

ČASOPIS LÉKARŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 148
2009, č. 7, s. 293–348
CLC EAL 148 (5)
293–348 (2009)

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

ROČNÍK 148/2009, č. 7

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial	
<i>Goetz P.</i> Využití individuálních genomických znalostí	295
Aktuální téma	
<i>Pospíšilová Š, Tichý B, Mayer J.</i> Sekvenování lidského genomu – technologie nové generace aneb budeme rutinně sekvenovat lidské genomy?	296
Původní práce	
<i>Rousek M Jr., Rousek M, Džupa V.</i> Přehled poranění pohybového aparátu pacientů ošetřených v zimních měsících v horské nemocnici	303
<i>Zeman M, Jirák R, Žák A, Jáchymová M, Vecka M, Tvrzická E, Vávrová L, Kodydková J, Staňková B.</i> Fysy metabolického syndromu u nemocných s depresivní poruchou	309
<i>Ščudla V, Budíková M, Pika T, Bačovský J, Minařík J, Heinzová V, Langová K.</i> Srovnání sérových hladin vybraných biologických působků u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu	315
Kazuistika	
<i>Vodička J, Špidlen V, Kravec M, Ferda J, Mukenšnabl P.</i> Oboustranný spontánní pneumotorax – chybný léčebný postup	323
<i>Mraček J, Holečková I, Mork J, Ševčík P.</i> Kurativní efekt karotické endarterektomie	326
Speciální sdělení	
<i>Brdička R.</i> O lidské dlouhověkosti – 2. vnitřní podmínky	330
<i>Nešpor K, Scheansová A.</i> Návykové nemoci a peníze – důležité souvislosti	335
<i>Donát J.</i> Český model pro snížení mateřské úmrtnosti v Ugandě	338
Vybrané souhrny	342
Zprávy	343
Osobní zprávy	344
Knihy	302
Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	346
Laureáti Nobelovy ceny	
<i>Čech P.</i> Joshua Lederberg	347

CONTENTS

(No. 7, 3rd July 2009) Journal of Czech Physicians

Editorial	
<i>Goetz P.</i> The use of personalized genomic comprehensions	295
Topic	
<i>Pospíšilová Š, Tichý B, Mayer J.</i> Human genome sequencing – next generation technology or will the routine sequencing of human genome be possible?	296
Original Articles	
<i>Rousek M Jr., Rousek M, Džupa V.</i> Review of patients with musculoskeletal injury treated during winter months in a highland hospital	303
<i>Zeman M, Jirák R, Žák A, Jáchymová M, Vecka M, Tvrzická E, Vávrová L, Kodydková J, Staňková B.</i> Features of metabolic syndrome in patients with depressive disorder	309
<i>Ščudla V, Budíková M, Pika T, Bačovský J, Minařík J, Heinzová V, Langová K.</i> The comparison of serum levels of selected biomarkers in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma	315
Case Report	
<i>Vodička J, Špidlen V, Kravec M, Ferda J, Mukenšnabl P.</i> Bilateral spontaneous pneumothorax – wrong therapies	323
<i>Mraček J, Holečková I, Mork J, Ševčík P.</i> The curative effect of carotid endarterectomy	326
Special Articles	
<i>Brdička R.</i> On human ageing and longevity – 2. internal determinants	330
<i>Nešpor K, Scheansová A.</i> Addictive diseases and finances – relevant relationships	335
<i>Donát J.</i> The Czech model for decrease of maternal mortality in Uganda	338
Selected Abstracts	342
News	343
Personal News	344
Books	302
Instruction to the Authors	346
Nobel Prize Laureates	
<i>Čech P.</i> Joshua Lederberg	347

<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 Pressegross, 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. 6. 2009. Zaslání příspěvků se nevracejí, jsou archivovány ČLS JEP.

Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučně nakladatelské

právo k jejich užití. Otiskované příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu,

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah

a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování

v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Editorial

Využití individuálních genomických znalostí

Goetz P.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a FN Motol, Ústav biologie a lékařské genetiky

Není sporu o tom, že sekvenování individuálních genomů bude základem k budoucí personální genomice, individualizované medicíně včetně prediktivní medicíny. Přispívají k tomu stále se snižující ceny i čas potřebný k přečtení genu konkrétního jedince. Tento trend se nepochybně bude urychlovat. Autoři následujícího článku předpokládají, že během pěti let budou informace získané individuálním sekvenováním využitelné ve výzkumu; konec konců začínají být využívány již nyní. Dokončení probíhajících mezinárodních projektů zaměřených na interindividuální rozdíly v genetické výbavě jedinců přinese zásadnější informace mírně přibližující dosažení vzdáleného cíle individualizované medicíny. Autoři odhadují diagnostické využití individuálních genomických znalostí během 10 let. Jistě, ale stále jen v omezené míře. Studium vztahu genotypu a fenotypu bude i nadále složité, souhra kauzálních mutací, modifikujících genů i epigenetické zásahy prostředí jistě nebude dokonale poznána, a to mám na mysli tzv. monogenní onemocnění, o kterých již dnes víme, že monogenní ve skutečnosti nejsou – jejich fenotyp je dán zmíněnou souhrou. K individualizované medicíně se pracujeme dle genetických optimistů v průběhu 50 let, dle skeptiků až v průběhu století i později.

Prediktivní medicína je lákavý, možná i problematický cíl. Přesná informace o přesných rizicích vzniku závažných chorob a přesná preventivní opatření jsou informace závažné, často ovlivňující psychiku i kvalitu života pacienta, v obchodním jazyce klienta. Stejně tak informace, že jsem rezistentní ke vzniku závažného onemocnění. Mohu po této informaci hřešit ve svém životním stylu? A co když jsou výsledky genetického testování, jejich interpretace a sdělování takovýchto závažných informací pacientům za současného stavu poznání nepřesné a nespolehlivé. Jak je to slučitelné se základními etickými medicínskými principy, že veškerá zdravotnická činnost musí být zaměřena pro dobro a prospěch pacienta a nepoškozovat ho? V tomto případě iatrogenizovat neodvodněnými obavami či falešně uklidňovat.

Predikovat přesné individuální riziko vzniku komplexní civilizační choroby je za současného stavu poznání téměř nemožné. I základní genetické vzdělání poskytuje informace o tom, že komplexní civilizační choroby jsou determinovány jak genetickými faktory, tak vlivem zevního prostředí. Je pro nás dosud nesmírně obtížné přesně stanovit podíl genetické determinace a zejména podíly všech ostatních vlivů zevního prostředí, které jsou individuálně odlišné a ve svém účinku proměnlivé.

Přesto existují komerční firmy, které nabízejí za úplaty vyšetření DNA svých dospělých i dětských „klientů“ s tím, že jsou

schopny stanovit individuální náchylnosti k více než dvaceti často se vyskytujícím komplexním chorobám dospělého věku a navrhnout preventivní opatření ke snížení pravděpodobnosti jejich vzniku. Často se jedná o doporučení zachovávat zdravý životní styl, což je opakované doporučení sdělovacích prostředků, nic specifického. Některé marketinkově penetrantní firmy postupy svých genetických analýz a jejich interpretací tají a zabraňují tím vědecké relevantní debatě o spolehlivosti a klinickém významu prediktivních DNA vyšetření.

Uvedu jen v bodech (není prostor pro podrobnější výklad) co celosvětová vědecká genetická komunita vytýká komerčním prediktivním aktivitám:

Není prokázána vědecká a klinická validita testů a jejich klinické využití. Týká se to i statistických metod užívaných ke stanovení rizik. Chybí spolehlivé prospektivní studie.

V komerčních firmách neprobíhá kontrola kvality vyšetření.

Interpretace výsledků a realizace preventivních postupů je obvykle ponechávána nedostatečně geneticky vzdělaným lékařům, v některých případech získá klient informace dokonce i po telefonu.

Výsledky DNA analýz je třeba vždy vztahovat na situaci konkrétní populace.

Dalších výtek a obav je ještě mnohem více. Proto řada evropských států uvažuje o zákazu komerčních genetických prediktivních aktivit, v některých státech USA již zákaz platí. Americká společnost pro lidskou genetiku se vyjadřuje velice kriticky k tomuto typu podnikání, podobné stanovisko zaujala i Evropská společnost pro lidskou genetiku i naše česká Společnost lékařské genetiky.

Je třeba zdůraznit dvě základní fakta. Kritika výdělečného prediktivního testování není motivována konkurenčními obavami státních i nestátních genetických institucí. Pracují na podkladě prokázaných a spolehlivých postupů genetického poradenství i laboratorních metod, pacientů i rodin, které potřebují genetickou zdravotnickou péči, stále přibývá. Tato péče je poskytována zdarma, je hrazena pojišťovnami. Genetické horoskopy lze jen obtížně zakázat, stále bude existovat i část populace, která jim uvěří, tak jako i dalším nekonvenčním postupům odhalování budoucnosti.

Na druhé straně jsme přesvědčeni, že výsledky vyšetření individuálních genomů budou v budoucnu prokazatelné, klinicky využitelné a spolehlivé. Do takového stadia jsme však dosud nedospěli.

LITERATURA U AUTORA

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Petr Goetz, CSc.
Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: petr.goetz@lfmotol.cuni.cz

Aktuální téma

Sekvenování lidského genomu – technologie nové generace aneb budeme rutinně sekvenovat lidské genomy?

Pospíšilová Š, Tichý B, Mayer J.

Fakultní nemocnice Brno a LF MU, Interní hematologická klinika,
Centrum molekulární biologie a genové terapie

SOUHRN

Sekvenování DNA patří již řadu let ke standardním postupům při molekulárně-genetických analýzách biologického materiálu. V medicíně nachází široké uplatnění, zejména v oblasti diagnostiky dědičných chorob a nádorových onemocnění, přičemž rozvoj DNA diagnostiky byl významně podpořen zveřejněním sekvence lidského genomu v roce 2001. V posledních několika letech dochází k rychlému technologickému rozvoji nových sekvenčních technologií, který umožnil vznik sekvenátorů nové generace („tzv. New Generation Sequencing“). Nové technologie založené na principu masivního paralelního sekvenování (např. Roche/454, Illumina Genome Analyzer IIx, Life Technologies SOLiD 3 a další) umožňují zásadní navýšení kapacity sekvenátorů a výrazné snížení ceny. Tento významný technologický pokrok umožnil rozvoj celogenomového sekvenování včetně analýz individuálních lidských genomů a nastartoval rozvoj personální genomiky. První osekvenované individuální lidské genomy patřily významným genetikům J. C. Venterovi (2007) a J. D. Watsonovi (2008), avšak rychle následovaly sekvenční analýzy dalších jedinců z různých etnik, které přinesly podstatné informace o interpersonálních rozdílech ve struktuře genomů (byly např. charakterizovány nukleotidové polymorfismy, delece a amplifikace úseků DNA). První významné aplikovatelné výsledky již přineslo sekvenování genomů nádorových buněk, např. akutní myeloidní leukémie. Ačkoliv v současné době ještě nejsme schopni interpretovat význam všech detekovaných variant genomu, znamená možnost sekvenování individuálních lidských genomů zásadní zlom v DNA diagnostice i celé medicíně.

Klíčová slova: genom, DNA, sekvenování, sekvenování nové generace.

SUMMARY

Pospíšilová Š, Tichý B, Mayer J. Human genome sequencing – next generation technology or will the routine sequencing of human genome be possible?

DNA sequencing has become a standard method widely used in molecular genetic analysis of biological materials. Its use in medicine is widespread, especially in diagnostics of inherited disorders and cancer related diseases. Development of DNA diagnostics has been strongly accelerated by publication of the human genome sequence in 2001. During the last few years one can observe rapid development of novel sequencing technologies, which have led to the introduction of so called „New Generation Sequencing“. These new technologies based on principles of massive parallel sequencing (e.g. Roche/454, Illumina Genome Analyzer IIx, Life Technologies SOLiD 3 and others) enable a massive increase of sequencing capacity and in parallel also a fundamental decrease of costs. This major technological breakthrough allowed development of the whole-genome sequencing including analyses of individual human genomes. It also started the era of personal genomics. The first sequenced individual human genomes belonged to famous geneticists J. C. Venter (2007) and J. D. Watson (2008), but they were rapidly followed by sequencing analyses of other individuals from various ethnic groups. These studies brought substantial information about interpersonal differences in genome structure (through characterization of nucleotide polymorphisms, DNA deletions and amplifications etc.). Sequencing of cancer cell genomes, e.g. acute myeloid leukemia has already brought first important clinically relevant results. Although currently we are still unable to interpret the relevance of all detected genome variants, it is obvious, that the possibility to sequence individual human genomes represents a fundamental breakthrough not only in DNA diagnostics but also in clinical medicine.

Key words: genome, DNA, sequencing, next-generation sequencing.

Po.

Čas Lék čes 2009; 148: 296–302

Adresa pro korespondenci:

RNDr. Šárka Pospíšilová, PhD.
Centrum molekulární biologie a genové terapie
Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno
Černopolní 9, 625 00 Brno
fax: +420 532 234 623, e-mail: sarka.pospisilova@fnbrno.cz

VÝVOJ METODICKÝCH PŘÍSTUPŮ K SEKVENOVÁNÍ GENOMU

Lidský genom reprezentovaný molekulami DNA rozdělenými do 46 chromozomů (22 párů autozomů a jednoho páru gonozomů) má velikost 3,2 miliardy nukleotidů (tj. 3200 Mb = megabází) a celkově obsahuje přibližně 25 000 genů. Kódující oblasti, dominantně tvořené exony strukturálních genů, zaujmají zhruba 1,5 % genomu. Zbytek genomu tvoří introny, pseudogeny, mobilní elementy, repetitivní sekvence a další úseky, jejichž význam dosud nebyl zcela objasněn. Pro lepší představu o velikosti lidského genomu lze uvést srovnání s jinými organismy. Například velikost genomu bakterií se pohybuje v rozmezí 0,5–10 Mb, což odpovídá počtu cca 500–5500 genů. Samostatně žijícím organismem s nejmenším genomem je *Mycoplasma genitalium*, jejíž genom má velikost 0,58 Mb a obsahuje 470 kódujících genů; naopak mezi organismy s největším počtem genů (až 50 000) patří rostliny.

První pokusy o sekvenování, tedy určení pořadí jednotlivých nukleotidů v DNA, byly započaty již v 60. letech minulého století, tedy jen několik let po objevení struktury DNA Jamesem Watsonem a Francisem Crickem v roce 1953. Nešlo však o sekvenování chemickou nebo enzymatickou cestou, ale za pomoci elektronového mikroskopu (1). Přibližně o 10 let později došlo v technologiích sekvenování DNA k významnému metodickému posunu. Laboratoř F. Sangera (2) zavedla a publikovala DNA sekvenační metodu využívající tzv. „2',3'-dideoxy-“ analogy normálních stavebních jednotek deoxynukleosid-trifosfátů, které působí jako specifické inhibitory DNA polymerázy. Prvním takto osekvenovaným genomem byl bakteriofág phiX174 (3). Alternativní techniku DNA sekvenování na principu chemických reakcí štěpících terminálně značené báze s následnou elektroforézou značených DNA fragmentů v polyakrylamidovém gelu zavedli A. Maxam a W. Gilbert (4). Nové sekvenační technologie byly zpočátku schopny přečíst v jednom běhu pouze asi 100 bází, jejich postupným zdokonalováním, například automatizací detekce fluorescenčně značených molekul (5, 6) nebo zaváděním kapilárních sekvenátorů (7) je v současnosti standardně dosahováno přečtení až 1000 bází v jednom běhu. Tyto zdokonalené techniky umožnily rutinně využívat sekvenování pro analýzy fragmentů DNA (např. produktů PCR reakcí), a staly se tak běžnou diagnostickou metodou v medicínské praxi; sekvenování celých genomů však bylo stále velmi zdlouhavé a časově i finančně náročné. První kompletní genomy – genom bakterie *Haemophilus influenzae* následovaný genomem *Mycoplasma genitalium* byly osekvenovány v roce 1995 v „The Institute for Genomic Research“ (TIGR) založeném C. Venterem (8). Za účelem komerčního využití sekvenačních technologií v roce 1998 vznikla společnost „Celera Genomics“, která opět pod vedením C. Ventera pokračovala v genomovém

sekvenování – např. sekvence mouchy octomilky byla publikována v roce 2000 (9). Použité technologie vycházely z metodického přístupu F. Sangera využívajícího dideoxynukleotid-trifosfáty (ddNTPs), avšak byly doplněny o přístupy umožňující provést analýzy delších úseků DNA. Jednou z možností bylo tzv. „shotgun“ sekvenování (10), kdy byla analyzovaná DNA náhodně naštěpena na krátké úseky, ty byly klonovány do vektoru a po té sekvenovány z obou konců za vzniku tzv. „mate pairs“. Získané úseky se vzájemně překrývaly, což umožnilo sestavení celé sekvence. Pro každý segment bylo nutno získat několik nezávislých čtení, které definovaly tzv. pokrytí sekvence („sequence coverage“).

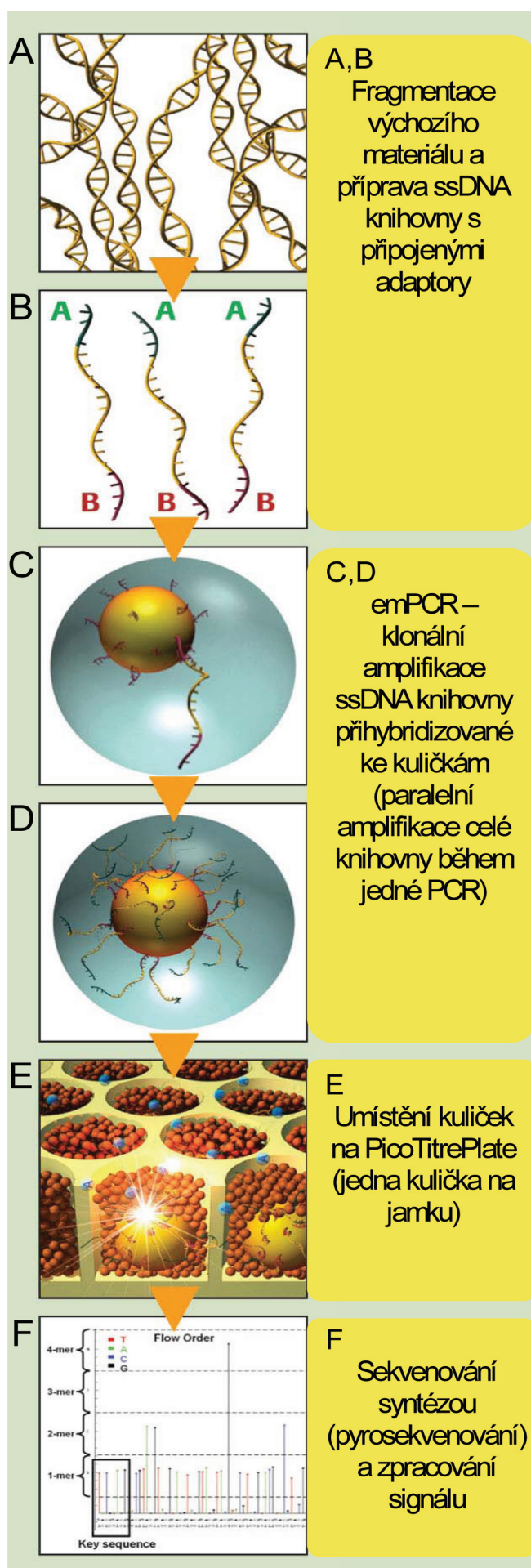
Dlouho očekávaného cíle osekvenování lidského genomu započatého v roce 1990 bylo dosaženo v únoru 2001, kdy své výsledky publikovaly současně dva týmy: Venterův tým ze společnosti Celera (11) a International Human Genome Sequencing Consortium reprezentující 20 výzkumných skupin z USA, Velké Británie, Japonska, Francie, Německa a Číny (12), do kterého byl zapojen i J. Watson. Výsledky tohoto mezinárodního projektu („Human Genome Project“) jsou volně přístupné v databázi GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank). Výsledky obou projektů založené dominantně na analýzách euchromatinových oblastí poskytly odhad celkového počtu lidských genů (odhadnuto 26–30 tisíc transkriptů kódujících proteiny) a nukleotidových polymorfismů (1,4–2,1 milionu SNP, tj. single-nucleotide polymorphism) i údaje o struktuře genomu (1,1% exony, 24% introny, 75% intergenové oblasti). Přestože zjištěné údaje musely být v následujících letech upřesňovány a doplňovány (v současné době předpokládáme existenci přibližně 4 milionů SNP a 24 tisíc protein-kódujících genů), mělo zpřístupnění sekvence lidského genomu velký vliv na další rozvoj molekulárně-biologických technologií a znamenalo začátek nové éry lidské genetiky.

Použité přístupy vycházející z automatizované Sangerovy metody, v současnosti reprezentované zejména např. přístroji řady ABI3730XL, se však dostaly na maximum kapacitních možností a další rozvoj sekvenování lidských genomů byl podmíněn vznikem nové výkonnější a levnější technologie. Prvním komerčním sekvenátorem nové generace využívajícím principu tzv. pyrosekvenování byl systém Roche/454 GS FLX uvedený na trh v roce 2005. O necelý rok později následoval Genome Analyzer od firmy Illumina (původně nazývaný Solexa) využívající reverzibilních terminátorů syntézy DNA. V létě 2007 byl firmou Applied Biosystems (nyní Life Technologies) představen třetí typ sekvenátoru nazvaný SOLiD, což znamená „Sequencing by Oligo Ligation and Detection“. Srovnání technických parametrů uvedených technologií je uvedeno v tabulce 1.

Kromě zmíněných, v současné době zřejmě nerozšířenějších systémů, však existuje i řada dalších perspektivních technologií. Nové možnosti analýz jednotlivých molekul DNA otevírá sekvenátor firmy Helicos Biosciences „HeliScope Single Molecule Sequencer“ dostupný od roku

Tab. 1. Srovnání sekvenačních technologií nové generace

	Roche	Illumina	ABI	Helicos
Délka sekvencí	500	75	50	35
Počet fragmentů	1 000 000	120 000 000	300 000 000	800 000 000
Doba běhu	10 hodin	9,5 dne	12–14 dní	8 dní
GB/běh	0,5	18	30	28
GB/den	1,2	1,9	2,2	3,5
Mate-pairs	ano	ano	ano	ano
Insert v mate-pairs	3, 5, 20 kb	200 b – 10 kb	600 b – 10 kb	až 5 kb
Accuracy	> 99 %	> 99 %	> 99 %	> 99 %
Počet vzorků/běh	16	8	16 (2× 8)	50 (2× 25)
Multiplexing	12	12 a více (až 96)	20	?
Celkem vzorků/běh	192	96 (až 768)	320	?



2008, produkt firmy Pacific Biosciences umožňující tzv. SMRT (Single Molecule Real Time) sekvenování nebo tzv. Polony sequencing technology. Lze tedy předpokládat, že rychlý rozvoj sekvenčních technologií nové generace povede k možnostem sekvenování lidského genomu v ceně do 1000 USD již dříve avizované C. Venterem a v současné době intenzivně připravované např. firmou VisiGen Biotechnologies.

TECHNOLOGICKÉ PRINCIPY SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE

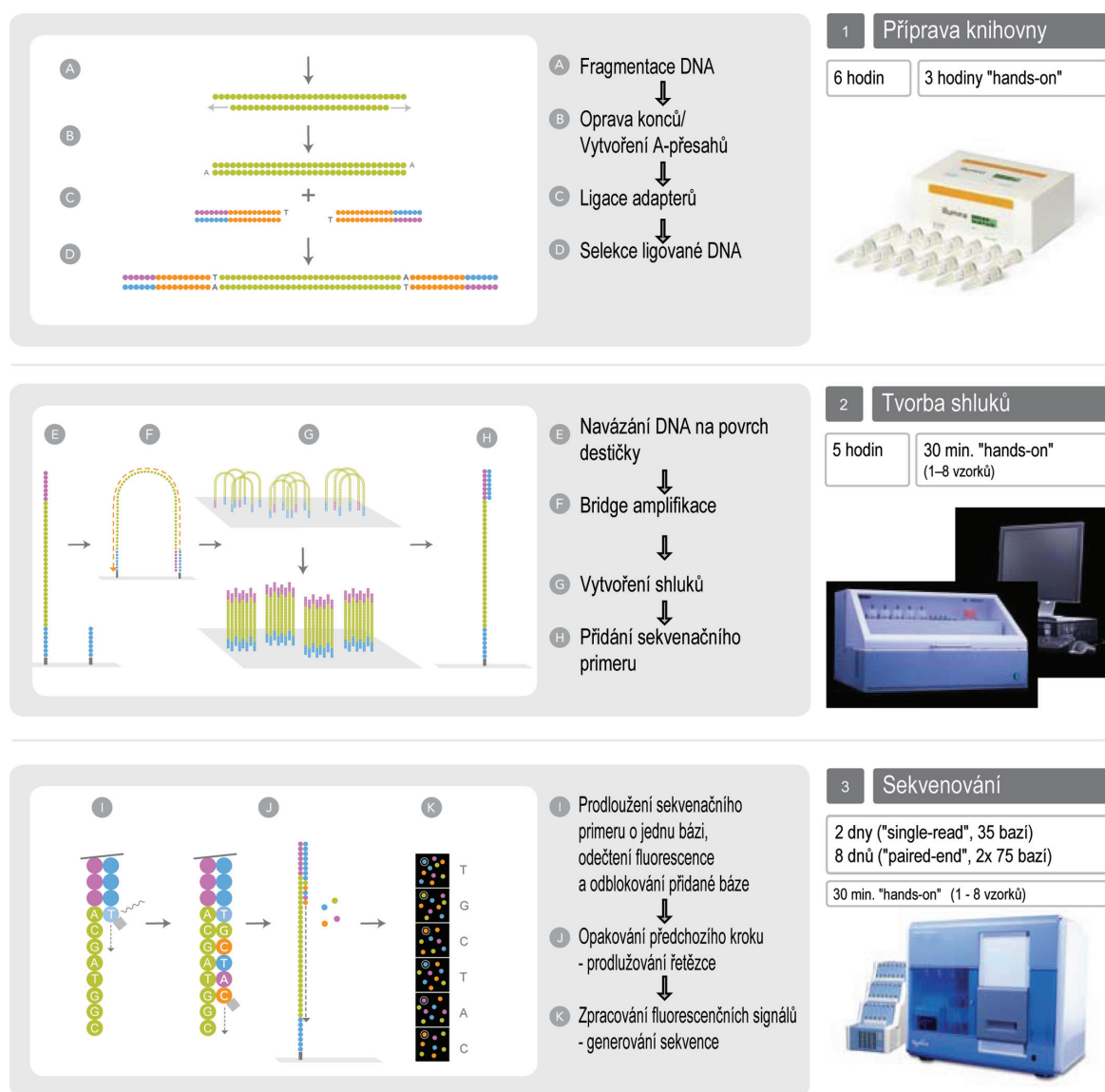
Technologie masivního paralelního sekvenování („next-generation sequencing“) musí řešit dvě zásadní otázky: fyzické oddělení jednotlivých fragmentů nukleových kyselin a vlastní čtení sekvence. První otázka je řešena emulzní PCR nebo amplifikací ve shlucích. Při emulzní PCR dochází k vytvoření tzv. mikroreaktorů, v nichž jsou uzavřeny všechny potřebné komponenty pro PCR (nukleotidy, enzym polymeráza, primery). Na mikrokuličce je navázaný fragment nukleové kyseliny. Při emulzní PCR dochází ke klonální amplifikaci – všechny molekuly DNA vytvořené v mikroreaktoru pochází z jediné molekuly templátu. Druhá otázka – čtení sekvence – je u dostupných zařízení řešena dvěma metodami: sekvenováním syntézou („sequencing by synthesis“) a sekvenováním založeném na ligaci („ligation based sequencing“).

Pro sekvenování genomů je často využíván již zmíněný „mate-pairs“ přístup, který dovoluje částečně odstranit problém repetitivních sekvencí. Při tomto postupu jsou vytvořeny fragmenty DNA známé délky, jejichž konce jsou následně sekvenovány. K (re)sekvenování kratších úseků DNA je celková kapacita paralelního sekvenování zbytečně velká, a proto je v tomto případě vhodné analyzovat v jednom běhu více vzorků. To je umožněno buď přímo uspořádáním přístroje, nebo multiplexováním vzorků s využitím tzv. tagů – krátkých sekvencí, které jsou součástí adaptérů. Kombinace obou přístupů dovoluje analyzovat až několik stovek vzorků najednou.

TECHNOLOGIE FIRMY ROCHE/454 GENOME SEQUENCER FLX SYSTEM (obr. 1)

Jde o první komerčně dostupné zařízení pro masivní paralelní sekvenování uvedené na trh v roce 2005. Pro amplifikaci vzorku je využívána metoda emulzní PCR, ke čtení sekvence je použito pyrosequencing. Sekvenční reakce probíhá ve speciálních destičkách složených z 3,2 milionů jamek o průměru 29 μm . V porovnání s ostatními tento systém produkuje nejdelší celistvé sekvence (v průměru 500 bází). Na jedné destičce je běžně sekvenován asi jeden milion fragmentů, během jednoho desetihodinového běhu je tak generováno až 0,5 gigabáze. Možnosti přístroje Genome Sequencer FLX vhodně doplňuje nová technologie pro obohacení vzorků pro resekvenování o sekvence a oblasti, které jsou pro daný účel potřebné, tzv. Sequence Capture (technologie je nyní dostupná pro lidské vzorky). Tato technologie je založená na hybridizaci komplementárních sekvencí na mikročipech s vysokou hustotou záznamu, odmytí nenavázané DNA a získání zachycených DNA sekvencí.

Obr. 1. Schéma sekvenování na přístroji Roche Genome Sequencer FLX System (upraveno se souhlasem firmy Roche)



Obr. 2. Schéma sekvenování na přístroji Illumina Genome Analyzer IIx (upraveno se souhlasem firmy Illumina)

TECHNOLOGIE ILLUMINA GENOME ANALYZER IIX (obr. 2)

Využívá metodu amplifikace ve shlucích, ke čtení sekvencí sekvencování syntézou s detekcí pomocí reverzibilně terminačních fluorescenčně značených nukleotidů. Amplifikace i sekvenování probíhá na stejném místě – na povrchu speciální destičky (flow-cell). Fragmenty nukleových kyselin s adaptéry navázanými na obou koncích jsou náhodně zachyceny na povrchu destičky, amplifikovány a sekvenovány buď pouze z jednoho konce (single-reads), nebo z obou konců (paired-end reads). Během jednoho běhu je možné získat sekvenci až 120 milionů fragmentů o délce až 2x 75 bází (i více), systém tedy může vyprodukovat až 18 gigabází během 9,5 dne (1,9 gigabáze/den).

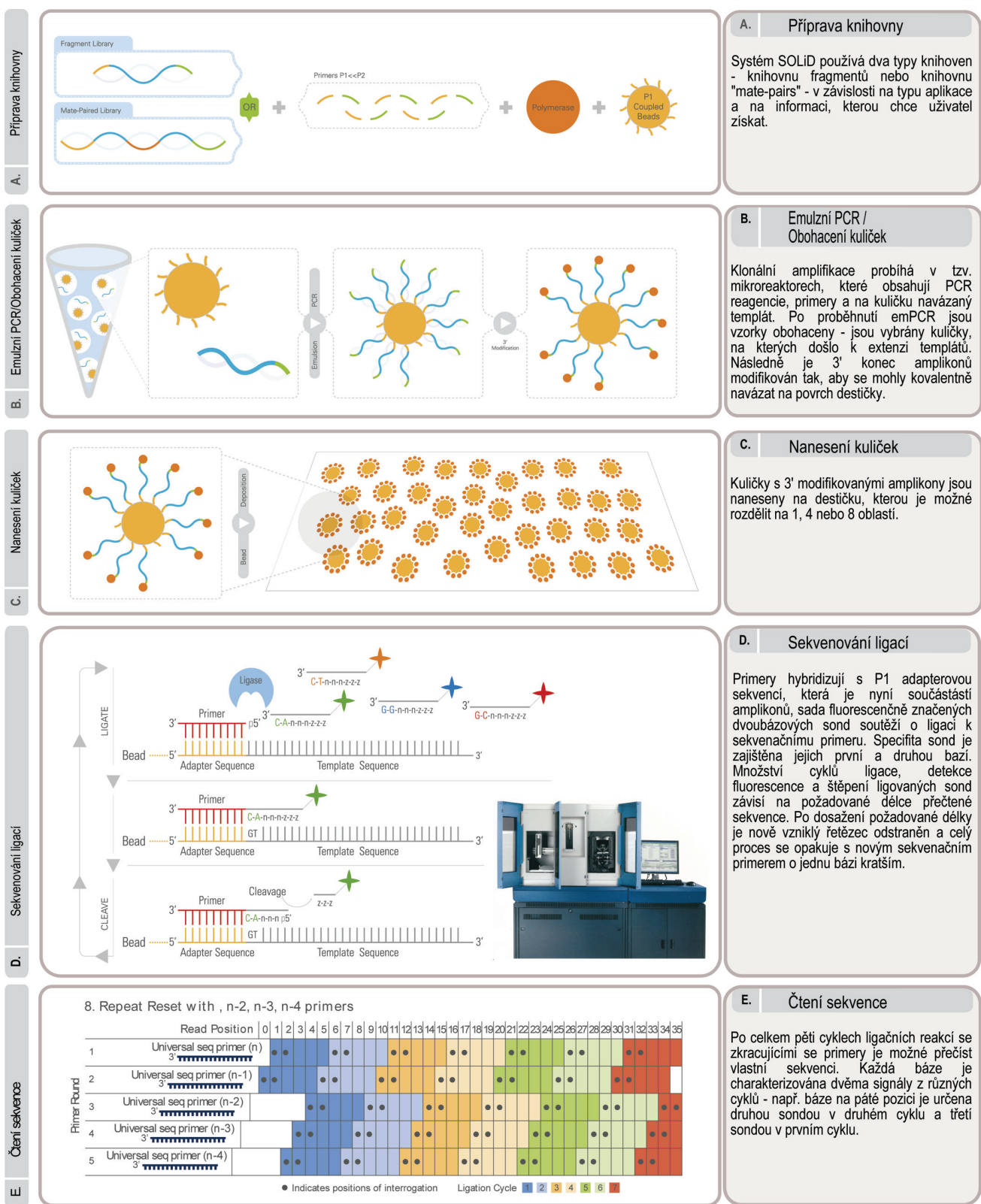
TECHNOLOGIE APPLIED BIOSYSTEMS/LIFE TECHNOLOGIES SOLID 3 (obr. 3)

K amplifikaci je použita metoda emulzní PCR, pro sekvenování metoda sekvenování ligací. Metoda sekvenování liga-

ci využívá hybridizaci krátkých fluorescenčně značených sond, které mají definovány první dva nukleotidy. K přečtení kompletní sekvence je zapotřebí proces hybridizace a následné ligace zopakovat celkem 5x, každá pozice v sekvenci je pak charakterizována dvěma fluorescenčními signály, čímž je zajištěna vyšší spolehlivost určení báze. Systém je schopen přečíst sekvenci až 300 milionů fragmentů o délce 2x 50 bází (mate-pairs), v jednom běhu trvajícím 12–14 dní tak generuje až 30 gigabází.

TECHNOLOGIE HELISCOPE – HELICOS GENETIC ANALYSIS SYSTEM

Tento systém je výjimečný v tom, že nevyžaduje amplifikaci vzorku. Metodou pro čtení sekvence je sekvenování syntézou s reverzibilně terminačními fluorescenčně značenými nukleotidy. Podobně jako u Genome Analyzery firmy Illumina jsou fragmenty nukleových kyselin nejprve zachyceny na povrchu speciálního substrátu a pak přímo sekvenovány bez předchozí amplifikace. Citlivost zařízení dovoluje detekci fluorescence emitované jedním fluorescenčně značeným nukleotidem. Běžná délka získané sekvence je 30–35 bází, během jednoho běhu je analyzováno až 800 milionů fragmentů. Za osm dní tak systém vyprodukuje až 28 gigabází sekvence.



Obř. 3. Schéma sekvenování na přístroji Applied Biosystems SOLiD 3 (upraveno se souhlasem firmy Applied Biosystems)

VYUŽITÍ SEKVENAČNÍCH TECHNOLOGIÍ NOVE GENERACE A JEJICH MOŽNÉ UPLATNĚNÍ V MEDICÍNĚ

Sekvenační technologie nové generace schopné denně produkovat jedním přístrojem cca 1–2 gigabáze sekvenč-

ních dat poskytují obrovské možnosti pro rozvoj molekulární medicíny. Přestože v současnosti jsou tyto technologie výsadou vysoce specializovaných genomických laboratoří, předpokládá se, že za 5 let budou rutinně využívány v biomedicinském výzkumu a za 10 let i v běžné genetické diagnostice. V poslední době byly nové technologie použity v řadě projektů mapujících první individuální lidské genomy

a tyto snahy nadále intenzivně pokračují. Prvním konkrétním výsledkem bylo publikování pilotní analýzy 1% lidského genomu v rámci ENCODE projektu v červnu 2007 (13). Zanedlouho potom byl pracovníky Institutu C. Ventera v Rockville publikován první tzv. individuální genom, tedy kompletní diploidní sekvence konkrétního člověka – Craiga Ventera (14). S využitím klasické Sangerovy „di-deoxy“ technologie bylo identifikováno 2,81 miliardy nukleotidů se 7,5 násobným pokrytím. Ve Venterově genomu bylo detekováno 4,1 milionu variant, z toho 3,2 milionu SNP, 292 tisíc malých inzercí a delecí a mnoho dalších změn, přičemž 44 % těchto změn bylo heterozygotních. V dubnu 2008 publikoval analogické výsledky druhého kompletního individuálního genomu již s využitím sekvenátorů nové generace tým odborníků z Baylor College v Texasu, který analyzoval DNA Jamese D. Watsona (15). Sekvenování tohoto diploidního genomu se 7,4násobným pokrytím trvalo dva měsíce a identifikovalo 3,3 milionu SNP, z nichž více než 10 tisíc způsobuje záměnu aminokyseliny v proteinovém produktu genu, a může mít tedy významný dopad na fenotyp. Porovnání prvních dvou individuálních genomů významných genetiků Ventera a Watsona získaných různými metodickými přístupy ukázalo významnou shodu získaných dat a prokázalo plnou využitelnost sekvenčních technologií nové generace. Oba genomy mají společných 1,68 milionu SNP a liší se 7648 aminokyselinovými záměnami, které pravděpodobně významně přispívají k fenotypovým rozdílům mezi oběma jedinci.

Krátce po zveřejnění kompletních analýz prvních genomů se začaly hromadit další nové poznatky získané celogenomovým sekvenováním, které zřejmě jednoznačně znamenají počátek éry sekvenování individuálních lidských genomů. V květnu 2008 byly publikovány výsledky mapování strukturní variability osmi lidských genomů pocházejících z Evropy (dva jedinci), Asie (dva jedinci) a Afriky (čtyři jedinci z nigerského etnika Yoruba) (16); na konci roku 2008 následovalo zveřejnění sekvence prvního kompletního diploidního genomu pocházejícího z Asie (anonymní muž z Číny) (17) získané technologiemi masivního paralelního sekvenování s 36násobným pokrytím umožňujícím detailní osekvenování 99,97 % genomu. Současně se začaly rozvíjet také analýzy genomů specifických pro určitá onemocnění. Typickým zástupcem těchto aktivit je mezinárodní Cancer Genome Project, jehož cílem je zmapování genomů jednotlivých typů nádorových buněk (Cancer Genome Atlas). Zajímavé výsledky již přineslo osekvenování genomu buněk akutní myeloidní leukémie (AML) s cílem definovat nádorově specifické somatické mutace (18). Srovnání genomu cytogeneticky normálních AML buněk se zdravými kožními buňkami téhož pacienta odhalilo deset genů mutovaných v AML buňkách, z nichž osm bylo nově asociovaných s AML a pouze dva již byly v minulosti popsány (FLT3 a NPM1). Příklad AML tedy jednoznačně ukazuje potenciál nových sekvenčních technologií pro hledání kandidátních genů relevantních pro patogenезi závažných onemocnění i nových nádorových markerů využitelných v onkologické diagnostice.

Jedním z ambiciózních aktuálně probíhajících projektů je projekt „1000 genomes – A Deep Catalog of Human Genetic Variation“ organizovaný mezinárodním konsorciem s dominantním podílem Sangerova institutu v Hinxtonu, National Institute of Health v Bethesda a Genomickým institutem v Pekingu. Cílem je detailně charakterizovat genetickou variabilitu genomů na základě informací získaných sekvenováním cca 1200 lidí z různých částí světa a využít těchto poznatků v medicíně. První výsledky projektu prezentované v prosinci 2008 charakterizovaly SNP a tzv. „copy number variations“ (CNV) u čtyř jedinců. Data získávaná sekvenáčními analýzami se šestinásobným pokrytím jsou průběžně aktualizována a elektronicky přístupná v databázích NCBI a EBI.

Rychlý rozvoj sekvenáčních technologií v posledních

letech jednoznačně nastartoval rozvoj personální genomiky umožňující sekvenování individuálních genomů pro potřeby prediktivní medicíny i sekvenování genomů patologicky změněných lidských buněk vyvolávajících nádorová a jiná onemocnění. Sekvenátory nové generace však mohou být využity i pro mnoho dalších aplikací. Významné uplatnění mají například v metagenomice, která se zabývá genomickými analýzami patogenů a umožňuje definovat tzv. mikrobiom člověka. Dále jsou tyto technologie využitelné pro analýzy DNA-proteinových interakcí včetně detekce vazebných DNA sekvencí proteinů po chromatinové imunoprecipitaci – tzv. „CHIP-seq“ a mohou být velmi přínosné při hledání malých nekódujících RNA, zejména microRNA (19).

Sekvenování lidského genomu je i přes dosažené úspěchy stále záležitostí velmi nákladnou, nicméně reálná cena za sekvensci kompletního genomu se stále výrazně snižuje. Původní rozpočet na projekt lidského genomu dokončeného v roce 2001 činil 3 miliardy USD, osekvenování Venterova genomu v roce 2007 stálo „jen“ 70 milionů USD. V současné době je cena sekvenování lidského genomu klasickou Sangerovou metodou přibližně 10 milionů USD, avšak při použití nové technologie Roche/454 se potřebná finanční částka i doba potřebná k získání kompletní sekvence mnohonásobně sníží (20). Použití dalších technologií (Illumina Genome Analyzer, Applied Biosystems – SOLiD) umožňuje ještě další redukci finanční náročnosti sekvenování a v současnosti se cena pohybuje v řádu stovek tisíc Kč za genom. Velký tlak na redukci nákladů na sekvenování a nová technická řešení je vyvíjen v souvislosti s probíhajícím projektem 1000 genomů a lze předpokládat, že v horizontu několika let bude možno sekvenovat lidské genomy za řádově desítky tisíc Kč.

V souvislosti s brzkou technickou a finanční dostupností sekvenování genomů však vyvstává řada otázek týkajících se možností využití získaných informací i etických problémů s tím spojených. Ještě řadu let pravděpodobně nebudeme schopni plně interpretovat získaná sekvenční data a vyhodnotit relevanci zjištěného genotypu k fenotypu jedince, navíc komplikovanou faktory epigenetickými a environmentálními. Přesto však bude možnost sekvenování lidských genomů znamenat začátek nové éry molekulární medicíny a umožní zásadní změny v diagnostice závažných onemocnění včetně onkologických.

Zkratky

AML	– akutní myeloidní leukémie
CNV	– copy number variations
ddNTPs	– dideoxynukleotid-trifosfáty
TIGR	– The Institute for Genomic Research
SNP	– single-nucleotide polymorphism
SOLiD	– Sequencing by Oligo Ligation and Detection

LITERATURA

1. **Moudrianakis EN, Beer M.** A selective reagent for the study of base sequence in nucleic acids. *Nature* 1964; 204: 685–686.
2. **Sanger F, Nicklen S, Coulson AR.** DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 5463–5467.
3. **Sanger F, Air GM, Barrell BG, et al.** Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA. *Nature* 1977; 265: 687–695.
4. **Maxam AM, Gilbert W.** A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 560–564.
5. **Smith LM, Sanders JZ, Kaiser RJ, et al.** Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis. *Nature* 1986; 321: 674–679.
6. **Ansorge W, Sproat B, Stegemann J, et al.** Automated DNA sequencing: ultrasensitive detection of fluorescent bands during electrophoresis. *Nucleic Acids Res* 1987; 15: 4593–4602.

7. **Bashkin JS, Bartosiewicz M, Roach D, et al.** Implementation of a capillary array electrophoresis instrument. *J Capillary Electrophoresis* 1996; 3: 61–68.
8. **Fleischmann RD, Adams MD, White O, et al.** Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science* 1995; 269: 496–512.
9. **Adams MD, Celniker SE, Holt RA, et al.** The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science* 2000; 287: 2185–2195.
10. **Weber JL, Myers EW.** Human whole-genome shotgun sequencing. *Genome Res* 1997; 7: 401–409.
11. **Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al.** The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304–1351.
12. **Lander ES, Linton LM, Birren B, et al.** International Human Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860–921.
13. The ENCODE Project Consortium: Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* 2007; 447: 799–816.
14. **Levy S, Sutton G, Ng PC, et al.** The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol* 2007; 5: 254–286.
15. **Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, et al.** The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 2008; 452: 872–877.
16. **Kidd JM, Cooper GM, Donahue WF, et al.** Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes. *Nature* 2008; 453: 56–64.
17. **Wang J, Wang W, Li R, et al.** The diploid genome sequence of an Asian individual. *Nature* 2008; 456: 60–65.
18. **Ley TJ, Mardis ER, Ding L, et al.** DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008; 456 7218: 66–72.
19. **Mardis ER.** The impact of next-generation sequencing technology on genetics. *Trends Genet* 2008; 24: 133–141.
20. **Pettersson E, Lundeberg J, Ahmadian A.** Generations of sequencing technologies. *Genomics* 2009; 93: 105–111.

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR NR9293-3/2007, IGA MZ ČR NS10439-3/2009 a výzkumným záměrem MŠMT MSM0021622430.

Autoři děkují dr. O. Holeňovi, dr. P. Žákovi, dr. O. Menssingovi a dr. R. Zelenkovi za poskytnutí obrazového materiálu a cenné připomínky.

Kniha

Zadák Z. VÝŽIVA V INTENZIVNÍ PÉČI

Praha: Grada Publishing, a. s. 2009; 542 s., druhé, rozšířené a aktualizované vydání, formát 165 x 240 mm, vázané, dvoubarevné a barevná příloha, cena 795 Kč. ISBN 978-80-247-2844-5.

Když vyšel v roce 2002 tento titul poprvé, patřil k nejoblíbenějším knihám. A právem také dostal cenu nakladatelství Grada jako její nejúspěšnější publikace tohoto roku v oblasti medicíny.

Po šesti letech připravil autor do tisku 2. rozšířené a aktualizované vydání a nakladatelství Grada ji opět vydala. Stejně jako u prvního vydání je nutné upozornit na jednu výjimečnou skutečnost: Tato kniha je dílem jediného autora. A to v současnosti již nebývá, zvláště u tak rozsáhlých prací, obvyklé. Svědčí to nejen o mimořádné péči, ale především i o mimořádném teoretickém přehledu a obrovských osobních zkušenostech v dané problematice.

Nejprve krátká formální srovnání: První vydání mělo 487 stran, druhé má téměř o 60 stran více, ale přitom obsah a jeho struktura zůstaly beze změn. Přibyly dvě přílohy – Přehled doporučených postupů ESPEN (guidelines) pro parenterální a enterální výživu a Přehled důležitých výrobků pro zajištění perenterální a enterální výživy.



Změny byly také provedeny v tabulkové příloze.

Vlastní odborný obsah druhého vydání zůstal rozdělen do 36 kapitol se stejnými nadpisy i obsahy jako ve vydání prvním. Některé mají jen minimální – několikařádkový – rozsah (např. kap. 6, 14, 19, 21, 22, 26, 27, 30, 31, 33, 34, 35 a 36) a také jejich věcný obsah se mnohdy příliš nezměnil. (Očekával bych, že se problematika výživy v tak dynamicky se vyvíjejícím oboru, jakým je intenzivní péče, za 6 let výrazněji změní.) Musím také upozornit na několik formálních (a zbytečných) chyb: V celé knize je pro energii převážně používáno označení jednotek kcal/cal, ačkoliv není součástí SI, a jen výjimečně je použita zkratka kJ/J.

(ČR přistoupila na SI již před více jak 30 lety). Podobně jednotka osmolality uváděná v mmol/osm se má uvádět v mmol/mol. Také výraz „bikarbonát“ nepatří rozhodně do nejmodernějšího chemického názvosloví.

Daleko významnější na každé knize je však její věcná – informační hodnota. A ta byla již u prvního vydání vysoká a vysoká stále zůstala. Za mimořádnou vlastnost knihy považuji, že ačkoliv na jedné straně popisuje na poměrně vysoké úrovni i nesporné metabolické nuance, na druhé straně přináší i pro praktikujícího nutricionistu řadu mimořádně cenných praktických informací, popisů a návodů. A protože autor knihy je dlouholetý vysokoškolský učitel a zkušený pedagog, jsou všechny kapitoly plně srozumitelné i pro – v metabolismu – průměrně informovaného čtenáře. Ještě jednu vlastnost bych knize připsal: Je výbornou učebnicí problematiky výživy i pro lékaře na počátku jeho specializace nutricionisty.

Komu knihu doporučit? Všem lékařům, kteří pracují na jednotkách intenzivní péče všech specializací, pro dospělé i pro děti, klinickým i ambulantním nutricionistům. Nepochybný užitek z ní však budou mít i lékaři standardních oddělení.

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

Původní práce

Přehled poranění pohybového aparátu pacientů ošetřených v zimních měsících v horské nemocnici

¹Rousek M Jr.*, ²Rousek M, ³Džupa V.

¹Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta

²Oblastní nemocnice Trutnov a.s., Chirurgické oddělení

³Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta a FNKV, Ortopedicko-traumatologická klinika

SOUHRN

Východisko. Autoři sledovali výskyt poranění pohybového aparátu podle typu a lokalizace v období zimních měsíců v podmínkách horské nemocnice, která je regionální nemocnicí pro několik středisek zimních sportů.

Metody a výsledky. Sledovaný soubor tvořilo 1644 pacientů (696 žen, 948 mužů), kteří byli v období od 1. 1. do 31. 3. 2008 ošetřeni pro primární poranění pohybového aparátu. Studie byla retrospektivní, z dokumentace byly zjišťovány údaje: věk, pohlaví, mechanismus úrazu, diagnóza, nutnost pacienta hospitalizovat.

Věk pacientů byl v rozmezí od 1 do 95 let s průměrem 29 let (ženy 31 let, muži 28 let). U poraněných mužů dominovali pacienti mladších věkových skupin. Převaha žen byla zaznamenána po 70. roce života. Nejvíce bylo zlomenin (653; 39,7 %), dále poranění vazivového aparátu kloubů, která vznikla mechanismem distorze (379; 23,1 %). Následovala poranění měkkých tkání vzniklých mechanismem kontuze (325; 19,7 %) a otevřené rány (241; 14,7 %). Nejméně bylo luxací kloubů (43; 2,6 %) a zavřených poranění svalů a šlach (3; 0,1 %). Podle lokalizace byla nejčastěji poraněná ruka (404; 24,6 %), nejméně často oblast stehna (17; 1,0 %).

Závěry. Závěry studie prokázaly, že vliv na spektrum poranění pohybového aparátu má vedle věku, pohlaví a ročního období rovněž region sledování. Dále, že nejčastějším typem poranění byla zlomenina lokalizovaná především na horní končetině. Studie nepotvrdila očekávanou dominanci žen u zlomenin, převaha mužů byla dána výraznou dominancí poranění vzniklých při zimních sportovních aktivitách (především lyže a snowboard).

Klíčová slova: poranění pohybového aparátu, výskyt, epidemiologie, lyžařská a snowboardová poranění.

SUMMARY

Rousek M Jr., Rousek M, Džupa V. Review of patients with musculoskeletal injury treated during winter months in a highland hospital

Background. The authors examined the incidence of musculoskeletal injuries according to their type and location in the period of winter at a highland hospital, which also functions as a regional hospital for a few winter sport resorts.

Methods and results. In the sample there were 1644 patients (696 women, 948 men) treated for primary musculoskeletal injuries from 1. 1. to 31. 3. 2008. This was a retrospective study; the data were collected from medical reports. It included: age, sex, mechanism of injury, diagnosis and whether the patient had to be hospitalised or not.

Age of the patients ranged from 1 to 95 years with an average of 29 years (31 for women and 28 for men). Younger age groups dominated among men. After 70 years of age there was a prevalence of women. Fractures were the most common cause of injury (653, 39.7%), followed by injuries to the joints' ligamentary apparatus by mechanism of distortion (379, 23.1%). Next in incidence were soft tissue injuries caused by contusion (325, 19.7%) and open wounds (241, 14.7%). The least common were luxated joints (43, 2.6%) and closed injury to muscles and tendons (3, 0.1%). The most frequent site of injury was the hand (404, 24.6%), while the least frequent place was the thigh (17, 1.0%).

Conclusions. In conclusion the study confirmed that other than the age, gender and the season, the geographic location also influences the spectrum of musculoskeletal injuries. The study also showed that the most common type of injuries was that of the upper extremity. The study did not confirm the expected prevalence of fractures among women. The prevalence of men was probably because of the prevalence of winter sport activities as a leading cause of injury (mostly skiing and snowboarding).

Key words: musculoskeletal injuries, incidence, epidemiology, ski and snowboard injuries.

Ro.

Čas Lék čes 2009; 148: 303–308

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Valér Džupa, CSc.
Ortopedicko-traumatická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: dzupa@fnkv.cz

*Autor je student 6. ročníku 3. LF UK.

ÚVOD

Sledování frekvence jednotlivých typů poranění pohybového aparátu umožňuje získat přehled o spektru diagnóz, a tím o spektru nutné specializované péče v daném regionu. Podobně koncipované studie upozorňují na rozdíly ve výskytu různých diagnóz zejména v závislosti na pohlaví a věku pacientů (1–6). Na našem pracovišti jsme podobnou studii na městském obyvatelstvu provedli v roce 2004 (7, 8). Zajímalo nás však, zda existují rozdíly ve spektru diagnóz v závislosti na regionu. Proto jsme připravili studii zaměřenou na zjištění frekvence jednotlivých typů poranění pohybového aparátu v zimních měsících v podmínkách horské nemocnice, která je regionální nemocnicí pro několik středisek zimních sportů. Cílem předkládané práce je prezentovat výsledky této studie.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Soubor pacientů

Ve sledovaném období od 1. 1. do 31. 3. 2008 bylo na Chirurgickém oddělení Oblastní nemocnice Trutnov a.s. ošetřeno s poraněním pohybového aparátu 1644 pacientů (696 žen, 948 mužů).

Metoda

Do souboru byli zařazeni pouze ti pacienti, kteří byli ošetřeni primárně. Pacienty po primárním ošetření na jiném pracovišti převzaté do následné péče jsme ze studie vynechali. Dále byli do studie zařazeni pouze pacienti s monotraumaty nebo s takovými sdruženými traumaty pohybového aparátu, u nichž jedna z diagnóz byla zjevně dominantní.

Získávání dat o jednotlivých pacientech probíhalo retrospektivně. Údaje byly zaznamenávány z elektronické a písemné dokumentace do počítačové databáze (MS Excel). Sledovanými parametry byly: pohlaví a věk pacienta, mechanismus úrazu, diagnóza, zda byl pacient hospitalizován.

Hodnocení

Získané údaje byly poté počítačově vyhodnoceny a výsledky graficky zpracovány. Statistická významnost byla testována pomocí χ^2 -kvadrát testu nezávislosti na 5% hladině významnosti. Analýza byla provedena programem EpilInfo Verze 6 CZ.

VÝSLEDKY

Základní údaje, pohlaví a věk

Sledovaný soubor tvořilo 1644 pacientů, 696 žen (42 %) a 948 mužů (58 %). Věkové rozmezí pacientů bylo od 1 do 95 let (průměr 29 let). Věkový průměr žen byl 31 let, mužů 28 let. Věkové rozložení podle dekád je uvedeno v grafech 1 a 2. Z grafu 1 je patrné, že dominovali muži mladších věkových skupin. Z grafu 2 je zřejmé, že lehká převaha žen byla patrná až po 70. roce života.

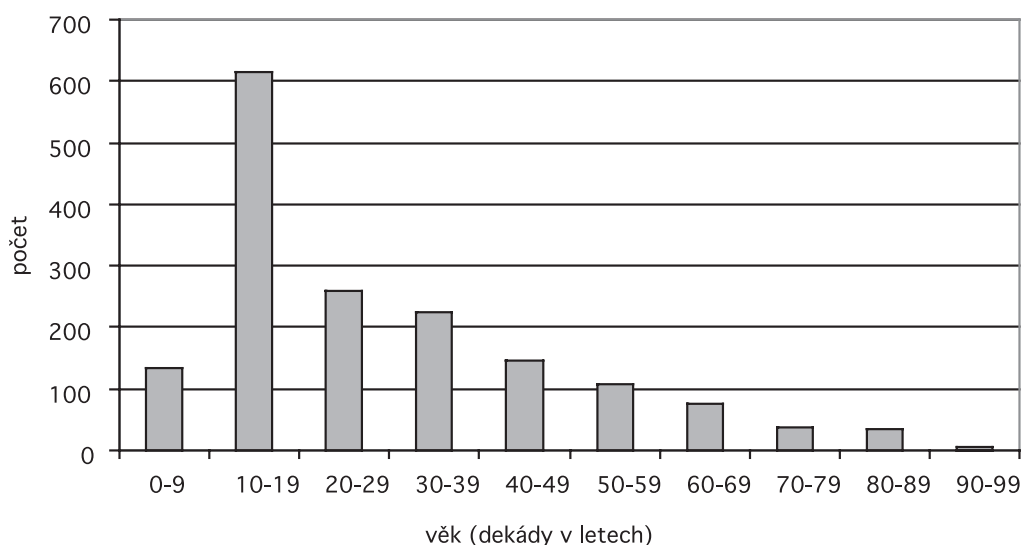
Je třeba konstatovat, že 559 pacientů (227 žen, 332 mužů), tedy 34 % celého sledovaného souboru, bylo poraněných při zimních sportech (sjezdové lyžování, snowboarding). Jednalo se většinou o pacienty nižších věkových skupin (průměrný věk 22 let). Věkové rozložení této části souboru pacientů podle dekád uvádíme v grafech 3 a 4.

Typy poranění

Přehled všech poranění pacientů sledovaného souboru rozdělený podle typů poranění a podle jeho lokalizace je uveden v tabulce 1. Nejvíce bylo zlomenin (653; 39,7 %), dále poranění vazivového aparátu kloubů, která vznikla mechanismem distorze (379; 23,1 %). Následovala poranění měkkých tkání vzniklých mechanismem kontuze (325; 19,7 %) a otevřené rány (241; 14,7 %). Nejméně bylo luxací kloubů (43; 2,6 %) a zavřených poranění svalů a šlach (3; 0,1 %). Podle lokalizace byla nejčastěji poraněná ruka (404; 24,6 %), nejméně často oblast stehna (17; 1,0 %).

Při detailním rozboru typických **poranění zimní sezony na horách** jsme zaznamenali převahu dvou poranění:

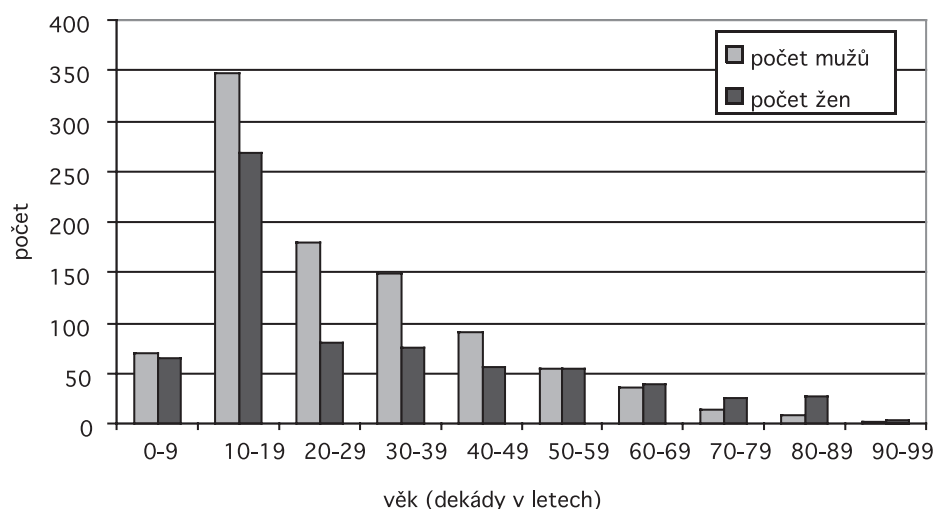
1. Z 56 zlomenin bérce (9 % všech zlomenin) jich 71 % vzniklo při lyžování;
2. Z 204 zlomenin zápěstí (31 % všech zlomenin) jich 58 % vzniklo při snowboardování.



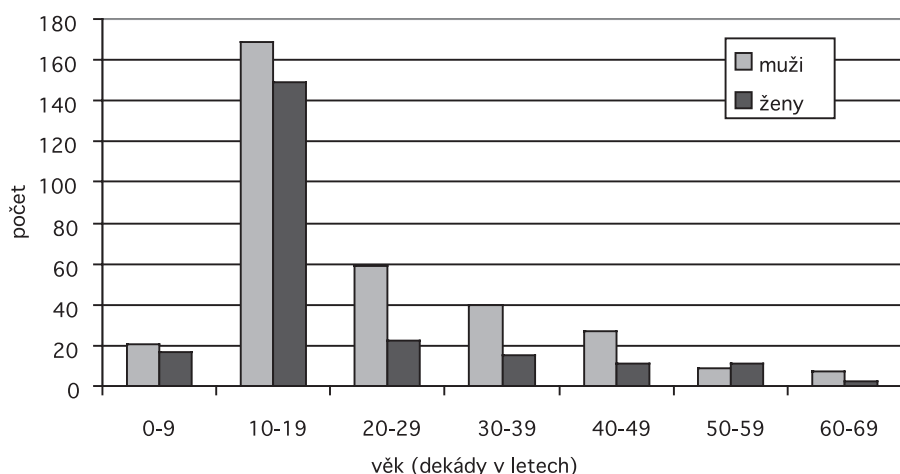
Graf 1. Věkové rozložení pacientů sledovaného souboru

Tab. 1. Přehled sledovaného souboru pacientů podle typu poranění a jeho lokalizace (v některých lokalizacích je uvedeno více diagnóz, číslo v prvním řádku znamená počet pacientů s uvedeným poraněním, ve druhém řádku je uvedeno procento žen/procento mužů a ve třetím řádku je průměrný věk žen/průměrný věk mužů)

	Rány	Kontuze	Distorze	Luxace	Zlomeniny	Šlachy	Celkem
rameno		40 48/52 32/32	18 6/94 38/38	6 AC kloub 0/100 -/26 25 rameno 12/88 73/37	5 lopatka 20/80 46/30 51 klíček 22/78 20/22 26 proximální humerus 58/42 56/46		171 29/71 39/31
paže		8 75/25 36/11			11 diafýza humeru 45/55 24/21		19 58/42 31/19
loket	5 40/60 68/31	35 63/37 13/28	6 50/50 16/22	3 33/67 51/39	13 distální humerus 54/46 45/28 1 olekranon ulny 0/100 -/15 10 proximální radius 30/70 19/26		73 52/48 24/28
předloktí	14 36/64 37/29	9 44/56 22/12			4 diaf. radia a ulny 0/100 -/26		27 33/67 30/25
zápěstí	8 12/88 43/28	11 36/64 23/22	75 53/47 24/22		195 distální radius 48/52 28/22 9 skafoideum 22/78 36/32		298 48/52 27/23
ruka	133 32/68 35/34	83 48/52 22/21	66 38/62 19/20	8 25/75 49/50	41 metakarpy 20/80 44/26 73 články prstů 48/52 21/33		404 38/62 26/28
pánev		12 33/67 17/19	3 SI 33/67 16/42		1 sakrum 0/100 -/20 1 acetabulum 0/100 -/34 6 stydká raménka 83/17 45/28		23 43/57 31/25
kyčel		14 79/21 61/71			23 prox. femur 64/36 76/57		37 76/24 70/62
stehno	7 29/71 47/27	5 40/60 33/28			2 diafýza femuru 50/50 36/10	3 33/67 35/38	17 35/65 38/28
koleno	21 24/76 30/24	3 33/67 32/55	1 0/100 -/1		2 dist. femur 50/50 12/1 4 prox. tibie 25/75 12/29		31 26/74 26/25
bérec	34 41/59 30/32	12 50/50 18/23			53 diafýza tibie 30/70 21/22 3 diafýza fibuly 33/67 58/41		102 36/64 25/26
hlezno		5 40/60 21/23	119 49/51 29/25		59 hlezno 44/56 51/36		183 47/53 36/29
noha	19 26/74 29/27	41 46/54 35/18	40 Chopart 50/50 26/31 1 Lisfranc 0/100 -/18 8 ostatní 25/75 12/20	1 MTP 0/100 -/44	3 kalkaneus 0/100 -/37 42 ostatní 33/67 29/23		155 39/61 29/25 C
páteř		9 56/44 23/18	42 57/43 24/31		1 0/100 -/56		52 56/44 24/30
Th páteř		13 62/38 34/24			2 50/50 63/12		15 60/40 38/22
L páteř		25 64/36 35/44			12 25/75 46/41		37 51/49 37/42
Celkem	241 32/68 35/31	325 47/53 29/27	379 46/54 25/26	43 14/86 61/37	653 41/59 35/27	3 33/67 35/38	1644 42/58 31/28



Graf 2. Věkové rozložení pacientů sledovaného souboru podle pohlaví



Graf 3. Věkové rozložení pacientů sledovaného souboru poraněných při zimních sportech dle pohlaví

Pohlaví a typ poranění

Procentuální distribuce jednotlivých typů poranění podle pohlaví jsme uvedli v tabulce 1. Statisticky významná převaha mužů nad ženami byla u ran (ženy 32 %, muži 68 %, $p = 0,002$) a luxací (ženy 14 %, muži 86 %, $p < 0,001$). Nebyl prokázán významný rozdíl v pohlavní distribuci u distorzí (ženy 46 %, muži 54 %, $p = 0,205$), zlomenin (ženy 41 %, muži 59 %, $p = 0,617$) ani šlachových a svalových poranění (ženy 33 %, muži 67 %, $p = 0,752$). Zajímavé je, že kontuzí u žen bylo ve srovnání s celým souborem relativně více a tento rozdíl byl signifikantní (ženy 48 %, muži 52 %, $p = 0,001$).

Hospitalizace

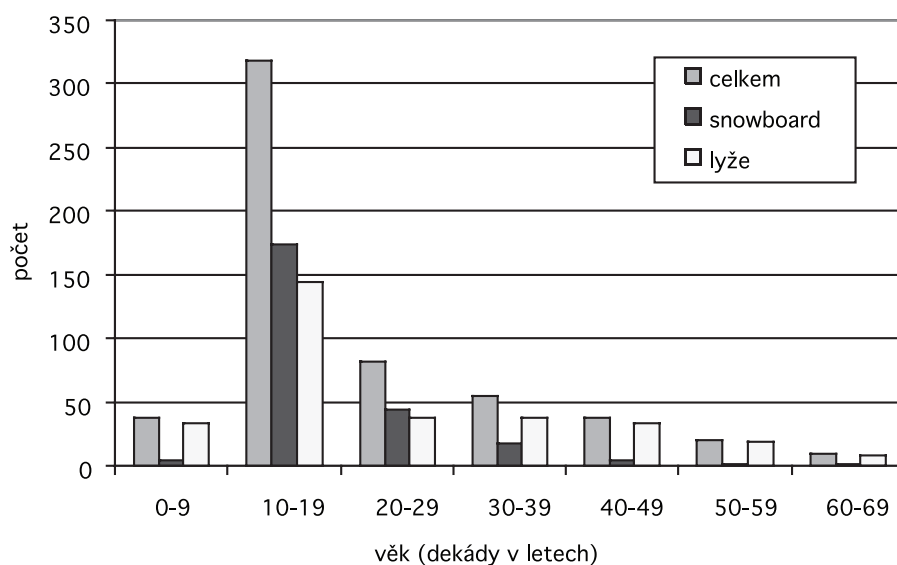
Neodkladnou hospitalizaci si vyžádal stav u 165 (10 %) pacientů sledovaného souboru (65 žen, 100 mužů). Věkové rozložení hospitalizovaných pacientů podle pohlaví je uvedeno v grafu 5. Ve srovnání s věkovým rozložením celého souboru je křivka dvojrcholová s jedním vrcholem ve 2. dekádě a dalším vrcholem po 60. roce života.

DISKUZE

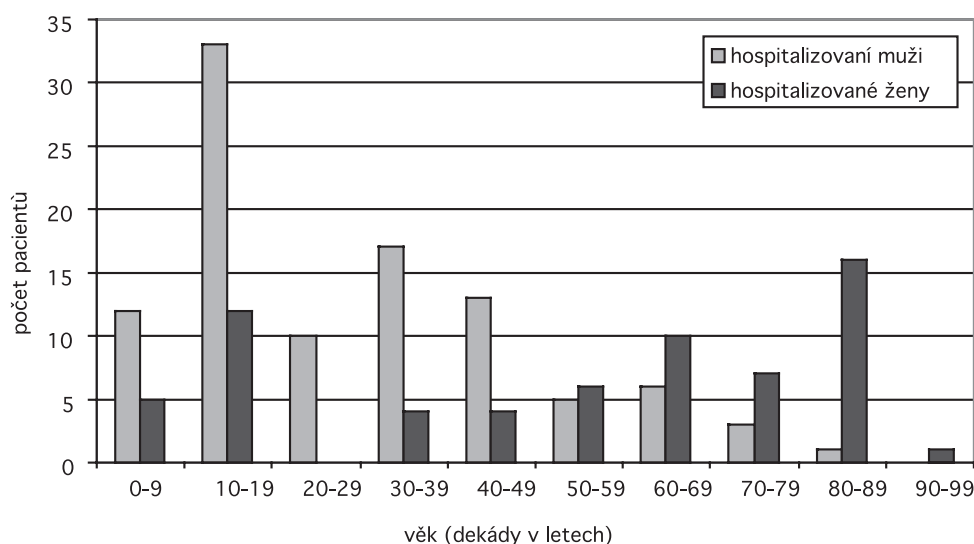
Sledování epidemiologických a demografických údajů o pacientech s poraněním pohybového aparátu má velký význam pro organizaci zdravotnických služeb v jednotlivých regionech. Spektrum diagnóz ovlivňuje potřebu akutních úrazových lůžek v jednotlivých nemocnicích. V naší studii jsme se soustředili na zjištění spektra poranění v typicky horském prostředí v zimních měsících, abychom mohli výsledky porovnat s dříve provedenou studií, která byla zaměřena na typicky městskou populaci rovněž v době zimních měsíců (7, 8).

Základní údaje, pohlaví a věk

Zaznamenali jsme lehkou převahu mužů ve sledovaném souboru (52 % mužů proti 48 % žen). To odpovídá nálezům naší předchozí studie a je to podle našeho názoru pochopitelné vzhledem k tomu, že muži dominují nad ženami v rizikových aktivitách – zejména sportovních (7). Převaha mužů v nižších věkových dekádách je vystřídána vyšším zastoupením



Graf 4. Věkové rozložení pacientů sledovaného souboru poraněných při zimních sportech (lyže a snowboard)



Graf 5. Věkové rozložení mužů a žen sledovaného souboru přijatých k hospitalizaci

ním žen po 70. roce života. To je dané převahou žen v této věkové části populace a je to v souladu s naší předchozí studií i se studii jiných autorů (1, 2, 6, 7, 9, 10).

Typy poranění

Při rozboru jednotlivých typů poranění byly nejčastější zlomeniny. Tvořily téměř 40 % všech poranění. V předchozí studii jsme zaregistrovali 24 % zlomenin (7). Tento významný rozdíl je způsoben podle našeho názoru právě designem studie, která byla provedena v horské oblasti v zimním období, kdy lze zaznamenat extrémní nárůst úrazů způsobených rizikovými sporty. Tím naše studie potvrdila premisu o tom, že **spektrum poranění pohybového aparátu ovlivňuje vedle věku a ročního období rovněž region**. Ač je toto zjištění očekávané, nenašli jsme v písemnictví podobně komponovanou studii potvrzující tuto skutečnost.

Podle lokalizace byla nejčastěji poraněná ruka (25 %). To plně odpovídá zjištění naší předchozí studie, ale i výsledkům

studii jiných autorů (5–7, 11). Domníváme se, že je to pochopitelné vzhledem k tomu, že je ruka zraňována při různých manuálních činnostech i jako hlavní protektor při pádech.

Při srovnání výskytu typických **poranění zimní sezony na horách** s jejich výskytem v městské populaci jsme zaznamenali jejich výraznou převahu (u zlomenin bérce 9 % proti 3 %, u zlomenin v oblasti zápěstí 31 % proti 18 %) (7). Tento rozdíl považujeme za jednoznačné potvrzení rozdílnosti typu poranění v závislosti na regionu sledování.

Pohlaví a typ poranění

Převaha žen nad muži mezi pacienty se zlomeninou je skutečnost opakovaně popsána řadou autorů (1, 3, 6, 9–13). To platí zejména s ohledem na osteoporotické zlomeniny (proximální humerus, distální radius, proximální femur), které se mezi zlomeninami vyskytují ve zjevně vyšším počtu a postihují s převahou ženy vyššího věku (1, 4, 9, 10, 12, 14–16). Ovšem změnou spektra poranění pohybového apa-

rátu, kde sledovaný soubor byl lokalizován do oblasti horské nemocnice v zimních měsících, vedl k tomu, že muži dominovali v počtu zlomenin nad ženami. Bylo to způsobeno tím, že v tomto regionu hlavní roli při vzniku poranění hrály úrazy zimních sportů. To je druhý argument, který potvrzuje primární myšlenku naší studie, kdy spektrum poranění pohybového aparátu ovlivňuje vedle věku a pohlaví rovněž regionální umístění studie.

Zjištění, že u kontuzí byla zaznamenána signifikantní převaha žen (48 % žen proti 52 % mužů), neumíme vysvětlit. Představa, že razantnost přístupu při sportu je u mužů vyšší a způsobuje tak více zlomenin, je spíše spekulativní než podložena relevantními údaji.

Terminologie topografických krajín vychází z posledního doporučení Mezinárodní federace anatomických asociací z roku 1998 (17).

Hospitalizace

Neodkladná hospitalizace u 10 % pacientů je významně nižším číslem, než jsme zaregistrovali v předchozí studii (24 %) (7). Vysvětlení vidíme právě v rozdílném spektru poranění. Pacienti s poraněním ruky a celé horní končetiny v mladém věku jsou většinou léčeni konzervativně a ambulantně. Naproti tomu u městské populace nutné hospitalizace způsobovala poranění dolní končetiny u starších pacientů nebo v případě poranění horní končetiny nemožnost těchto pacientů žijících osaměle se o sebe postarat. Možno konstatovat, že i přes relativně vysoký výskyt sportovních poranění ve studii provedené **v podmínkách horské nemocnice v zimních měsících je četnost hospitalizovaných relativně nižší než v podmínkách zestárlé městské populace.** Toto konstatování jsme rovněž v písemnictví nenašli a považujeme ho za druhé zásadní zjištění naší studie.

ZÁVĚR

Výsledky studie zaměřené na výskyt poranění pohybového aparátu **v zimních měsících v podmínkách horské nemocnice** nám umožňují následující očekávaná a nová konstatování:

1. Vliv na spektrum poranění pohybového aparátu má vedle věku, pohlaví a ročního období rovněž region sledování.
2. Mezi pacienty s poraněním pohybového aparátu převažují muži, a to zejména v mladších věkových skupinách; převaha žen začíná teprve ve věku nad 70 let.
3. Nejčastějším typem poranění pohybového aparátu je zlomenina, která je lokalizovaná především na horní končetině. Dominantní příčinou vzniku tohoto poranění je úraz při lyžování.
4. Očekávaná dominance žen u zlomenin nebyla ve studii potvrzena. Převaha mužů byla dána výraznou dominancí poranění vzniklých při sportovních úrazech.

5. Akutní hospitalizaci si vyžádalo pouze 10 % pacientů s poraněním pohybového aparátu vzhledem k tomu, že převažovala poranění horní končetiny u pacientů nižších věkových skupin.

LITERATURA

1. **Baron JA, Karagas M, Barrett J, Kniffin W, Malenka D, Mayor M, Keller RB.** Basic epidemiology of fractures of the upper and lower limb among Americans over 65 years of age. *Epidemiology* 1966; 7: 612–618.
2. **Čelko AM.** Epidemiologie pádů seniorů v České republice. In: Benešová, V. et al.: Úrazy seniorů a možnosti jejich prevence. 1. vyd. Praha: CÚP UK 2. LF a FN Motol 2003; 29–32.
3. **Jonsson BY, Siggeirsdottir K, Mogensen B, Sigvaldason H, Sigurdsson G.** Fracture rate in a population-based sample of men in Reykjavik. *Acta Orthop.* Scand 2004; 75: 195–200.
4. **Kanis JA.** The incidence of hip fracture in Europe. *Osteoporos. Int.* 1993; 3 (Suppl 1): S10–S15.
5. **Lohiya H-S, Crinella FM, Tan-Figueroa L, Caires S, Lohiya S.** Fracture epidemiology and control in a developmental center. *West J Med* 1999; 170: 203–209.
6. **Prince RL, Knuiman MW, Gulland L.** Fracture prevalence in an Australian population. *Aust J Public Health* 1993; 17: 124–128.
7. **Škapinec P, Tislický J, Džupa V, Procházka B.** Přehled úrazových diagnóz pacientů ošetřených na traumatologické ambulanci v zimních měsících. *Osteol Bull* 2005; 10: 27–32.
8. **Tislický J, Škapinec P, Džupa V, Procházka B.** Časová distribuce vzniku nejčastějších poranění pohybového aparátu. *Uraz Chir* 2006; 14: 60–65.
9. **Balk R, Hahn F, Tarcea B.** Die proximale Femurfraktur. Häufigkeit, Demographie, Etiologie, Prophylaxe. *OP-Journal* 2002; 17: 80–84.
10. **Cuenca J, Martínez AA, Herrera A, Domingo J.** The incidence of distal forearm fractures in Zaragoza (Spain). *Chir Main* 2003; 22: 211–215.
11. **Chung KC, Spilson SV.** The frequency and epidemiology of hand and forearm fractures in the United States. *J Hand Surg* 2001; 26-A: 908–915.
12. **Black DM, Cooper C.** Epidemiology of fractures and assessment of fracture risk. *Clin Lab Med* 2000; 20: 439–453.
13. **van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C.** Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001; 29: 517–522.
14. **Džupa V, Bartoníček J, Příkazský V, Skála-Rosenbaum J.** Sociálně-ekonomická studie pacientů léčených pro zlomeninu proximálního femuru. *Rozhl Chir* 2003; 82: 108–114.
15. **Havelka S, Kamberská Z, Bernatová M.** K výskytu osteoporózy u starší populace v České republice. *Osteol Bull* 1998; 3: 5–10.
16. **Melton III LJ, Crowson CS, O'Fallon WM.** Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: Comparison of urban with rural rates changes in urban rates over time. *Osteoporos Int* 1999; 9: 29–37.
17. **Kachlík D, Bozděchová I, Čech P, Musil V, Báča V.** Deset let nového anatomického názvosloví. *Čas Lék čes* 2008; 5: 287–294.

SCAI funguje jako potlačovač invaze nádorových buněk

Reprogramování genové exprese ovládá buněčné procesy, např. proliferaci, diferenciaci a migraci komplexem přísně regulovaných transkripčních kofaktorů, které jsou v komplexech multiproteinových v práci je popsán SCAI (suppressor of cancer cell invasion), což je protein, který reguluje invazivní

buněčnou migraci cestou trojrozměrných matric. Je v jádře, kde váže a inhibuje myokardiový transkripční faktor MAL zformováním ternárního komplexu s faktorem sérové odpovědi SRF. Překvapivě jde o β -integrin. Pokles hladiny SCAI je provázáno se zvětšením invazivní buněčné migrace a je výrazně downregulován v řadě lidských tumorů. Z funkční analýzy β_1 integrinového genu lze se domnívat, že SCAI je nový transkripční

kofaktor, který kontroluje genovou expresi a určuje změny v invazivním chování.

Literatura:

Brandt DT. et al. SCAI acts as a suppressor of cancer cell invasion through the transcriptional control of β_1 -integrin. *Nature Cell Biology* 2009; 11: 557–568.

P. Barták

Původní práce

Risy metabolického syndromu u nemocných s depresivní poruchou

¹Zeman M, ²Jiráček R, ¹Žák A, ¹Jáchymová M, ¹Vecka M, ¹Tvrzická E, ¹Vávrová L, ¹Kodydková J, ¹Staňková B.

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

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a VFN, Psychiatrická klinika, Centrum pro Alzheimerovu chorobu a Katedra psychiatrie IPVZ Praha

SOUHRN

Východisko. Depresivní porucha je závažné onemocnění s častým výskytem. Po úzkostných poruchách je to druhé nejčastější psychické onemocnění. Toto onemocnění je provázáno zvýšeným rizikem vzniku diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárních onemocnění i zvýšenou celkovou mortalitou. Některé práce posledních let ukazují na to, že v pozadí těchto souvislostí by mohly být faktory spojené s rezistencí na působení inzulínu.

Metody a výsledky. V pilotní studii jsme vyšetřili ukazatele lipidového metabolismu a glukózové homeostázy u skupiny po sobě vyšetřených 42 nemocných s depresivní poruchou, dále skupinu 57 nemocných s metabolickým syndromem (MetS) a 49 zdravých osob. Nemocní s depresí, kteří se od osob kontrolní skupiny (KON) nelišili věkem ani BMI, měli statisticky významně vyšší koncentrace sérového inzulínu, C-peptidu, glykémie, plazmatických triglyceridů (TG), konjugovaných dienu v LDL (CD-LDL), vyšší mikroalbuminurii (MAU) a hodnotu indexu inzulínové rezistence (HOMA-IR); současně měli také významně nižší hodnoty indexu inzulínové senzitivity (QUICKI). Ve srovnání se skupinou MetS měly depresivní osoby statisticky významně nižší systolický i diastolický krevní tlak, BMI, nižší koncentraci TG, apolipoproteinu B, kyseliny močové, C-peptidu a vyšší koncentraci apolipoproteinu A-I a HDL-cholesterolu v plazmě. Na druhé straně jsme u osob s depresí ve srovnání se skupinou MetS nezjistili statisticky významné rozdíly v koncentracích plazmatické glukózy, inzulínu, CD-LDL, MAU a v hodnotách indexů HOMA a QUICKI.

Závěry. V této pilotní studii jsme zjistili u nemocných s depresivní poruchou přítomnost některých rysů metabolického syndromu, zejména inzulínové rezistence a oxidačního stresu.

Klíčová slova: depresivní porucha, metabolický syndrom, inzulínová rezistence, oxidační stres.

SUMMARY

Zeman M, Jiráček R, Žák A, Jáchymová M, Vecka M, Tvrzická E, Vávrová L, Kodydková J, Staňková B. Features of metabolic syndrome in patients with depressive disorder

Background. Depressive disorder is a serious illness with a high incidence, proximate accessit after anxiety disorders among the psychiatric diseases. It is accompanied by an increased risk of development of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, and by increased all-cause mortality. Recently published data have suggested that factors connected with the insulin resistance are at the background of this association.

Methods and results. In this pilot study we have investigated parameters of lipid metabolism and glucose homeostasis in consecutively admitted patients suffering from depressive disorder (DD) (group of 42 people), in 57 patients with the metabolic syndrome (MetS) and in a control group of 49 apparently healthy persons (CON). Depressive patients did not differ from the control group by age or body mass index (BMI) value, but they had statistically significantly higher concentrations of serum insulin, C-peptide, glucose, triglycerides (TG), conjugated dienes in LDL particles (CD-LDL), higher value of microalbuminuria and of insulin resistance (HOMA-IR) index. They simultaneously had significantly lower value of the insulin sensitivity (QUICKI) index. In comparison with the MetS group the depressive patients were characterized by significantly lower both systolic and diastolic blood pressure, BMI, serum TG, apolipoprotein B, uric acid, C-peptide and by higher concentrations of apolipoprotein A-I and HDL-cholesterol. On the contrary, we have not found statistically significant differences between the DD and MetS groups in the concentrations of serum insulin, glucose, HOMA and QUICKI indices, in CD-LDL and MAU.

Conclusions. In this pilot study, we have found in patients with depressive disorder certain features of metabolic syndrome, especially insulin resistance and oxidative stress.

Key words: depressive disorder, metabolic syndrome, insulin resistance, oxidative stress.

Ze.

Čas Lék čes 2009; 148: 309–314

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Miroslav Zeman, CSc.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

fax: +420 224 923 524, e-mail: mirozem@seznam.cz

ÚVOD

V současné době na celém světě vzrůstá incidence depresivní poruchy. Uvádí se, že v Evropě prodělá během života depresi asi 13 % lidí, přičemž asi u 4 % byla deprese zjištěna v uplynulém roce (1). Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) deprese poškozuje kvalitu života více než kardiovaskulární onemocnění (2). V České republice bylo v roce 2007 vyšetřeno nových 168 nemocných s afektivní poruchou na 100 000 obyvatel. Afektivní poruchy jsou po úzkostných a neurotických poruchách druhou nejpočetnější skupinou psychických onemocnění a v České republice jsou po kardiovaskulárních onemocněních čtvrtou nejčastější příčinou plné invalidity (3). Význam deprese spočívá mimo jiné také v tom, že je spojena se zvýšeným rizikem diabetes mellitus 2. typu (DM2) (4), se zvýšenou mortalitou na kardiovaskulární onemocnění (KVO) i se zvýšenou celkovou mortalitou (5).

V současné době je testována hypotéza, že možným spojovacím článkem mezi depresí, KVO a diabetem je metabolický syndrom (MetS) (6, 7). Pojmem metabolický syndrom je označován soubor změn, mezi něž patří abdominální obezita, hypertriglyceridémie, pokles HDL-cholesterolu, arteriální hypertenze, zvýšená hladina glukózy v krvi, ale také subklinický zánět, protrombotický stav nebo zvýšený oxidační stres (8).

Asociace mezi depresivní poruchou a MetS byly popsány ve studii u mužských dvojčat (9). U žen s epizodou deprese v anamnéze byla více než dvojnásobná pravděpodobnost přítomnosti MetS než u žen bez anamnézy deprese podle nálezů NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) (7). Ženy onemocní depresivní poruchou asi dvakrát častěji než muži.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Pacienti

Do studie bylo v období květen 2006 až duben 2008 postupně zařazeno 42 nemocných (7 mužů, 35 žen) s depresivní poruchou (skupina DP) a 57 nemocných s metabolickým syndromem (35 mužů, 22 žen) (skupina MetS), pocházejících z okruhu ambulance Psychiatrické kliniky a Lipidové

a diabetologické ambulance IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN. Deprese byla klasifikována podle kritérií DSM-IV Americké psychiatrické společnosti (10), metabolický syndrom byl diagnostikován na základě kritérií IDF (International Diabetes Federation) (11). Kontrolní skupinu tvořilo 49 osob (19 mužů, 30 žen) převážně z řad zdravotnického personálu, u kterých v době vyšetření nebylo přítomno žádné závažné onemocnění. Ve skupině DP převažovali nemocní, kteří byli vyšetřeni pro střední a těžkou depresivní fázi (diagnózy podle MKN-10 F 32.1 a F 32.2) nebo pro periodickou depresivní poruchu střední nebo těžkou (diagnózy F 33.1 a F 33.2). U pacientů trpících periodickou depresivní poruchou a již léčených v době prvního vyšetření se nejednalo o první fázi, ale o druhou až jedenáctou fázi. Ve skupině drug-naive byli pacienti s prvním výskytem depresivního onemocnění. Pacienti užívající farmaka užívali antidepresiva minimálně 3 týdny před prvním vyšetřením. Základní charakteristiky probandů jsou uvedeny v tabulce 1. Mezi depresivními pacienty bylo v době vyšetření sedm nemocných bez léčby, dvanáct bylo léčeno escitalopramem v monoterapii v denní dávce 10 mg a devatenáct bylo léčeno kombinací escitalopram 10 mg denně + mirtazapin 30 mg denně. Jeden nemocný byl léčen venlafaxinem v dávce 150 mg denně, jeden kombinací venlafaxin 150 mg denně a mirtazapin 30 mg denně a dvěma nemocným byla podávána kombinace sertralin 100 mg a mirtazapin 30 mg denně. Ve skupině DP bylo 13 hypertoniků, léčených v šesti případech inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE-I) v monoterapii, ve třech případech blokátory kalciových kanálů, ve dvou případech blokátory angiotenzinových receptorů (ARB) a dva nemocní byli léčeni kombinací ACE-I + blokátor kalciových kanálů. Ze studie byli vyloučeni jedinci se známkami nádorového onemocnění, hypotyreózy, jaterní nebo renální insuficience či závažného onemocnění gastrointestinálního traktu, dále nemocní s makroalbuminurií (definovanou jako proteinurie vyšší než 300 mg/den) a také osoby užívající vitaminové suplementy, antioxidanty či přípravky, obsahující polyenové mastné kyseliny. Studie byla schválena Etickou komisí VFN a 1. LF UK Praha. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie.

Laboratorní vyšetření

Ve sledovaných skupinách osob byly vyšetřeny koncentrace plazmatických lipidů, lipoproteinů a apolipoproteinů, hladina konjugovaných dienu (CD) v precipitovaných LDL glyké-

Tab. 1. Základní klinické parametry sledovaných skupin

Parametr	Metabolický syndrom (n = 57)	Deprese (n = 42)	Kontroly (n = 49)	Statistická ² významnost
věk (roky)	56,2 ± 9,3 ¹	60,9 ± 15,7	57,8 ± 12,3	NS
počet (Muži/Ženy)	57 (35/22)	42 (7/35)	49 (19/30)	< 0,01 [§]
kuřáci (počet)	12/57	4/42	4/49	NS [§]
hypertonici (počet)	51/57	13/42	1/49	< 0,001 [§]
BMI (kg/m ²)	29,9 ± 4,2 ^{ccc}	26,6 ± 4,7 ^{bb}	25,1 ± 4,0	< 0,001
systolický TK (mmHg)	137,9 ± 17,4 ^{cc}	126,4 ± 16,6 ^{bb}	129,7 ± 10,4	< 0,01
diastolický TK (mmHg)	88,6 ± 9,2 ^{ccc}	77,6 ± 5,6 ^{bbb}	81,0 ± 9,1 ^a	< 0,001
obvod pasu (cm)	101,8 ± 9,1 ^{ccc}	88,7 ± 13,2 ^{bbb}	86,3 ± 11,0	< 0,001
antihypertenzní léčba (ACE-I/CB/ARB/kombinace)	15/8/4/24	6/3/2/2	1/0/0/0	NS ^{**}

¹průměr ± SD; ²Kruskalův-Wallisův test; [§]Pearsonův χ^2 test

^{*}rozdíl DP vs. KON i MetS

statisticky významný rozdíl DP vs. KON: ^ap < 0,05

statisticky významný rozdíl DP vs. MetS: ^{bb}p < 0,01; ^{bbb}p < 0,001

statisticky významný rozdíl MetS vs. KON: ^{cc}p < 0,01; ^{ccc}p < 0,001

ACE-I – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, CB – blokátory kalciových kanálů, ARB – blokátory angiotenzinových receptorů

^{**}/NS při srovnání metabolického syndromu vs. deprese

Tab. 2. Metabolické ukazatele u sledovaných skupin

Parametr	Metabolický syndrom (n = 57)	Deprese (n = 42)	Kontroly (n = 49)	Statistická ² významnost
celkový cholesterol (mmol/l)	6,30 ± 1,43 ^{1 cc}	5,76 ± 1,44	5,51 ± 0,38*	< 0,05
triglyceridy (mmol/l)	3,82 ± 4,15 ^{ccc}	1,80 ± 1,28 ^{bb}	1,11 ± 0,35 ^{aaa}	< 0,001
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,20 ± 0,22 ^{ccc}	1,50 ± 0,45 ^{bbb}	1,65 ± 0,37	< 0,001
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,68 ± 1,02	3,53 ± 1,22	3,37 ± 0,80	NS
apolipoprotein A-I (g/l)	1,26 ± 0,26	1,42 ± 0,24 ^b	1,35 ± 0,20	< 0,05
apolipoprotein B (g/l)	1,34 ± 0,31 ^{ccc}	1,13 ± 0,34 ^{bb}	1,02 ± 0,21	< 0,001
kyselina močová (μmol/l)	353 ± 85 ^{ccc}	285 ± 87 ^{bbb}	289 ± 68	< 0,001
NEMK (mmol/l)	0,56 ± 0,26	0,63 ± 0,30	0,57 ± 0,25	NS
glykémie (mmol/l)	5,62 ± 1,48 ^{ccc}	5,24 ± 1,06	4,87 ± 0,52 ^a	< 0,001
inzulín (μU/ml)	13,32 ± 8,43 ^{ccc}	12,53 ± 10,73	8,10 ± 3,06 ^{aa}	< 0,001
C-peptid (pmol/l)	1,06 ± 0,33 ^{ccc}	0,87 ± 0,34 ^{bb}	0,67 ± 0,20 ^a	< 0,001
HOMA-IR	3,51 ± 2,89 ^{cc}	3,21 ± 3,85	1,83 ± 0,92 ^a	< 0,001
QUICKI	0,33 ± 0,03 ^{ccc}	0,34 ± 0,04	0,36 ± 0,03 ^a	< 0,001
konjugované dieny (μmol/l)	66,8 ± 21,3 ^{ccc}	62,9 ± 24,4	47,4 ± 12,9 ^{aaa}	< 0,001
CRP (mg/l)	5,12 ± 4,83	6,27 ± 6,52	4,44 ± 3,44	NS
mikroalbuminurie (mg/l)	13,6 ± 28,8 ^{cc}	11,8 ± 16,0	4,1 ± 1,9 ^{aa}	< 0,05

¹průměr ± SD; ²Kruskallův-Wallisův test

statisticky významný rozdíl DP vs. KON: ^ap < 0,05; ^{aa}p < 0,01; ^{aaa}p < 0,001; *p = 0,09

statisticky významný rozdíl DP vs. MetS: ^bp < 0,05; ^{bb}p < 0,01; ^{bbb}p < 0,001

statisticky významný rozdíl MetS vs. KON: ^cp < 0,05; ^{cc}p < 0,01; ^{ccc}p < 0,001

HOMA – „homeostasis model assessment“, IR – lačná inzulinémie (μU/ml) × lačná glykémie (mmol/l)/22,5, QUICKI – quantitative insulin-sensitivity check index = 1/[(log(I₀) + log(G₀)), kde I₀ je lačná inzulinémie (μU/ml) a G₀ je lačná glykémie (mg/dl)

mie, koncentrace imunoreaktivního inzulínu (IRI), C-peptidu, urikémie, volné mastné kyseliny (NEFA), apolipoproteiny (apo) A-I, B v plazmě a mikroalbuminurie.

Odběry krve byly prováděny po celonočním lačnění do K₂EDTA (mg/ml kve). Koncentrace celkového cholesterolu (TC), triglyceridů (TG), kyseliny močové a glukózy byly stanoveny pomocí enzymaticko-kolorimetrických metod (CHOD/PAP, GPO/PAP, Test Combination PL, Boehringer Mannheim, FRG, Oxochrom kyselina močová, GOD-PAP Oxochrom Glukosa Lachema a.s., Brno), koncentrace IRI, C-peptidu a NEFA pomocí enzymaticko-kolorimetrických a RIA metod., HDL-C v supernatantu po precipitaci lipoproteinů B užitím PTA/Mg²⁺, apolipoproteiny (apo) B, A-I a A-II byly stanoveny EIA podle Laurella s pomocí specifických standard a protilátek (Behring Werke AG Marburg, Boehringer Mannheim, FRG). Konjugované dieny v precipitovaných LDL byly stanoveny metodou podle Ahotupa et al. (12). Mikroalbuminurie byla vyšetřována metodou laserové nefelometrie (Image MA reagent kit, Beckman Coulter, USA). Byly vypočteny matematické ukazatele inzulinové senzitivity – HOMA (homeostasis model assessment) a QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) (13, 14).

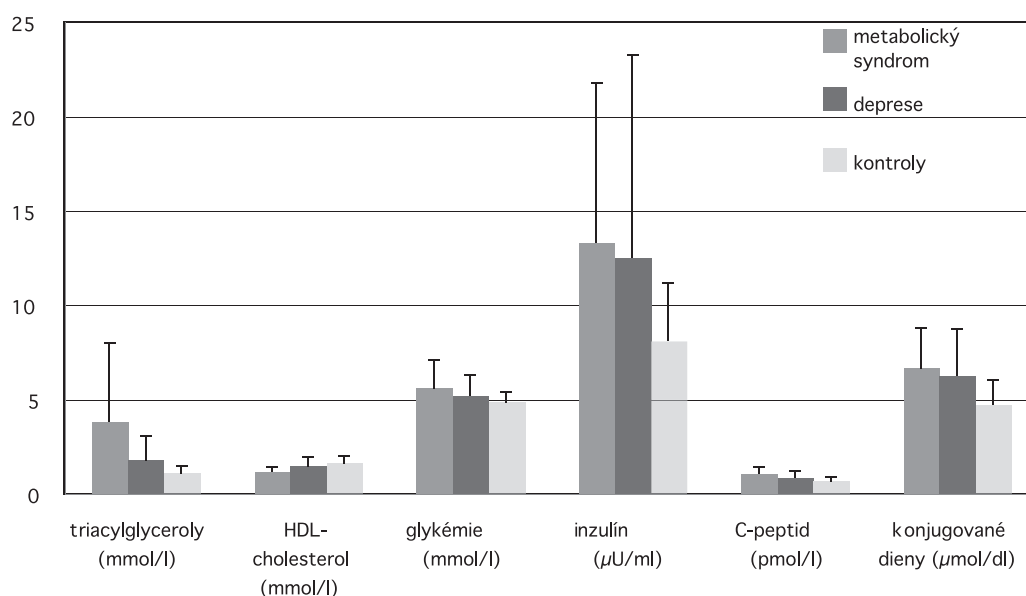
Statistické hodnocení bylo prováděno v prostředí STATISTICA CZ ver 7.1 (StatSoft Inc., Tulsa, USA).

VÝSLEDKY

Základní klinické parametry sledovaných skupin jsou uvedeny v tabulce 1. Jednotlivé skupiny se nelišily významně věkem, probandi skupiny MetS měli ve srovnání se skupinou KON i DP vyšší hodnotu BMI (MetS vs. KON, p < 0,001, MetS vs. DP p < 0,01), obvodu pasu (obě p < 0,001), systolického krevního tlaku (MetS vs. KON, p < 0,01, MetS vs. DP p < 0,01)

i diastolického krevního tlaku (MetS vs. KON, p < 0,001, MetS vs. DP p < 0,001). Skupina DP měla v průměru nižší diastolický krevní tlak ve srovnání s kontrolní skupinou. V tabulce 2 jsou uvedeny hodnoty vyšetřovaných biochemických ukazatelů. Podle očekávání měli jedinci skupiny MetS ve srovnání se skupinou KON významně vyšší koncentrace TC (p < 0,01), TG, apo B, kyseliny močové, glykémie, inzulínu, C-peptidu, CD-LDL a MAU, (všechna p < 0,001), vyšší hodnotu indexu HOMA-IR (p < 0,01), nižší koncentraci HDL-C a hodnotu indexu QUICKI (obě p < 0,001). Při srovnání skupin DP a MetS jsme našli u depresivních nemocných nižší TG, apoB, urikémii a koncentraci C-peptidu. Depresivní nemocní se však od skupiny MetS nelišili v hodnotách glykémie, inzulínu, indexu HOMA-IR i QUICKI, v koncentraci CD-LDL a v MAU. U těchto analytů byly ve skupině DP zjištěny statisticky významné rozdíly ve srovnání s kontrolní skupinou, podobně jako ve skupině MetS: glykémie (p < 0,05), inzulínu a C-peptidu (obě p < 0,01), HOMA-IR a QUICKI (obě p < 0,05), CD-LDL a MAU (obě p < 0,01). Skupina DP se od skupiny KON lišila také významně vyšší koncentrací TG (p < 0,01). Všechny rozdíly zůstaly statisticky významné i po adjustaci na pohlaví. Mezi jednotlivými skupinami nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v koncentracích LDL-C, NEMK a CRP. Pro větší názornost je srovnání hodnot hlavních biochemických ukazatelů metabolického syndromu mezi skupinami MetS, DP a KON uvedeno v grafu 1.

Uvnitř skupiny DP celkem 15 žen z 36 (41 %) a 2 muži ze 6 (33 %) splňovali kritéria IDF pro klasifikaci MetS. Z hlavních komponent MetS byla nejčastěji přítomna zvýšená hodnota obvodu pasu (u 24 žen a 4 mužů, tj. vždy u 66 % probandů). Hypertenze byla přítomna u 12 depresivních žen (33 %) a u 3 mužů (50 %), kritérium zvýšené glykémie splňovalo 9 žen (25 %), zatímco žádný muž. Hypertriglyceridémii mělo 9 depresivních žen (25 %) a 4 muži (66 %) a sníženou hladinu HDL-cholesterolu podle kritérií IDF mělo 10 žen (27 %) a 4 muži (66 %).



Graf 1. Hodnoty vybraných biochemických parametrů, charakterizujících metabolický syndrom u jednotlivých sledovaných skupin. Koncentrace plazmatických triacylglycerolů, glykémie, inzulinu, C-peptidu a konjugovaných dienů se u nemocných s depresí statisticky významně liší od hodnot kontrolní skupiny podobně jako u pacientů s metabolickým syndromem, pouze v případě HDL-cholesterolu tento rozdíl nedosahuje statistické významnosti.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; Kruskalův-Wallisův test

Při srovnání hodnot sledovaných parametrů u hlavních podskupin depresivních nemocných podle způsobu léčby, tj. nemocní, kteří v době vyšetření byli bez léčby ($n = 7$), podskupina léčená escitalopramem v monoterapii ($n = 12$) a podskupina léčená kombinací escitalopramu s mirtazapinem ($n = 19$), nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly, pouze podskupina nemocných bez léčby byla mladší. Rozdíly nebyly statisticky významné ani po adjustaci na věk.

DISKUZE

Hlavním nálezem této pilotní studie byl nález zvýšené koncentrace imunoreaktivního inzulinu (IRI), C-peptidu, glykémie, TG a indexu inzulinové rezistence HOMA a snížené hodnoty indexu inzulinové senzitivity QUICKI u nemocných s depresivní poruchou ve srovnání s osobami kontrolní skupiny, které se od pacientů s depresí nelišily statisticky významně věkem, BMI ani obvodem pasu. Zjištění zvýšené MAU a koncentrace CD-LDL u depresivních osob bylo také významné. Ve srovnání se skupinou MetS se depresivní jedinci na jedné straně statisticky významně nelišili v hodnotách IRI, glykémie, HOMA, QUICKI, MAU a CD-LDL na druhé straně však měli ve srovnání s nimi významně nižší BMI, systolický i diastolický TK, apoB, TG, urikémii a vyšší HDL-C a apoA-I.

V posledních letech byla publikována řada prací, které poukazují na možný význam inzulinové rezistence (IR) v patogenezi deprese. U depresivních nemocných s normální glukózovou tolerancí (NGT) byly nalezeny významně vyšší hodnoty indexu HOMA-IR než u zdravých osob s NGT (15). V jiné studii Okamura et al. (16) hodnotili inzulinovou senzitivitu s užitím minimálního modelu u pacientů s depresí a sledovali její změny v průběhu antidepressivní léčby. Zjistili, že nemocní s depresí mají sníženou inzulinovou senzitivitu s výslednou hyperinzulinémií, a že tyto změny ustupují v průběhu léčby deprese. Působení IR v patogenezi deprese není zcela jasné. Rasgonová et al. (17) našli u žen s bipolární poruchou zvýšené hladiny lačné glykémie, hodnoty HOMA-IR

a BMI, přičemž 56 % žen mělo zvýšenou hodnotu HOMA-IR (nad 2,3).

Alespoň u části případů deprese lze prokázat aktivaci sympatoadrenálního systému a zvýšenou hladinu glukokortikoidů, které přispívají k rozvoji IR, DM2 i KVO. Hyperkortisolémie působí toxicky na hippocampus, jehož atrofie byla ve studiích, užívajících zobrazení magnetickou rezonancí, pozorována u DM2 (18) i u deprese (19). Inzulinová rezistence potencuje neurotoxické působení kortikoidů v hippocampu (20). Pokles objemu hippocampu byl zjištěn i u osob s porušenou glukózovou tolerancí, které nebyly dementní, ani neměly DM2 (21). V současné době je deprese – podobně jako Alzheimerova demence – považována za neurodegenerativní onemocnění, kde vedle hormonálních změn hraje mimo jiné významnou roli i oxidační stres (22). Inzulinová rezistence je se zvýšeným oxidačním stresem významně asociována (23). Zajímavé jsou nálezy úpravy kognitivních funkcí po léčbě glitazony (inzulinovými senzitivizéry) u časných stadií Alzheimerovy demence (24). V této pilotní studii se depresivní nemocní, přestože byli charakterizováni inzulinovou rezistencí, nelišili od kontrolních osob váhou, hodnotami BMI, obvodem pasu ani neměli vyšší krevní tlak. Je však známo, že IR není podmíněna jen obezitou, vyskytuje se stejně jako část případů DM2 i u štíhlých osob (25). Inzulinová rezistence může být jedním z možných spojovacích článků mezi depresí a zvýšeným rizikem DM2, KVO i zvýšené celkové mortality, které jsou u deprese popisovány (4, 5).

Léčba různými antidepressivy může inzulinovou senzitivitu ovlivňovat různým způsobem; výsledky experimentálních a klinických studií nejsou konzistentní.

Podávání tricyklických antidepressiv může zvyšovat IR (26). Léčba selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI – selective serotonin-reuptake inhibitors) může naopak IR snižovat (16), i když v experimentu paroxetin a sertralin (skupina SSRI) zhoršovaly signalizaci inzulinu v buňce (27). V nedávno provedené studii u nediabetických depresivních pacientů vedla úspěšná léčba preparátem SSRI i tricyklickým antidepressivem ke zvýšení inzulinové senzitivity (28).

V naší práci jsme nezjistili významné rozdíly v ukazatelích glukózové homeostázy mezi skupinou depresivních nemocných, kteří byli vyšetřeni ještě před nasazením léčby a skupinou nemocných, léčených buď samotným escitalopramem, nebo escitalopramem (SSRI) v kombinaci s mirtazapinem. Mirtazapin je nové antidepresivum, které zvyšuje serotonergní i noradrenergní neurotransmisi a současně blokuje 5HT₂ a 5HT₃ receptory, což omezuje nežádoucí účinky SSRI (příznaky serotoninového syndromu). Léčba mirtazapinem může vést k vzestupu tělesné hmotnosti, avšak ovlivnění glukózové homeostázy nebylo zjišťováno (29). U escitalopramu nebylo významné ovlivnění glukózového metabolismu a IR pozorováno (30, 31).

V naší skupině depresivních osob jsme stejně jako u skupiny MetS zjistili významně vyšší koncentraci konjugovaných CD-LDL ve srovnání s kontrolní skupinou. Koncentrace konjugovaných dienu odráží hladinu tzv. minimálně modifikovaných (mm) LDL (u kterých je oxidací alterována lipidová složka částice, na rozdíl od složky proteinové) *in vivo*. Zvýšený oxidační stres je charakteristický pro MetS (32), přispívá ke zvýšenému riziku aterosklerózy a podle novějších poznatků je základním článkem v patogeneze IR, DM2 a KVO (23). Ke zvýšenému oxidačnímu stresu u MetS přispívají jeho komponenty, tj. aterogenní dyslipidémie, zvýšená glykémie, arteriální hypertenze i subklinický („low grade“) zánět.

Práci zabývajících se oxidačním stresem u deprese není mnoho. V ojedinělých pracích byly u depresivních osob popsány zvýšené sérové hladiny markerů lipoperoxidace (33), zvýšené hladiny malondialdehydu, aktivity superoxid-dismutázy (SOD) a pokles koncentrace kyseliny askorbové (34). Mozek je vůči oxidačnímu stresu vysoce citlivý v důsledku velké spotřeby kyslíku (až 20 % kyslíku spotřebovávaného organismem) (35), velkého množství PUFA, citlivých vůči oxidaci, vysokého obsahu železa a nízké koncentrace antioxidantních enzymů. U deprese se oxidační stres může uplatňovat negativním ovlivněním plasticity neuronů (36). Zvýšená úroveň oxidačního stresu by mohla být dalším spojovacím článkem mezi depresí a zvýšeným výskytem DM2 i KVO.

Ve srovnání s kontrolními osobami jsme u depresivních pacientů našli stejně jako u nemocných s MetS významně vyšší MAU. Mikroalbuminurie je v současné době považována za součást metabolického syndromu (8) a za ukazatel zvýšeného kardiovaskulárního rizika. Přesná povaha asociace MAU s rizikem KVO není dosud jasná, předpokládá se, že v pozadí stojí společný patofyziologický mechanismus, jako je zejména endotelální dysfunkce a chronický (subklinický) zánětlivý stav (37).

Studie byla částečně limitována vyšším podílem žen ve skupině DP, což bylo zřejmě ovlivněno faktem, že deprese se častěji vyskytuje u žen než u mužů (1, 3) a také větší ochotou depresivních žen k zařazení do studie. Naproti tomu v našem souboru nemocných jsme zjistili vyšší prevalenci MetS u mužů. Statistické významnosti pozorovaných rozdílů mezi jednotlivými sledovanými skupinami se také neměnily po adjustaci na pohlaví.

ZÁVĚR

Závěrem lze říci, že výsledky této pilotní studie jsou v souladu s hypotézou, že alespoň u subpopulace nemocných s depresivní poruchou je možné identifikovat některé rysy metabolického syndromu a že u této skupiny nemocných hraje v patogeneze deprese roli inzulínová rezistence. Inzulínová rezistence spolu s dalšími faktory, jako je např. oxidační stres, může stát v pozadí známé asociace depresivní poruchy se zvýšeným rizikem DM2 a KVO. Výsledky bude jistě nutné ověřit v rozsáhlejších studiích. Pokud by se význam inzulínové rezistence v patogeneze deprese i dalších neurodegenerativních onemocnění potvrdil, mohlo by to vést k rozšíření možností prevence i léčby těchto závažných chorob.

Zkratky

BMI	– hmotnostní index (body mass index)
CD-LDL	– konjugované dieny v LDL
CRP	– C- reaktivní protein
DM2	– diabetes mellitus 2. typu
HOMA-IR	– hodnota indexu inzulínové rezistence
IR	– inzulínová rezistence
KON	– kontrolní skupina
KVO	– kardiovaskulární onemocnění
MAU	– mikroalbuminurie
MetS	– metabolický syndrom
MKN-10	– Mezinárodní klasifikace nemocí
NEMK	– neesterifikované mastné kyseliny
PGT	– porušená glukózová tolerance
PUFA	– polyunsaturated fatty acids (víceenasycené mastné kyseliny)
HOMA	– homeostasis model assessment
QUICKI	– index inzulínové senzitivity (quantitative insulin sensitivity check index)
SOD	– superoxid-dismutáza
SSRI	– selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin-reuptake inhibitors)
TG	– triglyceridy

LITERATURA

1. ESEMeD/MHEDEA2000. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109 (Suppl1): 21–27.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436–1442.
3. Zdravotnická ročenka České republiky 2007. Praha: ÚZIS 2008.
4. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of Depression to Diabetes Types 1 and 2: Epidemiology, Biology, and Treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 317–329.
5. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells V-E. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 1999; 61: 6–17.
6. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int. J. Obes* 2000; 24: S50–S55.
7. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, et al. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004; 66: 316–322.
8. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–1428.
9. McCaffery JM, Niaura R, Todaro JF, et al. Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Psychosom Med* 2003; 65: 490–497.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition. Washington, D. C.: American Psychiatric Association 1994.
11. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469–480.
12. Ahotupa M, Ruutu M, Mantyla E. Simple methods of quantifying oxidation products and antioxidant potential of low density lipoproteins. *Clin Biochem* 1996; 29: 139–144.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
14. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402–2410.
15. Chiba M, Suzuki S, Hinokio Y, et al. Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism* 2000; 49: 1145–1149.
16. Okamura F, Tashiro A, Utumi A, et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. *Metabolism* 2000; 49: 1255–1260.

17. **Rasgon N, Altschuler L, Fairbanks L, et al.** Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 246–259.
18. **den Heijer T, Vermeer S, van Dijk E, et al.** Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003; 46: 1604–1610.
19. **Sheline YI, Wang PW, Gado MH, et al.** Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3908–3913.
20. **Rasgon NL, Kenna HA.** Insulin resistance in depressive disorders and Alzheimer's disease: Revisiting the missing link hypothesis. *Neurobiol Aging* 2005; 26: S103–S107.
21. **Convit A, De Leon M.J, Tarshish C, et al.** Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 131–138.
22. **Shelton RC.** The molecular neurobiology of depression. *Psychiatr. Clin North Am* 2007; 30: 1–11.
23. **Ceriello A, Motz E.** Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler. Tromb Vasc Biol* 2004; 24: 816–823.
24. **Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, et al.** *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 950–958.
25. **McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, et al.** Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metabolism* 2004; 53: 495–499.
26. **Chadwick W, Wilson G, van de Venter M, et al.** Shifts in metabolic parameters surrounding glucose homeostasis resulting from tricyclic antidepressant therapy: implications of insulin resistance? *J Pharm Pharmacol* 2007; 59: 95–103.
27. **Levkovitz Y, Ben-shushan G, Hershkovitz A, et al.** Antidepressants induce cellular insulin resistance by activation of IRS-1 kinases. *Mol Cell Neurosci* 2007; 36: 305–312.
28. **Weber-Hamann B, Gilles M, Lederbogen F, et al.** Improved insulin sensitivity in 80 nondiabetic patients with MDD after clinical remission in a double-blind, randomized trial of amitriptyline and paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1856–1861.
29. **Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Rauchtauner M, et al.** Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 421–424.
30. **McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH.** The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 157–168.
31. **Baldwin DS, Reines EH, Guiton C, Weiller E.** Escitalopram Therapy for Major Depression and Anxiety Disorders. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1583–1589.
32. **Žák A, Tvrzická E, Vecka M, et al.** Insulin resistance, lipoperoxidation, and fatty acid composition: relationship to metabolic syndrome components in men. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212: 359–371.
33. **Tsuboi H, Shimoi K, Kinai N, et al.** Depressive symptoms are independently correlated with lipid peroxidation in a female population: comparison with vitamins and carotenoids. *J Psychosom Res* 2004; 56: 53–58.
34. **Khazode SD, Dakhale GN, Khazode SS, et al.** Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re uptake inhibitors. *Redox Rep* 2003; 8: 365–370.
35. **Juurink BH, Paterson PG.** Review of oxidative stress in brain and spinal cord injury: suggestions for pharmacological and nutritional management strategies. *J Spinal Cord Med* 1998; 2: 309–334.
36. **Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla, F.** The interplay between oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neuroscience* 2004; 19: 1699–1707.
37. **Stehouwer CD, Smulders, YM.** Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2106–2111.

Práce byla podporována grantem IGA MZČR NR/8806-3.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích
neopomíjeli citovat domácí autory.

Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.

Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

Původní práce

Srovnání sérových hladin vybraných biologických působků u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu

¹Ščudla V, ²Budíková M, ¹Pika T, ¹Bačovský J, ¹Minařík J,
³Heinzová V, ⁴Langová K, Česká myelomová skupina
¹Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, 3. interní klinika FN
²Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Oddělení klinické biochemie FN
³Slezská nemocnice Opava, Hematologické a transfuzní oddělení
⁴Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Ústav lékařské biofyziky

SOUHRN

Východisko. Cílem studie bylo vyhodnocení sérových hladin vybraných 12 biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu (MGNV) a iniciální, asymptomatické fáze mnohočetného myelomu (MM), a to především z pohledu potenciální možnosti odlišení těchto stavů v podmínkách klinické praxe.

Metody a výsledky. Analyzovaná sestava 268 jedinců sestávala ze souboru 89 jedinců s MGNV a 179 nemocných s MM vyšetřených při diagnóze před nasazením terapie. K vyšetření sérových hladin byla použita radioenzymatická metoda (thymidinkináza), metoda enzymoimunoeseje (β_2 -M, IL-6R, ICAM-1, VCAM-1, ICTP, PINP a OPG) a technika kvantitativní sendvičové enzymatické imunoeseje (HGF, VEGF, syndecan-1/ CD₁₃₈ a Fas). Statistické šetření bylo prováděno s pomocí Pearsonova χ^2 -testu a testu dle Manna-Whitneye ($p < 0,05$). Statisticky vysoce významné rozdíly v sérové hladině analyzovaných ukazatelů u MGNV vs. MM byly zjištěny v případě β_2 -M, TK, ICTP, OPG, HGF a syndecanu-1 ($p < 0,0001$), méně významně v případě VCAM-1, PINP a VEGF ($p = 0,003$; $0,001$ a $0,04$) s chyběním rozdílnosti v případě Fas. S výjimkou thymidinkinázy ($p = 0,014$) a syndecanu-1 ($p = 0,001$) však nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl naměřených hodnot u jedinců s MGNV oproti nemocným s iniciální, asymptomatickou fází MM (stadium 1), praktickému využití těchto ukazatelů ale brání významné překrývání hodnot. Za neočekávaný nález nutno označit plynulou tendenci k poklesu sérových hodnot VEGF se stupněm pokročilosti MM (stadia 1–3 dle Durieho-Salmona).

Závěry. Z předložené analýzy vyplývá, že přes přítomnost statisticky významné rozdílnosti sérových hladin 9 z 12 vyhodnocených biologických působků v souborech MGNV a MM, nepřináší žádný z těchto ukazatelů použitelný diskriminační potenciál pro rozlišení MGNV od iniciální, asymptomatické fáze MM v podmínkách klinické praxe.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie nejistého významu, mnohočetný myelom, thymidinkináza, angiogenní cytokiny, ukazatelé kostního metabolismu.

SUMMARY

Ščudla V, Budíková M, Pika T, Bačovský J, Minařík J, Heinzová V, Langová K. The comparison of serum levels of selected biomarkers in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma

Background. The aim of the study was the evaluation of serum levels of 12 selected biomarkers in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and in initial, asymptomatic phase of multiple myeloma, especially from the view of potential differentiation of these conditions in clinical practice.

Methods and results. Analyzed group of 268 individuals consisted of 89 individuals with MGUS and 179 patients with MM examined in time of diagnosis before treatment initiation. For evaluation of serum levels were used following methods: radioenzymatic method (thymidinekinase), enzymatic immunoassay (β_2 -M, IL-6R, ICAM-1, VCAM-1, ICTP, PINP and OPG) and quantitative sandwich enzymatic immunoassay (HGF, VEGF, syndecan-1/CD138 and Fas). Pearson's χ^2 -test and test according to Mann-Whitney were used for statistical evaluation ($p < 0.05$). Wide statistic differences in serum levels of analyzed markers in MGUS vs. MM were detected in case of β_2 -M, TK, ICTP, OPG, HGF and syndecan-1 ($p < 0.0001$), lower differences in case of VCAM-1, PINP and VEGF ($p = 0.003$, 0.001 and 0.04), and without difference in case of Fas. Except for thymidinekinase ($p = 0.014$) and syndecan-1 ($p = 0.001$) was not detected statistically important contrast of measured values in MGUS individuals and in patients with initial, asymptomatic phase of MM (stage 1), but these markers cannot be used in clinical practice due to significant overlap of serum values. Continuous

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
 3. interní klinika LF UP a FN Olomouc
 I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
 e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

downgrade of serum values of VEGF due to degree of MM progression (stages 1–3 according to Durie-Salmon) was unexpected. **Results:** Although the significant differences in 9 of 12 evaluated serum levels of selected biomarkers in groups of MGUS and MM were seen, the results revealed that these markers are unprofitable to bring discriminatory potential capable of being used to distinguish between MGUS and initial, asymptomatic phase of MM. **Key words:** monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, thymidinekinase, angiogenic cytokines, parameters of bone metabolism. Šč.

Čas Lék čes 2009; 148: 315–322

ÚVOD

Problematicke etiopatogeneze a diferencovaného přístupu k jednotlivým typům monoklonálních gamapatií (MG) je věnována v posledních letech zvýšená pozornost. Dokladem je nejen koncepce „multistep“ etiopatogeneze mnohočetného myelomu (MM), zahrnující postupné změny od normálního plazmocytu přes monoklonální gamapatii nejistého významu (MGNV) k plně rozvinuté formě MM (1, 2), ale i recentní diagnostická IMWG (International Myeloma Working Group) kritéria MGNV a MM (3). Nelze pominout, že současná diagnostická kritéria MGNV a MM jsou v podstatě deskriptivní a založená na kvantitativním hodnocení běžně dostupných parametrů vyjadřujících vesměs jen velikost plazmocelulární masy a opomíjející ukazatele, vyjadřující vnitřní biologické vlastnosti plazmatických buněk i vlastnosti mikroprostředí kostní dřene. Takto sestavený diagnostický systém proto nezabraňuje možnosti diagnostických nepřesností, a tím i terapeutických omylů. Je tedy přirozenou snahou odhalení takových ukazatelů, jež by prohloubily a zpřesnily současné možnosti odlišení MGNV od MM a jež by přispěly k časnému rozpoznání nástupu maligní transformace MGNV, neboť prognóza a léčebný postup jsou u těchto stavů diametrálně odlišné.

Náplní studie bylo srovnání rozdílů sérových hladin vybraných, tj. biologických působků uplatňujících se v patobiologii MM. Vedle klasických ukazatelů, tj. β_2 -mikroglobulinu (β_2 -M) a thymidinkinázy (TK), se studie zaměřila na vyšetření solubilní formy receptoru IL-6 (sIL-6R), markerů angiogeneze hepatocytárního růstového faktoru (HGF) a vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF), některých ukazatelů kostního obratu, karboxy-terminálního telopeptidu kolagenu typu-I (ICTP), N-terminálního propeptidu prokolagenu typu-I (PINP), osteoprotegerinu (OPG), ligandy aktivátoru receptoru nukleárního faktoru κ B (RANKL), z cytoadhezivních molekul ICAM-1 (intercelulární adhezivní molekula typu-1) a VCAM-1 (vaskulární cytoadhezivní molekula typu-1), ale i dalších ukazatelů s intimním vztahem k biologickým vlastnostem plazmatických buněk, tj. syndecanu-1 (CD₁₃₈) a Fas. Vzhledem k důrazu na možnost případného diagnostického využití v klinické praxi byly zhodnoceny rozdíly mezi sledovanými parametry u MGNV a jednotlivými stadii (1–3) a podstadii (A–B) MM, vyhodnocenými s pomocí klinického stážovacího systému dle Durieho-Salmona (D–S) (4) a s použitím třístupňové prognostické škály dle IPI (International Prognostic Index) (5).

SOUBOR PACIENTŮ A POUŽITÉ METODY

Analyzovanou sestavu 268 nemocných tvořilo 89 jedinců s MGNV splňujících IMWG kritéria a 179 nemocných s MM splňujících SWOG (South West Oncology Group) i IMWG kritéria myelomu při diagnóze nemoci před zahájením cytostatické léčby (3, 4, 6).

Věkový medián souboru MGNV byl 62 (32–82) let, poměr mužů/žena (M/Ž) byl 0,85, imunochemický typ IgG byl zastoupen v 70 % (n-62), IgA v 16 % (n-14), IgM v 7 % (n-7), biklo-

nální ve 3,5 % (3), Bence-Jonesův typ ve 3,5 % (n-3); lehký řetězec κ se vyskytoval v 55 % (n-49) a λ ve 45 % (n-40). V souboru nemocných s MM byl věkový medián 64 (29–90) let, poměr M/Ž byl 0,79, imunochemický typ IgG byl zastoupen v 64,5 % (n-116), IgA ve 21 % (n-37), Bence-Jonesův ve 12 % (n-21), biklonální v 1 % (n-2), nesekreční v 1 % (n-2) a IgD v 0,5 % (n-1); výskyt lehkého řetězce κ a λ byl 63,5 % (n-113) a 36 % (n-65), nesekreční typ 0,5 % (n-1). Při hodnocení stupně pokročilosti nemoci s pomocí klinického stážovacího systému dle D–S (4) bylo stadium 1 zastoupeno v 17 % (n-30), stadium 2 ve 28 % (n-50) a stadium 3 v 55 % (n-99); podstadium A v 75,5 % (n-135) a B ve 24,5 % (n-44). Při použití IPI (5) bylo stadium 1 zastoupeno v 17 % (n-31), stadium 2 ve 28 % (n-51) a stadium 3 v 55 % (n-97).

K vyšetření hladiny β_2 -M byla použita metoda Immulite 1000 Siemens Medical Solutions Diagnostic (normální rozmezí β_2 -M 0,1–2,5 mg/l), k vyšetření hladiny TK v séru byla použita radioenzymatická metoda (REA kit, Immunotech, Praha, 0–10 IU/l). Sérové hladiny IL-6R (10–90 ng/ml), VCAM-1 (395–714 ng/ml) a ICAM-1 (269–691 ng/ml) byly měřeny metodou enzymoimunoeseje (kity ELISA, Immunotech Praha), zatímco ICTP (0,3–6,0 μ g/l) byl vyšetřen kitem ELISA, Orion Diagnostica Espoo, Finland, OPG (3,7–4,4 pmol/l) kitem ELISA Bio Vendor GmbH, PINP (normální hodnota < 50 let 16,3–73,9 μ g/l) byla vyšetřena kitem Cobas 6000, Roche Diagnostic. Analýza sérové hladiny HGF (671–1992 pg/ml), VEGF (62–707 pg/ml), syndecanu-1/sCD₁₃₈ (37–123 ng/ml) a Fas (4792–17150 pg/ml) byla provedena technikou kvantitativní sendvičové enzymatické imunoeseje, a to kity Quantikine RD, Minneapolis). Veškerá měření byla prováděna podle doporučení výrobce, duplikátním způsobem a byla reprodukovatelná.

Ke statistickému hodnocení byl použit Pearsonův χ^2 -test a neparametrický U-test dle Manna-Whitneye na hranici významnosti $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Z analýzy vyplynulo, že jedinci s MGNV se vyznačují ve srovnání s nemocnými s nově stanovenou diagnózou MM nižší sérovou hladinou některých z vyšetřených ukazatelů, zatímco u některých působků nebyly zjištěny podstatné rozdíly. Frekvence výskytu patologických hodnot sledovaných ukazatelů v souboru 89 jedinců s MGNV a v souboru 179 nemocných s MM vyplývá z grafu 1. Je zřejmé, že z hlediska procentuálního výskytu abnormálně zvýšených hodnot byla zaznamenána podstatná rozdílnost v případě β_2 -M, TK, ICTP, OPG, HGF a syndecanu-1. Statistická analýza zaznamenala vysoce významné rozdíly mezi souborem MGNV a souborem s MM především v případě porovnání sérových hladin β_2 -M, TK, ICTP, OPG, HGF a syndecanu-1, zatímco v případě IL-6R, ICAM-1 a Fas nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl (tab. 1). V případě β_2 -M, TK, ICTP, OPG, HGF a syndecanu-1 byl zjištěn plynule narůstající rozdíl sérové koncentrace těchto působků vůči MGNV se stupněm pokročilosti nemoci (ve stadiu 2 a 3 dle D–S), zatímco v případě IL-6R a PINP byly statisticky významné rozdíly zrna-

menány až při srovnání hodnot MGNV se stadiem 3, zato v případě ICAM-1 a Fas nebyla nalezena v hodnotách sérové koncentrace jakákoliv rozdílnost. Neočekávaným nálezem bylo zjištění nízkého zastoupení zvýšených hodnot VEGF u MGNV i MM (graf 1), především ale statisticky významný pokles sérové hladiny VEGF v rozvinuté fázi MM, tj. od stadia 1 ke stadiu 2 a 3 (tab. 2). Za nejvýznamnější zjištění je možno považovat nepřítomnost statisticky významné rozdílnosti výše hladin 11 z 12 analyzovaných biologických působků mezi souborem jedinců s MGNV a souborem nemocných s iniciální, asymptomatickou formou MM (stadium 1 dle D–S) s tím, že výjimkou byla pouze hladina TK. Z hlediska srovnání rozdílnosti výše procentuálního zastoupení abnormálních hodnot ve stadiu 1 (dle D–S) mnohočetného myelomu oproti MGNV byl patrný určitý rozdíl v případě sérových hladin ICAM-1 (21 vs. 7 %), OPG (15 vs. 32 %), HGF (6,5 vs. 17 %) a syndecanu-1 (15,5 vs. 26 %) (graf 1). Při porovnání nálezu u MGNV oproti podstadiím A a B, tj. s podsoubory MM s nepřítomností (podst. A) či s přítomností poruchy renální funkce (podst. B) byly patrné v podstadiu B zřetelně vyšší hodnoty β_2 -M, ICTP, HGF a zejména syndecanu-1, v menší míře v případě TK a Fas. Statistická analýza však neshledala podstatnější rozdílnosti mezi souborem MGNV vs. podstadií A a B s výjimkou VCAM-1, VEGF, především ale v případě OPG a Fas.

Analýza vycházející z prognostické stratifikace MM podle IPI prokázala rovněž statisticky významnou závislost zjištěných rozdílů sérových hladin analyzovaných ukazatelů podle jednotlivých stadií stratifikační škály. Ve srovnání s MGNV byl patrný přirozený nárůst sérových hladin v případě β_2 -M, TK, ICTP, OPG, HGF a syndecanu-1 s narůstajícím stupněm pokročilosti MM, tedy především v rozvinuté fázi MM ve stadiu 2 a 3, což se ale netýkalo molekul IL-6R, ICAM-1, VCAM-1, PINP a Fas. V případě VEGF byl naproti tomu zaznamenán pokles sérových hladin se stupněm pokročilosti MM, tj. v rozvinuté fázi (od stadia 1 ke stadiu 2 a 3) (tab. 3, 4). Statistická analýza zaznamenala nejvyšší rozdílnost MM vůči MGNV ve stadiu 3 v případě β_2 -M, TK, VCAM-1, ICTP, PINP, OPG, HGF a syndecanu-1, v méně významné míře v případě IL-6R, ICAM-1, VEGF, a v mezí míře v případě Fas. Ve stadiu 2 byla přítomna rozdílnost pouze při srovnání sérové hladiny β_2 -M, TK, ICTP, OPG, HGF a syndecanu-1. Srovnání souboru jedinců MGNV s nemocnými ve stadiu 1 MM prokázalo statisticky významné rozdíly pouze v případě β_2 -M, syndecanu-1 a překvapivě i Fas. Snaha o vyšetření sérových hladin RANKL („receptor activator of nuclear factor – κ B ligand“) se nesečkala s úspěchem, neboť u převážné většiny vyšetřených nemocných s MM byly sérové hodnoty RANKL < 0,08 pmol/l.

DISKUZE

Z klinické praxe je známo, že rozlišení MGNV od iniciální, asymptomatické fáze mnohočetného myelomu je někdy značně obtížné, neboť i v současnosti není znám samostatný ukazatel, který by umožňoval spolehlivé odlišení obou prognosticky diametrálně odlišných stavů (7). Zatímco MGNV je benigní, případně premaligní diskretní klonální expanze plazmocelulární populace stabilizující se ještě před vývinem klinických projevů a nevyžadující proto cytostatickou léčbu, je MM i v současnosti progresivně se vyvíjející, v podstatě stále nevyléčitelné onemocnění s fatálním vyústěním. Vzhledem k tomu, že v klinicky orientovaných studiích byla věnována analýze rozdílnosti MGNV a iniciální fáze MM prozatím jen nedostatečná pozornost, soustředila se předložená studie na analýzu 12 biologických faktorů majících vztah k patogenezi a k progresi MM. Samotná progresie MM se vyznačuje monoklonální proliferací, disseminací a případně i cirkulací plazmocytů s poklesem apoptózy, vedoucí k akumulaci nádorových buněk (8). Za klíčový moment je považována úloha

mikroprostředí kostní dřene, ovlivňující cytokinetické vlastnosti myelomových buněk (9). Samotná adheze myelomových buněk k elementům stromatu vede k nadprodukci cytokinů podporujících buněčný růst a omezujících apoptózu. K nejvýznamnějším růstovým faktorům plazmocytů patří IL-6 a jeho solubilní receptor (sIL-6R) (10). VEGF zasahuje do patogeneze MM modulací účinku nukleárního faktoru κ B (NF- κ B), akcentujícího resorbční aktivitu osteoklastů, zatímco proliferace, migrace a přežití myelomových elementů jsou ovlivněny vzrůstající denzitou kapilární sítě v KD (11). Myelomové elementy jsou zdrojem HGF, pleiotropního cytokinu podporujícího proliferaci samotných myelomových buněk, jejich disseminaci v KD, zatímco inhibicí osteoblastů přispívá i k rozvoji myelomové kostní nemoci a angiogeneze KD (12). Migrace a invazivita myelomových buněk je podporována metaloproteinázami 2 a 9, modulovanými do jisté míry syndecanem-1 (CD₁₃₈), exprimovaným myelomovými buňkami a uvolňovaným z povrchu těchto buněk v solubilní formě do cirkulace (13). Vývin a aktivita osteoklastů závisí na vzestupu ligandy RANK (RANKL) zatímco OPG má efekt protichůdný. Zvýšená exprese Fas-L myelomovými buňkami odráží stupeň jejich zhoubnosti v důsledku intimního vztahu k apoptóze, je proto spojena s progresí MM (14). Mezi v současnosti uznávané, běžně dostupné, avšak nepříliš spolehlivé předpovědní faktory neoplastické transformace MGNV patří vysoké hodnoty Mlg v séru a/nebo v moči, pokles hladiny normálních imunoglobulinů, přítomnost anémie, zvýšený výskyt atypických plazmocytů v KD, známky zvýšené kostní remodelace dokumentované elevací hodnot ukazatelů kostního obratu, vysoký počet cirkulujících plazmocytů v obvodové krvi, zvýšený proliferační index plazmocytů, patologická hodnota indexu monoklonality κ/λ vzešlá z vyšetření sérových hladin volných lehkých řetězců v séru, a zejména pozitivní nález při vyšetření skeletu a kostní dřene s pomocí FDG-PET/CT, celotělové MRI a případně i ⁹⁹TcMIBI (6, 15, 16). Recentní studie naznačují, že k rozlišení MGNV od MM přispívá i srovnání výskytu normálních/polyklonálních plazmocytů v KD, buněčná exprese N-CAM/CD₅₆ (cytoadhezivní molekuly nervových buněk) či exprese IGF-1 („insulin like“ růstového faktoru). Molekulární mechanismy, uplatňující se v přechodu MGNV v MM zůstávají přes dílčí pokroky stále do značné míry neobjasněny (2). Proto i nadále zůstává v současnosti reálným, ovšem retrospektivním kritériem odlišení MGNV od MM dlouhodobá, klinicko-laboratorní stabilita stavu (17).

Předložená studie potvrdila, že mnohé z analyzovaných solubilních biologických působků uplatňujících se v patobiologii MM mají vztah nejen ke stadiu pokročilosti MM, ale liší se i z hlediska jejich sérových koncentrací od MGNV. Nynější analýza ověřila, že β_2 -M, tento stále významný prognostický faktor MM, mající vztah ke stupni pokročilosti a k aktivitě MM, ke stavu renální funkce a k vnitřním biologickým pochodům v myelomové tkáni i k aktivitě T- a B-buněčného systému je v odlišení MGNV od iniciální fáze MM (stadií dle D–S) pro značné překrývání sérových hodnot nevhodný. V poněkud příznivějším světle se jeví vyhodnocení hladiny TK, lišící se statisticky významně mezi jedinci s MGNV a stadiem 1 (D–S, nikoliv dle IPI) MM. Reálnému praktickému přínosu však brání nejen obdobný výskyt zvýšených hodnot u jedinců s MGNV ve stadiu 1, ale i nízká specifita s ovlivněním hladin různými imunopatologickými a zánětlivými stavy. K hodnocení IL-6R bylo přistoupeno vzhledem ke klíčovému postavení komplexu IL-6/IL-6R v interakci se signální molekulou gp130, úloze při aktivaci MAPK („mitogen-activated protein kinase“), mající úzký vztah k proliferaci a apoptóze myelomových buněk, důvodem byl i dříve prokázaný vztah k aktivitě, stadiu a k prognóze MM (18). Provedená analýza však ukázala, že zvýšené hodnoty IL-6R v séru byly přítomny u jedinců s MGNV a nemocnými v iniciální fázi MM v obdobné míře (58 a 65 %), nejde tedy o použitelný diskriminační ukazatel obou stavů. Důvodem k analýze sérových hladin ICAM-1 a VCAM-1 byla role, kterou obě cytoadhezivní molekuly mají v patogenezi MM, zejména v procesu osid-

Tab. 1. Srovnání rozdílnosti sérových hladin vybraných biologických působků mezi souborem nemocných vyšetřených při diagnóze mnohočetného myelomu a souborem jedinců s monoklonální gamapatií nejistého významu

Soubor		β_2 -M (mg/l)	TK (IU/l)	IL-6R (ng/ml)	ICAM-1 (ng/ml)	VCAM-1 (ng/ml)	ICTP (μ g/l)	PINP (μ g/l)	OPG (μ mol/l)	HGF (pg/ml)	VEGF (pg/ml)	Syndecan-1 (ng/ml)	Fas (pg/ml)
MM	n	179	176	170	157	169	172	171	146	177	176	172	139
	medián (rozmezí)	4,3 (1,0–45,2)	11,9 (1,3–100,0)	100,0 (22,6–100,0)	560,0 (100–1600)	931 (34–2500)	8,5 (1,8–616)	53,8 (11,4–575,9)	6,0 (1,2–60,0)	1672,0 (492,0 až 8000,0)	237,3 (5,0–1990,0)	189,1 (2,5–256,0)	7685 (1179–46655)
MGNV	n	89	89	88	80	89	89	89	76	86	85	78	57
	medián (rozmezí)	2,4 (1,3–16,3)	6,7 (2,8–100)	100,0 (50,6–100)	548,0 (87–1077)	794,0 (120–2454)	4,9 (1,0–33,1)	45,0 (7,8–164,0)	4,5 (0,4–16,6)	1004,0 (402–3834)	319,0 (38–1969)	42,2 (2,5–256,0)	7431 (4858–89954)
MM vs. MGNV	statistická významnost	< 0,0001	< 0,0001	NS	NS	0,003	< 0,0001	0,001	0,00001	< 0,00001	0,04	< 0,00001	NS

MM – mnohočetný myelom, MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, β_2 -M - β_2 -mikroglobulin, TK – thymidinkináza, IL-6R – solubilní receptor interleukinu-6, ICAM-1 – solubilní intercelulární cytoadhezivní molekula typu-1, VCAM-1 – solubilní vaskulární cytoadhezivní molekula typu 1, ICTP-C – terminální telopeptid kolagenu typu I, PINP – N – terminální peptid prokolagenu typu I, OPG – solubilní osteoprotegerin, HGF – solubilní hepatocytární růstový faktor, VEGF – solubilní vaskulární endotelový růstový faktor, Syndecan-1 (CD138) – solubilní syndecan-1

Tab. 2. Srovnání rozdílnosti sérových hladin vybraných biologických působků mezi souborem jedinců s monoklonální gamapatií nejistého významu a jednotlivými klinickými stadii mnohočetného myelomu vyhodnocenými podle stážovacího systému dle Durieho-Salmona (4)

Soubor		β_2 -M (mg/l)	TK (IU/l)	IL-6R (ng/ml)	ICAM-1 (ng/ml)	VCAM-1 (ng/ml)	ICTP (μ g/l)	PINP (μ g/l)	OPG (μ mol/l)	HGF (pg/ml)	VEGF (pg/ml)	Syndecan-1 (ng/ml)	Fas (pg/ml)
MM (D-S)													
stadium 1	n	30	30	29	27	29	30	30	28	29	30	30	19
	medián (rozmezí)	2,20 (1,0–8,2)	5,7 (1,3–18,8)	100,0 (52,9–100,0)	529,0 (173–917)	887,0 (34–1625)	4,6 (1,8–53,0)	49,1 (22,0–215,9)	5,2 (1,2–12,7)	1159,0 (498–8000)	417,6 (47,8–1960,2)	64,3 (2,5–256,0)	6361 (1179–15539)
stadium 2	n	50	50	48	45	48	49	48	35	50	49	48	41
	medián (rozmezí)	3,4 (1,6–11,4)	9,3 (2,3–44,2)	100,0 (36,5–100,0)	575,0 (252–1130)	974,0 (144–2164)	6,8 (2,8–69,7)	53,5 (11,4–253,0)	5,4 (2,0–60,0)	1594,3 (550–8000)	277,6 (5,0–1278,1)	198,7 (23,8–256,0)	7961 (4605–46655)
stadium 3	n	99	96	93	85	92	93	93	83	98	97	94	79
	medián (rozmezí)	5,6 (1,4–45,2)	16,8 (2,4–100,0)	100,0 (22,6–100,0)	559,0 (100–1600)	932,5 (174–2500)	12,8 (3,1–616,0)	59,0 (12,0–575,9)	6,7 (1,5–56,6)	1772,0 (492–8000)	193,7 (34,5–1990,0)	256,0 (8,0–256,0)	7685 (2653–2000)
MGNV													
	n	89	89	88	80	89	89	89	76	86	85	78	57
	medián (rozmezí)	2,4 (1,3–16,3)	6,7 (2,8–100,0)	100,0 (50,6–100,0)	548,0 (87,2–1077,0)	794,0 (120–2454)	4,9 (1,0–4,9)	45,0 (7,8–164,0)	4,5 (0,4–16,7)	1004,0 (402–3834)	319,0 (38–1969)	42,3 (2,5–256,0)	7431 (4858–89954)
Statistická významnost													
MGNV vs.	stadium 1	NS	0,014	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
MGNV vs.	stadium 2	< 0,0001	< 0,0001	NS	NS	0,006	0,005	NS	0,013	< 0,00001	NS	< 0,00001	NS
MGNV vs.	stadium 3	< 0,0001	< 0,0001	0,009	NS	0,013	< 0,0001	< 0,0001	< 0,00001	< 0,00001	0,001	< 0,00001	NS

MM – mnohočetný myelom, D-S – stážovací systém dle Durieho-Salmona (stadium I-III), MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, β_2 -M - β_2 -mikroglobulin, TK – thymidinkináza, IL-6R – solubilní receptor interleukinu-6, ICAM-1 – solubilní intercelulární cytoadhezivní molekula typu-1, VCAM-1 – solubilní vaskulární cytoadhezivní molekula typu 1, ICTP-C – terminální telopeptid kolagenu typu I, PINP – N – terminální peptid prokolagenu typu I, OPG – solubilní osteoprotegerin, HGF – solubilní hepatocytární růstový faktor, VEGF – solubilní vaskulární endotelový růstový faktor, Syndecan-1 (CD₁₃₈) – solubilní syndecan-1

lování kostní dřeně myelomovými buňkami a v jejich vlivu na proliferaci a přežívání myelomových elementů v mikroprostředí KD i v procesu extramedulárního šíření (19). Z provedené studie vyplynulo, že frekvence výskytu zvýšených hodnot i statistické srovnání hodnot ICAM-1 a VCAM-1 mezi

jedinci s MGNV a nemocnými v 1. stadiu MM (dle D-S i IPI) vyznělo nevýznamně. K příčinám patří nepochybně rozmanitost vlivů ovlivňujících uvolňování obou CAM z povrchu buněk mikroprostředí KD a zřejmě i odlišné chování solubilních forem obou CAM v porovnání s formami exprimovanými

Tab. 3. Srovnání rozdílnosti sérových hladin vybraných biologických působků mezi souborem jedinců s monoklonální gamapatií nejistého významu a jednotlivými substadii (A-B) mnohočetného myelomu vyhodnocenými podle stážíovacího systému dle Durieho-Salmona (4)

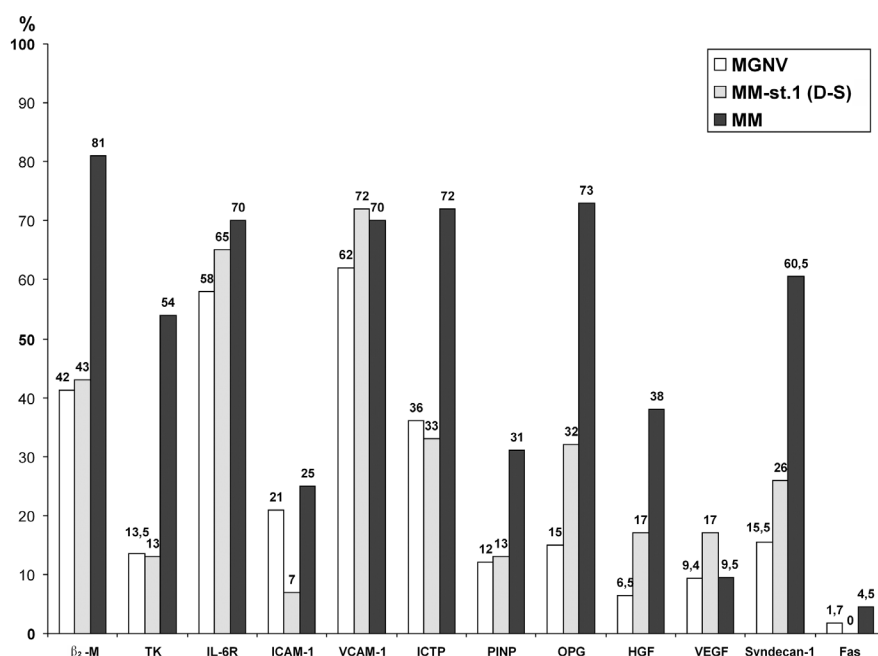
Soubor		β_2 -M (mg/l)	TK (IU/l)	IL-6R (ng/ml)	ICAM-1 (ng/ml)	VCAM-1 (ng/ml)	ICTP (μ g/l)	PINP (μ g/l)	OPG (μ mol/l)	HGF (pg/ml)	VEGF (pg/ml)	Syndecan-1 (ng/ml)	Fas (pg/ml)
MM (D-S)													
podstadium A	n	135	133	127	117	127	130	129	109	133	134	129	104
	medián (rozmezí)	3,5 (1,1–19,4)	10,9 (1,3–100,0)	100,0 (22,6–100,0)	549,0 (173,0–1600,0)	883,0 (34–2462,0)	6,8 (1,7–616,0)	52,4 (12,0–575,9)	5,6 (1,2–60,0)	1462,0 (492,0–8000,0)	248,3 (5,0–1990,0)	150,4 (2,5–256,0)	7326 (1179–46655)
podstadium B	n	44	43	43	40	42	42	42	37	44	42	43	35
	medián (rozmezí)	10,3 (2,7–45,2)	15,4 (2,4–100,0)	100,0 (36,5–100,0)	578,5 (100,0–1600,0)	991,0 (330,0–2500,0)	19,1 (4,8–101,3)	59,0 (11,4–219,6)	7,8 (2,2–56,6)	2421,0 (686,0–8000,0)	204,6 (50,0–1205,0)	256,0 (27,5–256,0)	10146 (3385–20000)
MGNV	n	89	89	88	80	89	89	89	76	86	85	78	57
	medián (rozmezí)	2,4 (1,3–16,4)	6,7 (2,8–100,0)	100,0 (50,6–100,0)	548,0 (87–1077)	794,0 (120–2454)	4,9 (1,0–4,9)	45,0 (7,8–164,0)	4,5 (0,4–16,7)	1004,0 (402–3834)	319,0 (38–1969)	42,3 (2,5–256,0)	7431,0 (4858–89954)
Statistická významnost													
MGNV vs.	podstadium A	< 0,0001	< 0,0001	NS	NS	0,025	0,0003	0,002	0,0008	0,000001	NS	< 0,00001	NS
MGNV vs.	podstadium B	< 0,0001	< 0,0001	NS	NS	0,001	0,0001	0,013	0,000001	< 0,00001	0,03	< 0,00001	0,005

MM – mnohočetný myelom, D-S – stážíovací systém dle Durieho-Salmona (stadium 1–3), MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, β_2 -M – β_2 -mikroglobulin, TK – thymidinkináza, IL-6R – solubilní receptor interleukinu-6, ICAM-1 – solubilní intercelulární cytoadhezivní molekula typu-1, VCAM-1 – solubilní vaskulární cytoadhezivní molekula typu 1, ICTP-C – terminální telopeptid kolagenu typu I, PINP – N – terminální peptid prokolagenu typu I, OPG – solubilní osteoprotegerin, HGF – solubilní hepatocytární růstový faktor, VEGF – solubilní vaskulární endotelový růstový faktor, Syndecan-1 (CD138) – solubilní syndecan-1

Tab. 4. Srovnání rozdílnosti sérových hladin vybraných biologických působků mezi souborem jedinců s monoklonální gamapatií nejistého významu a jednotlivými klinickými stadii mnohočetného myelomu vyhodnocenými podle prognostického stratifikačního systému dle „International Prognostic Index“ (5)

Soubor		β_2 -M (mg/l)	TK (IU/l)	IL-6R (ng/ml)	ICAM-1 (ng/ml)	VCAM-1 (ng/ml)	ICTP (μ g/l)	PINP (μ g/l)	OPG (μ mol/l)	HGF (pg/ml)	VEGF (pg/ml)	Syndecan-1 (ng/ml)	Fas (pg/ml)
MM (IPI)													
stadium 1	N	31	31	30	28	30	31	31	28	31	31	31	21
	medián (rozmezí)	1,9 (1,1–3,3)	6,5 (1,3–19,3)	95,6 (52,9–100,0)	500,5 (173,0–995,0)	804,0 (174,0–2164,0)	4,1 (1,7–14,2)	49,9 (22,0–133,3)	3,7 (1,2–60,0)	1169,0 (498–8000,0)	340,8 (5,0–923,8)	95,1 (2,5–256,0)	6013,0 (4048–46655)
stadium 2	n	50	49	46	42	46	48	48	41	49	50	49	38
	medián (rozmezí)	3,1 (1,8–5,3)	11,2 (2,3–100,0)	100,0 (22,6–100,0)	592,0 (252,0–921,0)	867,0 (144,0–2003,0)	7,1 (2,9–31,6)	49,5 (16,0–575,9)	5,7 (1,5–15,6)	1383,0 (492,0–8000,0)	244,8 (34,0–1990,0)	134,0 (10,9–256,0)	7576,0 (1179–13217)
stadium 3	n	97	95	93	86	92	92	91	76	96	94	91	79
	medián (rozmezí)	6,7 (3,0–45,2)	16,5 (2,4–100,0)	100,0 (36,5–100,0)	573,5 (100,0–1600,0)	1002,5 (34,0–2500,0)	13,0 (3,1–616,0)	63,0 (11,4–348,9)	7,1 (2,2–56,6)	2199,5 (535,0–8000,0)	203,7 (46,8–1679,3)	256,0 (8,0–256,0)	8381,0 (2653–20000)
MGNV													
	n	89	89	88	80	89	89	89	77	87	86	79	58
	medián (rozmezí)	2,4 (1,3–16,4)	6,7 (2,8–100,0)	100,0 (50,6–100,0)	548,0 (87,0–1077,0)	794,0 (120,0–2454,0)	4,9 (1,0–33,1)	45,0 (7,8–164,0)	4,5 (0,4–16,6)	1005,0 (402,0–3834,0)	319,1 (38,0–1969,0)	42,9 (2,5–256,0)	7417,0 (3241–89954)
Statistická významnost													
MGNV vs.	stadium 1	0,007	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	0,008
MGNV vs.	stadium 2	< 0,0001	0,0002	NS	NS	NS	0,004	NS	0,001	0,0002	NS	< 0,00001	NS
MGNV vs.	stadium 3	< 0,0001	< 0,0001	0,004	0,036	0,0002	< 0,0001	< 0,0001	< 0,00001	< 0,00001	0,008	< 0,00001	0,04

MM – mnohočetný myelom, IPI – stratifikační systém dle International Prognostic Index, MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, β_2 -M – β_2 -mikroglobulin, TK – thymidinkináza, IL-6R – solubilní receptor interleukinu-6, ICAM-1 – solubilní intercelulární cytoadhezivní molekula typu-1, VCAM-1 – solubilní vaskulární cytoadhezivní molekula typu 1, ICTP-C – terminální telopeptid kolagenu typu I, PINP – N – terminální peptid prokolagenu typu I, OPG – solubilní osteoprotegerin, HGF – solubilní hepatocytární růstový faktor, VEGF – solubilní vaskulární endotelový růstový faktor, Syndecan-1 (CD₁₃₈) – solubilní syndecan-1



Graf 1. Grafické srovnání četnosti výskytu zvýšených hodnot jednotlivých biologických působků u jedinců s monoklonální gamapatií nejistého významu, jedinci s asymptomatickou formou mnohočetného myelomu (stadium 1 dle Durieho-Salmona) a v celém souboru nemocných s mnohočetným myelomem vyšetřeným při diagnóze nemoci před zahájením léčby. MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, MM – mnohočetný myelom, β_2 -M – β_2 -mikroglobulin, IL-6R – solubilní receptor interleukinu-6, ICAM-1 – solubilní intercelulární cytoadhezivní molekula typu-1, VCAM-1 – solubilní vaskulární cytoadhezivní molekula typu 1, ICTP-C – terminální telopeptid kolagenu typu I, PINP – N-terminální peptid prokolagenu typu I, OPG – solubilní osteoprotegerin, HGF – solubilní hepatocytární růstový faktor, VEGF – solubilní vaskulární endotelový růstový faktor, Syndecan-1 (CD₁₃₈) – solubilní syndecan-1, D-S – stadium dle Durieho-Salmona (4)

mi na membránách buněk. Pouze statisticky významné zvýšení hodnot VCAM-1, nikoliv ICAM-1 ve 2. a 3. stadiu MM (dle D-S) oproti MGNV zapadá do předchozích pozorování uvádějících, že zvýšené hodnoty CAM jsou výrazem odezvy organismu na přítomnost rozsáhlého nádorového procesu (19). Již z definice MGNV a MM vyplývá, že naprosto stěžejním kritériem v odlišení obou stavů jsou projevy myelomové kostní nemoci jako důsledek poruchy funkční homeostázy osteoklastů a osteoblastů jako vyústění dysbalance osy RANKL/OPG (20, 21). Samotné myelomové elementy indukují zvýšenou expresi RANKL s poklesem dostupnosti OPG v mikroprostředí KD, což vede k vystupňované osteoklastogenezi. Je tedy nasnadě, že již v iniciační fázi MM lze očekávat změnu sérových hladin osteogenních působků, a to ještě před průkazem postižení skeletu s pomocí MRI, ⁹⁹TcMIBI a FDG-PET/CT. Z předchozích studií vyplývá, že citlivým indikátorem rozdílnosti kostní resorpce u MGNV a iniciační fáze MM (stadium 1) je ICTP, tedy klíčový a vysoce citlivý ukazatel osteoklastické resorpce (21–23). I tato studie potvrdila zvýšení sérové hladiny ICTP u 3/4 nemocných s MM, naneštěstí ale i u 1/3 nemocných s MGNV. Přestože byl opakovaně prokázán úzký vztah hladin ICTP ke stupni pokročilosti MM (15, 22), námi provedená analýza odhalila chybění statisticky významného vztahu mezi MGNV a iniciační, asymptomatickou fází MM (stadium 1), a to s obdobným výskytem abnormálních hodnot i s obdobnou hladinou ICTP u obou srovnávaných stavů, což činí použití tohoto ukazatele v odlišení MGNV od iniciační fáze MM prakticky nemožným. V souladu s ojedinělými předchozími studiemi vyznělo velmi rozpačitě i hodnocení sérové hladiny PINP, tedy ukazatele, vyjadřujícího stupeň osteoblastické aktivity a kostní novotvorby (15, 22). Jeho sérové hladiny byly v normálním rozmezí a v obdobné koncentraci u většiny jedinců s MGNV i s MM (88 a 69 %), což je v souladu s předchozím zjištěním (22). PINP tedy není rovněž vhodným parametrem, který by rozšiřoval možnosti odlišení obou stavů. Z hlediska dosavadních zkušeností je zatím dosti nepřehledná situace

v hodnocení přínosu vyšetření sérových hladin OPG. Z některých analýz vyplývá, že u MM jsou sérové hodnoty OPG sníženy (24, 25), což je v souladu s imunohistochemickým průkazem snížení exprese OPG v osteoblastech kostní trámčiny (20). Závěry jiných studií ale vyzněly odlišně, neboť ve srovnání s kontrolní skupinou byly hodnoty nalezené u MGNV a u MM zvýšené (26), přičemž mezi MGNV a MM nebyl zjištěn významný rozdíl (26). I když v naší studii byla frekvence výskytu zvýšených hodnot OPG mezi MGNV a MM výrazně odlišná (15 vs. 73 %), rozdíly v sérových koncentracích byly vázány pouze na stadium 2 a zejména 3 (dle D-S i IPI), přičemž u nemocných s projevy poruchy renální funkce (podstadium B) byly zjištěné rozdíly zřetelně významnější. Velmi blízká koncentrace této molekuly u jedinců s MGNV a iniciačním stadiem MM (stadium-1 dle D-S i IPI) učinila i tuto molekulu v diferenciaci obou stavů nepřínosnou. Příčinou je pravděpodobně i skutečnost, že stanovení cirkulující solubilní formy OPG neodráží spolehlivě aktivitu OPG v mikroprostředí KD, neboť sérový OPG má i jiné zdroje včetně kapilární sítě, v níž OPG je antiapoptotickým faktorem endotelových buněk. K zamýšlenému hodnocení indexu RANKL/OPG jsme nepřistoupili vzhledem k naměřením velmi nízkých hodnot sérových hladin RANKL. Je všeobecně známo, že mezi významné nálezy, odlišující MGNV od MM patří i hustota kapilární sítě v KD, neboť MGNV je považována za stav „preangiogenní“, zatímco MM za stav „vaskulární“ (11, 27). Zvýšená neoangiogeneze KD u MM je vyvolána zejména nadměrnou produkcí potentních proangiogenních cytokinů typu VEGF, HGF, bFGF klonálními plasmocyty (11, 27, 28), stimulačními vaskulogenní diferenciací CD34+ buněk a migraci i proliferaci endotelových buněk (1, 29). Ze závěrů předchozích studií vyplývá, že vztah sérových hladin HGF a VEGF ke stupni pokročilosti a k prognóze MM nevyznívá souhlasně, neboť existují sdělení popisující pozitivní (11, 27, 30) i chybějící vztah (29), přičemž zcela nejasná je situace v případech porovnání poměrů u MGNV a MM. Z naší analýzy vyplynulo, že sérové

hladiny HGF byly zvýšeny u 38 % nemocných s MM, tedy obdobně jako ve studii nacházející zvýšení HGF v séru u 43 % nemocných s MM (31), zatímco zvýšená koncentrace HGF v séru byla u MGNV v naší analýze pouze u 6,5 % jedinců. Statisticky významné rozdíly byly ale vázány pouze na srovnání s rozvinutou formou MM, tedy stadiem 2 a 3. Přes uvedená zjištění nelze považovat sérovou hladinu HGF za použitelný diferenciační ukazatel přispívající k odlišení MGNV od iniciální-asymptomatické fáze myelomu (stadium 1), neboť u těchto stavů se sérové koncentrace HGF prakticky neliší. Z dosavadních studií vyplývá, že VEGF, tento vysoce potentní proangiogenní peptid se uplatňuje nejen v akceleraci angiogeneze, ale i v progresi MM, v rozvoji myelomové kostní nemoci a v rezistenci k léčbě, přičemž jeho hladina po úspěšné chemoterapii klesá (16, 29). Naše analýza ale prokázala oproti očekávání překvapivou tendenci ke snížení sérových hladin VEGF se stupněm pokročilosti MM (stadia 1–3 dle D–S i IPI) a s inverzní statistickou významnou odlišností hladin u MGNV a MM ve stadiu 3. K obdobnému závěru ale dospěla i jedna z předchozích studií, jež rovněž našla nižší hodnoty VEGF v séru u nemocných stadií 2 a 3 nežli ve stadiu 1 (29), nikoliv ale další studie, která zaznamenala opačný trend (16). I u VEGF nebyl sledován rozdíl mezi MGNV a iniciální fází MM (stadium 1) z hlediska výskytu odchylných hodnot i souhrnných rozdílů v sérové hladině tohoto angiogenního působku, což je v plném souladu s předchozí obdobně strukturovanou analýzou (29). Za příčiny toho úkazu lze vedle přirozené chybějící rozdílnosti u obou srovnávaných stavů vzít v potaz i použitý typ analytické metody i možnost dalších zdrojů této molekuly, například uvolnění VEGF z krevních destiček v průběhu srážení krve, ovlivňující konečnou výši sérové koncentrace VEGF (32). Syndekan-1 (CD₁₃₈), transmembránový glykoprotein uvolňovaný z povrchu neoplastických plazmocytů je jedním z ústředních regulačních působků uplatňujících se v patobiologii MM, neboť se podílí na vazbě komponent extracelulární matrix, v modulaci řady působků cytokinové sítě i na zpětném ovlivnění chování myelomových buněk a na stimulaci aktivity osteoblastů a útlumu činnosti osteoklastů (33–35). Jde především o znak viabilních myelomových plazmocytů (CD38+ CD45- CD56+), jehož exprese se rychle vytrácí v průběhu apoptózy. Předchozí studie prokázaly vztah zvýšené hodnoty syndekanu-1 v séru k hodnotě β_2 -M, k hladině Mlg v séru i k výši odpadu B-J bílkoviny močí, k prognóze MM, a k rozsahu nádorové masy ale i k masivité infiltrace KD myelomovými plazmocytů a k aktivitě nemoci (13, 33, 35, 36). Výskyt zvýšených hodnot syndekanu-1 v séru nemocných s MM uváděný v literatuře kolísá v rozmezí 35–79 % (13, 33, 35), v našem souboru byly zvýšené hodnoty u 60,5 % nemocných. Námi zjištěný úzký vztah hladin syndekanu-1 ke stupni pokročilosti nemoci (ke stadiu 2 a 3), deklarovaný obdobně i v řadě předchozích studií (33, 35–37) se neshoduje se závěry některých dalších autorů (34, 38). Námi pozorovaný, statisticky významný rozdíl mezi hladinami syndekanu-1 mezi MGNV a MM je ale vázán na rozvinutou formu MM ve stadiu 2 a 3, zatímco rozdíly mezi MGNV a stadiem 1 byly statisticky nevýznamné při hodnocení dle D–S, ale významné při použití stratifikace dle IPI. Uvedené zjištění je v souladu se závěry studií, které sice považují syndekan-1 za excelentní marker plazmocytů, nepřispívající ale k odlišení MGNV od MM (38, 39). I když hodnocení koncentrace solubilní formy syndekanu-1 u MM je přínosné, není ani tento parametr prospěšný z hlediska praktického odlišení MGNV od iniciální, asymptomatické fáze MM. Fas (Apo-1/CD₉₅) je transmembránový receptor, uplatňující se v případě zkřížené vazby s Fas ligand v indukci buněčné apoptózy (40). Většina myelomových buněk exprimuje na svém povrchu proapoptický Fas antigen, takže porucha jeho funkce se může uplatňovat v progresi MM (40). Je známo, že solubilní forma Fas antigenu se uplatňuje při ochraně myelomových buněk před apoptózou, čímž přispívá k progresi MM. Přes tato výcho-

diska naše studie neodhalila žádný praktický přínos měření sérové koncentrace Fas u MGNV a MM, neboť téměř u všech jedinců s MGNV a u všech nemocných v iniciálním stadiu MM (stadium 1), byly sérové hladiny v pásmu normálních hodnot.

ZÁVĚR

Ze studie vyplývá, že nalezení nových a snadno technicky dostupných diskriminačních ukazatelů, které by vhodným způsobem obohatily naše současné možnosti odlišení MGNV od iniciální, asymptomatické fáze (stadium 1) MM je velmi svízelný úkol. Z analýzy 12 parametrů majících vesměs velmi úzký vztah k biologickým vlastnostem myelomové tkáně a/nebo mikroprostředí KD byl zjištěn výrazný, statisticky významný rozdíl sérových hladin u MGNV vs MM v případě β_2 -M, TK, ICTP, OPG, HGF a syndecanu-1, v menší míře u VCAM-1, PINP a VEGF. Hlubší analýza, porovnávací MGNV s iniciální, asymptomatickou fází MM (stadium 1) ale ukázala, že určitým příspěvkem by mohla být pouze hladina TK a syndecanu-1, jejich skutečný praktický přínos ale omezuje malá specifita a výrazné vzájemné překrývání naměřených hodnot. Je tedy nasnadě, že splnění vytyčeného úkolu vyžaduje budoucí zaměření na více sofistikované metody, například molekulárně-biologické techniky, genovou expresní analýzu, proteomiku či imunofenotypickou analýzu plazmatických buněk, jež by se mohly podstatně přínosněji podílet na včasné odlišení MGNV od iniciální fáze MM a identifikaci iniciální fáze maligní transformace MGNV nežli dosavadní, a to i v předložené studii analyzované postupy.

Zkratky

β_2 -M	– β_2 -mikroglobulin
B-J bílkovina	– Bence-Jonesova bílkovina
CAM	– cytoadhezivní molekula
CD ₁₃₈	– syndecan-1
D–S	– stážovací systém dle Durieho-Salmona
ELISA	– analýza charakteru enzymoimunoeseje
FDG-PET/CT	– fluoro-deoxy-glukóza – pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie
HGF	– hepatocytární růstový faktor (hepatocyte growth factor)
ICAM-1	– intercelulární cytoadhezivní molekula typu-1 (intercellular adhesive molecule-1)
ICTP	– C-terminální telopeptid kolagenu typu-I (intercellular C-terminal telopeptide collagen-I)
IL-6	– interleukin-6
IL-6R	– receptor interleukinu-6
IMWG	– International Myeloma Working Group
IPI	– Mezinárodní prognostický index (International Prognostic Index)
IU	– mezinárodní jednotka (International Unit)
KD	– kostní dřev
M	– muž
MAPK	– „mitogen-activated protein kinase“
MG	– monoklonální gamapatie
MGNV	– monoklonální gamapatie nejistého významu
Mlg	– monoklonální imunoglobulin
MM	– mnohočetný myelom
MRI	– nukleární magnetická rezonance (magnetic resonance imagine)
NF- κ B	– nukleární faktor κ B
NS	– nesignifikantní vztah
OPG	– osteoprotegerin
PINP	– intaktní N-terminální peptid prokolagenu (N-terminal peptide procollagen-I)
RANKL	– liganda aktivátoru receptoru nukleárního faktoru- κ B (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand)
REA	– radioenzymatická analýza
RIA	– radioimunoanalýza
SWOG	– South West Oncology Group
TK	– thymidinkináza

- VCAM-1 – vaskulární cytoadhezivní molekula typu-1
(vascular cell adhesion molecule-1)
VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor
(vascular endothelial growth factor)
Ž – žena

LITERATURA

- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl MW, et al. Advances in biology of multiple myeloma: Clinical applications. *Blood* 2004; 104: 607–618.
- Urashima M, Chen BP, Chen S, et al. The development of a model for the homing of multiple myeloma cells to human bone marrow. *Blood* 1997; 90: 754–765.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121: 749–757.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842–854.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
- Adam Z, Česká myelomová skupina a Myelomová sekce ČHS pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu: Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transf Hematol dnes* 2005; 11(Suppl 1): 3–51.
- Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance: a review. *Immunol Rev* 2003; 194: 112–139.
- Greipp PR. Prognosis in myeloma. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 895–2000.
- Yacoby S, Pearce RN, Johnson CL, et al. Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment and is dependent on osteoclast activity. *Br J Haematol* 2002; 116: 278–290.
- Chauhan D, Uchiyama H, Akbarali Y, et al. Multiple myeloma cell adhesion – induced interleukin-6 expression in bone marrow stromal cells involves activation of NF- κ B. *Blood* 1996; 87: 1104–1112.
- Vacca A, Ria R, Ribatti D, et al. A paracrine loop in the vascular endothelial growth factor pathway triggers tumor angiogenesis and growth in multiple myeloma. *Haematologica* 2003; 88: 176–185.
- Holt RV, Fagerli VM, Baykov V, et al. Hepatocyte growth factor promotes migration of human myeloma cells. *Haematologica* 2008; 93: 619–622.
- Seidel C, Børset M, Hjertner S, et al. High levels of soluble syndecan-1 in myeloma-derived bone marrow: modulation of hepatocyte growth factor activity. *Blood* 2000; 96: 3139–3146.
- Silvestris F, Tucci M, Cafforio P, et al. Fas-L-upregulation by highly malignant myeloma plasma cells: role in the pathogenesis of anemia and disease progression. *Blood* 2001; 97: 1155–1164.
- Fonseca R, Trendle MC, Leong T, et al. Prognostic value of serum markers of bone metabolism in untreated multiple myeloma patients. *Brit J Haematol* 2000; 109: 24–29.
- Alexandrakis MG, Passam FH, Boula A, et al. Relationship between circulating serum soluble interleukin-6 receptor and the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in multiple myeloma. *Ann Hematol* 2003; 82: 19–23.
- Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004; 64: 1546–1558.
- Kyrtsonis MC, Dedoussis G, Zervas C, et al. Soluble interleukin-6 receptor (sIL-6R), a new prognostic factor in multiple myeloma. *Brit J Haematol* 1996; 93: 398–400.
- Cook G, Dunbar M, Franklin IM. The role of adhesion molecules in multiple myeloma. *Acta Haematol* 1997; 97: 81–89.
- Giuliani N, Calla S, Rizzoli V. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: Focus on the receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL). *Exp Hematol* 2004; 32: 685–691.
- Roux S, Meignin V, Quillard J, et al. RANK and RANKL expression in multiple myeloma. *Brit J Haematol* 2002; 117: 86–92.
- Abildgaard N, Bentzen SM, Nielsen JL, for the Nordic Myeloma Study Group (NMSG). Serum markers of bone metabolism in multiple myeloma: Prognostic value of the carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP). *Brit J Haematol* 1997; 96: 103–110.
- Špička I, Cieslar P, Procházka B, et al. Prognostické faktory a markery aktivity u mnohočetného myelomu. *Čas Lék čes* 2001; 139: 208–212.
- Seidel C, Hjertner O, Abildgaard N, et al. Nordic Myeloma Study Group serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. *Blood* 2001; 98: 2269–2271.
- Terpos E, Szydlo R, Apperley JF, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor κ B ligand – osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood* 2003; 102: 1064–1069.
- Corso A, Dovio A, Rusconi C, et al. Osteoprotegerin serum levels in multiple myeloma and MGUS patients compared with age and sex-matched healthy controls. *Leukemia* 2004; 18: 1555–1557.
- Rajkumar SV. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2210–2216.
- Pour L, Hájek R, Buchler T, et al. Angiogeneze a antiangiogenní terapie u nádorů. *Vnitř Lék* 2004; 50: 930–938.
- Sezer O, Jakob C, Eucker J, et al. Serum levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2001; 66: 83–88.
- Di Raimondo F, Azzaro MP, Palumbo GA, et al. Angiogenic factors in multiple myeloma: higher levels in bone marrow than in peripheral blood. *Haematologica* 2000; 85: 800–805.
- Seidel C, Børset M, Turesson I, et al., for the Nordic Myeloma Study Group. Elevated serum concentrations of hepatocyte growth factor in patients with multiple myeloma. *Blood* 1998; 91: 806–812.
- Banks RE, Forbes MA, Kinsey SE, et al. Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: significance for VEGF measurements and cancer biology. *Br J Cancer* 1998; 77: 956–964.
- Dhodapkar MV, Kelly T, Theus A, et al. Elevated levels of shed syndecan-1 correlated with tumour mass and decreased matrix metalloproteinase-9 activity in the serum of patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 99: 368–371.
- Maisnar V, Toušková M, Malý J, et al. Význam laboratorních ukazatelů v diferenciální diagnóze a monitorování mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2002; 48: 290–297.
- Seidel C, Sundan A, Hjorth M, et al. Serum syndecan-1: a new independent prognostic marker in multiple myeloma. *Blood* 2000; 95: 388–392.
- Kyrtsonis MC, Vassilakopoulos TP, Siakantaris MP, et al. Serum syndecan-1, basic fibroblast growth factor and osteoprotegerin in multiple myeloma patients at diagnosis and during the course of the disease. *Eur J Haematol* 2004; 72: 252–258.
- Janosi J, Sebestydu A, Mikala G, et al. Soluble syndecan-1 levels in different plasma cell dyscrasias and in different stages of multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 370–371.
- Schaar CG, Vermeer HJ, Wijermans PW, et al. Serum syndecan-1 in patients with newly diagnosed monoclonal proteinemia. *Haematologica* 2005; 90: 1437–1438.
- Witzig TE, Kimlinger T, Stenson M, et al. Syndecan-1 expression on malignant cells from the blood and marrow of patients with plasma cell proliferative disorders and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998; 31: 167–175.
- Landowski TH, Qu N, Buyuksal I, et al. Mutations in the Fas antigen in patients with multiple myeloma. *Blood* 1997; 90: 4266–4270.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR 9500-3.

Kazuistika

Oboustranný spontánní pneumotorax – chybný léčebný postup

¹Vodička J, ¹Špidlen V, ¹Kravec M, ²Ferda J, ³Mukenšnabl P.

¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a FN Plzeň, Chirurgická klinika

²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a FN Plzeň, Radiodiagnostická klinika

³Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a FN Plzeň, Šiklův patologicko-anatomický ústav

SOUHRN

Synchronní oboustranný spontánní pneumotorax je onemocnění relativně vzácné, které si však zaslouhuje náležitou pozornost, neboť se ve svém důsledku jedná o život ohrožující náhlou příhodu hrudní. Standardním léčebným postupem je stabilizace stavu nemocného provedením neodkladné drenáže obou pleurálních dutin, na kterou by měla navázat včasná operační revize, nejlépe miniinvasivním přístupem, se zákrokem na plíci, resp. pohrudnici. Kazuistika upozorňuje na případu 19letého pacienta na možná pochybení v terapeutickém postupu u tohoto onemocnění a současně předkládá jeho správnou alternativu.

Klíčová slova: oboustranný spontánní pneumotorax, hrudní drenáž, videotorakoskopie.

SUMMARY

Vodička J, Špidlen V, Kravec M, Ferda J, Mukenšnabl P. Bilateral spontaneous pneumothorax – wrong therapies

In spite of being a relatively rare disorder, synchronous bilateral spontaneous pneumothorax requires proper attention because of its consequences that essentially constitute an acute life-threatening chest cavity event. Standard of care is stabilization of the patient's condition with emergency drainage of both pleural cavities that should be followed by early surgical revision, preferably using mini-invasive approach involving intervention of the lung, or pleura. The case report uses the example of a 19-year-old patient to alert to possible errors in the process of therapy of this disorder, presenting, at the same time, the correct alternative of the process.

Key words: synchronous bilateral spontaneous pneumothorax, pleural cavity drainage, videothoracoscopy.

Vo.

Čas Lék Čes 2009; 148: 323–325

ÚVOD

Výskyt synchronního oboustranného spontánního pneumotoraxu (SPNO) je podle domácích i zahraničních literárních pramenů řídký. Například Rybka či Way jej uvádějí ve 2,5 % všech případů spontánního pneumotoraxu, další autoři v rozmezí 1–10 % (1–4). Přesto si zaslouhuje náležitou pozornost, neboť se ve svém důsledku jedná o život ohrožující náhlou příhodu hrudní, jež si vyžaduje rychlý a zejména správný léčebný zásah. Cílem prezentace následující kazuistiky je upozornit na možná pochybení v terapeutickém postupu u tohoto onemocnění a současně předložit jeho správnou alternativu.

KAZUISTIKA

Devatenáctiletý student se dostavil v dopoledních hodinách na interní ambulanci okresní nemocnice po náhle

vzniklou bolest levé poloviny hrudníku a dušnost, která trvala od ranních hodin téhož dne. Předchozí zhruba 4 dny si stěžoval na vlhký kašel, námahovou dušnost a febrilie přesahující 38 °C, pro které užíval antipyretika. Vyšetřujícím lékařem byla zjištěna klidová dušnost a fyzikálním vyšetřením pak oslabené dýchací šelesty a hypersonorní poklep nad levým hemitoraxem, krevní tlak (TK) 100/55 mm Hg, tepová frekvence 90/min, saturace hemoglobinu kyslíkem měřená pulzním oxymetrem 91 %. Skiagram hrudníku odhalil kompletní kolaps levé plíce a parciální pneumotorax na pravé straně. Stav byl správně hodnocen jako synchronní bilaterální spontánní pneumotorax, nicméně nebyla indikována drenáž pleurálních dutin a ani nebylo vyžádáno vyjádření tamního chirurgického oddělení. Naopak byl pacient po telefonické konzultaci převezen v 11.45 hodin téhož dne vozidlem zdravotnické záchranné služby v doprovodu lékaře bez jakéhokoliv dalšího zajištění na šedesát kilometrů vzdálené specializované plicní pracoviště, kam dorazil v 12.35 hodin. To již kontaktovalo naši kliniku, na kterou byl nemocný následně přijat ve 13.00 hodin. Při příjmovém vyšetření byl pacient kli-

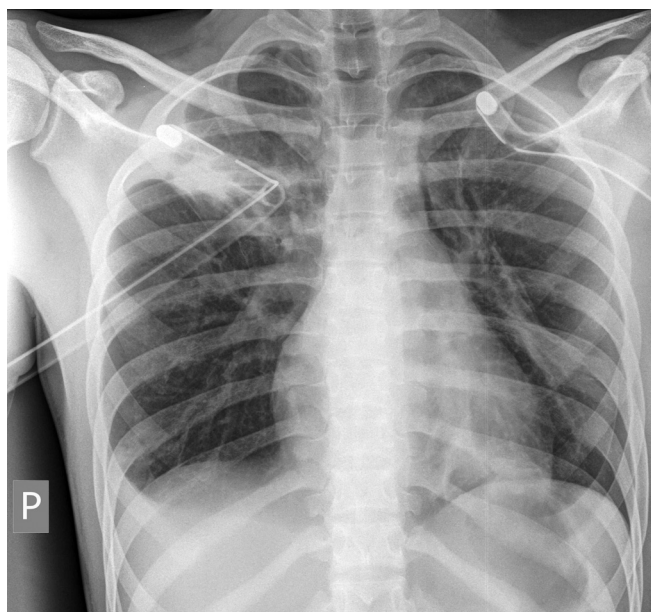
Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Josef Vodička, Ph.D.

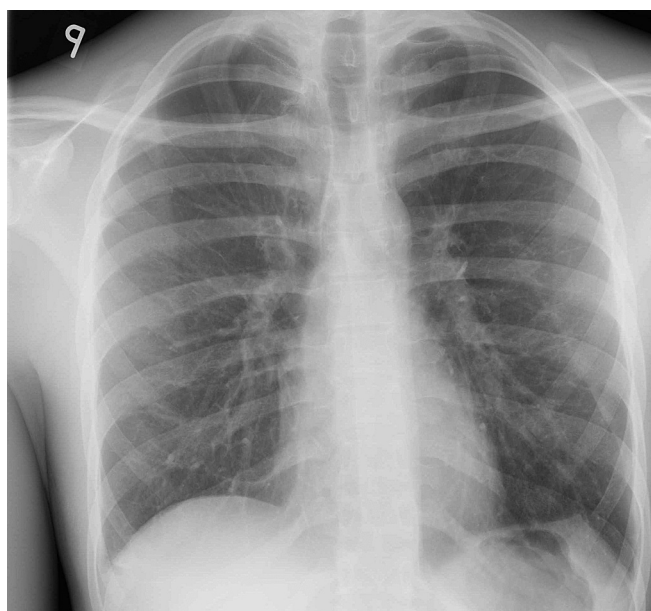
Chirurgická klinika LF UK a FN

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

fax: +420 377 103 965, e-mail: vodicka@fnplzen.cz



Obr. 1. Skiagram plic po založení bilaterální hrudní drenáže – plíce plně rozvinuty



Obr. 2. Skiagram plic při dimisi – plíce plně rozvinuty. V obou plicích vrcholech jsou patrné řetízky svorek po endostaplerové resekci patologicky změněných apexů plic.

dově dušný, bledý, TK 105/60 mm Hg, dýchací šelesty byly slyšitelné pouze v bazálních partiích pravého hemitoraxu. Neprodleně byl převezen na operační sál, kde mu byla založena standardním způsobem oboustranná hrudní drenáž ve 2. mezižebří v příslušných medioklavikulárních čarách s napojením na aktivní odsávací systém o podtlaku -20 cm vodního sloupce. Obě plíce se promptně plně rozvinuly a došlo i k normalizaci klinického stavu pacienta, oběhových parametrů a hodnot krevních plynů (obr. 1). Po stabilizaci nemocného jsme následující den přistoupili v celkové anestezii cestou videotoroskopie k operační revizi obou pleurálních dutin, resp. plic v jedné době v poloze na příslušném kontralaterálním boku za selektivní ventilace biluminální kanylou. Na levé straně jsme při exploraci našli v plicním hrotu četné emfyzematózní buly a subpleurální puchýře vzduchu (blebs), přičemž minimálně jedna byla perforovaná, tj. – byla příčinou pneumotoraxu. Pomocí endostapleru jsme patologicky změněnou část apexu levé plíce resekovali

a výkon jsme doplnili apikální parciální pleurektomií, resp. pleuroabrazí ve zbylé části pleurální dutiny se založením Erländerova drénu na konci výkonu. Po změně polohy nemocného jsme pokračovali v revizi pravé pleurální dutiny. I zde byl nalezen pokročilý bulózní emfyzém horního laloku, navíc pak několik desítek mililitrů reaktivního pleurálního výpotku a již organizující se pachypleura na povrchu prakticky všech tří laloků. Tu jsme postupně snesli a poté jsme provedli výkon na plíci a pohrudnici ve stejném rozsahu jako na straně levé. Na konci operačního výkonu jsme za plné reexpanze plicního křídla opět zavedli Erländerův drén. Oba drény pak byly napojeny na systém aktivního odsávání s podtlakem -20 cm vodního sloupce. Pooperační průběh byl nekomplikovaný, oba drény jsme odstranili shodně 6. pooperační den a následující den byl nemocný propuštěn s plně rozvinutými plicemi do domácího ošetřování (obr. 2). Histologický nález v resekátech obou plicních hrotů odpovídal peroperačnímu nálezu bulózního plicního emfyzému. Nemocný je od propuštění do domácí péče zcela bez potíží a dosud u něj nedošlo k recidivě pneumotoraxu ani na jedné straně.

DISKUZE

Současný bilaterální spontánní pneumotorax, který může v případech většího rozsahu plicního kolapsu či při výskytu u kardiopulmonálně kompromitovaných nemocných ohrozit nemocného i na životě, si vyžaduje neodkladný a stran výsledku spolehlivý terapeutický zásah. Tím je podle současných standardů oboustranná hrudní drenáž s napojením na aktivní odsávací systémy, která umožní rozvinutí kolabovaných plicních křídel i při pokračujícím air-leaku, čímž se stav pacienta stabilizuje (4–6). Z tohoto pohledu tak musíme iniciační postup u výše uvedeného případu považovat za nesprávný, neboť pacientovi měla být založena drenáž obou pleurálních dutin již ve zdravotnickém zařízení prvního kontaktu, tj. v dané okresní nemocnici, která by měla být v každém případě schopna tuto péči poskytnout. Neobstojí ani argumentace telefonickou konzultací se specializovaným plicním pracovištěm či doprovodem lékaře během převozu nemocného. Kdykoliv během transportu hrozilo náhlé prudké zhoršení stavu pacienta, například v důsledku rozvoje přetlaku v pohrudniční dutině, které mohlo skončit fatálně. Provádění neodkladné hrudní drenáže v sanitním voze pak není zrovna jednoduchá záležitost ani pro erudovaného lékaře.

Po stabilizaci stavu pacienta s oboustranným synchronním spontánním pneumotoraxem bilaterální hrudní drenáží se v současné době doporučuje provést následnou operační revizi obou pleurálních dutin, resp. plic cestou videotoroskopie, případně torakotomie, s ošetřením místa úniku vzduchu v plíci a s preventivním zákrokem na pohrudnici ve smyslu mechanické pleurodéz (6–10). Důvodem je obava ze současné oboustranné recidivy, která samozřejmě nemocného opět bezprostředně ohrozí na životě. Preferovány jsou pochopitelně výkony miniinvazivní, zejména u mladých pacientů, torakotomie bývají prováděny méně často, a to u nemocných, kteří z různých důvodů nemohou podstoupit videotorakoskopickou proceduru. Otázkou k diskusi je, zda provést výkon na obou stranách v jedné či ve dvou dobách. Lang-Lazdunski – stejně jako další – doporučuje provést operační zákrok v jedné době na obou stranách, vždy při poloze na kontralaterálním boku (11), Watanabe pak v poloze nemocného na zádech (12). Podobně se k problematice oboustranných operací v jedné době staví Ayed a Maruyama (13, 14). Rindoš preferuje ošetřit obě plicní křídla současně ze sternotomie (15). Ta se jeví pro nemocného méně zatěžující, problémem však může být obtížný přístup k dorzálním a bazálním partiím plic. Poněkud zdrženlivější je v tomto ohledu Türüt, podle něhož je standardním postupem při bilaterálním spontánním pneumotoraxu nejprve stabilizovat stav nemocného oboustrannou drenáží pleurální dutiny a násled-

ně provést CT vyšetření plic k odhalení příčiny SPNO. Oboustrannou miniinvazivní operační revizi pak doporučuje až v případě jasného průkazu patologických plicních změn vedoucích ke vzniku SPNO, kterými jsou nejčastěji emfyzematózní buly či subpleurální puchýře vzduchu (16). Sami jsme zvolili variantu miniinvazivní operace obou pleurálních dutin v jedné době v poloze na kontralaterálním boku, kterou považujeme u mladých nemocných za optimální postup, protože svědčí jak oboustranný pozitivní peroperační náález, tak i úspěšný výsledek léčby diskutovaného případu.

ZÁVĚR

Standardním léčebným postupem při synchronním bilaterálním spontánním pneumotoraxu je stabilizace stavu nemocného provedením neodkladné drenáže obou pleurálních dutin, na kterou by měla navázat včasná operační revize, nejlépe miniinvazivním přístupem, se zákrokem na plíci, resp. pohrudnici.

Zkratky

CT	– výpočetní tomografie
SPNO	– spontánní pneumotorax
TK	– krevní tlak

LITERATURA

1. **Rybka J, et al.** Kritické stavy vnitřního lékařství ve všeobecné praxi. Praha: Avicenum 1992; 392 s.
2. **Way LW, et al.** Současná chirurgická diagnostika a léčba. Praha: Grada Publishing 1998; 1660 s.
3. **Horák P, Pospíšil R, Polouček P, Ježková L.** Oboustranný spontánní pneumotorax – kazuistika. Rozhl Chir 2008; 87: 622–623.
4. **Sayar A, Turna A, Metin M, Kucukyagci N, Solak O, Gurses A.** Simultaneous bilateral spontaneous pneumothorax report of 12 cases and review of the literature. Acta Chir Belg 2004; 104: 572–576.
5. **Sunam G, Gok M, Ceran S, Solak, H.** Bilateral pneumothorax: a retrospective analysis of 40 patients. Surg Today 2004; 34: 817–821.
6. **Vodička J, et al.** Spontánní pneumotorax. Praha: Maxdorf 2007; 264 s.
7. **Loubani M, Lynch V.** Video assisted thoracoscopic bullectomy and acromycin pleurodesis: an effective treatment for spontaneous pneumothorax. Respir Med 2000; 94: 888–890.
8. **Weissberg D, Refaely Y.** Pneumothorax: experience with 1,199 patients. Chest 2000; 117: 1279–1285.
9. **Wong KS, Liu HP, Yeow KM.** Spontaneous pneumothorax in children. Acta Paediatr Taiwan 2000; 41: 263–265.
10. **Černý J, et al.** Speciální chirurgie 3. Chirurgie hrudníka. Martin: Osveta 1993; 380 s.
11. **Lang-Lazdunski L, de Kerangal X, Pons F, Jancovici R.** Primary spontaneous pneumothorax: one-stage treatment by bilateral videothoracoscopy. Ann Thorac Surg 2000; 70: 412–417.
12. **Watanabe S, Sakasegawa K, Kariatsumari K, Suehiro S, Kudama T, Shimokawa S, Sakata R.** Bilateral video-assisted thoracoscopic surgery in the supine position for primary spontaneous pneumothorax. Thorac Cardiovasc Surg 2004; 52: 42–44.
13. **Ayed AK.** Bilateral video-assisted thoracoscopic surgery for bilateral spontaneous pneumothorax. Chest 2002; 122: 2234–2237.
14. **Maruyama R, Anai H.** Video-assisted thoracoscopic surgery for bilateral spontaneous pneumothorax in supine position: the use of a pillow beneath the back for intercostal space widening. Thorac Cardiovasc Surg 2000; 48: 370–371.
15. **Rindoš R, Hamžik J, Láska M, Vrstýák J.** Spontánní pneumotorax – současný pohled na léčbu. Rozhl Chir 1994; 73: 335–338.
16. **Türüt H, Gulhan E, Gezer S, Tastepe I.** Diffuse Cystic Disease of the Lung Associated with Simultaneous Bilateral Spontaneous Pneumothorax: An Unknown Component of Caroli Disease? Respiration 2008; 75: 466–468.

Studium hojení ran začíná u mezibuněčných spojů

Zejména při hojení ran se stále častěji používá trojrozměrný organotypický model pro studium epidermální organizace a kožních změn při hojení ran. Problém je poměrná vzácnost použitelných transgenních nebo knock out myši. Autoři si takový model připravili experimentálně *in vivo*, je opticky transparentní a je vhodný pro real-time analýzu. Byly

sledovány především průchodné spoje-gap junction a v nich hlavně expresi konexinu 43 (Cx43) v bazálních proliferujících buňkách a exprese Cx26 a Cx30 v diferencujících se keratinocytech. Autoři ukazují, že komunikace prostředkovaná Cx43 u mimetického peptidu konexinu zlepšuje uzavírání rány v keratinocytové monokultuře, ale také v živém ekvivalentu kožním, což usnadňuje výzkum hojení ran a současně i snižuje nároky na vhodné experimentální myši. Zároveň je vizualizována epidermální regenerace v reálném

čase po traumatu, což usnadňuje cesty k výzkumu distinktních metod reepitelizace v raně neinvazivním způsobem.

Literatura:

Kandyba EE, et al. A Murine Living Skin Equivalent Amenable to Live-Cell Imaging: Analysis of the Roles of Connexins in the Epidermis J Invest Dermatol 2008; 128: 1039–1049.

P. Barták

Glykoprotein jako transportér léků u melanomu

Maligní melanom vykazuje rezistenci vůči intrinzickým lékům a je spojen s vysoce invazivním fenotypem. Byla vyšetřena úloha lékového transportéru P-glykoproteinu (Pgp) při invazi potenciálně senzitivních a rezistentních melanomových buněk u člověka. Byla nalezena asociace Pgp s adhezivními molekulami

CD44 u melanomových buněk s rezistencí na mnoho léků (MDR) ve srovnání s těmi, které byly podány parenterálně. V nich byly lokalizovány dva proteiny v plazmatické membráně a vizualizovány konfokálními mikroskopem a v ultratenkých imunohistochemických kryosekcích. Melanomové buňky MDR měly výraznější invazivní fenotyp a také odlišnou strategii invaze („chain collective“). Pgp molekuly spolupracovaly s CD44 aktivací protein kinázy aktivované mitogenem (MAPK).

Tato aktivace zmnožila metaloproteinázy (MMP3,-2,-9)mRNA a posílila invazivní aktivitu. Pgp souvisí s migrací a s invazí rezistentních buněk.

Literatura:

Colone M, et al. The Multidrug Transporter P-Glycoprotein: A Mediator of Melanoma Invasion? J Invest Dermatol 2008; 128: 957–971.

P. Barták

Kazuistika

Kurativní efekt karotické endarterektomie

¹Mraček J, ¹Holečková I, ¹Mork J, ²Ševčík P.¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a FN Plzeň, Neurochirurgické oddělení²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a FN Plzeň, Neurologická klinika

SOUHRN

Význam karotické endarterektomie v prevenci mozkového infarktu je spolehlivě potvrzen. Možnost kurativního efektu elektivní operace je připouštěna, není však prokázána. V prezentované kazuistice dokládáme existenci kurativního efektu karotické endarterektomie u nemocného po mozkovém infarktu na embolizačně-hemodynamickém podkladu. Podání intravenózní trombolýzy nemělo očekávanou klinickou odezvu. Provedená grafická vyšetření prokázala ložisko ischemie a homolaterální hypoperfuzi téměř celé mozkové hemisféry na podkladě kritické stenózy vnitřní krkavice. Osmý den po trombolýze byla provedena karotická endarterektomie s pozitivním efektem, který byl doložen normalizací hemodynamiky alterované hemisféry na perfuzním vyšetření a klinicky rozpoznatelným zlepšením mozkových funkcí.

Kurativní význam endarterektomie je nejpravděpodobnější u nemocných po hemodynamické ischemické cévní mozkové příhodě. Podmínkou zlepšení neuronálních funkcí je přítomnost penumbry. Zatímco pozitivní ovlivnění hemodynamiky karotickou endarterektomií je prokázáno, není spolehlivě doložena možnost vzestupu neuronální aktivity na podkladě úpravy aktivity vazomotorické. Existenci kurativního efektu a jeho souvislost s načasováním karotické endarterektomie je třeba testovat v dalších studiích.

Klíčová slova: karotická endarterektomie, kurativní, hemodynamický mozkový infarkt, ischemická penumbra, cerebrovaskulární rezerva.

SUMMARY

Mraček J, Holečková I, Mork J, Ševčík P. The curative effect of carotid endarterectomy

The preventive effect of carotid endarterectomy in the reduction of ischemic stroke was reliably confirmed. Carotid endarterectomy may also be a curative method, but it has not been confirmed yet. In our case report we illustrate the curative effect of carotid endarterectomy in a patient after a combined embolic and hemodynamic stroke. The administration of intravenous thrombolysis did not have the expected clinical response. Neuroimaging showed ischemia and homolateral hypoperfusion of the brain hemisphere caused by critical internal carotid artery stenosis. On the 8th day after thrombolysis a carotid endarterectomy was performed with beneficial effect. Normalization of hemodynamic in the altered hemisphere was demonstrated by perfusion examination along with the clinical improvement.

A curative effect of endarterectomy appears more probable in a hemodynamic ischemic stroke. For the improvement of a neuronal function the existence of penumbra is a condition. While a positive influence of hemodynamic by carotid endarterectomy is confirmed, the possibility of an increase in neuronal activity after repair of vasomotor activity is not documented. The curative effect and its connection to the timing of the carotid endarterectomy require testing in the further studies.

Key words: carotid endarterectomy, curative, hemodynamic stroke, ischemic penumbra, cerebrovascular reserve.

Mr.

Čas Lék Čes 2009; 148: 326–329

ÚVOD

Karotická endarterektomie (CEA) je jediným cévně neurochirurgickým výkonem založeným na podložených důkazech. V drtivé většině případů se jedná o výkon preventivní. Význam CEA v prevenci ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) byl prokázán multicentrickými randomizovanými studiemi (1–3). Jednoznačný přínos ve srovnání s konzervativní léčbou má CEA u významných symptomatických stenóz (sekundární prevence), menší benefit přináší v oblasti primární prevence (operace asymptomatické stenózy) (4).

Vedle jednoznačného preventivního významu je připouštěna i možnost kurativního efektu CEA díky zlepšení perfuze zóny ischemické penumbry u nemocných s porušenou hemodynamikou a vazoreaktivitou. Otázkou zůstává, zda normalizace porušené vazoreaktivity zvýšením průtoku po CEA je následována zlepšením neuronální aktivity.

Pokud pomíneme ojedinělé indikace emergentní karotické trombandarterektomie u akutního mozkového infarktu na podkladě trombózy arteria carotis interna (ACI), kdy se bezesporu jedná o kauzální terapeutický zásah, není existence kurativního efektu u elektivně prováděné CEA dosud spolehlivě prokázána.

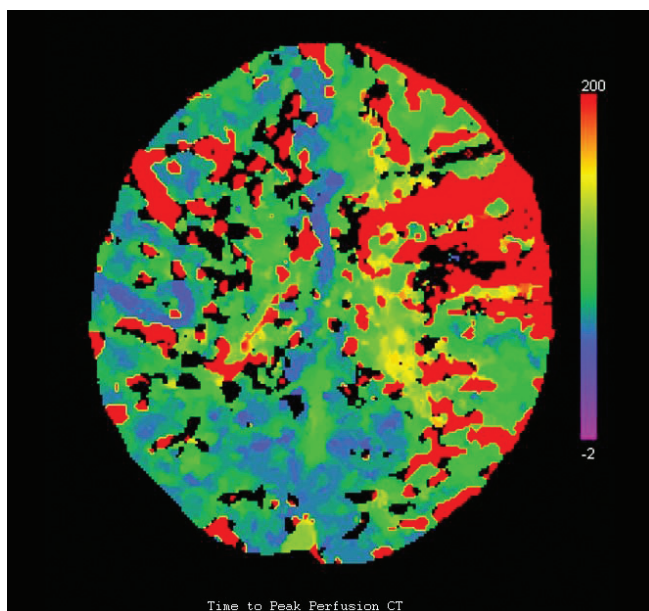
Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Mraček
Neurochirurgické oddělení FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
fax: +420 377 103 963, e-mail: mracek@fnplzen.cz

Ve sdělení dokládáme kurativní účinek CEA u nemocného s mozkovým infarktem na kombinovaném hemodynamicko-embolizačním podkladu.

KAZUISTIKA

U 58letého kuřáka s anamnézou arteriální hypertenze došlo náhle k rozvoji poruchy řeči a hybnosti pravostranných končetin. Nemocný byl urgentně transportován do fakultní nemocnice. Při klinickém vyšetření byla zjištěna expresivní afázie, pravostranná hemiplegie a hemihypestezie NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) 18, krevní tlak (TK) 200/100 Torr. Nativní počítačová tomografie (CT) prokázala normální nález, CT-angiografie zobrazila těsnou stenózu ACI v karotickém bulbu vlevo bez známek intrakraniální embolizace a perfuzní CT zobrazilo výpad perfuze frontolaterálně vlevo a hypoperfuzi celé levé mozkové hemisféry

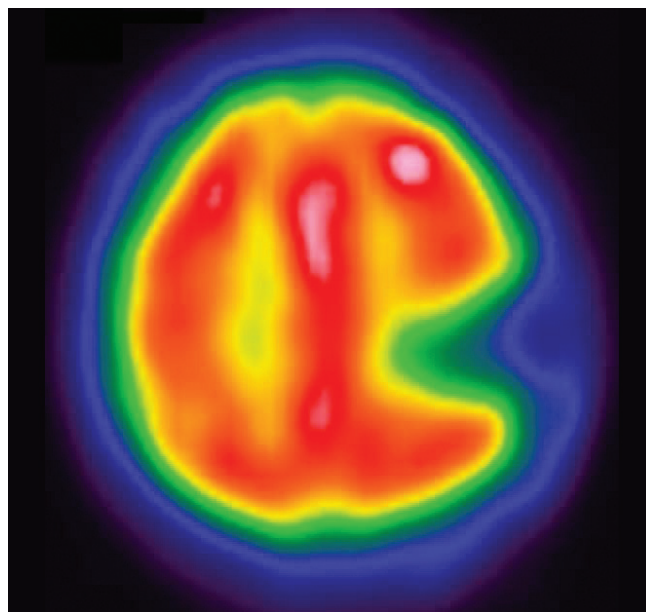


Obr. 1. Perfuzní CT (time to peak) prokazuje výpad perfuze vlevo (infarktové ložisko) a hypoperfuzi v celém povodí levé ACI (oligemie a penumbra) (stranově převrácené zobrazení)



Obr. 2. Filiformní stenóza ACI vlevo se zpomaleným chabým plněním tepny nad stenózou dle DSA

(obr. 1). Klinický stav byl vyhodnocen jako iCMP. Jednu hodinu a 45 minut po vzniku příhody byl podán rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu (rtPA) dle současných platných doporučení. Ordinovaná specifická léčba neměla významnější klinickou odezvu. Na kontrolním nativním a perfuzním CT provedeném po 24 hodinách došlo k diferenciaci vlastního ischemického ložiska frontolaterálně vlevo a přetrvávala hypoperfuzie levé mozkové hemisféry. Klinický stav nemocného kolísal, postupně se však mírně zlepšil (NIHSS 11). Digitální subtrahční angiografie (DSA) doplněná 7. den po trombolýze potvrdila filiformní stenózu vnitřní krkavice se zpomaleným proudem nad stenózou a chabým plněním karotického povodí bez přítomného kolaterálního oběhu (obr. 2). Nemocný byl významně ohrožen recidivou hemodynamického iktu na podkladě kritické reziduální stenózy ACI. Byla indikována urgentní karotická endarterektomie. Operace byla provedena mikrochirurgickou technikou (podélná arteriotomie) v celkové anestezii při elektrofyziologické peroperační monitoraci (elektroencefalografie, somatosenzorické evokované potenciály) 8. den po trombolýze. Ihned po operaci bylo zaznamenáno bezprostřední významné zlepšení klinického stavu – částečná úprava hybnosti pravostranných končetin a fatické poruchy (NIHSS 6). Kontrolní jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT) prokázala přetrvávající ložisko dokonaného iktu a normalizaci perfuze levé mozkové hemisféry (obr. 3). Nemocný byl přeložen k další rehabilitační



Obr. 3. Pooperační SPECT zobrazil přetrvávající výpad perfuze vlevo (infarktové ložisko) avšak normalizaci průtoku v povodí levé ACI (stranově převrácené zobrazení)

léčbě 7. pooperační den, k významnějšímu ústupu neurologické symptomatiky však již nedošlo. Při ambulantní kontrole po dvou měsících byl zjištěn reziduální neurologický deficit NIHSS 5.

DISKUZE

Prezentovaná kazuistika je příkladem nemocného, který prodělal velkou iCMP (NIHSS 18) a jelikož byl včas transportován na iktovou jednotku a splňoval i ostatní kritéria pro podání systémové trombolýzy, byl léčen podáním rtPA. Přesčasné podání neměla specifická léčba předpokládanou klinickou odezvu. Provedené kontrolní nativní a perfuzní CT prokázalo relativně malé vlastní infarktové ložisko, avšak

porušenou perfuzi celé mozkové hemisféry (obr. 1) na podkladě reziduální filiformní stenózy ACI vlevo se zpomaleným chabým plněním celého povodí vnitřní krkavice (obr. 2). Z provedených vyšetření bylo zřejmé, že iCMP byla embolizačního původu (ložisko nemělo charakter watershed infarktu), přičemž nemocný byl bezprostředně ohrožen recidivou iCMP na hemodynamickém podkladě (vyčerpaná cerebrovaskulární rezerva – hypoperfuze celého povodí ACI) (5).

Dosud panují neopodstatněné obavy provádět CEA brzy po iCMP a o bezpečném provedení CEA v období krátce po trombolýze existují jen ojedinělé zprávy (6–8). Benefit časně CEA převažuje v indikovaných případech nad riziky, která s sebou přináší indikace operace v období krátce po trombolýze, kdy jsou nemocní neurologicky nestabilní, mají alterovanou hemokoagulaci a je přítomné riziko reperfúze a hemoragické transformace ischemického ložiska. Jednalo se o nemocného z pohledu neurochirurga bezesporu rizikového, avšak z operace profitujícího. K rozhodnutí o časném provedení CEA nás vedlo mimořádně nebezpečí recidivy mozkového infarktu, které je udáváno právě v případě kombinace embolizační a hemodynamické příčiny (9). Neméně významným popudem k časnému chirurgickému zákroku byla zvažovaná možnost kurativního efektu CEA na podkladě zlepšeného prokrvení přítomné rozsáhlé zóny oligémie a ischemické penumbry.

Významné zlepšení klinického stavu nemocného (předoperační NIHSS 11, pooperační NIHSS 6) bezprostředně po provedené CEA považujeme za důkaz kurativního efektu operace. Pooperační SPECT prokázal, až na operaci neovlivnitelné vlastní infarktové ložisko, normalizaci kompromitované perfúze v levé mozkové hemisféře (oblast benigní ischemické penumbry) (obr. 3). Lze předpokládat, že pooperační normalizace krevního průtoku způsobila úpravu hemodynamiky a porušené vazomotorické reaktivity levé hemisféry, což vedlo k objektivně prokazatelnému zlepšení mozkových funkcí.

Inao prokázal kvantitativním měřením mozkového krevního průtoku (CBF) pomocí pozitronové emisní tomografie (PET), že neuronální aktivace (opakované zatínání a otevírání pěsti) ovlivněním vazomotorické reaktivity vede ke zvýšení perfúze aktivované oblasti (10). Zda lze očekávat i reciproční vztah – zvýšení neuronální aktivity vlivem zvýšené perfúze není spolehlivě zjištěno. Přijmout existenci tohoto vztahu je velmi lákavé a z pohledu následné terapie by byl jeho průkaz mimořádně významný. Ovlivnění hemodynamiky karotické endarterektomie dokládá Visser oboustrannými pooperačními změnami CBF a cerberovaskulární rezervy (CVR) (11). Zda vede zvýšený průtok ke zlepšení mozkové činnosti, však není spolehlivě doloženo. Vztah mezi cerebrální hemodynamikou a neuronální funkcí, prokazatelnou elektrofyziologickými metodami (subklinické změny) nebo klinicky, je intenzivně diskutován (12). K posouzení korelace hemodynamiky a neuronální činnosti je využívána kontrastní BOLD fMRI (blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging), která však poskytuje pouze nepřímý údaj o neuronální aktivitě a hemodynamiku zobrazuje nelineárně (12, 13). Rossini prokázal, že BOLD fMRI nekoreluje se somatosenzorickou evokovanou odpovědí, její souvztažnost pozoroval pouze s výsledky TCD (transkraniální Doppler) (14). Jako alternativní neinvazivní hemodynamické vyšetření je BOLD fMRI spolehlivě využívána k vyšetřování CVR (15).

Stejskal prokázal signifikantní subklinické zlepšení mozkových funkcí (zvýšení amplitud somatosenzorických evokovaných potenciálů – SEPs) u 12 % nemocných po CEA (16). V jiném sdělení doplňuje, že ke zvýšení SEPs vlivem zrychlení krevního proudu po CEA nedochází, pokud není vyčerpaná vazomotorická reaktivita a přítomná ischemická penumbra (13). Pozitivní vliv CEA na elektroencefalografii (EEG) (oboustranné zvýšení frekvence alfa rytmu) udává Vriens (17). Změny EEG byly významnější u nemocných s kontralaterální okluzí ACI.

Práci dokládajících klinicky rozpoznatelné zlepšení mozkové činnosti po CEA není mnoho. Irvine shrnutím písemnictví dokládá jednoznačné zlepšení kognitivních funkcí po CEA (18). Zdravotně podmíněné zlepšení kvality života (health-related quality of life) u nemocných po CEA s kontralaterální okluzí ACI udává Vriens (19). Publikována byla pouze ojedinělá kazuistická sdělení o klinicky prokazatelném kurativním efektu CEA (20).

Neurologický deficit po iCMP se v čase spontánně upravuje (natural recovery). Lze proto namítnout, zda klinické zlepšení po CEA není součástí přirozené spontánní úpravy nervových funkcí a nikoliv výsledkem kurativního efektu operace. Jorgensen et al. uvádějí, že finálního neurologického obrazu dosahuje 95 % nemocných 6,5 týdnu po iCMP (resp. 80 % za 2,5 týdne) (21). Pokud je proto operace provedena s dostatečným časovým odstupem od iCMP, kdy nemocní již dosáhli nejlepšího možného přirozeného neurologického zlepšení, lze další pooperační klinickou úpravu přičíst kurativnímu efektu CEA.

Zlepšení neuronálních funkcí zvýšením perfúze po CEA je podmíněno přítomností ischemické penumbry. Přesná doba přetrvávání penumbry po mozkovém infarktu je však nejasná. Dle různých vyšetřovacích metod je udávána v intervalu od 6 až po více než 48 hodin (22, 23). Průkazné je, že s časem se existence a rozsah penumbry snižuje. Z tohoto pohledu lze extrapolovat, že čím dříve po iCMP je CEA provedena, tím je její kurativní efekt pravděpodobnější, avšak obtížněji prokazatelný (souběh se spontánní klinickou úpravou).

Prezentované kazuistické sdělení dokládá kurativní efekt CEA u nemocného po iCMP na kombinovaném embolizačně-hemodynamickém podkladě. Naše pozorování podporuje názor, že zlepšení klinického stavu po CEA lze očekávat při hemodynamicky podmíněném neurologickém deficitu. Většina iCMP je však embolizačních, kdy vazoreaktivita není porušena a kolaterální průtok je vlivem fungujících autoregulačních mechanismů maximálně možný a CEA proto dále neovlivnitelný. V drtivé většině případů má CEA význam preventivní.

ZÁVĚR

Karotická endarterektomie má v některých ojedinělých případech kurativní efekt.

Klinické zlepšení mozkových funkcí po CEA je nejpravděpodobnější u nemocných s hemodynamickou iCMP s aktuálně přítomnou ischemickou penumbrou.

Čím dříve po iCMP je CEA provedena, tím je zvýšení neuronální aktivity pravděpodobnější.

Existenci kurativního efektu a jeho souvislost s načasováním CEA je potřeba testovat v dalších studiích.

Zkratky

ACI	– arteria carotis interna
BOLD fMRI	– blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging (kontrast závislý na hladině okysličené krve v obrazu funkční magnetické rezonance)
CBF	– průtok krve mozkovou tkání (cerebral blood flow)
CEA	– karotická endarterektomie
CT	– počítačová tomografie
CVR	– cerebrovaskulární rezerva
DSA	– digitální subtrakční angiografie
EEG	– elektroencefalografie
iCMP	– ischemická cévní mozková příhoda
NIHSS	– National Institutes of Health Stroke Scale
PET	– pozitronová emisní tomografie
rPA	– rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu
SEPs	– somatosenzorické evokované potenciály
SPECT	– jednofotonová emisní počítačová tomografie
TCD	– transkraniální Doppler
TK	– krevní tlak

LITERATURA

1. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–90%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235–1243.
2. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445–453.
3. Barnett HJ, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415–1425.
4. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
5. Ševčík P, et al. Cerebrovaskulární rezerva bazilární a střední mozkové tepny. Komparativní studie s použitím transkraniální dopplerometrie a CO₂. *Cesk Slov Neurol N* 2005; 68/101: 378–381.
6. Mraček J, et al. Timing karotické endarterektomie. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104 (4): 414–421.
7. McPherson CHM, et al. Early carotid endarterectomy for critical carotid artery stenosis after thrombolysis therapy in acute ischemic stroke in the middle cerebral artery. *Stroke* 2001; 32: 2075–2080.
8. Mraček J, et al. Časná karotická endarterektomie pro reziduální kritickou stenózu krkavice po intravenózní trombolýze. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72: 173–177.
9. Blaser T, et al. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002; 33: 1057–1062.
10. Inao S, et al. Neural activation of the brain with hemodynamic insufficiency. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 960–967.
11. Visser GH, et al. Bilateral increase in CO₂ reactivity after unilateral carotid endarterectomy. *Stroke* 1997; 28: 899–905.
12. Heeger DJ, et al. Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity? *Nature Neurosci* 2000; 3: 631–633.
13. Stejskal L, et al. Vazomotorická versus neuronální aktivita (stav při stenóze vnitřní karotidy a po endarterektomii). *Neurol pro praxi* 2007; (8)6: 371–375.
14. Rossini PM, et al. Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics? *Brain* 2004; 127: 99–110.
15. Krahulík D, et al. Extra-intrakraniální arteriální mikroanastomóza. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72: 142–146.
16. Stejskal L, et al. Somatosenzorické evokované odpovědi n. medianus před a po karotické endarterektomii. *Cesk Slov Neurol N* 2001; 64: 114–123.
17. Vriens EM, et al. Increase in alpha rhythm frequency after carotid endarterectomy. *Clinical Neurophysiology* 2000; 111: 1505–1513.
18. Irvine CD, et al. Cognitive testing in patients undergoing carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 195–204.
19. Vriens EM, et al. Changes in health-related quality of life after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16: 395–400.
20. Beneš V. Ischemie mozku (chirurgická a endovaskulární terapie). Praha: Galén 2003.
21. Jörgensen HS, et al. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehab* 1995; 76: 406–412.
22. Heiss WD, et al. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain* 2001; 124: 20–29.
23. Heiss WD, et al. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 193–203.

Nečitelný otisk prstů po cytostatiku xeloda (capecitabinum)

Ve vědecké rubrice švýcarského deníku *Neue Zürcher Zeitung* byla 27. května 2009 uveřejněna krátká zpráva o málo známém nežádoucím účinku capecitabinu (*Xeloda*, Roche), cytostatika užívaného jako léku první linie v monoterapii metastázujícího kolo-rectálního karcinomu:

Na jednom americkém letišti byl imigrační kontrolou zadržen cestující, který měl nečitelné otisky prstů. Trvalo čtyři hodiny, než se zjistilo, že pan S. nepředstavuje pro americkou bezpečnost žádné ohrožení a že u něj problém s otisky způ-

sobilo užívání cytostatika, u něhož byly tyto vedlejší účinky popsány. Podobná zpráva byla uveřejněna již roku 2007. Lékař pana S. po této události doporučil pacientům užívajícím capecitabin, aby si při cestě do ciziny nechávali vystavit lékařské vysvědčení.

Je zajímavé, že toto pozorování nebylo publikováno dříve, protože kožní změny po užívání capecitabinu jsou velice časté. Příznaky sahají od suchosti a svědění kůže až po deskvamaci na dlaních a ploskách nohou, někdy tak kompletní, že pacienti nemají žádné zřetelné otisky. Jakkoliv jde o vzácně pozorovaný efekt, dr. Thomas Cerny, onkolog Kantonální nemocnice v St. Gallen, jej zaznamenává průměrně jedenkrát ročně. Prý není třeba obávat se zneuži-

tí léku kriminálními živly, protože seznam těžkých vedlejších účinků, počínaje průjmem a zvracením až po těžké deprese, únavu a celkovou slabost, je tak bohatý, že vylučují i nenáročnou běžnou denní práci, poznamenává nakonec referent *Neue Zürcher Zeitung*.

Literatura:

Medikament lässt Fingerabdruck verschwinden. Krebskranker Mann wird von der Einreisebehörde aufgehalten. *Neue Zürcher Zeitung* 2009; 230/120: 9 (27. Mai 2009). Ref. *Annals of Oncology*, Online-Publikation vom 27. Mai 2009 (doi:10.1093/annonc/mdp278).

Pavel Jerie

Speciální sdělení

O lidském stárnutí a dlouhověkosti – 2. vnitřní podmínky

Brdička R.

Ústav hematologie a krevní transfuze a Ústav experimentální medicíny AV ČR, Praha

SOUHRN

Dlouhověkost je projevem prodlouženého nebo odloženého stárnutí a tento proces má i své genetické podmínky. Syndromy předčasného stárnutí a analýzy jejich genetické determinace umožnily identifikaci řady odpovědných genů, které proces stárnutí ovlivňují. Z tohoto hlediska byly rovněž velice užitečné pokusy na zvířatech, při nichž vhodnou volbou experimentálních podmínek bylo možné délku života pokusných zvířat prodlužovat nebo zkracovat, a identifikovat tak odpovědné geny. Proces stárnutí lze sledovat jak na úrovni jednotlivých buněk, tak organismů jako celku, ačkoliv oba procesy spolu úzce souvisí.

K vysvětlení podstaty stárnutí byla vytvořena řada teorií, které zdůrazňují určité vybrané stránky tohoto jevu.

Klíčová slova: stárnutí buněk, Hayflickův limit, antagonistická pleiotropie, syndromy progerie, laminopatie, buněčný cyklus – p53, opravy DNA, RecQhelikázy, sirtuiny, telomery, mitochondrie, hormony, pohlavní rozdíly, imunita.

SUMMARY

Brdicka R. On human ageing and longevity – 2. internal determinants

Longevity as a result of prolonged or postponed ageing is substantially influenced by genetic determinants. Most of them were analyzed by studying different progeria syndromes and their genetic control. From this point of view the use of experimental animals, because it enables to identify genes involved in shortening or prolongation of life-span by changing experimental conditions, has been also very effective. Expression of ageing processes at cellular as well on organism level as a biological unit revealed sets of genetic pathways involved in longevity. Several theories which elicit different aspects have been constructed to explain the ageing process.

Key words: cell ageing, Hayflick limit, antagonistic pleiotrophy, progeria, lamins, cell cycle, DNA repair, RecQhelicases, sirtuins, telomeres, mitochondrion, hormones, sex differences, immunity.

Čas Lék čes 2009; 148: 330–334

ÚVOD

Rozdělení na vnější vlivy a vnitřní podmínky dlouhověkosti je veskrze tradiční a z hlediska třídění všech zmiňovaných faktorů, o nichž víme, že „jsou ve hře“, a dokážeme se v prostoru vymezeném tomuto článku o nich zmínit, je též pragmatické. Vnitřními podmínkami budou situace biologické a determinanty genetické. Z genetických determinant pak strukturní charakteristiky genomu v jeho zárodečné podobě, případně změny, které se v jeho struktuře během individuálního života odehrávají, a biologickým pohledem se pokusíme zhodnotit vývoj organismu a význam v něm fungujících systémů. V článku, který jsme věnovali vnějším okolnostem, jsme zdůraznili větší rigiditu a setrvačnost vnitřních podmínek, které se vytvářely během vývoje a z nichž ty nejzákladnější platí pro většinu současných forem života. Genetických determinant je sice „konečný“ počet a možnost je identifikovat se stále zdokonaluje, přesto však nejsme dosud schopni je kompletně individualizovat a porozumět jim.

Život každého smrtelného individua má svůj začátek a konec – a tedy i svou délku. U vícebuněčných organismů včetně člověka můžeme rozeznat několik fází individuálního vývoje – ontogenezi, a nebudeme-li zabíhat do podrobností, můžeme jako první uvést fázi prenatální, po níž následuje období završené zvládnutím schopnosti se rozmnožovat – pohlavní dospělosti. Schopnost rozmnožovat se trvá různě dlouhou dobu. U žen bývá ukončena dříve než u mužů a na rozdíl od žen u mužů slábne postupně. Pro naše účely vyhoví demografický způsob dělení, v němž obvykle ohraničujeme dospívání 12–20 lety, ranou dospělost cca 40 lety, střední dospělost 65 lety a pozdní dospělost obdobím po 65 letech. Pro vyšší věkové kategorie je uváděna ještě fáze nad 80–85 let (old oldest – vysoké stáří), po nichž případně následuje kategorie stoletých (centenarians). Odlišné třídění používají právníci, kteří začínají limitem pro právní odpovědnost, případně ukončenou ztrátou způsobilosti k právním úkonům – opírají se především o stav duševních schopností, jiné ekonomové, které zajímá schopnost aktivně se podílet na tvorbě

Adresa pro korespondenci:

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

národního produktu nebo sociologové a další společenské vědy (právo volit, a být volen). Všechna zmíněna ohraničení jsou arbitrární, založená na zkušenosti a dohodě, a i když jsou uplatňována paušálně = platí „univerzálně“ (pro všechny osoby), jsou umělá a běžně přehlížejí individuální odlišnosti.

Pro přírodu, pro vznik a vývoj druhu je zásadní otázkou schopnost rozmnožování, vytváření nových generací. U savců a zvláště u primátů je dosažení schopnosti samostatného života po narození odloženo na pozdější dobu, během tohoto období jsou zcela odkázáni na rodičovskou péči. Vznik nové generace není tedy závislý pouze na schopnosti plazení, počtu narozených, ale i na schopnosti rodičovské generace udržet novou generaci při životě do doby, než se sama bude moci ujmout úkolu rozmnožování. Předpokládáme, že tyto schopnosti jsou ovládané geny, jejichž výběr byl podroben intenzivnímu selekčnímu tlaku, přičemž otázka jejich významu a vlivu na další období života nebral přirozený výběr příliš v úvahu. Takže geny vhodné pro rozmnožování a péči o potomstvo mohou být i méně vhodné pro fáze pozdější, kdy už nová generace je plně schopná samostatného života včetně rozmnožování (**antagonistická pleiotropie**), dokonce by se mohly uplatňovat jako regulátor hustoty populace (obyvatelstva) Do této kategorie genů spadají na prvním místě ty, které jsou hormonální regulací zapojené do reprodukce. S představou, že i makroorganismy by mohly stejně jako jejich buňky disponovat programem ukončujícím jejich život, však většina vědců nesouhlasí. Život – jeho vznik a ukončení můžeme sledovat na dvou úrovních: buněčné a organismové.

BUŇKA

Genetický aparát buňky

Základní funkcí genetického aparátu buňky je udržování genomu v bezchybném funkčním stavu, který se realizuje jednak uvolňováním genetických informací, jednak jejich kopírováním. K tomu účelu je buňka vybavena velkým množstvím mechanismů, které zajišťují replikaci, rekombinaci a opravy (úpravy) deoxyribonukleových kyselin včetně bílkovinných struktur zajišťujících jejich transport a ovládajících jejich použití (histony). Nikoliv bezvýznamnou stránkou je prostorové uspořádání. Pro správnou funkci genomu je třeba, aby vše bylo na svých místech (1).

Laminy

Laminy patří mezi „stavební“ bílkoviny vnitřní slupky jaderné membrány s řadou funkcí včetně přenosu signálů – genové regulace. Jsou důležité pro vztah mezi jadernou membránou heterochromatinem a šíří jejich uplatnění lze dokumentovat na projevech chorob, na jejichž vzniku se podílejí tzv. laminopatií. Kromě, na tomto místě samozřejmě zdůrazněné účasti na zrychleném stárnutí – progerii (Hutchinson-Gilford progeria syndrom), jsou to například muskulární dystrofie Emery-Dreyfusova typu, lipodystrofie, inzulinová rezistence, poruchy kostí a kloubů, kardiomyopatie a další choroby (2). Na laminopatiích způsobených poruchami funkce laminů se vedle jejich strukturálních genů podílejí i geny, které ovládají jejich přeměnu do funkceschopné podoby (ZMPSTE24) (3). Na propojení genu LMNA s ostatními geny podílejícími se na stárnutí upozornil Kudlow se spolupracovníky (4).

Buněčný cyklus a TP53

Buněčná smrt – apoptóza je navozena v případě „neopravitelného“ poškození genetického aparátu buňky, přílišného nahromadění změn, které brání jeho správné funkci.

Jestliže genetický aparát buňky, její základní informační

systém a jeho správná funkce je pro život buňky zcela nezbytný, je logické, že jeho udržování v optimálním stavu věnuje buňka maximální péči. Buňka je vybavena schopností reagovat na jeho poškození – nesprávnou funkci a rozhodovat, zda jeho stav umožňuje úpravu, či nikoliv. Je-li poškození příliš veliké, spustí program autodestrukce – program buněčné smrti – **apoptózu**. V klíčovém místě tohoto procesu se nachází p53 protein jako produkt genu TP53, který zasahuje do buněčného dělení a z tohoto hlediska je řazen mezi tzv. nádorové supresory. Buňce s poškozeným genomem brání v dalším dělení. Jeho vyřazení z funkce může mít závažné následky, jak potvrzují časté nálezy mutací TP53 u nádorů. P53 a jeho spoluhráči – např. MDM2, MAPK a další geny mají významnou roli i v našem pohledu na délku lidského života (5–8). Řada prací ukazuje na zvláštní význam polymorfismu TP53 kodonu 72 (9) Arg/Pro, kde nositelé homozygotního genotypu Pro/Pro jsou náchylnější k nádorovým procesům než nositelé genotypu Arg/Arg (10).

Měření genové exprese u velkého počtu genů – umožněné biočipovými technologiemi – odhalilo několik základních skupin genů, které jsou z hlediska udržování života a dosažení dlouhověkosti zvlášť důležité (11, 12). Jsou to především: geny ovládající buněčný cyklus – již zmíněné pRB/p53, geny kontrolující buněčnou stavbu – cytoskelet, geny zapojené v interferonové regulaci, geny působící v rámci růstových faktorů – insulin growth factor-related, v MAP kinázové dráze a v dráze oxidativního stresu.

Reparační systémy

V těchto odstavcích však rozhodně nejde o konečný výčet procesů, které s funkcí genetického aparátu souvisejí. Na tomto místě ho doplníme o reparační procesy, jejich kvalitu a aktivitu, jejichž účelem je udržování struktury genomu, a to vzhledem k chybám, k nimž dochází jak během jeho používání, tak vlivem zásahů z vnějšku (13). Neměli bychom zapomenout, že zde máme na mysli stav opravných systémů v jejich vrozené (zděděné) podobě!

Jde o poměrně rozsáhlou skupinu genů, k nimž svým způsobem nepochybně patří nejen geny „výlučně“ určené k opravě defektů (odchylek), ale i ty, které se podílejí na replikaci, neboť právě vysoký stupeň identity nově vzniklých molekul DNA s původními je dán schopností okamžitého odstranění odchylek, ke kterým by během replikace došlo (14). Některé syndromy spojené s projevy stárnutí souvisí s poruchami excizního systému odstraňování změněných nukleotidů (*Cockayneův syndrom*, *Xeroderma pigmentosum E*, *Trichthiodystrofie*, *cerebrokulofacioskeletální syndrom*) a odpovědné geny byly již identifikovány (15, 16) a do jisté míry sem lze zařadit i Rothmund-Thomsonův syndrom – související s oxidativním poškozením DNA.

RecQ helikázy

Helikázy jsou podstatnou součástí replikačního procesu. Jejich úkolem je rozvíjet dvoušroubovici DNA tak, aby byly oba řetězce přístupné pro činnost dalších na replikaci se podílejících enzymů. Neomezují se ovšem jen na replikaci, ale působí i při dalších procesech, k nimž je zapotřebí řetězce DNA, byť jen místně, od sebe oddělit – rekombinace, transkripce, reparace. Rodina RecQ helikáz je evolučně konzervovanou skupinou helikáz a jejich špatná funkce je činěna odpovědnou za několik syndromů – *Bloomův syndrom*, *Wernerův syndrom* a již zmíněný *Rothmund-Thomson syndrom* (17, 18).

Sirtuiny

K první skupině genů ovládajících buněčný cyklus můžeme připojit skupinu sirtuinů kontrolující deacetylační procesy bílkovin, a tak ovládající i aktivitu genetického aparátu buňky např. transkripci (19, 20).

Rodina sirtuinů zasahuje do celé řady buněčných procesů, počínaje stavem chromatinu (histony), ale také ovládá mitochondriální biogenezi, a tak zprostředkovává účinek CR – kalorické restrikce. O té jsme se zmínili v předcházejícím článku (21).

Telomery

Význam telomer pro integritu chromozomů, pro replikaci chromozomálních molekul DNA, a tím i pro schopnost buňky se dělit, se nám dnes zdá samozřejmý. Na to, že schopnost buněk se množit, může být nějakým způsobem omezena tak, že je pro každý typ buněk předem určeno, jak velké potomstvo může mít, upozornil již Hayflick. Schopnost dělení charakteristická pro diferencované buňky má určitou mez, kterou dnes označujeme jako **Hayflickův limit** a pohybuje se někde mezi 50–70 mitózami. Chromozomy eukaryotických buněk jsou zakončeny šestinukleotidovými repeticemi (5-TTAGGG-3) v počtu několika stovek, přičemž oba řetězce molekuly DNA nejsou stejně dlouhé (obr. 1). Při každé replikaci dojde



Oligoribonukleotid telomerázy s nově prodlouženou sekvencí



Obr. 1. Zakončení telomer hexanukleotidovými repeticemi s přesahujícím koncem

ke ztrátě určitého počtu těchto repetic a poklesne-li délka telomer pod určitou mez, je to signálem bránícím vstupu buňky do dalšího dělení. U buněk, jejichž uchování dělivosti je pro organismus nezbytné, je zachován v aktivní podobě mechanismus působící převážně v embryonálním období, který je schopen telomery prodloužovat přidáním dalších repetic, a tak bránit jejich zkracování. Enzymem, který přidávání příslušných repetic zajišťuje, je tzv. telomeráza, která vedle bílkovinné části kontrolované genem TERT obsahuje i odpovídající sekvenci RNA 3-CAAUCCAAUC-5, jež se svou komplementární částí přichytí konce telomerní repetice, a tu prodlouží reverzní transkripcí (22). Aktivita telomerázy je uchována i v dospělosti v dělivých pletivech a u nádorových buněk (23). Z počátku se zdálo, že její aktivita je pro schopnost buněk opakovaně se dělit absolutně nezbytná. Dnes víme, že buňky disponují i alternativním procesem (24). Telomery jsou složitým útvarem zakončujícím chromozomy, sestávajícím z řady bílkovin – produktů proteintvorných genů, jejichž přítomnost a funkce není méně důležitá než samotné repetice DNA. Díky poruchám některých z nich, vedoucím k typickým onemocněním, známe např. dyskerin a odpovědný gen DKC1, jehož mutace způsobují X-vázanou *Dyskeratosis congenita* charakterizovanou selháváním kostní dřeně (25).

Mitochondrie

V uvedeném výběru vnitřních podmínek stárnutí na buněčné úrovni se ještě věnujeme mitochondriím. V jejich případě bychom mohli spojit buněčnou úroveň s úrovní organismovou, neboť změny, ke kterým dochází v jednotlivých buňkách, nejsou ve svých důsledcích na tyto buňky omezeny. Tato organela a její genom se v řadě parametrů odchyluje od pravidel, které dodržuje zbytek buňky včetně jádra. Sama o sobě podléhá snáze poškození svého genomu, jehož poruchy

s výjimkou odstranění nepatřičných bází nedovede opravit. Přitom svou činností, při které vznikají reaktivní radikály – jako vedlejší produkt výroby ATP, si zřejmě svůj genom sama poškozuje (26, 27). Na snížení tvorby ATP může buňka reagovat zvýšením počtu mitochondrií a molekul mitochondriální DNA, které ovšem mohou být stále defektní. Během života organismu poruch mitochondriálního genomu přibývá, zvyšuje se počet mutací, a proto se někteří autoři přiklání k názoru, že hlavním činitelem odpovědným za stárnutí je právě mitochondrie (28).

ORGANISMUS

Signály – Regulační systémy

Mnoho úsilí bude ještě třeba věnovat proniknutí do vzájemných vztahů nejen na úrovni jednotlivých genů, funkčních drah, ale i z hlediska jejich reakcí na podněty zvnějšku.

Některým mezigenovým vztahům jsme se věnovali v předchozích odstavcích a jejich oddělení od signálů používaných mezi buňkami v rámci makroorganismu je sice umělé, nicméně věříme, že zjednodušuje porozumění. Vedle signálů, kterými se buňky dorozumívají mezi sebou, působí na organismus, a tedy i na jeho buňky, signály přicházející z vnějšku. Pro některé vytvořil vývoj specifické receptory a vypracoval i algoritmy odpovědí, pro jiné vlivy žádné specifické způsoby příjmu lidské tělo nemá, buď proto, že je příroda nevyvinula, nebo zanikly.

Uvnitř organismu se pohybuje spousta signálních molekul jak v rámci nervové soustavy, tak v cévním řečišti. Některé působí na krátkou vzdálenost – mezi sousedními buňkami, jiné na dálku, a ačkoliv jsou k dispozici všem buňkám, mohou mít určitý konkrétní cíl, daný přítomností specifických receptorů na/v cílových buňkách. Pohlavních hormonů se to týká bez nejmenších pochyb (29), stejně tak růstových (30), ale i dalších, např. melatoninu regulujícího cirkadiální rytmus (31, 32). Odchytky postihují snad všechny hormonální regulace (33–36). Experimenty s kalorickým omezením (CR) a vyřazením receptoru růstového hormonu na myších ukázaly vzájemnou provázanost a závislost vlivu CR na prodloužení života na přítomnosti funkčního receptoru (37). Vyřazení receptoru také ovlivnilo citlivost buněk na inzulín.

Pohlavní rozdíly

Je všeobecně známo, že v populaci se vykytuje více dlouhověkých žen než mužů (38). Proč tomu tak je, se pokusilo vysvětlit velké množství prací, z nichž většina se shoduje na tom, že podstatou jsou rozdíly v hormonální regulaci a v aktivitě některých enzymů – například glutathionperoxidázy a superoxidodismutázy (39–41). Evoluční pohled na souvislost chromozomální determinace pohlaví s kratším životním cyklem mužů najdeme u Bieceka a Cebrata (42).

Imunitní systém

Na tomto místě si dovolíme drobné plagiátorství a použijeme pár vět z abstraktu článku L. Kaszubovské (43): „Imunosenescence je charakterizována zvláštní remodelací imunitního systému vyvolanou jeho vystavením antigenům a oxidativnímu stresu. Během stárnutí se adaptační imunita rozpadá v souvislosti s postupným poklesem naivních T- a B-buněk a poklesem množství T- a B-lymfocytů“. Za jednu z příčin těchto změn imunitního systému je považován pokles dělivosti buněk způsobený zkracováním telomer se specifickým průběhem v některých řadách. Stres a jeho odraz v hormonální regulaci je vůbec považován za jednu z hlavních příčin procesů imunosenescence (44).

Experimenty na izolovaných tymových T-buňkách myši, kdy u starších zvířat se na jejich povrchu nacházely IgM pro-

tilátky, naznačovaly rozvoj autoimunitní reakce (45) stejně jako pozorování o zvýšené reaktivitě dendritických buněk proti vlastním antigenům (46) a snížení exprese T-buněčných receptorů (47).

I když jsme se úmyslně nezabývali otázkami „lčení stárnutí“ jako takového, které si nepochybně zaslouží samostatnou publikaci, zdá se vhodné uvést dvě citace, v nichž je tato otázka propojena se vzájemným působením hormonů a imunitního systému (48, 49). Mezi geny, jejichž patogenní alely mají mnohostranný účinek a jejichž přítomnost v genotypu lze považovat za signum mali ominis, patří dnes již bezesporu APOE.

Apolipoprotein E

Z běžných alel APOE jsou známy tři lišící se v aminokyselinovém složení příslušných proteinů – apoE2, apoE3 a apoE4. Z hlediska zdraví můžeme alelu E2 považovat za prospěšnou, E3 za neutrální a E4 za škodlivou hlavně v rámci homozygotního genotypu.

Její častější výskyt je spojován s řadou onemocnění, na prvním místě s Alzheimerovou chorobou (50). APOE je také oporou pro představu antagonistické pleiotropie (51). Ve vyšších věkových kategoriích je alela E4 nacházena mnohem méně často než alela E2, zatímco s mírou fertility je to právě naopak. Srovnání úmrtnosti podle genotypu a podle pohlaví ukazuje, že ženy jsou proti působení alely E4 zvláště ve vysokém věku odolnější (52).

POPULACE

Neměli bychom nechat bez povšimnutí i stránku populační, vzájemné působení organismů v rámci určitého společenství. V tomto ohledu patří otázky lidského stárnutí a dlouhověkosti do oblastí, kterými se zabývá sociologie a další obory (medicínu pochopitelně nevyjímaje), které vytvářejí podmínky urychlující, nebo zpomalující biologické procesy stárnutí, a narazili jsme na ně již v předešlém článku (21). Představují totiž i určité selekční tlaky a mohou mít dopad také na stav našeho genomu a jeho vývoj. Otázka stresu, ale i somatických mutací je právě jednou z uvažovaných příčin stárnutí.

ZÁVĚR

Význam jednotlivých složek genetického aparátu pro délku lidského života ozřejmují jejich poruchy, které jsou spojovány s „předčasným stárnutím“ s již zmíněnými *Wernerovým syndromem*, *Bloomovým syndromem*, *Rothmund-Thomsonovým syndromem* nebo *Huthinson-Gilfordovým syndromem* a dalšími. Změny (odchylky) odpovědných genů nám sice umožnily identifikovat procesy, které mohou urychlovat stárnutí, avšak o příčinách „normálního“ stárnutí mnoho nevyprávějí. Definice stárnutí je obtížná, i když můžeme mít dojem, že všichni víme, o čem jde. Je to proces, kterému podléhají všichni lidé (pokud nezemřou předčasně), charakterizovaný hromaděním určitých změn v čase, které se týkají fyzických, psychických a sociálních stránek lidského života.

V tomto směru vznikla řada teorií, z nichž některé vycházejí z čistě **mechanických** představ připodobňující lidský organismus ke stroji, který se během své činnosti opotřebovává a délka jeho použitelnosti je závislá na rezervách – náhradním řešení. V obecné poloze je tato teorie z hlediska současných možností medicíny dobře použitelná – všichni víme o náhradních částech lidského těla, které jsou nejen život usnadňující, ale často i umožňující. Jsou stále dokonalejší a neustále jich přibývá.

Jiná z teorií vychází z představ o **postupném hromadění somatických mutací**, které vedou ke změně, případně až

ztrátě, funkce jednotlivých buněk, tkání či orgánů. Typickým příkladem může být narůstání počtu mutací tam, kde chybí nebo jsou omezené opravné procesy – např. v mitochondriích.

Další teorie zdůrazňuje nedostatečnou schopnost buněk odstraňovat některé produkty jejich metabolismu, které se **hromadí jako odpad** a mohou vést až k zániku buňky.

Vedlejším produktem jejich metabolismu jsou také různé **volné radikály**, na prvním místě v mitochondriích vznikající reaktivní kyslík, které mohou zasahovat do nejrůznějších buněčných funkcí a způsobovat jejich poruchy – **oxidativní stres**.

Existuje i teorie zdůrazňující poruchy imunitního systému, jehož schopnost rozlišit vlastní od cizího se může postupně vytratit a zvrátit v **autoimunní reakce**. Nelze ani opominout skutečnost, že „stárnutí“ jednotlivých součástí lidského těla neprobíhá stejně rychle a pro člověka je zvláště významná **činnost nervové soustavy**, především mozku. Budeme-li hodnotit buněčnost mozkové tkáně (neuronů), pak je nasnadě, že lidský mozek začíná ze všech orgánů stárnout nejdříve a právě pro něj je důležité, jak velkou má rezervu – kolik funkceschopných buněk je zapotřebí k jeho správné činnosti. A opět bude záležet na tom, kterou „duševní“ činnost budeme hodnotit. Dokonce si musíme připustit otázku, zda pokles jeho buněčnosti není projevem „zrání“ a zda nejde, alespoň zpočátku, o jistou racionalizaci odvislou od užívání. Smí-li si autor dovolit připojit vlastní názor, pak nejspíše všechny vyjmenované teorie postihují některou ze složek stárnutí a jejich význam pro každého z nás bude trochu jiný. Jestliže „starší“ práce hledaly příčiny na úrovni struktury, v posledních letech se výzkum věnuje spíše funkčním změnám, zájem se přesunuje od genomu k transkriptomu (53–56). V každém případě je třeba připomenout evoluční pohled s představou o **antagonistické pleiotropii**. Před skutečně závěrečným slovem se musí autor omluvit těm, kteří očekávali výčet genů, které nějakým způsobem mohou být spojovány s procesem stárnutí – že se ho nedočkali. Pokud by se ke každému měla připojit jen jedna věta, měli by před sebou mnohem delší text – spíše knížku, než ten, kterým se právě prokousali. Nicméně snad vezmou zavděk alespoň dvěma odkazy (57, 58).

Vztah mezi stárnutím a dlouhověkostí je dán dynamikou s jakou stárnutí probíhá, kdy začíná a kdy končí. Otázku, zda můžeme jeho začátek (a konec) oddálit a průběh zpomalit, lze řešit na úrovni toho, co je nám do vínku dáno, a na úrovni toho, jak s tímto výchozím materiálem zacházíme. Proto prof. Alpert (59) s typickou nadsázkou doporučuje, abychom se snažili narodit v rodině dlouhověkých, k čemuž lze jen dodat, bez ohledu, zda se nám to podařilo, či nikoliv, abychom s tím, co nám bylo dáno, zacházeli chytře. I s genetickou výbavou, která není zcela optimální, se jistě lze dožít vysokého věku. Mezi dvadací naučeními je i připomínka, abychom navštěvovali svého lékaře, což jistě může být každému ku prospěchu a našim regulátorům zdravotnictví může připadat jako kacířství.

LITERATURA

1. **Misteli T, Soutoglou E.** The emerging role of nuclear architecture in DNA repair and genome maintenance *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2009; 10: 243–254.
2. **Vigorous C.** Laminopathies: Lipodystrophies, insulin resistance, syndromes of accelerated ageing... and others. *Annales d'Endocrinologie* 2005; 66: 270–278.
3. **Jacob KN, Garg A.** Laminopathies: Multisystem dystrophy syndromes. *Molecular Genetics and Metabolism* 2006; 87: 289–302.
4. **Kudlow BA, et al.** Suppression of proliferative defects associated with processing-defective Lamin A mutants by hTERT or inactivation of p53. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 38–48.

5. **Salvioli S, et al.** Why do centenarians escape or postpone cancer? The role of IGF-1, inflammation and p53. *C* 2009; PMID: 19139887.
6. **Volk EL, et al.** MDM2-A, a common Mdm2 splice variant, causes perinatal lethality, reduced longevity and enhanced senescence. *Dis Model Mech* 2009; 2: 47–55.
7. **Tavernarakis N, et al.** The effects of p53 on whole organism longevity are mediated by autophagy. 2008; 4: 870–873.
8. **Cheung, CTY, et al.** CARF: An emerging regulator of p53 tumor suppressor and senescence pathway. *Mechanisms of Ageing and Development* 2009; 130: 18–23.
9. **Den Reijer PM, et al.** Influence of the TP53 codon 72 polymorphism on the cellular responses to X-irradiation in fibroblasts from nonagenarians. *Mechanisms of Ageing and Development* 2008; 129: 175–182.
10. **Zhu ZZ, et al.** Association of p53 codon 72 polymorphism with genetic susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese population. *Chinese J Med Genetics* 2005; 22: 632–635.
11. **Fridman AL, et al.** Expression profiling identifies three pathways altered in cellular immortalization: interferon, cell cycle, and cytoskeleton. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 879–889.
12. **Fridman AL, Tainsky MA.** Critical pathways in cellular senescence and immortalization revealed by gene expression profiling. *Oncogene* 2008; 27: 5975–5987.
13. **Misteli T, Scaffidi P.** Genome instability in progeria: when repair gets old. *Nature Medicine* 2005; 11: 718–719.
14. **Rossi ML et al.** Lagging strand replication proteins in genome stability and DNA repair *Chemical Reviews* 2006; 106: 453–447.
15. **Garinis GA, et al.** DNA damage and ageing: new-age ideas for an age-old problem. *Nature Cell Biology* 2008; 10: 1241–1247.
16. **Kyng KJ, Bohr VA.** Gene expression and DNA repair in progeroid syndromes and human ageing *Ageing Research Reviews* 2005; 4: 579–602.
17. **Bachrati CZ, Hickson ID.** RecQ helicases: suppressors of tumorigenesis and premature ageing. *Biochem J* 2003; 374: 577–606.
18. **Hanada K, Hickson LD.** Molecular genetics of RecQ helicase disorders. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 2306–2322.
19. **Shoba B, et al.** Function of sirtuins in biological tissues. *Anat Rec (Hoboken)* 2009; 292: 536–543.
20. **Imai SI.** From heterochromatin islands to the NAD World: A hierarchical view of aging through the *Biochim Biophys Acta* 2009; 13: PMID: 19289152.
21. **Brdička R.** O lidské dlouhověkosti – 1. vnější vlivy. *Čas Lék čes* 2009; 48: 264–268??.
22. **Njajou OT, et al.** Telomere length is paternally inherited and is associated with parental lifespan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 12135–12139.
23. **Jiang H, et al.** Proteins induced by telomere dysfunction and DNA damage represent biomarkers of human aging and disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 11299–11304.
24. **Nabetani A, Ishikawa F.** Unusual telomeric DNAs in human telomerase-negative immortalized cells. *Molecular and Cellular Biology* 2009; 29: 703–713.
25. **Gu B, Bessler M, Mason PJ.** Dyskerin, telomerase and the DNA damage response. *Cell Cycle* 2009; 8: 6–10.
26. **Pani G, Koch OR, Galeotti T.** The p53-p66shc-Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD) network: A mitochondrial intrigue to generate reactive oxygen species *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2009; 41: 1002–1005.
27. **Gruber J, Schaffer S, Halliwell B.** The mitochondrial free radical theory of ageing – where do we stand? *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library* 2008; 13: 6554–6657.
28. **Dowling DK, et al.** Applying the genetic theories of ageing to the cytoplasm: Cytoplasmic genetic covariation for fitness and lifespan *Journal of Evolutionary Biology* 2009; 22: 818–827.
29. **Dalakishvili S, et al.** Age-related changes of sex hormones-level among males in populations with high index of longevity. *Georgian Med News.* 2009; 168: 2–84.
30. **Giordano R, et al.** Growth hormone treatment in human ageing: benefits and risks. *Hormones (Athens, Greece)* 2008; 7: 133–139.
31. **Wu YH, Swaab DF.** The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res.* 2005; 38: 145–152.
32. **Anisimov VN.** Pineal gland, biorhythms and aging of an organism *Usp Fiziol Nauk* 2008; 39: 40–65 (v ruštině).
33. **Russo De Boland A.** Age-related changes in the response of intestinal cells to parathyroid hormone. *Mechanisms of Ageing and Development* 2004; 125: 877–888.
34. **Hashizume K, et al.** Endocrinological aspects of aging: Adaptation to and acceleration of aging by the endocrine system. *Geriatrics & Gerontology International* 2006; 6: 1–6.
35. **Hashizume K.** Silent endocrinological deviation in elderly: Loss and excess of endocrinological adaptation to ageing. *Japanese Journal of Geriatrics* 2008; 45: 482–484.
36. **Tatar M, Bartke A, Antebi, A.** The endocrine regulation of aging by insulin-like signals *Science*, 2003; 299: 1346–1351.
37. **Bonkowski MS, et al.** Disruption of growth hormone receptor prevents calorie restriction from improving insulin action and longevity. 2009; 4(2): e4567.
38. **Zuk M.** The sicker sex. *Plos Pathos* 2009; 5(1): e1000267.
39. **Viña J, et al.** Why females live longer than males? importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds. *FEBS Letters* 2005; 579: 2541–2545.
40. **Viña J, et al.** Modulation of longevity-associated genes by estrogens or phytoestrogens. *Biol Chem* 2008; 389: 273–277.
41. **Nakanuta E, Miyao K.** Sex differences in human biological ageing. *J Gerontology – Series A: Biological Science and Medical Science* 2008; 63: 936–944.
42. **Biecek P, Cebret S.** Why y chromosome is shorter and women live longer? *European Physical Journal B* 2008; 65: 149–153.
43. **Kaszubowska L.** Telomere shortening and ageing of the immune system. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 (Suppl 9): 169–186.
44. **Bauer ME, Jackel CM, Luz C.** The role of stress factors during ageing of the immune system. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1153: 139–152.
45. **Lustig A, et al.** Transcriptome analysis of murine thymocytes reveals age-associated changes in thymic gene expression. *Int J Med Sci* 2009; 6: 51–64
46. **Agrawal A, et al.** Increased reactivity of dendritic cells from aged subjects to self-antigen, the human DNA. *J Immunol* 2009; 182: 1138–1145.
47. **Larbi A, Fülöp T, Pawelec G.** Immune receptor signaling, aging and autoimmunity. *Adv Exp Med Biol* 2008; 640: 312–324.
48. **Hattori N.** Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. *Growth Hormone and IGF Research* 2009; 19: 187–197.
49. **Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RAJ.** The ageing immune system: Is it ever too old to become young again? *Nature Reviews Immunology* 2009; 9: 57–62.
50. **Ang LS, et al.** Apolipoprotein E, an important player in longevity and age-related diseases. *Experimental Gerontology* 2008; 43: 615–622.
51. **Corbo RM, et al.** Study on a possible effect of four longevity candidate genes (ACE, PON1, PPAR- γ and APOE) on human fertility. *Biogerontology* 2008; 9: 317–323.
52. **Rosvall L, et al.** APOE-related mortality: Effect of dementia, cardiovascular disease and gender *Neurobiology of Aging* 2008; PMID 18237822.
53. **Tan Q, Kruse TA, Christensen K.** Design and analysis in genetic studies of human ageing and longevity. *Ageing Res Rev* 2006; 5: 371–387.
54. **Baranov VS, Baranova EV.** Genetic aspects of ageing. *Adv Gerontol* 2007; 20: 26–34 (v ruštině).
55. **Glotov OS, Baranov VS.** Genetic polymorphism and ageing. *Adv Gerontol* 2007; 20: 35–55 (v ruštině).
56. **Passtoors WM, et al.** Genomic studies in ageing research: the need to integrate genetic and gene expression approaches. *J Intern Med* 2008; 263: 153–166.
57. **Curran SP, Ruvkun G.** Lifespan regulation by evolutionarily conserved genes essential for viability. *PlosGenet* 2007; 3(4): e56.
58. **Fallin MD, Matteini A.** Genetic epidemiology in ageing research. *J Gerontology A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 47–60.
59. **Alpert JS.** 12 Guides to health, Happiness, and Longevity (with apologies to P. J. O'Rourke) *Am J Med* 2008; 121: 551–552.

Podpořeno grantem IGA 9804.

Speciální sdělení

Návykové nemoci a peníze – důležité souvislosti

Nešpor K, Scheansová A.

Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

SOUHRN

Alkohol, jiné návykové látky a hazardní hry jsou pro společnost ekonomicky nevýhodné. Škody, které působí, nejsou zdaleka kompenzovány zdaněním. Právě zdanění přitom představuje vysoce účinný nástroj prevence. Nekontrolované a snadno dostupné finanční prostředky a iracionální přístup k ekonomickým záležitostem v rodině představují rizikový faktor zejména pro děti a dospívající. Ale i nedostatek finančních prostředků a chudoba představují rizikový faktor a navíc ztěžují velkým skupinám obyvatelstva přístup k určitým léčebným modalitám (psychoterapie nebo užívání nákladných léků). Peníze a životní úroveň s nimi související jsou často významným motivačním faktorem při léčení návykových nemocí. Léčba a zejména prevence návykových nemocí jsou finančně výhodné pro jednotlivce, rodiny i společnost.

Klíčová slova: návykové nemoci, prevence, léčba, finance, psychoterapie, rodinná terapie.

SUMMARY

Nešpor K, Scheansová A. Addictive diseases and finances – relevant relationships

Alcohol, other addictive substances and gambling are economically clearly disadvantageous. The financial losses caused by addictive problems should be more compensated by taxation. There are also compelling health reasons for higher taxation. Uncontrolled and accessible financial resources and also poverty represent the risk factors especially for adolescents. Poverty also limits the affordability of psychotherapeutic and medical services for the large segments of population. Material and financial aspects often motivate people to seek treatment for their addictive problems. We also mention the fact that the treatment and especially prevention are economically profitable for individuals, families and societies.

Key words: addictive diseases, prevention, financial aspects, economics, psychotherapy, family therapy.

Ne.

Čas Lék čes 2009; 148: 335–337

SOUVISLOSTI NA ÚROVNI SPOLEČNOSTI

Tuto problematiku zde zmíníme jen letmo. O tom, jak je kouření tabáku pro ekonomiku nevýhodné, svědčí mimo jiné zpráva Světové banky (1), a to s ohledem na vyšší nemocnost, nižší produktivitu práce a další faktory. Podobně dopadaly i výpočty týkající se ekonomického efektu alkoholu (o vztahu spotřeby alkoholu a nemocnosti nově např. 2). U alkoholu je mimořádně ekonomicky nevýhodné, že v důsledku úrazů či otrav umírají i velmi mladí lidé.

Podobnou situaci lze předpokládat u hazardních her s ohledem na majetkovou kriminalitu, sociální problémy a nižší produktivitu práce. Například se setkáváme s lidmi zadluženými kvůli hazardu mnohamiliónovými částkami, které se během svého života nedokáží i při vší snaze zaplatit. To jistě přichází české daňové poplatníky velmi draho. Propagace a prodej škodlivých látek a hazardu jsou motivovány snahou o zisk. Zisk jedněch je ale v tomto případě podstatně menší než ztráty naprosté většiny ostatních.

FAKTOR ZDANĚNÍ

Siahpush et al. (3) dokládají, že vyšší zdanění tabákových výrobků vedlo ke snížení počtu kuřáků v populaci, a to zvláště v nízkopříjmových skupinách obyvatel. Jednoznačné údaje týkající se vlivu vyššího zdanění alkoholu nabízí řada prací, zejména zde upozorňujeme na metaanalýzu Wagenaara et al. (4), která shrnuje výsledky 112 studií. Uvedené platí v i opačném směru. Koski et al. (5) uvádějí, že snížení daně na alkohol vedlo ke zvýšení počtu náhlých úmrtí, vyvolaných alkoholem.

Podle Markowitz et al. (6) vedlo vyšší zdanění alkoholu k poklesu sebevraždnosti u dospívajících a mladých dospělých mužů. Segal a Stockwell (7) upozorňují, že je lépe zdanit alkohol v nápojích než nápoje jako takové. To vede k větší nabídce nízkoalkoholických nápojů a ke snižování spotřeby alkoholu, aniž by se nutně snižovala spotřeba nápojů.

Situace v České republice je velmi nepříznivá, alkoholické nápoje bývají v restauracích často levnější než nápoje nealkoholické.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Karel Nešpor, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví

181 02 Praha 8, Ústavní 91

fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz

PENÍZE JAKO SOUČÁST NÁVYKOVÉHO PROBLÉMU V RODINÁCH

Jak uvedeno dále, rizikovým faktorem je chudoba, není to však pouze chudoba.

Peníze jako nebezpečné lákadlo

Poměrně častá je následující situace. Dítě z dobře situované rodiny má hodně nekontrolovaně se pohybujících peněz. To z něj činí lákavý objekt pro překupníky drog, špatně známé a provozovatele hazardu. Rodiče by měli mít přehled o tom, jak dítě s penězi nakládá, i když je kapesné pro dítě v rozpočtu některých rodin zanedbatelnou položkou.

Pseudoindividuace

Dospívající nebo mladý dospělý s návykovým problémem odmítá autoritu rodičů. Zároveň je ale, co se financí a soběstačnosti týče na rodičích stále závislejší. Peníze poskytované potomkovi pak končí v hazardu, v hospodách nebo u dealerů. J. Haley v této situaci doporučuje léčbu dítěte a jeho začlenění zpět do rodiny za poměrně tvrdých podmínek těsnějšího dohledu a větších omezení než odpovídají věku. Toho lze dosáhnout tím, že rodiče pohrozí podáním trestního oznámení za krádeže, návrhem ústavní výchovy a u plnoletých také zastavením ekonomické podpory. Po zvládnutí problémů dítěte je dobré, když se rodiče soustředí za pomoci terapie na dříve neřešené vlastní problémy.

Usnadňování návykového chování lidmi v okolí může mít podobu finanční podpory, vymyšlení omluv či poskytování zázemí. V těchto případech je užitečné pracovat s okolím závislého, aby se zvýšil motivační tlak k léčbě a abstinenci. Poskytovat pomoc ze strany rodiny má smysl pouze za jasně stanovených podmínek vedoucích k pozitivní změně.

PENÍZE JAKO SOUČÁST PROBLÉMU NA ÚROVNI JEDNOTLIVCE

Finanční motivace, či spíše falešná motivace se využívá zejména při propagaci hazardu. Peníze také často vyvolávají craving (bažení) po hazardních hrách nebo návykových látkách. Z tohoto hlediska jsou nebezpečná zaměstnání, kde se pohybují nekontrolovaně neprůhledně velké částky peněz. Patologický hráč by s ohledem na prevenci bažení měl u sebe nosit jen minimum peněz a měl by si ztížit nebo zamezit přístup k hotovosti.

Rizikovým faktorem pro zneužívání legálních i ilegálních návykových látek je ovšem také chudoba (8, 9).

PENÍZE JAKO SOUČÁST LÉČBY

Peníze mohou pro jedince symbolizovat pocit bezpečí, pocit svobody či pocit moci. Zatímco v minulém století byla tématem tabu sexualita, v tomto století se jím stává finanční příjem jedince. Finanční prostředky představují energii, se kterou člověk nakládá vhodným či nevhodným způsobem. Hovořit o financích bývá prospěšné při individuální, skupinové i rodinné terapii (10). Při práci s abstinujícími závislími je často motivem k udržení abstinence mimo jiné i zvýšená životní úroveň. Závislý si tak připomíná, že má určité pohodlí a stabilitu, o což nechce již přijít. Tento faktor může motivovat i spolupacienty, například už samotná skutečnost, že někteří abstinující přijíždějí na doléčování drahými auty a jejich dobrá životní úroveň je patrná i jinak.

Často ovšem také pracujeme s negativní motivací, například necháváme patologické hráče spočítat, kolik měsíčních výdělků prohráli nebo v nadlehčené podobě, kolik kilogramů brokolice by si mohli koupit za prohrané peníze.

CONTINGENCY MANAGEMENT

Pod pojmem „contingency management“ se skrývá technika, při níž je abstinence ověřovaná toxikologickými kontrolami a odměňována například poukázkami na jídlo či ošacení nebo i penězi. O tom, že se jedná o účinný postup, svědčí například metaanalýza autorů Dutra et al. (11). Finanční pobídky byly úspěšně použity i při odvykání kouření (12). Tento postup lze použít i u lidí s vážnou duševní chorobou zneužívající návykové látky (13). Jakkoliv je tento postup efektivní z krátkodobého hlediska, není jasné, zda a jak dlouho po skončení terapie zlepšení stavu přetrvává.

Contingency management může někomu v době regulačních poplatků a byrokratizace medicíny připadat jako čirá utopie. Není tomu ale tak. Například bývá u nás zvykem dávat na socioterapeutickém klubu absolventům (tj. bývalým pacientům) nebo i někomu z komunity ústavně léčených drobné dárky. Může se jednat o hrníček, propisovačku, na počítači vyrobenou průkazku opravňující k trvalé abstinenci, jablko, cibuli (zdravá výživa může být levná), něco slunečnicových semínek nebo nosič s abstinentskými nahrávkami. Terapeut tak nezchudne, nehledě k tomu, že část dárek věnují „sponzoři“.

FINANČNÍ ZŘETELE JAKO FAKTOR LIMITUJÍCÍ VYUŽÍVÁNÍ URČITÝCH FOREM LÉČBY

Ve Spojených státech amerických se používá při léčení závislosti na alkoholu řada různorodých postupů; nejvyšší počet závislých se tam ale léčí docházením na setkání Anonymních alkoholiků. Důvodem je nejen efektivita této modality, ale i skutečnost, že návštěva setkání Anonymních alkoholiků je bezplatná nebo je spojena jen se zanedbatelným a navíc dobrovolným příspěvkem.

Wu et al. (14) zjistili, že mezi nepojištěnými lidmi je vyšší procento lidí s návykovými nemocemi, přitom ale tyto lidé mají horší přístup k profesionálnímu léčení. Rockloff a Schofield (15) shledali, že právě finanční překážky často odrazují od léčby patologické hráče. Gollust et al. (16) správně upozorňují, že finanční překážky léčby návykových nemocí by se daly snadno odstranit. Stačilo by zvýšit zdanění tabáku nebo alkoholu a část takto získaných prostředků použít na léčbu. Bush et al. (17) uvádějí, že poskytování nikotinových náplastí zdarma spolu s bezplatným telefonickým poradenstvím se ukázalo jako účinná intervence u kuřáků. V tomto případě se rozhodně nejednalo o malou studii, tato nabídka se týkala všeho obyvatelstva státu Oregon v USA.

PREVENCE A LÉČBA ŠETŘÍ PENÍZE JEDNOTLIVCI I SPOLEČNOSTI

Holandští autoři (18) dokládají, že vyšší zdanění alkoholu je nejen prospěšné ze zdravotního hlediska, ale také z hlediska ekonomického, a to zejména s ohledem na nižší nemocnost. Fleming et al. (19) prokázali finanční výhodnost krátké intervence, kterou prováděli praktičtí lékaři. Ekonomicky efektivní je i léčba závislosti na alkoholu (20).

JAK BY MĚLA VYPADAT IDEÁLNÍ SITUACE

Na úrovni společnosti

Legální návykové látky jsou dostatečně zdaněny. To je prospěšné samo o sobě a navíc se takto získávají prostředky na efektivní léčbu a prevenci. Ekonomické sankce za porušování zákonů týkajících se návykových rizik, např. prodej alkoholu či hazardu nezletilým, jsou důsledně prosazovány a jsou vysoké.

Na úrovni rodiny

Rodina je přiměřeně finančně zajištěna. Dospělí členové nukleární rodiny mají přehled o financích partnera i o financích dětí. Děti mají k dispozici přiměřené, nikoliv nadbytečné, prostředky a rodiče mají o nakládání s těmito prostředky přehled.

Na úrovni jednotlivce

Finanční zajištění je přiměřené, výdaje odpovídají příjmům, zaměstnání je bezpečné a nepohybují se tam nekontrolované prostředky. Léčba i prevence jsou finančně dostupné.

ZÁVĚR

Posilování motivace ke změně představuje poměrně jednoduchý a vysoce účinný způsob léčby závislosti. To se nejčastěji děje za pomoci vhodných otázek, které jemně a s pochopením upozorňují závislého na negativní zkušenosti s návykovým chováním a rizika (přehled v češtině např. 21). Z výše uvedeného přehledu je zřejmé, že motivaci ke zdravému životu je možné posilovat nejen za pomoci slov, ale i formou materiálních výhod. Na druhou stranu ale rozhodně nehodláme finanční stránku přeceňovat, například v prevenci škod působených tabákem má význam kromě ceny i ochrana nekuřáků a vytváření nekuřáckých prostředí, např. v zařízeních hromadného stravování.

LITERATURA

1. **Jha P, Chaloupka FC.** Curbing the epidemic: Governments and the economics of tobacco control. The World Bank 1999. Available: <http://www1.worldbank.org/tobacco/>
2. **Johansson E, Böckerman P, Uutela A.** Alcohol consumption and sickness absence: evidence from microdata. *Eur J Public Health* 2009; 19(1): 19–22.
3. **Siahpush M, Wakefield MA, Spittal MJ, Durkin SJ, Scollo MM.** Taxation reduces social disparities in adult smoking prevalence. *Am J Prev Med* 2009; 36(4): 285–291.
4. **Wagenaar AC, Salois MJ, Komro KA.** Effects of beverage alcohol price and tax levels on drinking: a meta-analysis of 1003 estimates from 112 studies. *Addiction* 2009; 104(2): 179–190.
5. **Koski A, Sirén R, Vuori E, Poikolainen K.** Alcohol tax cuts and increase in alcohol-positive sudden deaths: a time-series intervention analysis. *Addiction* 2007; 102(3): 362–368.

6. **Markowitz S, Chatterji P, Kaestner R.** Estimating the impact of alcohol policies on youth suicides. *J Ment Health Policy Econ* 2003; 6(1): 37–46.
7. **Segal DS, Stockwell T.** Low alcohol alternatives: a promising strategy for reducing alcohol related harm. *Int J Drug Policy* 2009; 20(2): 183–187.
8. **Baumann M, Spitz E, Guillemin F, Ravaud JF, Choquet M, Falissard B, Chau N; Lorhandicap group.** Associations of social and material deprivation with tobacco, alcohol, and psychotropic drug use, and gender: a population-based study. *Int J Health Geogr* 2007; 6: 50.
9. **Haustein KO.** Smoking and poverty. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(3): 312–318.
10. **Shapiro M.** Money: a therapeutic tool for couples therapy. *Fam Process* 2007; 46(3): 279–291.
11. **Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW.** A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2008; 165(2): 179–187. <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/165/2/179>, accessed 1. 4. 2009.
12. **Volpp KG, Troxel AB, Pauly MV, Glick HA, Puig A, Asch DA, Galvin R, Zhu J, Wan F, DeGuzman J, Corbett E, Weiner J, Audrain-McGovern J.** A randomized, controlled trial of financial incentives for smoking cessation. *N Engl J Med* 2009; 360(7): 699–709.
13. **Sigmon SC, Higgins ST.** Voucher-based contingent reinforcement of marijuana abstinence among individuals with serious mental illness. *J Subst Abuse Treat* 2006; 30(4): 291–295.
14. **Wu LT, Kouzis AC, Schlenger WE.** Substance use, dependence, and service utilization among the US uninsured nonelderly population. *Am J Public Health* 2003; 93(12): 2079–2085.
15. **Rockloff MJ, Schofield G.** Factor analysis of barriers to treatment for problem gambling. *J Gambl Stud* 2004; 20(2): 121–126.
16. **Gollust SE, Schroeder SA, Warner KE.** Helping smokers quit: understanding the barriers to utilization of smoking cessation services. *Milbank Q* 2008; 86(4): 601–627.
17. **Bush TM, McAfee T, Deprey M, Mahoney L, Fellows JL, McClure J, Cushing C.** The impact of a free nicotine patch starter kit on quit rates in a state quit line. *Nicotine Tob Res* 2008; 10(9): 1511–1516.
18. **van den Berg M, van Baal PH, Tariq L, Schuit AJ, de Wit GA, Hoogenveen RT.** The cost-effectiveness of increasing alcohol taxes: a modelling study. *BMC Med* 2008; 6: 36. www.biomedcentral.com/1741-7015/6/36
19. **Fleming MF, Mundt MP, French MT, Manwell LB, Stauffacher EA, Barry KL.** Benefit-cost analysis of brief physician advice with problem drinkers in primary care settings. *Med Care* 2000; 38(1): 7–18.
20. **Zarkin GA, Bray JW, Aldridge A, Mitra D, Mills MJ, Couper DJ, Cisler RA; COMBINE Cost-Effectiveness Research Group.** Cost and cost-effectiveness of the COMBINE study in alcohol-dependent patients. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(10): 1214–1221.
21. **Nešpor K.** Návykové chování a závislost. Třetí aktualizované vydání. Praha: Portál 2007; 176.

Děkujeme prof. MUDr. Cyrilu Höschlovi, DrSc. FRCPsych., za podnět k napsání této práce.

Speciální sdělení

Český model pro snížení mateřské úmrtnosti v Ugandě

Donát J.

Univerzita Pardubice, Porodnicko-gynekologická klinika Pardubické krajské nemocnice, a.s.

SOUHRN

Vysoká mateřská a perinatální úmrtnost je hlavním problémem zdravotní péče v rozvojových zemích subsaharské Afriky včetně Ugandy. Hlavní podmínkou snížení mateřské úmrtnosti je dostupnost akutní porodnické pomoci v nemocnici, disponující zkušeným týmem lékařů – specialistů (gynekolog, anesteziolog, pediatr), kteří jsou schopni řešit všechny porodnické komplikace a zabezpečit intenzivní péči o rizikové novorozence. Česká nemocnice a škola pro porodní asistentky v Ugandě byla založena a postavena s cílem realizovat grantový projekt na snížení mateřské, novorozenecké a dětské úmrtnosti. Náš projekt napojení akutní porodnické péče v nemocnici na vesnice okresu a tradiční porodní asistentky pomocí mobilních telefonů ukazuje jednoduchý a originální model, který může pomoci snížit mateřskou úmrtnost v Ugandě i dalších zemích subsaharské Afriky. Česko-ugandská nemocnice zahájila svoji činnost 19. února 2007 s týmem slovenských lékařů, ale dosud – ani po dvou letech činnosti – neplní úlohu specializovaného porodnického oddělení, které by svojí návazností na terén bylo schopno zahájit grantový projekt na snížení mateřské a perinatální úmrtnosti. **Klíčová slova:** Uganda, mateřská a perinatální úmrtnost, model ke snížení mateřské mortality, projekt Česko-ugandské nemocnice a školy pro porodní asistentky.

SUMMARY

Donát J. Czech model for decrease of maternal mortality in Uganda

High maternal and perinatal mortality is the leading problem of the health care in developing countries of Sub-Saharan Africa, including Uganda. The main condition for decrease of maternal mortality is availability of an emergency obstetrical care in hospital accompanied by skilled team of specialists (gynaecologist, anaesthesiologist, paediatrician), which are able to treat all obstetrical complications and provide an intensive care to risk newborns. The Czech Hospital and School for midwives in Uganda was founded and build with the aim to accomplish a grant project for the decrease of maternal, perinatal and child mortality. Our project to connect emergency obstetrical care in hospital to villages and traditional delivery attendants by mobile phones shows a simple and original model, which can help to decrease maternal mortality in Uganda and in the other countries of Sub-Saharan Africa as well. The Czech-Uganda Hospital started its work on 19th February 2007 with a team of Slovak doctors; however, till now, after 2 years of work, it doesn't fulfil its role of a specialised obstetrical department, which would be able to join its partners in villages and start the grant project for decrease of maternal and perinatal mortality.

Key words: Uganda, maternal and perinatal mortality, model for decrease of maternal mortality, project of the Czech-Uganda Hospital and School for midwives.

Do.

Čas Lék čes 2009; 148: 338–341

ÚVOD

Mateřská úmrtnost v Ugandě s číslem více než 500 mrtvých žen na 100 000 porodů je 15. nejhorší na světě a zhruba 100× vyšší než v České republice! V Ugandě umírá denně 16 matek, což je za rok přibližně 6000 zemřelých žen v souvislosti s těhotenstvím, porodem a šestinedělním (1). Mateřská úmrtnost pochopitelně ještě zvyšuje již tak neúměrně vysokou perinatální úmrtnost. Ministerstvo zdravotnictví Ugandy ve svém dokumentu „Health Sector Strategic Plan II 2005/2006–2009/2010“ (HSSP II) v roce 2004, stejně jako v materiálu „The Third National Poverty Eradi-

cation Action Plan“ (PEAP 2004), označilo snížení mateřské úmrtnosti za státní prioritu a vytyčilo cesty k jejímu snížení (2). Podle PEAP 2004 nejvyšší prioritu ve zdravotní péči vyžaduje:

- snížení mateřské a novorozenecké úmrtnosti,
- snížení úmrtnosti dětí mladších 5 let,
- prevence a léčba infekce HIV/AIDS,
- prevence a léčba malárie,
- prevence a léčba tuberkulózy,
- podpora zdraví a prevence nemocí.

Dvě hlavní příčiny mateřské úmrtnosti v Ugandě, stejně jako v ostatních zemích subsaharské Afriky, jsou hemoragicko-

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Josef Donát, DrSc.
Porodnicko-gynekologická klinika Pardubické krajské nemocnice, a.s.
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
e-mail: donat.praha@centrum.cz



Obr. 1. Výuková část nemocnice pro školu porodních asistentek



Obr. 2. Dětské oddělení nemocnice



Obr. 3. Oddělení dospělých

ký šok, nejčastěji při ruptuře dělohy nebo hypotonii dělohy (4) a infekce (sepsis, endotoxinový šok). Riziko krevní ztráty i infekce zvyšuje anémie i snížená obranyschopnost u malárie (5) a HIV pozitivních těhotných žen. HIV pozitivita zvyšuje i riziko dětské úmrtnosti při transplacentárním přenosu HIV z matky na plod (6).

Cesty ke snížení mateřské úmrtnosti jsou dvojího druhu. Na jedné straně je to zlepšení prenatální péče, které sice přináší zlepšení zdravotního stavu těhotných žen a narozených dětí, ale má jen velmi omezený vliv na snížení mateřské úmrtnosti, protože převážná většina příčin mateřské úmrtnosti přichází často nečekaně v době porodu. Většinou tedy jde o neodkladnou porodnickou záležitost, vyžadující rychlé řešení. Porodníci-specialisté dokáží detekovat vysokou rizikovitost těhotenství během prenatální péče, ale u 90 % těchto

žen, které jsou v rovníkové Africe identifikovány jako vysoce rizikové, těhotenství končí normálním porodem, zatímco 71 % patologických porodů se vyskytuje u žen s „nízkým rizikem“.

Je evidentní, že cesta ke snížení mateřské úmrtnosti musí vést především ke zlepšení diagnózy a dostupnosti včasné pomoci. To je především zlepšení podmínek pro neodkladné porodnictví s dostupnou operační službou v nemocnicích po dobu 24 hodin denně. Statistika Ministerstva zdravotnictví Ugandy dokazuje, že v současnosti pouze 5 % těhotných žen může na takovou péči dosáhnout, zatímco požadavek by měl být nejméně 15 %. Situace akutní porodní péče v Ugandě je alarmující. Z žen, které akutní péči potřebují, je pouze 65,6 % ošetřeno v nemocnicích, 5,6 % ve zdravotních centrech IV. stupně (HC IV) a 3,9 % ve zdravotních centrech III. stupně (HC III). Přitom 94,4 % zdravotních center IV, tedy těch nejvyšších, nemá žádné prostředky pro intenzivní porodnickou pomoc, jako je možnost krevní transfuze, vedení operativního porodu nebo podání anestezie (2). Požadavek na snížení mateřské úmrtnosti musí tedy jít jedine cestou zlepšení dostupnosti intenzivní porodní péče dobře vyškolenými a zkušenými porodníky. A těch je v Ugandě, stejně jako v ostatních zemích subsaharské Afriky, krajní nedostatek. Je i velký nedostatek lůžkových zařízení schopných takovou péči poskytnout (7).

Cesta ke snížení mateřské úmrtnosti má tedy následující komponenty:

1. **včasné rozpoznání rizika**, které ohrožuje ženu na životě při porodu a po něm;
2. **dostupnost rychlého transportu** do nemocnice;
3. **dostupnost 24hodinové operační porodnické pomoci** v nemocnici s kvalifikovaným porodnickým týmem, schopným kdykoli případ vyřešit.

Vedle kvalitní prenatální péče se podle UNICEF a UNFPA (3) na snížení mateřské úmrtnosti podílí především tři hlavní jednoduché, ale pro Afriku obtížně realizovatelné intervence:

1. **časový odstup mezi porody** – doporučovány jsou nejméně 3 roky, porody u žen pod 18 let a nad 35 let věku je třeba považovat za rizikové;
2. **odborná péče při porodu** – lékaři, porodní asistentky, porodní sestry, schopní odvádět normální porody a diagnostikovat, vést nebo upozornit na porodnické komplikace, ti by měli být rovněž schopni vykonávat život zachraňující zásahy k záchraně života matky před jejím předáním do odborné péče. Příprava této kategorie zdravotníků vyžaduje speciální školicí trénink na univerzitní rovině vzdělávání, trvající nejméně 18 měsíců (8). Tradiční porodní asistentky (TBA) nemohou být považovány za zkušené porodní asistentky a jejich podíl na snižování mateřské úmrtnosti je v současné době spíše negativní.
3. **naléhavá porodnická péče** – porodnická oddělení by měla mít vyšší úroveň profesionální zdravotní péče, která by zajišťovala řešení nepostupujících porodů, zejména provedení císařského řezu kdykoli. Tyto jednotky intenzivní porodnické péče by měly být jednoduše dostupné pro všechny matky a měly by být vybaveny dostatečným lidským potenciálem a přístrojovým a materiálovým vybavením, nutným k záchraně životů matek.

ČESKÝ MODEL ORGANIZACE NALÉHAVÉ PORODNÍ PÉČE NA UGANDSKÉM VENKOVĚ, SMĚRUJÍCÍ K RYCHLÉMU SNÍŽENÍ MATEŘSKÉ A PERINATÁLNÍ ÚMRTNOSTI

V roce 2002, tedy s dvouletým předstihem před uveřejněným materiálem Ministerstva zdravotnictví Ugandy HSSP II a PEAP 2004 (2), vytvořila Arcidiecézní charita Praha (Česká



Obr. 4. Novorozenecká JIP



Obr. 5. Porodnické oddělení

republika) projekt, jehož cílem bylo vybudovat léčebnou a výukovou bázi pro specializovanou porodnickou pomoc ve městě Buikwe v Ugandě, zahrnující region subcounty Buikwe – zhruba 30 vesnic, v nichž žije převážná většina dětí sponzorovaných z České republiky v rámci projektu Arcidiecézní charity Praha Adopce na dálku. Cílem projektu Česko-ugandské nemocnice bylo snížit mateřskou úmrtnost, perinatální, novorozeneckou a dětskou úmrtnost v regionu a zajistit kvalifikovanou lékařskou péči především sponzorovaným dětem. Ministerstvo zdravotnictví České republiky schválilo pro projekt grant s nutnou finanční podporou.

ETAPY REALIZACE

Základní předpoklady pro specializovanou odbornou pomoc

1. **výstavba budov, materiální a personální vybavení** porodnického oddělení, s porodním a operačním sálem, schopným řešit veškeré akutní porodnické komplikace;
2. **novorozenecké oddělení** včetně lůžek JIP, schopné akutní resuscitační péče pro novorozence;
3. **personální vybavení** – minimálně 4 čeští/slovenští lékaři (gynekolog s nejméně 10letou praxí, chirurg s nejméně 10letou praxí, schopný i porodnické operativy, anesteziolog a pediater) – schopní 24hodinové pohotovostní služby, instrumentářka a zkušená porodní asistentka pro porodní a operační sál, střídající se po 24 hodinách ve službě s pohotovostí na mobilním telefonu;
4. **terénní auto** pro transport nemocných;
5. **organizování doškolovacích kurzů pro tradiční porodní asistentky** všech vesnic spádového regionu,

tak aby byly schopny včas rozpoznat všechny závažné porodnické komplikace vyžadující chirurgickou intervenci nebo intenzivní péči, jejich vybavení mobilními telefony (v 1. etapě), realizace výukového programu podle požadavků Ministerstva zdravotnictví Ugandy 0150 – 18měsíční kurzy na univerzitní úrovni vzdělávání (ve 2. etapě);

6. **vytvoření pravidel komunikace a transportu** (vesnice – nemocnice).

Aplikace grantového projektu na podmínky ugandského venkova

Výchozí situace

1. Místo realizace: Stát Uganda, diecéze Lugazi, subkres (subcounty) Buikwe – region 30 vesnic s přibližně 30 000 obyvatel.
2. Zařízení: Česko-ugandská nemocnice a škola pro porodní asistentky v Buikwe.
3. Porodnické a chirurgické vybavení – funkční porodní a operační sál, lůžkové oddělení, ultrazvuk, rentgen, laboratoř, dostupnost krevní transfuze.
4. Požadavek zkušeného porodnického týmu s dlouhodobou perspektivou na principu střídání po 6–12 měsících.

Postup realizace

1. Plán školení tradičních porodních asistentek v tréninkových kurzech v nemocnici - výukový prostor je k dispozici, výukové pomůcky a texty je třeba doplnit.
2. Základy komunikace mobilními telefony – servis po dobu 24 hodin denně – znalost telefonního čísla pohotovosti v nemocnici ve všech vesnicích regionu.
3. Organizace pohotovostních služeb v nemocnici – 24hodinová dostupnost porodnické operativy a vysoce erudované pomoci, včetně resuscitace novorozence.
4. Zajištění prenatální péče o ženy s malárií a HIV pozitivitou, léčba anémie, prevence transplacentárního přenosu HIV z matky na plod – snížení mateřské a dětské úmrtnosti v delší perspektivě.
5. Aplikace programu „Prevention of mother to child transmission of HIV/AIDS“ – PMTCT, který snižuje transplacentární přenos HIV ze 20–30 % na 2–5 % (9).

VÝSLEDKY GRANTOVÉHO PROJEKTU V LETECH 2007–2009

Grantový projekt byl zahájen v roce 2002, Česko-ugandská nemocnice byla otevřena 7. 5. 2006 (10), provoz zahájila 19. 2. 2007 se třemi slovenskými lékaři, bez českého nebo slovenského porodnického týmu. Více než jeden rok nemocnice fungovala bez porodníka.

V roce 2007 byl změněn její název na Česko-slovensko-ugandskou nemocnici sv. Karla Lwagy, byla zahájena spolupráce s Vysokou školou zdravotnictví a sociální práce sv. Alžběty v Bratislavě. Ta zařadila nemocnici do svého rozsáhlého rozvojového programu (11), vysílá a financuje 3–4členný lékařský tým a ze 2/3 financuje provoz nemocnice. Tím jí udržuje při životaschopnosti. V současné době (k 1. 3. 2009) pracují v nemocnici tři slovenští lékaři (internista, pediater, anesteziolog), jeden lékař z Haiti (gynekolog) a jeden lékař z Ugandy (všeobecný lékař). Nemocnici vede slovenský logista.

Nemocnice byla Arcidiecézní charitou Praha darována diecézi Lugazi, ta je nyní jejím majitelem, ovšem v reálu je její rozhodovací pravomoc malá pro naprostou finanční závislost na české a slovenské pomoci.

V nemocnici dosud nepracoval ani jeden český lékař či sestra, které by vyslala Arcidiecézní charita Praha. V tomto směru Arcidiecézní charita Praha původní projekt v podstatě zablokovala.

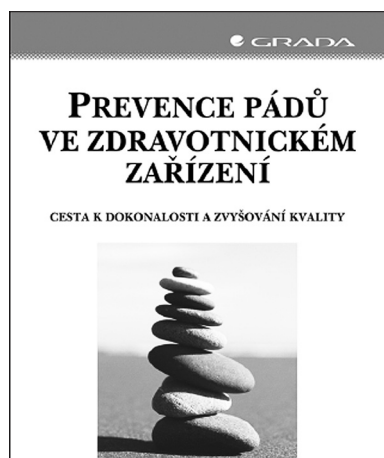
Pokud se týče výstavby nemocnice, byla realizována zhruba ze dvou třetin kompletního plánu. Současný počet 50 lůžek je nedostačující, chybí dostavba poloviny ženského a dětského oddělení, chybí poporodní oddělení v areálu porodnice, chybí infekční oddělení. Lůžková oddělení jsou naprosto nedostatečně vybavena starými lůžky v dezolátním stavu, dětské oddělení je neúnosně přeplněno. Kritiku stavu lůžkové vybavenosti a návrhy nápravy Arcidiecézní charita Praha trvale ignoruje.

ZÁVĚR

Česko-ugandská nemocnice a škola pro porodní asistentky, původní grantový projekt Arcidiecézní charity Praha, byl koncipován jako porodnice a dětské oddělení včetně dětské chirurgie s cílem snížit mateřskou, perinatální a dětskou úmrtnost v subkrese Buikwe a vytvořit tak model pro širší využití s hlavním zaměřením na akutní porodnickou a pediatrickou péči. Současná Česko-slovensko-ugandská nemocnice sv. Karla Lwanga tento úkol neplní. Je vedena jako všeobecná nemocnice s rozsáhlou ambulantní činností a chirurgickou operativou dospělých. Přesto má nemocnice stále reálnou šanci stát se originálním modelem pro snížení mateřské úmrtnosti nejen v Ugandě, ale i v dalších zemích rovníkové Afriky. Vyžadovalo by to ovšem vstřícný a konstruktivní postoj vedení Arcidiecézní charity Praha k této originální myšlence. A ten dosud chybí.

LITERATURA

1. **Mohtashami H.** Maternal mortality can be avoided. The New Vision (Uganda) 2007, May 10.
2. Ministry of Health of Uganda, Health Sector Strategic Plan II 2005/06-2009/2010, Discussion Draft 4 June 2004.
3. World Health Organization, UNICEF, UNFPA. Maternal mortality in 2000. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, Geneva: WHO 2004.
4. WHO systematic review of maternal mortality and morbidity: the prevalence of uterine rupture. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2005; 112: 1221–1228.
5. **Duffy PE, Fried M.** Malaria in the pregnant woman. CTMI 2005; 295:169–200.
6. **McIntyre J.** Preventing mother-to-child transmission of HIV: successes and challenges. Int J Ob G 2005; 112/9: 1196–1203.
7. **Pearson L, Shoo R.** Availability and use of emergency obstetric services: Kenya, Rwanda, Southern Sudan and Uganda. Int J Ob Gynec 2005; 88/2: 208–215.
8. **Gerein Nancy, Green A, Pearson S.** The implications of shortages of health professionals for maternal health in Sub-Saharan Africa. Reproductive Health Matters 2006; 14/27: 40–50.
9. **Vermund SH.** Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Africa. Top HIV Med 2005; 12/5: 130–134.
10. **Donát J.** Uganda, velký příběh malé nemocnice. Praha: Domena 2006; 175 s.
11. **Utešená M.** 22 schodov k nadeji. Bratislava: Charitativní projekty Vysoké školy zdravotnictva a socialnej práce Svätej Alžbety 2008.



PREVENCE PÁDŮ VE ZDRAVOTNICKÉM ZARÍZENÍ – CESTA K DOKONALOSTI A ZVYŠOVÁNÍ KVALITY

Ilse J. Smith

Kniha poskytne všem zdravotnickým pracovníkům tipy a praktické návody na to jak účinně pádům předcházet, počínaje posouzením stupně rizika pádu u každého pacienta, stanovením standardů pro přesouvání, zvedání a polohování nehybných pacientů, přes zajištění bezpečného prostředí a edukaci pacientů i všech členů zdravotnického týmu.

Kniha bude důležitým zdrojem poznatků také pro studenty a pedagogy oboru ošetřovatelství, fyzioterapie, ergoterapie i zdravotnického managementu. Využijí ji také pracovníci státní správy a odborníci, kteří se zabývají otázkami kvality péče. Pády jsou jednou z nejčastěji hlášených „mimořádných příhod“ a mohou mít velmi vážné důsledky pro zdravotní stav pacienta, délku hospitalizace a výši léčebných výloh.

Překlad publikace vydané Joint Commisiion International výrazně přispěje ke zvyšování bezpečnosti pacientů a kvality poskytované péče ve všech zdravotnických zařízeních.

Vydalo nakladatelství Grada Publishing, a.s., 172 stran, cena 299 Kč, 476 Sk, ISBN 978-80-247-1715-9.

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

Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

Vybrané souhrny

Barberán J, Mensa J, Fariñas C, Llinares P, Olaechea P, Palomar M, Torres M, Moreno E, Serrano R, García J.

Recommendations of antimicrobial treatment in patients allergic to beta-lactam antibiotics

Rev Esp Quimioter 2008; 21(1): 60–82.

Doporučení k antimikrobiální léčbě u nemocných s alergií na betalaktamová antibiotika

Betalaktamová antibiotika jsou základním kamenem léčby většiny těžkých bakteriálních infekcí. Jejich použití však může být omezeno rezistencí nebo alergickou reakcí. Alergické reakce na betalaktamová antibiotika se vyskytují jen v malém podílu nežádoucích reakcí po léčbě, avšak souvisí významnou mortalitou, morbiditou a zvyšujícími se náklady na zdravotní péči. Specifické IgE protilátky vůči léku jsou příčinou časných reakcí, zatímco T-buňky hrají predominantní roli v pozdních reakcích přecitlivělosti. Pro penicilin byly identifikovány hlavní a několik menšinových antigenních determinant. Klinické zhodnocení vyžaduje anamnézu, kožní a další testy, včetně provokačních. Zda by měla být vyloučena (v individuálních odůvodněných případech) betalaktamová antibiotika nebo provedena desenzibilizační procedura, závisí na povaze a tíži reakce. Dostupná jsou již některá nová antibiotika z poslední doby (tigecycline, linezolid, daptomycin aj.), která jsou stejně účinná jako betalaktamy. Pro vedení léčby pacientů s alergií jsou zde v přehledu vypracována vlastní doporučení na základě důkazů i názorů expertů v této oblasti.

Lamousé-Smith ES, Furuta GT.
Eosinophils in the gastrointestinal tract
Curr Gastroenterol Rep 2006; 8(5): 390–395.

Eozinofily v gastrointestinálním traktu

Přestože víme, že eozinofilní leukocyty se zdržují v normálním gastrointestinálním traktu (GIT) a ve zvýšené míře jsou přítomny v průběhu zánětlivých stavů, jejich přesná role ve střevní homeostáze a patogeneze zánětlivých procesů jasná není. Narůstající počet klinických zpráv ukazuje, že eozinofily participují na patogeneze slizničního zánětu a obje-

vují se literární zprávy usilující o definici těchto mechanismů. Například homing eozinofilů do oblasti GIT je lépe chápán s ohledem na roli specifických eozinofilních chemoatraktantů, jako jsou eotaxiny a interleukin-5. Mechanismy přitahování eozinofilů do místa zánětu, jejich aktivace a funkční odezva jsou nadále objasňovány a bude velmi pravděpodobně následovat stanovení terčů pro léčebné strategie u specifických chorob. Autoři nabízejí přehled recentního vývoje na poli imunobiologie eozinofilů ve vztahu k zánětu v GIT a poskytují současné poznatky o klinických aspektech eozinofilní ezofagitidy jako modelu eozinofilních onemocnění GIT.

Minai-Fleminger Y, Levi-Schaffer F.
Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation

Inflamm Res 2009 May 8.

Mastocyty a eozinofily: dvě klíčové efektorové buňky v alergickém zánětu

Alergická zánětlivá odpověď se skládá ze dvou částí, časně a pozdní. Časná fáze začíná tehdy, když alergen aktivuje tkáňový rezidenční mastocyt, drážděný ke spuštění řady mediátorů uskladněných v granulích i těch nově formovaných. Z důvodu progresu zánětlivé odpovědi jsou zánětlivé buňky z kostní dřeně, obzvláště eozinofily, povolávány a přitahovány do místa zanícené tkáně. Eozinofilní aktivace a následně spuštěná produkce některých prozánětlivých mediátorů vyústí v pozdní fázi alergické reakce. Chronický alergický zánět se vždy vyznačuje nápadnou tkáňovou eozinofilií. Autoři tohoto přehledu diskutují možné komunikační kanály jak solubilní, tak fyzikální, a to mezi mastocyty a eozinofily, které se mohou objevovat v pozdních chronických stadiích alergie. Takovéto interakce, které autoři nazvali „alergickou efektorovou jednotkou“, mohou modulovat tíži a hloubku alergické zánětlivé reakce.

MUDr. Petr Čáp, PhD.
 Nemocnice Na Homolce
 150 30 Praha 5, Rentgenova 2
 e-mail: petr.cap@homolka.cz

Zprávy

VĚDA A VÝROČNÍ CENY NADACE
ČESKÝ LITERÁRNÍ FOND ZA ROK
2008

Dne 9. června byly v sále Kulturního centra Profesního domu MFF UK v Praze předány výroční ceny za rok 2008.

Za vědeckou a odbornou literaturu získali Mgr. Jaroslav Cepák, PhD. a kolektiv za šestisetstránkovou monumentální knihu „Atlas migrace ptáků České a Slovenské republiky“ (Aventinum). Ve skvělé a vtipné laudaci, zhodnotil dílo prof. RNDr. František Vyskočil, DrSc. Uzavřel vtipně, že „naším ptákům jest pak záviděti tento bedekr, kdyby náhodou zapomněli, kam mají táhnout“.

Závěr večera patřil profesoru MUDr. Jaroslavu Blahošovi, DrSc., předsedovi České lékařské společnosti JEP a členu Učené společnosti ČR. Ředitel Nadace ČLF ing. Michal Novotný ocenil jeho dvacetileté působení v čele odborné komise pro vědu při Správní radě ČLF a předseda Správní rady prof. A. Haman mu předal vzácný dar – velké bibliofilské vydání Máchova Máje s ilustracemi předních českých grafiků.

Profesor Blahoš, viditelně zaskočen, uvedl, že nečekaná pocta u něho vyvolala stresovou reakci, jež obecně vede k obraně buď útekem, nebo bojem. Poznamenal, že „neuteče, aby mohl poděkovat vedení ČLF, adminis-

traci a jejím milým úřednicím a členům vědecké sekce“.

Uvedl dále, že práce v sekci byla vždy radostná, neboť vždy byly a jsou v ní zastoupeny skvělé mozky z různých vědeckých oblastí a přitom vysoce a široce kultivovaní lidé. Je to prostředí pansofie, podle Komenského a současně i ráj srdce. Daru si velmi váží a zůstane symbolem radosti, jež mu pomůže vyhlazovat vrásky na čele i na duši“.

Za zvuků Pražského kytarového kvarteta skončil večer jednoty věd a umění, který proběhl v duchu nejlepších tradic české vzdělanosti.

(red)



Oblastní charita Rajhrad

Dům léčby bolesti s hospicem sv. Josefa
Jiráskova 47, 664 61 Rajhrad

hledá zaměstnance/zaměstnankyně na pozici

Lékař/Lékařka

Požadavky

- částečný nebo plný pracovní úvazek, služby dle dohody
- trestní bezúhonnost
- dokončený interní základ
- 3 roky praxe
- motivace pro práci v prostředí charitního zdravotnického zařízení, které se specializuje na komplexní paliativní léčbu a je vzdělávací institucí pro Českou republiku
- jazyková vybavenost AJ nebo jiný světový jazyk (NJ, FJ)
- znalost práce s počítačem
- empatie, komunikační dovednosti, ochota k dalšímu osobnímu rozvoji a rozvoji organizace

Nabídka

- zaměstnání ve stabilní společnosti
- tvůrčí a přátelská atmosféra na pracovišti
- vstřícné jednání, program osobního rozvoje zaměstnance včetně vzdělávání
- motivační program benefitů
- zaměstnavatel dodržuje významné církevní svátky

Obracejte se ústně, telefonicky nebo zasílejte žádosti s motivačním dopisem a strukturovaným životopisem elektronickou poštou na e-mail:

ladislav.kabelka@caritas.cz,

nebo na adresu:

MUDr. Ladislav Kabelka, PhD., DLBsH Rajhrad, Jiráskova 47, Rajhrad, 664 61.

Kontaktní osoba:

Ladislav Kabelka – vedoucí lékař, 737 230 772 nebo 547 232 223.

Osobní zprávy

ŽIVOTNÍ JUBILEUM DOC. MUDr.
DAGMAR LINCOVÉ, CSc.

Docentka Dagmar Lincová, významná představitelka české farmakologie a toxikologie, oslavila v červnu 2009 v plné tvůrčí síle, pracovním nasazením a duševní svěžesti své významné životní jubileum.

Do Farmakologického ústavu nastoupila bezprostředně po promoci na Fakultě všeobecného lékařství UK v roce 1962. V průběhu let se stala velmi oblíbenou přednášející všech bakalářských i magisterských směrů i posluchačů Univerzity třetího věku. Kromě práce na největší české lékařské fakultě je docentka Lincová garantem výuky farmakologie studentů Pedagogické fakulty UK – obor speciální pedagogika, spolupodílí se na výuce posluchačů VŠCHT a zapojila se i do postgraduálních přednášek pracovníků SUKL. Své bohaté pedagogické zkušenosti uplatnila jako autorka řady učebních textů a praktických cvičení z farmakologie. Vyvrcholením této sféry práce doc. Dany Lincové je její editorská činnost při opakovaném vydání celostátní učebnice „Základní a aplikovaná farmakologie“ – monografie oceněné



cenou České společnosti pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii ČLS JEP. Moderní pojetí knihy, která kromě obecné farmakologie, shrnuje i nejdůležitější poznatky o skupinách léčiv používaných u onemocnění jednotlivých orgánů, zajistilo této publikaci velkou oblibu. Je používána nejen posluchači lékařství a farmacie, ale umožňuje nové pohledy při postgraduálním studiu lékařům, farmaceutům a těm, kdo se věnují biomedicínskému výzkumu.

Úspěšnou výzkumnou činnost soustředila doc. D. Lincová na farmakologii vegetativního nervového systému, zejména na otázku metabolických funkcí sympatiku a na studium glykogenolýzy a lipolýzy. Aktuálnost tohoto tématu potvrzují i četné mezinárodní konference konané i v současnosti. Neméně významnou výzkumnou oblastí bylo její studium vlivu estrogenů a kortikoidů na metabolismus v tukové tkáni. Správné nasměrování výzkumné aktivity potvrzují také práce analyzující vaskulární účinky a další biologické funkce oxidu dusnatého. Výsledky vědecké práce uveřejnila téměř ve 200 domácích i zahraničních odborných publikacích. Kandidátkou věd je od roku 1968 a docentkou od roku 1988.

Dovolu mi jménem pracovníků i příznivců Farmakologického ústavu 1. LF UK poděkovat „naší“ Daně Lincové za její dlouholetou pedagogickou i vědeckou činnost a hlavně popřát jí do dalších let pevné zdraví, osobní pohodu a pracovního uspokojení.

*prof. MUDr. František Perlík, DrSc.
Farmakologický ústav 1. LF UK
Albertov 4, 128 00 Praha 2*

DOCENT PETR BARTŮNĚK –
70 LET

Ač se to zdá zcela nepravděpodobně, třidvacátého srpna letošního roku se dožívá v plné svěžesti sedmdesátiletý doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., emeritní přednosta IV. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Docent Petr Bartůněk je znám v lékařské veřejnosti jako široce vzdělaný internista, svými zájmy zaměřený na kardiologii, zejména arytmiologii a kardiologickou intenzivní péči. Znájí jej však i lidé, kteří s lékařským povoláním nemají nic společného. Docent Bartůněk je také schopným publicistou a literátem. Již v době studií na lékařské fakultě byl zakladatelem a redaktorem časopisu Reflex a později (v letech 1963–1968) také členem redakční rady akademického čtrnáctidenníku Universita Karlova. V roce 1968 vedl studentskou africkou expedici do Lambaréné, jež si dala za cíl dopravit pomoc nemocnici, kterou založil a léta v ní působil velký humanista a lékař Albert Schweizer.

Již tehdy se u jubilanta projevila kombinace organizačního nadání spojená s vytrvalou snahou o dosažení cíle, pokud byl vnitřně přesvědčen o jeho správnosti. Během studií ovlivnily Petra Bartůňka dvě významné osobnosti lékařské fakulty. Byli jimi prof. MUDr. Zdeněk Štáva, DrSc. a prof. MUDr. Ctirad John, DrSc., kteří



formovali jeho životní názory i profesní postoje. Petr Bartůněk promoval na Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v roce 1969 a v téměř roce nastoupil na IV. interní kliniku jako sekundární lékař. Prošel všemi stupni kariérního žebříčku a pracovníkem kliniky zůstal dodnes. Po příchodu na kliniku se osobně a profesně sblížil se svým předchůdcem na místě přednosta kliniky, tehdejšími asistentem MUDr. Vladimírem Puchmayerem. V roce 1972 složil I. a v roce 1976 i II. atestaci z vnitřního lékařství. O 13 let později obhájil kandidátskou práci a v roce 1991 byl habilitován a jmenován docentem vnitřního lékařství. V letech 1991–1995 vykonával funkci zástupce přednosta kliniky doc. MUDr. Vladimíra Puchmayera,

CSc. a v letech 1995–2000 byl ustanoven do funkce přednosta kliniky.

Docent Petr Bartůněk se během svého působení na klinice také významně organizačně podílel na jejím rozvoji. V roce 1983 stál u zrodu jednotky intenzivní péče na IV. interní klinice a po dobu pěti let byl jejím vedoucím. V letech 1987–1990 byl hlavním organizátorem a koordinátorem rekonstrukce kliniky. Zasloužil se o snížení počtu standardních lůžek, modernizaci laboratorního komplementu kliniky i o vybudování jednotky hyperbarické oxygenoterapie. Součástí přestavby kliniky, organizované doc. P. Bartůňkem, bylo otevření nového oddělení intenzivní péče v roce 1990. Oddělení sestávalo ze tří základních částí: koronární a metabolické jednotky a z jednotky intenzivní angiologické péče, která se stala první jednotkou svého druhu v České republice. Počátky zájmu v kardiologii a arytmiologii u docenta Bartůňka sahají do 80. let dvacátého století. Tehdy společně s MUDr. Svjatoslavem Vinogradovem a spolupracovníky z ČVUT realizoval zavedení přenosu EKG po telefonu (systém TELSAR). V dalších letech se docent Bartůněk profesně orientoval na problematiku lymeské borreliózy, zejména lymeské kardiitidy. Nemocní s tímto onemocněním byli dispenzarizováni v ambulanci, která se stala základem Centra lymeské borreliózy Všeobecné fakultní nemocnice.

Vedle odborné činnosti jsou neméně významné také akademické aktivity

doc. P. Bartůňka. V letech 1990–1993 a opakovaně 2002–2005 byl proděkanem 1. lékařské fakulty UK a od roku 2005 je členem kolegia děkana, od roku 2007 členem Akademického senátu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. V posledních letech se věnuje koordinaci výuky vnitřního lékařství praktického zubního lékařství a významně se angažuje při organizaci výukového curricula nelékařských oborů na 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Nelze opomenout jeho činnost ve vědecké radě i etické komisi ČLK. Je členem akreditační komise pro vnitřní lékařství a zkušební komise pro atestační zkoušky v oboru vnitřního lékařství a členem Etické komise MZ ČR.

Oslavenc je autorem či spoluautorem více než 70 publikací, převážně z oboru kardiologie. Již v roce 1982 s kolektivem spolupracovníků publikoval monografii „Nové možnosti identifikace dysrytmii metodou TELSAR“. Více je známý jako autor monografií „Lymeská borrelióza“ a „Lymeská karditida“, jež se dočkaly opakovaných vydání. Docent Bartůňek se

věnuje také redakční činnosti. Je členem redakční rady české mutace JAMA a Medical Tribune, několik let byl také vedoucím redaktorem Časopisu lékařů českých.

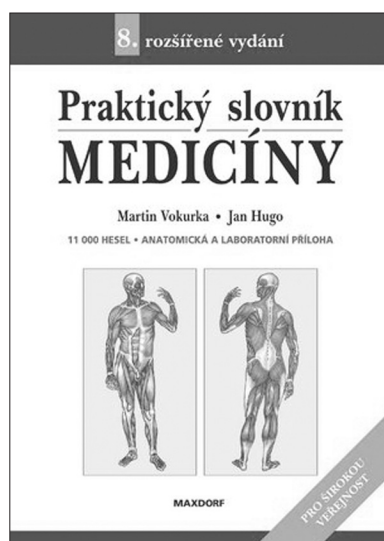
Jubilant své literární sklonky rozvinul také na poli beletristickém. Zkušenosti a zážitky ze studentské africké expedice do Lambaréné zveřejnil v knize „Za džunglí je Lambaréné“. Společně s doc. Vladimírem Puchmayerem představili lékařské veřejnosti osobnost zakladatele IV. interní kliniky a československé angiologie prof. MUDr. Bohumila Prusíka v knize „Bojovník proti bolesti“. Docent Bartůňek je neúnavným sběratelem příhod z lékařského prostředí, které vydal jako sbírky úsměvných příhod ze života známých lékařů i profesorů a docentů medicíny. Postupně vydal výběry „Smích z poslucháren“ (1991), „Smích na recept“ (1996) a „Svěřte se odborníkovi ... to se nasmějete“ (1999), „Další, prosím ...“ (2003) a „To snad nemyslíte vážně, pane doktore ...“ (2009).

Docent Bartůňek patří na IV. interní klinice k nezaměnitelným osobnostem. Jeho vřelý, i když lehce ironický humor a zejména jeho pozitivní myšlení dokáže povzbudit spolupracovníky, sblížit i často protichůdná stanoviska a uklidnit rozjitřené nálady. To je v dnešní době charakterizované rychlým životním tempem a stresovými situacemi velmi cenné. Docent Bartůňek je také známý vstřícným přístupem k mladým pracovníkům, kterým vždy z pozice své funkce pomáhal při jejich dalším vzdělávání.

Několik let po sobě organizoval benefiční koncerty za účasti významných umělců či skupin. Získané prostředky pomohly k zajištění projektů spojených s modernizací kliniky, které v minulých letech proběhly.

Vážený pane docente, milý Petře, k narozeninám Ti všichni přejeme ještě mnoho let úspěšné práce, hodně osobního i rodinného štěstí, pevné zdraví, nevysychající humor a trvalý optimismus.

Spolupracovníci



PRAKTICKÝ SLOVNÍK MEDICÍNY (8. vydání)

Martin Vokurka, Jan Hugo a kol.

Nejužívanější český výkladový slovník lékařských pojmů. Osmé, dále rozšířené vydání úspěšného lékařského výkladového slovníku obsahuje více než 11 000 hesel a nově navíc rozsáhlou přílohu normálních laboratorních hodnot. O oblibě slovníku svědčí 70.000 prodaných výtisků v předchozích sedmi postupně rozšiřovaných vydáních.

Hesla zahrnují orgány lidského těla, jejich funkce a poruchy, popis několika set nemocí a syndromů, jejich příznaků, lékařských vyšetření a různých způsobů léčby, přibližně 1500 hesel se vztahuje k lékům. Pozornost je věnována zvláště nemocem srdce a cév (infarkt myokardu, angina pectoris, vysoký krevní tlak), zhoubným nemocem (nádory, leukemie), cukrovce, nemocem žláz s vnitřní sekrecí, kožním nemocem, ženským nemocem, duševním chorobám (včetně různých závislostí) či poruchám v oblasti sexuality. Významnou oblastí je těhotenství a porod, velký počet hesel se

týká vrozených nemocí a poruch.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2007, 536 stran, formát A5, vázané, cena: 595 Kč, ISBN: 978-80-7345-123-3.

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.

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 – publikovány v plném překladu v Čas Lék čes 2000; 139(1): 31.

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze **rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu**. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí. Rukopisy zasílejte v **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 (CSN 88 0410). **Korektury vraťte 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.

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5", CD, zip nebo jaz, ale veškerá dokumentace musí být zaslána i v papírové podobě.** Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif). U mikrofotografií musí být uveden způsob barvení a zvětšení. 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, **které obrázky mají být barevné, a připojit písemný souhlas s platbou**. Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Barevné strany** bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, **si hradí autoři sami** (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). **Obrazová 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, Záček 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.** Hrozi 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 překlady vrátit autorovi k přepracování.

ZPRÁVY ZE SJEZDŮ, DĚJINY 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 vyšetřovací metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

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

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

e-mail: horak@fnkv.cz

Laureáti Nobelovy ceny

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.

JOSHUA LEDERBERG

(1925–2008)

Narodil se 23. května 1925 ve městě Montclair ve státě New Jersey. Jeho otec – rabín Zvi Hirsch Lederberg – přivedl si před dvěma roky z Palestiny novomanželku Esther rozenou Goldenbaumovou a z jejich tří synů přišel Joshua na svět jako první. Bylo mu šest měsíců, když se rodina přestěhovala na manhattanské Washingtonovy výšiny, kde pak vychodil 46. základní školu, 164. nižší střední školu a v letech 1938–1941 výběrovou vědecko-technologickou Stuyvesantovu střední školu (od sedmi let směřoval otcův vytužený nástupce za svým cílem stát se Einsteinem tak neústupně, že k „bar micva“ místo náboženské literatury dostal Bodanského Introduction to Physiological Chemistry a k šestnáctinám Wilsonovu The Cell in Development and Heredity). V letech 1941–1944 absolvoval bakalářská studia zoologie na Kolumbijské univerzitě, kde ho pro genetiku neurospóry nadchl Francis Joseph Ryan, vrátivší se v roce 1942 ze stáže u Edwarda Tatuma na Stanfordu. V letech 1943–1945 si Joshua odbyl vojenskou službu se zhuštěným předlékařským a lékařským kurikulem v laboratoři klinické patologie nemocnice námořnictva v St. Albans na Long Islandu. Mezitím v roce 1944 získal bakalářský titul s vyznamenáním v oboru zoologie a začal studovat na Lékařsko-chirurgické fakultě Kolumbijské univerzity, přičemž pracoval jako pomocná vědecká síla v Ryanově laboratoři.

Právě tehdy objevili Avery, MacLeod a McCarty, že nikoli dosud předpokládaný protein, nýbrž DNA indukuje transformaci pneumokoků, a našli tak způsob přenosu genů u bakterií. Lederberg zatím zkoumal adaptaci mutantů neurospóry (Reverse-Mutation and Adaptation in Leucineless Neurospora. Proc Natl Acad Sci USA 1946; 32: 163–173 (s Ryanem)), práce Averyho skupiny však obrátila jeho pozornost k tomu, že u bakterií dosud nebyla zjištěna sexuální rekombinace, jejíž existenci ve svých úvahách předpokládal. V téže době Tatum publikoval studii prokazující na kmeni *Escherichia coli* K-12, že u bakterií lze indukovat stejné biochemické mutace jako u neurospóry. Jeho nedávný doktorand a následovník Francis Ryan

pochopil vzájemnou podnětnost tohoto nálezu i bystrých úvah studenta Lederberga a povzbudil Joshuu k oslovení Tatuma, právě přecházejícího na Yaleovu univerzitu v New Haven. Dne 19. září 1945 se Lederberg v dopise Tatumovi vyznal z okouzení jeho článkem o mutantech ozážené escherichie, požádal ho o separáty této i předcházející práce, popsal své dosavadní pokusy – jak vyseletoval bezmethioninový kmen escherichie, jak díky spontánní mutaci získal bezprolinový kmen, jak zamýšlí dosáhnout dvojité mutace, ale předtím by Tatuma rád poprosil o vzorky jeho dvojitých mutantů (hned přidal výčet žádoucích vlastností), dopis pak zakončil několika chytrými otázkami.

Mladíka zajištěného z fondu Jane Coffinové-Childsové pozval Tatum na Yale a od března 1946 spolu v botanickém ústavu studovali rozmnožování escherichie, podle panujícího mínění pouze nepohlavní. Křížením trojitého mutantu závislého na dodávce růstových faktorů threoninu, leucinu a thiaminu s trojitým mutantem, jemuž se nedostávalo fenylalaninu, cysteinu a biotinu, vytvářeli nutričně soběstačné, v čistých kulturách trojitých mutantů nepřítomné divoké kmeny – smíšením kultur dvou různých mutantů vznikl třetí kmen s výbavou obou původních. Výsledky tříměsíční spolupráce učitele a žáka překonaly Lederbergova „nejdivočejší očekávání“ (Edward Lawrie Tatum. National Academy of Sciences, Biographical Memoirs 1990; 59: 357–386). Už na červenovém sympoziu v Cold Spring Harbor představili průkaz, že **bakterie se reprodukuje i pohlavně, a to genetickou rekombinací** (Novel Genotypes in Mixed Cultures of Biochemical Mutants of Bacteria. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1946; 11: 113–114 (s Tatumem)). Po Averyho transformaci byl tak objeven druhý způsob přenosu genů u bakterií a do výzkumné praxe byla uvedena **bakterie *Escherichia coli* jako nový pokusný objekt molekulární genetiky** se zjevnými přednostmi i proti oblíbené neurospóře (Gene Recombination in *Escherichia coli*. Nature 1946; 158: 558 (s Tatumem)).

Lederberg se pak už na Kolumbii ani ke studiu medicíny nevrátil: Když mu Tatum nabídl práci výzkumníka, zůstal v New Haven a o genetické rekombinaci u *Escherichia coli* napsal dizertaci. V témže roce 1946 vyslovil v časopisu Science domněnku o původu rakoviny v somatické mutaci a o využitelnosti růstových faktorů v diagnostice nádorových buněk (A Nutritional Concept of Cancer. Science 1946; 104: 428), jeho

dopis však zůstal bez odezvy. Podle vlastních slov „drzý Newyorčan a k tomu Žid“ s Tatumovými doporučujícími dopisy marně usiloval o akademickou kariéru na Yaleově univerzitě i jinde (Genetic Recombination in *Escherichia coli*: Disputation at Cold Spring Harbor, 1946–1996. Genetics 1996; 144: 439–443). Dne 13. prosince 1946 se oženil s Esther Miriam Zimmerovou, o dva a půl roku starší nezámožnou rodačkou z Bronxu, která právě vystudovala genetiku na Stanfordu a byla tam Beadleovou asistentkou.

Průkopnická práce s Tatumem nakonec v roce 1947, tedy ještě před doktorátem (ten získal na Yaleově univerzitě o rok později), vynesla Lederbergovi docenturu genetiky na Wisconsinské univerzitě v Madisonu. Esther ho následovala, aby v Madisonu pracovala na dizertaci o genetické kontrole mutability u *Escherichia coli* (doktorátu dosáhla v roce 1950). Od počátku se osvědčovala nejen jako spolupracovnice, ale i samostatná badatelka: Objevila a z kmene K-12 escherichie izolovala lyzogenního bakteriofága lambda, což sama publikovala v lednu 1950. Brzy nato vynalezla metodu tvorby přesných replik bakteriálních kultur přenosem na sametové plošce z agaru na agar. Tato slavná razítkovací metoda („replica plating“) je často přisuzována manželovi, pod společnou publikací podepsanému jako první autor (Replica Plating and Indirect Selection of Bacterial Mutants. J Bacteriol 1952; 63: 399–406 (s Esther)) stejně jako pod článkem představujícím jiný její objev – faktor fertility (F-faktor, F-plasmid, sex faktor), bakteriální epizom sestávající ze sekvence genů pro tvorbu proteinového výběžku („sex pilus“) jako nástroje konjugace (Sex Compatibility in *Escherichia coli*. Genetics 1952; 37(6): 720–730 (s Cavallim-Sforzou a Esther)).

Tehdy přibyl Lederbergovi další zdatný spolupracovník – jeho student Norton David Zinder. V roce 1951 spolu prokázali výměnu genetické informace mezi dvěma různými nutričními mutanty *Salmonella typhimurium*, oddělenými jemným filtrem, čímž byl po transformaci a rekombinaci objeven třetí způsob genového přenosu, kdy **prostřednictvím bakteriálních virů si bakterie vyměňují fragmenty genetického materiálu**. Tomuto přenosu dali název **transdukce** (Genetic Exchange in Salmonella. J Bacteriol 1952; 64: 679–699 (se Zinderem)). Jejich objev se stal základem moderní biotechnologie.

V roce 1954 byl Lederberg jmenován řádným profesorem Wisconsinské univerzity, tři roky nato byl zvolen za

člena Národní akademie věd, v letech 1957–1959 vybudoval a vedl Ústav lékařské genetiky Wisconsinské univerzity. Dvanáct madisonských let bylo nejpłodnější obdoby jeho života. Z té doby pochází devět z deseti jeho nejcitovanějších prací. V roce 1958 obdržel polovinu Nobelovy ceny za fyziologii nebo lékařství „za své objevy genetické rekombinace a organizace genetického materiálu u bakterií“, po čtvrtině sumy dostali George Wells Beadle a Lederbergův učitel Edward Lawrie Tatum „za svůj objev, že geny působí regulací určitých chemických pochodů“. Všechny tři laureáty představil 10. prosince 1958 na slavnosti ve Stockholmu profesor Torbjörn Oskar Caspersson z Karolinského institutu. Za jeden z výrazných rysů vývoje vědy ve 40. a 50. letech označil rozmach biologie, zvláště experimentální genetiky, její metody se staly pro moderní lékařství nepostradatelnými. Zdůraznil, že Lederberg se spolupracovníky proměnil bakteriální genetiku v rozsáhlé pole výzkumu a prokázal shodu genetických mechanismů u bakterií i vyšších organismů.

Lederberg sám svou nobelovskou přednášku (A View of Genetics. Les Prix Nobel 1958; 170–189) proslavil až 29. května následujícího roku, v němž spolu s Esther odešel z Madisonu na Stanfordovu univerzitu, aby i tam vybudoval a až do roku 1978 vedl Ústav genetiky lékařské fakulty. Tehdy se rodil americký kosmický program a Lederberg se na něm od počátku podílel. Budoval stanfordskou Laboratoř pro výzkum přístrojové techniky, pracoval ve výběrech Národní akademie věd a NASA pro kosmickou biologii, zabýval se podmínkami života na jiných planetách a upozorňoval na hrozbu zavlečení mimozemských mikrobu na Zemi kosmickými plavidly, pročež prosadil karanténu pro vracející se astronauty i zařízení – to navíc radil sterilizovat před startem. Když navrhoval pátrat po projevech života ve vrstvě kosmického prachu na povrchu Měsíce, varoval současně před klamným obrazem mimozemského života a jeho genetického základu vinou kontaminace nesterilními pozemskými tělesy (Moondust. Science 1958; 127: 1473–1475 (s Cowiem)). Stal se **průkopníkem exobiologie** (Exobiology – Approaches to Life beyond the Earth. Science 1960; 132: 393–400, Microenvironments for Life on Mars. Proc Natl Acad Sci USA 1962; 48: 1473–1475 (se Saganem)). Zároveň zahájil výzkum genetiky *Bacillus subtilis* (Linkage of Genetic Units of *Bacillus subtilis* in DNA Transformation. Proc Natl Acad Sci USA 1961; 47: 52–55 (s Nesterem)), v letech 1961–1962 byl členem poradního sboru prezidenta Kennedyho pro mentální retardaci, v roce

1962 byl jmenován ředitelem Kennedyho laboratoři molekulární medicíny na Stanfordu, v roce 1964 tu s chemikem Carlem Djerassim a „otcem expertních systémů“ Edwardem Albertem Feigenbaumem **vytvořil program DENDRAL** (DENDRitický ALgoritmus) **k využití umělé inteligence v chemické analýze**.

V roce 1966 se rozvedl s Esther, která pak až do konce života zůstala v Palo Alto jako výzkumná pracovnice bez definitivy. V letech 1976–1986 byla ředitelkou Plasmidového referenčního centra Stanfordovy univerzity, kde založila sbírku čítající dnes tisíc přirozených plasmidů z *Escherichia coli*, jiných střevních bakterií, *Staphylococcus aureus* a R-plasmidů. Milovala kalifornskou přírodu a přispívala k finanční podpoře péče o ni. Jako náruživá čtenářka Dickense a Austenové byla dlouholetou členkou společnosti jejich ctitelů. Především však milovala starou hudbu, k jejímu hlubšímu poznání studovala i tanec a podílela se na založení souboru pro autentickou interpretaci na dobových nástrojích, v němž sama hrála na zobcové flétny a harfu i v době, kdy už se pohybovala jen v chodítku. Za ctitele hudby Matthewa Simona se v roce 1993 ve věku 71 let vdala. Když 11. listopadu 2006 zemřela, ztratila věda badatelku, která ve stínu slavného muže přispěla k pokroku genetiky víc, než si svět stačil všimnout.

Lederberg měl v letech 1966–1971 v listu Washington Post každotýdenní sloupek s vědecko-společensko-etickým zaměřením Science and Man. Dne 4. dubna 1968 se oženil s Marguerite Kirschovou a stal se pak otcem dvou dětí. V roce 1969 zahájil výzkum splicingu („sestřihu“) a rekombinace DNA (DNA Splicing: Will Fear Rob Us of Its Benefits? AMA PRISM 1975; 3: 33–37). Během projednávání smlouvy o biologických zbraních v Ženevě působil v letech 1969–1972 jako konzultant Americké agentury pro kontrolu zbraní a odzbrojení (The Control of Chemical and Biological Weapons. Stanford J Internat Stud 1972; 7: 22–44). V letech 1973–1978 **vybudoval celostátní počítačovou síť SUMEX-AIM** s ústředním počítačem na Stanfordu k rozvoji široké mezioborové spolupráce na biomedicinském výzkumu. Byl konzultantem programu NASA „Viking“ pro výzkum Marsu a ve stanfordské Laboratoři pro výzkum přístrojové techniky vyvíjel chemické analyzátoři k pátrání po známkách života na Marsu kosmickými sondami Viking I a Viking II v roce 1976 (The Viking Biological Investigations: Preliminary Results. Science 1976; 194: 99–105 (s Kleinem et al.)).

V roce 1978 odešel ze Stanfordu, aby se stal profesorem a pátým rektorem

newyorské Rockefellerovy univerzity. V letech 1979–1981 byl předsedou poradního sboru prezidenta Cartera pro výzkum rakoviny, v roce 1989 přijal od prezidenta George Bushe staršího Národní medaili vědy, od roku 1990 působil na Rockefellerově univerzitě jako emeritus. V roce 1994 vedl komisi ministerstva obrany pro zdravotní důsledky války v Perském zálivu, která pro nedostatek epidemiologických důkazů „syndrom války v Zálivu“ neuznala. Ještě v roce 2005 vedl laboratorní výzkum bakteriální a lidské genetiky a byl poradcem vlády i Světové zdravotnické organizace v otázkách globální zdravotní politiky, biologické války a bioterorismu. Byl čestným doktorem Yaleovy, Newyorské, Columbijské i Turínské univerzity, členem Národní akademie věd, Londýnské královské společnosti, Sigma Xi a Phi Beta Kappa. V roce 2006 ho George Bush mladší vyznamenal Prezidentskou medailí svobody. Dne 2. února 2008 v Newyorské presbyteriánské nemocnici podlehl Joshua Lederberg pneumonii.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Daintith J, Mitchell S, Tootill E, Gjertsen D. (eds.)** Biographical Encyclopedia of Scientists, 2. ed. Bristol – Philadelphia: Institute of Physics Publishing 1994; 2: 528–529.
2. **Lederberg J.** Edward Lawrie Tatum. National Academy of Sciences, Biographical Memoirs 1990; 59: 357–386.
3. **Lederberg J.** Genetic Recombination in Bacteria: a Discovery Account. Annual Review of Genetics 1987; 21: 23–46.
4. **Lederberg J.** Genetic Recombination in *Escherichia coli*: Disputation at Cold Spring Harbor, 1946–1996. Genetics 1996; 144: 439–443.
5. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 774–781.
6. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 3: 1203–1205.
7. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 308.
8. **Warwick K.** The Joshua Lederberg Papers: Profiles in Science. National Library of Medicine, Biography 2001; 24(4): 978–982.
9. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 611–613.
10. **Weissmann G.** Editorial Science as Oath and Testimony: Joshua Lederberg (1925–2008). The FASEB Journal 2008; 22: 3411–3414.

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