jediné přidané živiny nakonec rozhodla, že živina v jediné půdě, na níž mutant rostl, byla totožná se živinou, kterou mutant nebyl schopen tvořit sám.

Beadle a Tatum izolovali mnoho nutričních mutantů plísně *Neurospora crassa*; například 299. vzorek se projevil jako deficientní pro vitamin B₆, vzorek číslo 1085 jako deficientní pro vitamin B₁. Genetické křížení těchto mutantů navzájem, s jinými mutanty i s kmeny „divokého“ typu neurospóry ukázalo lokalizaci mutací na určitých místech chromozomů neurospóry; mutace tedy zasáhla určité geny kódující určité enzymy pro syntézu určitých aminokyselin a vitaminů. Beadle a Tatum tak prokázali, že **každý enzym je kódován svým genem**; koncepce „jeden gen, jeden enzym“ je mezníkem na cestě k molekulární genetice (Genetics and Metabolism in *Neurospora*, *Physiological Review* 1945; 25: 643–663. *Biochemical Genetics*, *Chemical Reviews* 1945; 37: 15–96. *The Genetic Control of Biochemical Reactions*, *Harvey Lectures* 1945; 4: 179 až 194).

V roce 1946 se Beadle ze Stanfordu vrátil do Pasadeny jako profesor a Morganův nástupce v čele katedry biologie. Administrativní povinnosti ho vzdálily od laboratorního výzkumu. Všechny své síly obětoval modernizaci směrem k molekulární biologii, získávání nadějných badatelů i prostředků na stavbu nových laboratorních budov. V roce 1953 skončilo manželství s Marion rozvodem a téhož roku se Beadle oženil s ovdovělou spisovatelkou Muriel McClure-Barnettovou.

V roce 1958 byla polovina Nobelovy ceny za fyziologii nebo lékařství rozdělena napůl mezi Beadlea a Tatuma „za jejich objev, že **geny působí regulací určitých chemických pochodů**“. Druhou polovinu dostal Tatumův žák a spolupracovník Joshua Lederberg „za své objevy genetické rekombinace a organizace genetického materiálu u bakterií“. Na slavnosti ve Stockholmu 10. prosince 1958 chyběl laureát za literaturu Boris Pasternak (jeho román „Doktor Živago“ byl v SSSR zakázán a sovětská vláda donutila autora Nobelovu cenu odmítnout). V krátké prezentační řeči k ceně za fyziologii nebo lékařství zmínil profesor Torbjörn Oskar Caspersson z Královského Karolinského lékařsko-chirurgického Institutu účinky ozáření živých organismů a jeho využití Beadlem a Tatumem ke studiu dědičnosti na nutričních mutantách plísně *Neurospora crassa*.

Stručný přehled experimentů vedoucích k objevu konceptu „jeden gen, jeden enzym“ podal následujícího dne Beadle v přednášce „Genes and Chemical Reactions in *Neurospora*“. Přednáška měla čtyři části: o vrozených chybách metabolismu, o mutantech očního pigmentu u octomilky, o nutričních mutantech neurospóry, o implikaci konceptu „jeden gen, jeden enzym“ do genetiky

a biologie. Beadle připomněl založení genetiky 1865 Johannem Gregorem Mendelem a jeho všeobecné nepochopení až do objevu genetické podstaty alkaptonurie Archibaldem Garrodem a zrodu jeho koncepce vrozených chyb metabolismu v roce 1902. Vzpomněl také, že v Garrodově stopě studoval s Ephrussim ve 30. letech biochemii a genetiku očních pigmentů u octomilky. Závěrem Beadle poukázal na přezíravost botaniků a zoologů vůči genetice pro její domnělou omezenost na povrchní znaky; přitom dnes „naše rychle se prohlubující poznání architektury proteinů a nukleových kyselin poprvé v dějinách vědy umožňuje genetikům, biochemikům a biofyzikům rokovat o základních otázkách biologie ve společném jazyce molekulární struktury.“ (Nobel lecture: *Genes and Chemical Reactions in Neurospora*, *Science* 1959; 129: 1715–1719).

Působení v Pasadeně zakončil Beadle ve funkci děkana ve školním roce 1960/1961. V lednu 1961 se stal profesorem biologie a kancléřem, na podzim pak rektorem Chicagské univerzity. V této funkci zůstal až do dosažení věkové hranice k povinnému odchodu na odpočinek roku 1968, tedy v bouřlivých letech studentských protestů i rasového napětí vně i uvnitř univerzity (v posledním roce jeho rektorského funkčního období byli zavražděni Martin Luther King a Robert Francis Kennedy). V nelehkých časech se Beadle velmi osvědčil a rektorský úřad opouštěl se ziskem 160 milionů dolarů pro univerzitu (chicagskou kapitolu jeho života vylíčila Muriel Beadleová v knize *Where Has All the Ivy Gone?*, 1972).

Uprostřed vyčerpávající služby univerzitě napsal přehled vývoje genetiky od Mendela po Watsona a Cricka včetně své spolupráce s Ephrussim a Tatumem (*Genetics and Modern Biology*, *Jayne Lectures for 1962*. Philadelphia: American Philosophical Society, 1963) a s manželkou Muriel popularizoval genetiku v knize *The Language of Life: An Introduction to the Science of Genetics*, 1966 (za tuto práci dostali spolu 1967 Edisonovu cenu za nejlepší knihu o vědě pro mládež). Na sklonku působení v Chicagu se zapojil do „kukuřičných válek“ mezi genetiky a archeology o výklad původu kukuřice v obou Amerikách. Na základě nálezů z dob Mayů a Aztéků prosazoval domněnku, že kukuřice vznikla domestikací mexické divoké trávy.

Po odchodu na odpočinek řídil v letech 1968–1970 Institut pro biomedicínský výzkum Americké lékařské asociace. 1970 se stal kurátorem Kalifornského technologického institutu, rok nato čestným kurátorem Chicagské univerzity. V té době byl už ozdobou mnoha učených společností (1946 prezidentem Americké genetické společ-

nosti, 1955 prezidentem Americké asociace pro pokrok vědy, 1960 členem Londýnské královské společnosti, počátkem 60. let předsedou Výboru pro genetické účinky atomového záření americké Národní akademie věd a 1969–1972 členem rady Akademie), dostal řadu cen (1950 Laskerovu, 1951 Dyerovu, 1953 Hansenovu, 1958 Einsteinovu aj.) a měl už přes 30 čestných doktorátů z univerzit amerických (1947 z Yaleovy, 1949 Nebraské, 1952 Severozápadní atd.) a britských (1959 Oxfordské a Birminghamské).

Ještě jednou se ohlédl za svým životem v autobiografické esejí (*Recollections*, *Annual Review of Biochemistry* 1974; 43: 1–13). Svému věčnému tématu původu kukuřice věnoval tři poslední vědecké publikace v letech 1980 a 1981 (mj. přehledový článek *Ancestry of Corn*, *Scientific American* 1980; 242(1): 112–119). V roce 1982 se náruživý lyžař, horolezec, zahrádkář a milovník siamských koček uchýlil na odpočinek do kalifornské Pomony a tam dožil, pomalu zdoláván Alzheimerovou chorobou. Zemřel 9. června 1989 ve věku 85 let.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Garraty JA, Carnes MC. (eds.)** *American National Biography*. New York – Oxford: Oxford University Press 1999; 2: 393–395.
2. **Horowitz NH.** *Fifty Years Ago: The Neurospora Revolution*. *Genetics* 1991; 127: 631–635.
3. **Kay LE.** *Selling Pure Science in Wartime: The Biochemical Genetics of G. W. Beadle*. *Journal of the History of Biology* 1989; 22: 73–101.
4. **Lexikon der bedeutenden Naturwissenschaftler in drei Bänden**. Heidelberg – Berlin: Spektrum Akademischer Verlag 2003; 1: 123–125.
5. **Magill FN. (ed.)** *The Nobel Prize Winners*. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 750–759.
6. **McMurray EJ. (ed.)** *Notable Twentieth-Century Scientists I*. New York: Gale Research Inc. 1995; I: 128–130.
7. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** *Kronika Nobelových cen*. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 307–308.
8. **Wasson T. (ed.)** *Nobel Prize Winners*. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 64–67.
9. **Who Was Who in America with World Notables, vol. X 1989–1993**. New Providence: Marquis Who's Who 1993; 22–23.
10. **World Who's Who in Science from Antiquity to the Present**. Chicago: Marquis Who's Who Inc. 1968; 134.

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