

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 149
2010, č. 7, s. 313–360
CLC EAL 149 (7)
313–360 (2010)

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

ROČNÍK 149/2010, 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

Doc. 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 FN
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Aktuální téma		Sjezdy	
<i>Brdička R.</i> Postgenomová éra a co přijde po ní?	315	<i>Čihák J, Jurek F.</i> Odborně – edukační činnost České společnosti pro zdravotnickou techniku (Praha, 7. dubna 2010)	344
Přehledový článek		<i>Grodza P.</i> Tradiční setkání lékárníků (Malenovice, 17. dubna 2010)	345
<i>Maxová H, Vízek M.</i> Žírné buňky – nový pohled na staré známé	319	<i>Bunešová M.</i> Konference o kardiálních markerech (Praha, 22. dubna 2010)	346
Původní práce		<i>Schwarzová J.</i> 54. výroční sjezd českých a slovenských revmatologů (Praha, 12. až 15. května)	347
<i>Novák F. jr., Borovská J, Vecka M, Vávrová L, Kodydková J, Mráčková M, Novák F, Nováková O, Žák A.</i> Změny ve složení mastných kyselin v lipidech plazmy a erytrocytů u kriticky nemocných v průběhu sepse	324	<i>Dušková M.</i> 5. středoevropský kurz estetické plastické chirurgie a celostátní sympozium s mezinárodní účastí (Praha, 20.–22. května 2010)	349
<i>Mravčík V, Zábranský T, Vorel F.</i> Výskyt etanolu a dalších drog u smrtelných dopravních nehod v České republice v roce 2008	332	Osobní zprávy	350
<i>Vrbíková J, Hill M, Dvořáková K, Stanická S, Stárka L.</i> Výskyt metabolického syndromu u žen se syndromem polycystických ovarií	337	Zprávy	351
Kazuistika		Knihy	343, 356
<i>Paseka T, Jedlička V, Žák J.</i> Biliární ileus – diagnostická i terapeutická výzva	340	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	357
		Laureáti Nobelovy ceny	
		<i>Čech P.</i> Konrad Emil Bloch	359

CONTENTS

(No. 7, 7th July 2010) Journal of Czech Physicians

Topic		Congresses	
<i>Brdička R.</i> Postgenomic era, what comes after?	315	<i>Čihák J, Jurek F.</i> Special and educational activity of the Czech Medical Technology Association (Prague, April 7, 2010)	344
Review Article		<i>Grodza P.</i> Traditional meeting of pharmacists (Malenovice, April 17, 2010)	345
<i>Maxová H, Vízek M.</i> Mast cells – a new view of the old acquaintances	319	<i>Bunešová M.</i> Conference on the cardiac markers (Prague, April 22, 2010)	346
Original Article		<i>Schwarzová J.</i> 54 th Annual Meeting of the Czech and Slovak Rheumatological Society (Prague, May 12-15, 2010)	347
<i>Novák F. jr., Borovská J, Vecka M, Vávrová L, Kodydková J, Mráčková M, Novák F, Nováková O, Žák A.</i> Alterations in fatty acid composition of plasma and erythrocyte lipids in critically ill patients during sepsis	324	<i>Dušková M.</i> Middle-European course of the Aesthetic Plastic Surgery and national symposium with international participation (Prague, May 20-22, 2010)	349
<i>Mravčík V, Zábranský T, Vorel F.</i> Ethanol and other psychoactive substances in fatal road traffic accidents in the Czech Republic in 2008	332	Personal News	350
<i>Vrbíková J, Hill M, Dvořáková K, Stanická S, Stárka L.</i> The prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome	337	News	351
Case Reports		Books	343, 356
<i>Paseka T, Jedlička V, Žák J.</i> Gallstone ileus – the diagnostic and therapeutic challenge	340	Instruction to the Authors	358
		Nobel Prize Laureates	
		<i>Čech P.</i> Konrad Emil Bloch	359

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2010

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Glezgová, e-mail: helena.glezgova@seznam.cz

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.

Articles Publisher 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 ČR: 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, myris@myris.cz, 234 035 205, v SR Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O.Box 183, Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel.: 004212444 588 16, 00421 244 458 821, fax: 00421 244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vychází: 12x ročně. Předplatné: na rok pro ČR je 1224,00 Kč, SR 59,40 € , jednotlivé číslo 102,00 Kč, SR 4,95 € .

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 – J. 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: ntsincerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E77.

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 byl předán do výroby 30. 6. 2010. Zasláné příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

AKTUÁLNÍ TÉMA

Postgenomová éra a co přijde po ní?

Radim Brdička

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

SOUHRN

Odhadovat směřování jakéhokoliv vědního oboru je sice tématem velice přitažlivým, nicméně riskantním, a v dnešním pojetí něčím na způsob adrenalinového sportu. Zvláště posouzení rychlosti, kterou se biologické vědy budou pohybovat, může být ošidné, protože se stává stále méně závislou na lidských pozorovacích schopnostech, paměti a zručnosti, tedy na lidských mírách. Stáváme se stále více závislími na technickém pokroku, na tom, v čem nás předčí přístroje. I v genetice můžeme díky nim sledovat neustálé zrychlování, s jakou přibývají naše poznatky. Mnozí se proto i způsobu pohledu a po dlouhém období klasické genetiky založené na pozorováních fenotypových znaků jsme postupně dospěli až do období nejrůznějších „omics“. Za vrchol a předěl současné genetiky považujeme dokončení stanovení sekvence nukleotidů celého lidského genomu potažmo roky 2000–2003. Dnes máme již k dispozici genomové sekvence celé řady dalších organismů a věnujeme svou pozornost modifikacím, které, aniž by měnily sekvenci samu, dokážou dočasně měnit funkční vlastnosti genetických informací – potlačovat, anebo aktivovat jejich uvolňování. Další intenzivně studovanou oblastí jsou „mezigenové vztahy“, jejich síťovo, a zdá se, že nezbytným směrem našeho dalšího postupu bude návrat k fenotypu, ovšem na úrovni vyplývající ze současných znalostí funkce genetického aparátu. Tuto historickou cestu lze schematicky vyjádřit jako fenom → genom → fenom.

Klíčová slova: genom, metylom, transkriptom, proteom, metabolom, fenom, epigenetika, remodelace chromatinu.

SUMMARY

Brdička R. Postgenomic era, what comes after?

Though we start to speak about postgenomic era, the genomic era has not been finished yet and the structure, function and variability of our genome is being still intensively studied and these studies bring us continually new scientific information – more than we are able to digest. The classical genetics utilized phenotype observation for discovering the function of genetic information and proceeded to the molecular basis represented by nucleic acids. Determination of the nucleotide sequence of the human genome is the top outcome of the effort. At present, the function, regulatory pathways and genome modifications have become principal targets of our research. If we compare variability, it increases in the direction from human genome to transcriptome and to proteome reaching the highest level in phenome. Differences concern not only quantity, but also quality with the exception of genome which is relatively stable and „we hand over to our children what we have inherited from our parents“ – all other levels undergo dynamic changes, and from this point of view are much less stable and under continuous influence of environment. To understand environmental factors shaping our phenome, a long-term monitoring of our living functions will be necessary and an instrumental approach has to be looked for.

Key words: genome, transcriptome, proteome, phenome, epigenetics methylome, chromatin remodelling.

Br.

Čas Lék čes 2010; 149: 315–318

ÚVOD

Ačkoliv se mi zdá, že genomová éra ještě neskončila a označení současné fáze vývoje biologických věd jako postgenomovou, považuji za značně přehnané, je hojně používáno. Je zřejmě reakcí na formálně ukončené sekvencování lidského genomu v rámci projektu organizace HUGO. Ve skutečnosti sice již známe téměř celou sekvenci lidské DNA získané vlastně z jakéhosi směsného vzorku, ale teprve nyní se pouštíme do analýz DNA jednotlivých osob a teprve se začínáme věnovat otázkám její sekvencní rozmanitosti. Přitom stále ještě musíme doplňovat naše poznatky o struktuře lidského genomu, významu jeho částí a zvláště pak o jeho funkci.

Genom je součástí genetického aparátu buňky a představuje sklad informací, včetně pokynů k jejich uvolňování a používání. A to nejen z hlediska jedné konkrétní buňky, ale i vzhledem k jejímu zapojení v rámci mnohobuněčného organismu. Všechny tyto informace jsou v zásadě přítomné ve všech buňkách tvořících makroorganismus a téměř se nemění během celého individuálního vývoje.

Genetický aparát je schopen tyto informace uchovávat, pokud možno v „nepoškozeném“ stavu, případně je opravovat, kopírovat a regulovat jejich uvolňování. Na těchto funkcích genetického aparátu se pochopitelně podílejí nejen molekuly nukleových kyselin, ale i celá řada dalších molekul, především bílkovinných. Pokud bychom je chtěli sestavit do jakýchsi funkčních jednotek, zjistíme, že jsou

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2
e-mail: molgen@uhkt.cz

obvykle součástí určitých funkčních struktur, tvoří určité systémy. Existují mezi nimi vzájemné vztahy – síťivo vztahů. Jejich uspořádání je do jisté míry analogické uspořádání buněk do tkání a tkání do orgánů, v němž dochází k vzájemnému ovlivňování. Přiřadíme-li k němu i určitý cíl, pak k jeho dosažení vede obvykle větší počet cest. Jinými slovy o realizaci genetických informací rozhoduje mnoho faktorů. Nejen fakt, že příslušná informace musí být k dispozici a v uvolnitelné podobě, ale měla by být použitelná k dosažení cíle, ke kterému byla určena. Každá z těchto informací existuje obvykle v jedinečné podobě jako tzv. alela a tam, kde je genetická výbava zdvojená (čemuž tak u diploidních organismů ve většině případů je), má svého dvojníka, někdy identického, jindy poněkud odlišného. Schopnost dostat svému účelu je u různých alel různá, chybí-li úplně, nebo částečně, a je to zaviněno její strukturou, jde o tzv. patologické alely. Někdy však i alely, jejichž původní struktura je „bezchybná“, svou funkci neplní, neboť v nich došlo ke změnám, které jsou „dočasně“ charakteru – jde o tzv. **epigenetické změny**, mezi které patří především metylace cytosinů.

EPIGENETIKA

Problematikou změn, které ovlivňují funkci, aniž by měnily sekvenci nukleotidů dané oblasti genomu, se zabývá epigenetika, v současnosti intenzivně studovaný směr genomiky a z hlediska uplatnění metylací jsme se dopracovali k termínu **metylom**.

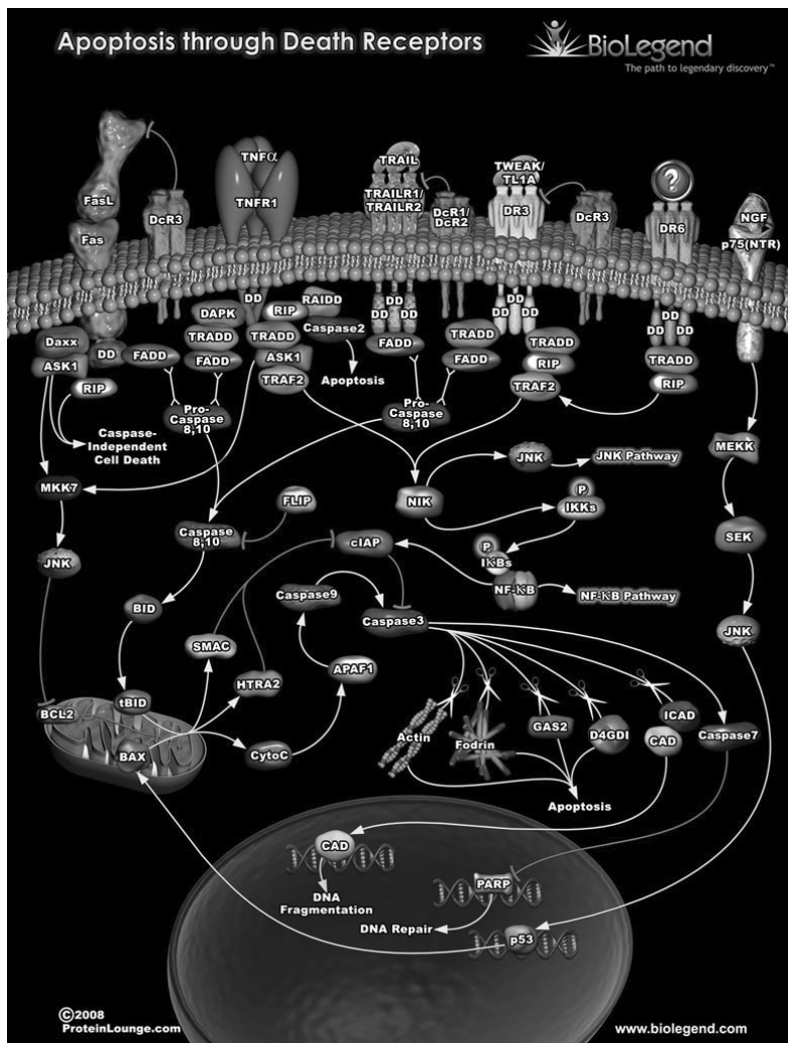
O funkční zdatnosti genomu, jeho některých částí, rozhoduje nejen momentální stav genetické paměti tvořené DNA, ale i bílkoviny, které jsou nosnou strukturou jejich dlouhých vláknitých molekul – histony. Vztah mezi molekulou DNA a ji nesoucími kluby histonů může být vztah velice těsný, charakteristický pro nepoužívanou oblast DNA, nebo naopak poměrně volný v místech, kde jsou genetické informace uvolňovány, opravovány nebo kopírovány. O těsnosti vztahu mezi DNA a histony rozhoduje jejich stav – mohou být na různých místech jejich molekul opět metyllovány, ale i acetylovány a upravovány ještě mnoha dalšími způsoby. Rejstřík „úprav“ jak DNA a zvláště histonů je pestrý, stejně jako určování míst, ve kterých k nim dojde, může být alelně specifický a vlastně vytvářet zvláštní formu funkční heterozygnosti. Jako každý proces může být „nezávadný“, nebo vést k patologickému fenotypu. Známe řadu onemocnění, která mají svůj původ v epigenetických procesech, školním příkladem jsou syndrom Angelmanův a Prader-Williho, u nichž dochází k tzv. **genetickému imprintingu**. V případě Angelmanova syndromu (OMIM 105830) je u potomka epigeneticky inaktivována paternální alela (bez ohledu na stav alely maternální) a u syndromu Prader-Williho (OMIM 176270) je epigeneticky inaktivována alela maternální. U obou syndromů je postižena přibližně stejná oblast 15. chromozomu, přičemž alely pocházející od druhého rodiče bývají zbaveny funkčnosti strukturálně. Epigenetické modifikace genetického aparátu jsou v poslední době velice intenzivně studovány nejen jako příčiny onemocnění, ale i z hlediska jejich uplatnění během ontogeneze (embryogeneze) a možnosti jejich ovlivnění jako léčebných opatření. Klasickým příkladem může být postupná směna v aktivitě hemoglobinových řetězců, která bývá zakončena dominantní tvorbou „dospělého“ hemoglobinu s minoritními podíly hemoglobinu A₂ a F. U některých poruch tvorby dospělého hemoglobinu může docházet k částečné kompenzaci zvýšením podílu fetálního hemoglobinu. Protože k poklesu jeho vzniku dochází fyziologicky na podkladě metylace genu pro řetězec gama, směřuje terapeutická snaha k jeho demetylacii. První léčebné pokusy využívaly 5-azacytidin, o jehož vstupu do molekuly DNA (při replikaci) se předpokládalo, že metylaci brání. Nedáv-

né nálezy však demetylační podstatu účinku azacytidinu na DNA zpochybňují (1), ačkoliv jeho vliv na demetylaci histonů je zřejmý. Podobně byly částečně úspěšné pokusy o kontrolu epigenetických změn u myelodysplastického syndromu (MDS) podáváním látek s předpokládaným demetylačním účinkem, např. inhibitorů blokujících aktivitu DNA metyltransferázy – DNMT (2). K blokování aktivity mRNA genů pro DNA metyltransferázu byly použity i siRNA (3). Za zvlášť „náchylné“ k metylaci jsou považovány tzv. CpG ostrůvky nepravidelně roztroušené v molekulách DNA – bývá jich málo v kódujících oblastech, zatímco nahlučené je najdeme v promotorových oblastech genů. V tomto smyslu se normální buňky liší od nádorových, v nichž metylace bývá více chaotická. Kvantitativní rozdíly, např. ve smyslu hypermetylace, ale i rozdíly kvalitativní z hlediska metylovaných pozic mezi normálními a nádorovými tkáněmi jsou v poslední době zjišťovány velice často: (4) – nádory prsu, (5) – mnohočetný myelom, (6) – karcinom tlustého střeva. Epigenetické modifikace DNA mohou zasahovat i do méně specifických, ale o to podstatnějších procesů – včetně její replikace (7).

Složitější než u DNA, kde připadá v úvahu hlavně metylace, případně těžko odlišitelná hydroxymetylace, je situace u histonů, kde metylovatelných míst (aminokyselin) či jinak modifikovatelných pozic je mnohem více. Metylovanými aminokyselinami bývají lysiny nebo argininy a postíženými histony H3 a H4. Dalšími modifikacemi mohou být fosforylace, ubiquitylace a sumoylace (OMIM 601912). Zatímco ubiquitylace začíná vazbou s ligázou (8) a směřuje k degradaci bílkovinné molekuly, sumoylace odstraňuje jen několik, většinou koncových, aminokyselin a má spíše regulační účinek. Modifikace histonů vede k tzv. **remodelaci chromatinu** a sémantické definici uvolněného nukleozomu – tzv. **remozomu** (9–11).

FUNKČNÍ GENOMIKA

Jinou významnou sférou zájmu současného výzkumu jsou mezigenové vztahy – poznání regulací, signálních cest – tedy problematika, která charakterizovala klinickou biochemii a fyziologii po řadu desetiletí a kterou bychom dnes v době módy nejrůznějších „omiků“ mohli označit názvem **metabolomika**. Dnes do ní významně přispívá i komerční sféra nabízející edukativně dobře využitelná schémata různých signálních drah – mezigenových vztahů (<http://www.sabiosciences.com/pathwaycentral.php>). Snad nejdůkladněji prostudovaným systémem jsou geny ovládající buněčný cyklus, a přímo tedy související s regulací buněčného dělení. Některé původní představy vycházely ze značně zjednodušeného schématu a předpokládaly, že bude možné identifikovat jakýsi uzlový bod, jehož ovládnutím bude možné vyřešit i otázku nádorového bujení. Ukázalo se však, že takových míst, ve kterých se síťivo mezigenových vztahů sbíhá, je více a že buňka má většinou k dispozici náhradní řešení. Teprve tam, kde neexistuje žádná odbočka či paralelní dráha, může při zamezení nějakého kroku dojít k zásadním změnám. Také se stalo postupně zřejmějším, že jeden gen může vystupovat jako účastník více různých drah, mít více různých funkcí a úkolů. Na tomto místě se můžeme zmínit například o pRb a p53. Oba proteiny hrají důležité role v onkogenezi (12, 13). RB1 (OMIM 180200) je základním kamenem Knudsonovy teorie dvou zásahů, jinými slovy poznatku, že příčinou vzniku retinoblastomu je ztráta funkce obou alel, z nichž jedna může být jako nefunkční alelou zděděnou (14) a druhá získanou v podobě somatické mutace. Tumor protein p53 jako vykonavatel informace uložené v genu TP53 (OMIM 191170) je většinou zařazován do kategorie tumor supresorových genů. Je rozhodčím buněčného osudu z hlediska stavu jeho genomu. Rozhoduje o uplatnění opravných procesů, a to nejen



Obr. 1. Schéma cest vedoucích k apoptóze – programované buněčné smrti: Genom metylom transkriptom proteom metabolom Apoptóza je důležitý proces – konečné řešení mnoha situací i v rámci ontogenetických procesů. Často je zdůrazňována úloha p53, produkt genu TP53 – i ten je součástí mnoha různých regulačních procesů. Obrázek byl uveřejněn se svolením společnosti BioLegend (originál na adrese: http://www.biolegend.com/pop_pathway.php?id=2).

v rámci centrálního genomu, ale zřejmě i mitochondriálního, který je omezen na systém BER (base excision repair) (15). Jeho úloha je velice mnohostranná, jak snadno zjistíme nahlédnutím do databáze založené McKusickem, dokonce natolik, že není téměř oblasti života buňky, do které by nezasahoval. I částečná ztráta tumor supresorové funkce (jedné z alel), vede ke vzniku tzv. Li-Fraumeni syndromu (OMIM 151623) s autozomálně dominantním typem dědičnosti. To naznačuje, že i kvantitativní hledisko p53 je pro jeho správnou funkci důležité, a zvyšuje tak nároky na adekvátnost případné terapie.

VÝHLEDY

Jestliže na počátku výzkumu dědičnosti jsme nezbytně soustředili svou pozornost na fenotyp a dnes tuto fázi vývoje můžeme označit jako Mendelovskou genetiku a teprve postupně jsme v době druhé světové války pronikli k nukleovým kyselinám jmenovitě k DNA jako nositelce genetických informací, kterou dnes již považuje za „dobře“ známou a její funkci pro nás srozumitelnou, pak dáváme najevo pro člověka typický nedostatek skromnosti. Ten se ostatně mohl skrývat i za Sokratovým prohlášením „Vím, že nic nevím“. Dnes již téměř úplným poznáním nukleotidové sekvence člověka jsme si tuto fázi výzkumu dědičnosti

označili jako genomovou a současnost jako postgenomovou. Značného pokroku jsme dosáhli i při sledování cest, které vedou k realizaci genetických informací a vytvořili označení oborů jako transkriptomika, proteomika a spousta dalších, kterými jsme se sice zabývali již dříve, ale neměli jsme pro ně tyto módní názvy. Pokud bychom sledovali míru rozmanitosti vyskytující se v daných oblastech, zjistili bychom, že nejvyšší se týká fenotypu a genialita Mendelova spočívala především v tom, že ji redukoval na pozorování několika málo jednoduše dědičných znaků. Variabilita genomu je nepoměrně menší, alespoň soudě podle našich současných možností ji zkoumat, a směrem k transkriptomu a proteomu opět stoupá. Kromě zárodečného genomu, který je poměrně stabilní v čase – v principu předáváme našim potomkům jen to, co jsme sami dostali od našich rodičů, v buňkách našeho těla dochází k několikanásobnému zmnožení informací tím, že jsou přepisovány a k dalšímu zpracování různě upravovány. Takto vzniklá množina na úrovni RNA informačních produktů je dále použita k proteosyntéze, při níž a po níž dochází k dalším úpravám nyní již informací v podobě bílkovin. Tyto procesy zvyšující rozmanitost informačních molekul jsou již zřetelně dynamické, tj., mění se v čase. To je také důvodem, proč v našich výzkumech směřujeme k jednotlivým buňkám a k určitým fázím života, k situacím, v nichž se ta která buňka nachází. Současné technologie a metody nám to již začínají umožňovat. Něco podobného platí i pro celé naše tělo –

o našem fenotypu, k němuž se nezbytně budeme vracet. Náš fenotyp by nevznikl bez našich zárodečných genetických informací, a jsou tedy podmínkou *sine qua non*, ale jejich promítnutí do fenotypu podléhá mnoha dalším, řekněme vnějším vlivům. Jistě všem, se kterým se náš organismus setkal, a to již od počátku svého vzniku v podobě zygoty. První vnější vlivy pocházely od mateřského organismu, jeho vnitřního prostředí sice upravovaného placentou, ale i od prostředí, ve kterém se mateřský organismus nacházel. Po narození se musel náš organismus vyrovnávat s vlivy prostředí již sám, a jaké stopy na něm tyto vlivy zanechaly, je nejzřetelnější v případě různých onemocnění, především úrazů. Všechny tyto vlivy absorboval náš fenotyp, reagoval na ně a nechal se jimi formovat a zcela jistě mnoho z nich zanechalo v něm trvalou, někdy velice hlubokou stopu. Některé obory se této problematice cíleně věnují, např. nutrigenomika (16–18), pro kterou by se hodilo heslo: „Jsme to, co jíme“. Někteří z nás se možná pamatují na rybí vůni masa vepřů krmených rybí moučkou. Dnes ovšem k odhalení původu nebo přísad naší potravy používáme sofistikovanější metody a můžeme význam jednotlivých složek hodnotit již na molekulární úrovni (19). Analogicky pracuje eko- a genotoxikologie zkoumající vlivy prostředí na náš genom (20, 21). Nesmíme však zapomenout na cílené zasahování, které se někdy podobá vyhánění čerta ďáblem, na problematiku patří do sféry farmakogenetiky (22), a zvláště pak na stále se zvyšující a hromadící se vlivy stresu, o kterém podobně jako o některých infekcích, zvláště virových (horizontální genetika – HGT, 23) začínáme připouštět, že jejich důsledky se mohou přenášet i do dalších generací (24).

K tomu, abychom jejich význam zhodnotili, budeme potřebovat dlouhodobé monitorování, pro začátek zřejmě těch nejzákladnějších životních funkcí – tak jako to provádíme na jednotkách intenzivní péče (25) a během operačních zákroků. I v tomto směru vkládáme naděje do technického pokroku v podobě miniaturizace snímacích a záznamových zařízení, zvětšování počtu zaznamenaných veličin a možnosti dálkového a bezdrátového přenosu informací (26). Jakýsi předobraz takových zařízení máme již dnes v mobilních telefonech (27), které začínají být využívány i pro medicínské účely, a kardiostimulátorech, které kontrolují a ovládají srdeční rytmus. Na této cestě bude významnou roli zaujímat oblast bioinformatiky, která dnes u nás trpí vážným nedostatkem kádrů.

Můžeme si domyslet, že takovými monitorovacími přístroji by mohly být podkožní čipy, které by nesloužily pouze k identifikaci, jako tomu je u domácích zvířat, ale právě k výzkumu vnějších vlivů formujících náš fenotyp. A není vyloučené, že k takovému přístupu dospějeme po překonání předsudků a obav o své soukromí, podobně jako ti, kteří si dnes dobrovolně a veřejně nechávají analyzovat svůj genom. Také až zvládneme pravou „ochranu soukromí“, což zatím řešíme omezováním dostupnosti informací, namísto toho, abychom se především zaměřili proti jejich zneužití.

Zkratky

BER – base excision repair
DNA – deoxyribonucleic acid
DNMT – DNA methyltransferase
HGT – horizontal gene transfer
HUGO – Human Genome Organisation

LITERATURA

1. **Mabaera R, et al.** Neither DNA hypomethylation nor changes in the kinetics of erythroid differentiation explain 5-azacytidine's ability to induce human fetal hemoglobin. *Blood* 2008; 111: 411–420.
2. **Claus R, et al.** Targets of epigenetic therapy – Gene reactivation as a novel approach in MDS treatment. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33(Suppl 1): S47–S52.
3. **Yamanaka K, et al.** Gene silencing of DNA methyltransferases by RNA interference in bovine fibroblast cells. *Journal of Reproduction and Development* 2010; 56: 60–67.
4. **Flanagan JM, et al.** DNA Methylome of Familial Breast Cancer Identifies Distinct Profiles Defined by Mutation Status. *American Journal of Human Genetics* 2010; 86: 420–433.
5. **Smith EM, et al.** The potential role of epigenetic therapy in multiple myeloma 2010. *British Journal of Haematology* 2010; 148: 702–713.
6. **Vlaicu SI, et al.** Epigenetic modifications induced by RGC-32 in colon cancer. *Experimental and Molecular Pathology* 2010; 88: 67–76.
7. **Martín V, et al.** Epigenetic regulation of the non-canonical Wnt pathway in acute myeloid leukemia. *Cancer Science* 2010; 101: 425–432.
8. **An JY, et al.** UBR2 mediates transcriptional silencing during spermatogenesis via histone ubiquitination. *PNAS* 2010; 107: 1912–1917.
9. **Chikhirzhina GI, et al.** Transcription factors of the nuclear factor 1 (NF1) family. Role in chromatin remodeling. *Molekuliarnaia biologii* 2008; 42: 388–404.
10. **Shukla MS, et al.** RSC generated non-mobilized particles with approximately 180 bp DNA loosely associated with the histone octamer. *PNAS* 2010; 107: 1936–1941.
11. **Lorch Y, et al.** Mechanism of chromatin remodeling. *PNAS* 2010; 107: 3458–3462.
12. **Toguchida J, Nakayama T.** Molecular genetics of sarcomas: applications to diagnoses and therapy. *Cancer Science* 2009; 100: 1573–1580.
13. **Arici DS, et al.** Expression of retinoblastoma and cyclin D1 in gastric carcinoma. *Neoplasma* 2009; 56: 63–67.
14. **Mohammed AM, et al.** Constitutional retinoblastoma gene deletion in Egyptian patients. *World Journal of Pediatrics* 2009; 5: 222–225.
15. **Chen D, et al.** The p53 pathway promotes efficient mitochondrial DNA base excision repair in colorectal cancer cells. *Cancer Research* 2006; 66: 3485–3494.
16. **Gorduza EV, et al.** Nutrigenomics in postgenomic era. *Revista medico-chirurgicala. Soc Med Nat I* 2008; 112: 152–164.
17. **Ghosh D.** Personalised food: How personal is it? *Genes and Nutrition* 2010; 5: 51–53.
18. **de Vrieze J, et al.** Nutrition Tailored to the Individual? Not Just Yet – Realigning Nutrigenomic Science with Contemporary Society. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* 2010; 2: 184–188.
19. **Dragsted LO.** Biomarkers of meat intake and the application of nutrigenomics. *Meat Science* 2010; 84: 301–307.
20. **Singh N, et al.** NanoGenotoxicology: The DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials* 2009; 30: 3891–3914.
21. **Topinka J, et al.** Biomarkers of exposure to tobacco smoke and environmental pollutants in mothers and their transplacental transfer to the foetus. Part I: bulky DNA adducts. *Mutat Res* 2009; 669: 13–19.
22. **Tarazona JV, et al.** Targeting the environmental risk assessment of pharmaceuticals: facts and fantasies. *Integr Environ Assess Manag* 2009; 6.
23. **Arber W.** Systemic aspects of biological evolution. *Journal of Biotechnology* 2009; 144: 242–244.
24. **Matthews SG, Phillips DIW.** Minireview: Transgenerational inheritance of the stress response: A new frontier in stress research. *Endocrinology* 2010; 151: 7–13.
25. **Arbour C a Gélinas C.** Are vital signs valid indicators for the assessment of pain in postoperative cardiac surgery ICU adults? *Intensive and Critical Care Nursing* 2010; 26: 83–90.
26. **Bender JE, et al.** Noninvasive monitoring of tissue hemoglobin using UV-VIS diffuse reflectance. *Optics Express* 2010; 17: 23396–23409.
27. **Busis.** Mobile phones to improve the practice of neurology. *Neurologic Clinic* 2010; 28: 395–410.

Text článku vychází z přednášky „Lidský genom – a co dál“ přednesené postgraduálním studentům na základě pobídky kolegy Petra Goetze a vznikl s podporou grantu IGA 9804.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Žírné buňky – nový pohled na staré známé

Hana Maxová, Martin Vízek

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ústav patologické fyziologie a Centrum výzkumu chorob srdce a cév

SOUHRN

Žírné buňky jsou v obecném povědomí spojovány především s uvolňováním histaminu během alergických reakcí, mají však velmi významnou roli v řadě dalších fyziologických i patologických reakcí organismu. K méně známým patří jejich úloha při ukončení těhotenství a zahájení porodu, kdy jsou považovány za zprostředkovatele vlivu endokrinních signálů na místní reakce v děloze. Řada látek produkovaných žírnými buňkami má angiogenní účinky, známé především u nádorového bujení, ovlivňují ale i embryonální a postnatální růst či proces hojení ran. Podílejí se též na řadě kompenzačních reakcí, jimiž tkáň reaguje na mechanickou zátěž, hypoxii či zánět (remodelace dýchacích cest u astmatu, plicních cév při chronické hypoxii, hypertrofie myokardu, jaterní cirhóza, chronická pankreatitida). Tento přehled je věnován novým poznatkům o jejich úloze během porodu, nenádorové angiogenezi a v remodelaci plicních cév při chronické hypoxii.

Klíčová slova: žírné buňky, mediátory, porod, angiogeneze, remodelace, plicní cévy, hypoxie.

SUMMARY

Maxová H, Vízek M. Mast cells – a new view of the old acquaintances

Mast cells are well known as the producers of histamine and major effectors of type 1 hypersensitivity. They play however an important role in many other physiological and pathological processes. Lesser-known is their role in the processes such as a termination of pregnancy and initiation of delivery. The mast cells are considered as the modulators of endocrine signals on the local reactions in uterus. Many substances produced by the mast cells have the angiogenic effects known primarily for their role in tumour growth, but they influence also embryonal and postnatal growth or process of wound healing. Mast cells also participate in a number of compensatory reactions in the tissue response to the mechanical load, hypoxia or inflammation (airway remodelling in asthma, remodelling of pulmonary vessels in chronic hypoxia, myocardial hypertrophy, liver cirrhosis, chronic pancreatitis). This review describes recent concepts of their role in labour, non-cancerous angiogenesis and remodelling of pulmonary vasculature during chronic hypoxia.

Key words: mast cells, mediators, labour, angiogenesis, remodelling, pulmonary vessels, hypoxia.

Ma.

Čas Lék čes 2010; 149: 319–323

Žírné buňky byly poprvé popsány Paulem Ehrlichem v jeho doktorské práci v roce 1878 (1). Od té doby jim byla věnována značná pozornost, především díky jejich roli v imunitních reakcích, zejména alergických (2). Tyto buňky ale hrají významnou roli v řadě dalších fyziologických i patologických reakcí organismu.

Pro náš přehled jsme si vybrali tři z nich: spouštění porodu, angiogenezi a remodelaci cévní stěny, o nichž informace v posledních letech rychle přibývají.

TYPY ŽÍRNÝCH BUNĚK

Žírné buňky se vyskytují prakticky ve všech savčích tkáních s výjimkou kompakty kostí, chrupavky a rohovky. Jejich

počty jsou vyšší ve tkáních, které se stýkají se zevní prostředím – kůži, sliznicích. Žírné buňky jsou odvozeny od pluripotentní hematopoetické kmenové buňky kostní dřeně. Dřeh opouštějí jako progenitorové buňky a jejich maturace probíhá až v cílové tkáni, vlivem řady růstových faktorů a cytokinů (3). Proto se mohou žírné buňky v různých tkáních morfologicky i funkčně lišit.

Velikost žírných buněk je do značné míry závislá od stavu, v jakém se buňky nacházejí, tedy jaké obsahují množství sekrečních granul (4). Proto se údaje o rozměrech v literatuře značně liší. Obvykle se popisují jako buňky o rozměru mezi 10–15 μm s centrálně umístěným sférickým jádrem, cytoplazma je vyplněna sekrečními granuly s proteoglykanovou matricí o rozměrech 300–800 nm (5).

Buňky v aktivním stavu a naplněné sekrečními granuly, mohou dosahovat rozměrů i přes 20 μm, naopak buňky

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Hana Maxová Ph.D.
Ústav patologické fyziologie 2. UK LF
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5
fax: +420 257 210 995, e-mail: hana.maxova@lfmotol.cuni.cz

degranulované mohou být velmi malé kolem 8 μm (4). Při barvení toluidinovou modří vykazují tzv. metachromasii – purpurové zbarvení granul obsahujících kyselý heparin.

Lidské žírné buňky jsou klasifikovány nejčastěji histochemicky, podle obsahu proteáz v sekrečních granulech a rozlišují se dva subtypy (6, 7): MC_T – obsahují tryptázu, která hraje klíčovou roli v zánětu a imunitní odpovědi, vyskytují se v místech často vystavených patogenům v blízkosti T-lymfocytů (proto jsou někdy označovány jako „imunitní“). Převládají ve střevní mukóze, v plicích ve stěně alveolů i bronších, v epitelální vrstvě nosní sliznice a spojivky. V kůži je prakticky nenalezneme. MC_{TC} – obsahují též tryptázu, ale navíc ještě chymázu, karboxypeptidázu a cathepsin G. Na rozdíl od prvního typu se hojně vyskytují v kůži a podkoží, dále ve střevní submukóze, v subepitelální vrstvě nosní sliznice a spojivky. Nacházejí se též v srdci a účastní se remodelace tkáně a angiogeneze (8).

U jiných živočišných druhů jsou dělení žírných buněk odlišná. U hlodavců, nejčastěji používaných experimentálních zvířat, se podle lokalizace v organismu rozlišují dva základní subtypy: **MMC (mucosal mast cells)** nacházející se převážně ve sliznicích trávicího a respiračního traktu a **CTMC (connective tissue mast cells)** vyskytující se v pojivové tkáni různých orgánů (kůže, plíce, srdce, cévy, placenta).

Tyto subtypy se liší v mnoha parametrech (rozdílná velikost, délka života, závislost na T-lymfocytech, produkce mediátorů) (9). Rozdíly jsou i v možnostech farmakologického ovlivnění různých typů žírných buněk (10).

Žírné buňky produkují celou řadu mediátorů. Tyto mediátory plní typicky více než jednu funkci a ve svých funkcích se částečně překrývají. Zpravidla se dělí do tří skupin (11). První skupinu tvoří preformované mediátory uložené v sekrečních granulech – jako histamin, serotonin, proteoglykany, proteázy (chymáza, tryptáza, karboxypeptidáza A), preformovaný $\text{TNF-}\alpha$ (tumor necrosis factor α), jehož zásoby v žírných buňkách jsou větší než v neaktivovaných makrofázích a lymfocytech (12). Po aktivaci buněk jsou uvolňovány do okolního prostředí během vteřin či minut. Druhou skupinou jsou *de novo* syntetizované mediátory, odvozené od kyseliny arachidonové, jako PGD_2 a PGE_2 (prostaglandin D_2 a E_2).

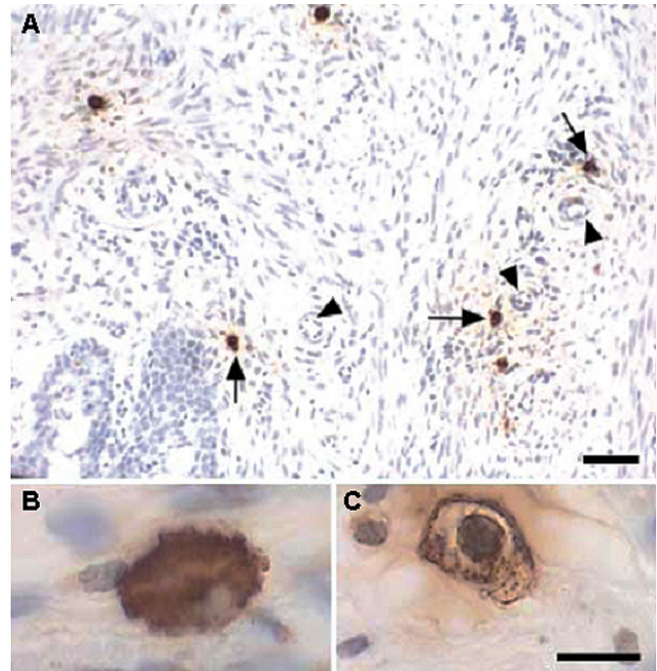
Tyto mediátory jsou klíčové pro rozvoj zánětu. Jejich syntéza a uvolňování začíná po stimulaci během minut díky aktivaci fosfolipázy A_2 a cyklooxygenázy 1 a 2. Do třetí skupiny se řadí nově tvořené cytokiny, chemokiny a růstové faktory, secernované později. Sem patří prozánětlivé faktory jako $\text{TNF-}\alpha$ (v tomto případě nově syntetizovaný) či interleukiny IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-8, a GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) i protizánětlivé působky – jako IL-4, IL-13, růstové faktory (NGF – nerve growth factor, VEGF – vascular endothelial growth factor, bFGF – basic fibroblast growth factor, TGF- β – transforming growth factor β) a nově i leptin (13). Mediátory produkované žírnými buňkami tedy mohou hrát roli ve všech významných fyziologických i patologických procesech ve tkáních. Na druhé straně jsou tyto mediátory produkovány i jinými buňkami a zjištění, že určitý mediátor má v dané reakci rozhodující úlohu, neprokazuje účast žírných buněk.

ŽÍRNÉ BUŇKY A POROD

Dnes je zřejmé, že se aktivita žírných buněk uplatňuje při ukončení těhotenství a zahájení porodu. Nedávno publikovaná teorie (14) považuje žírné buňky za zprostředkovatele vlivu endokrinních signálů na místní reakce v děloze vyvolávající porod. Tato teorie se opírá na jedné straně o nálezy zvýšené produkce působků uvolňovaných ze žírných buněk během porodu a na druhé straně o úvahy o aktivaci žírných buněk endokrinními změnami na počátku a během porodu.

ŽÍRNÉ BUŇKY DĚLOHY

Žírné buňky jsou v endometriu a děložním krčku (obr. 1) lokalizovány především v okolí krevních i mízních cév a nervů (15), mají ovšem úzký vztah i k buňkám hladkého svalu myometria. V experimentu na laboratorních potkanecích Varayoud et al. (16) prokázali signifikantně vyšší množství žírných



Obr. 1. Imunohistochemická detekce žírných buněk v děložním krčku potkana: A – pozitivně značené buňky (šipky) 12. den těhotenství lokalizované v okolí cév (trojúhelníky), B – naplněné buňky bez známek degranulace, C – degranulované buňky s vyprázdněnými částmi cytoplazmy (Bosquiazio et al. Reproduction 2007; 133: 1045–1055. Reproduced by permission.)

buněk v děložním krčku v první polovině březosti. Tyto buňky vykazovaly i vyšší degranulaci. Zastoupení imunitních (MC_T) i neimunitních (MC_{TC}) je stejné. Řada mediátorů uvolňovaných žírnými buňkami vyvolává kontrakci děložního svalstva. O tom není pochyb u histaminu, serotoninu, mediátorů odvozených od lipidů – jako PGD_2 , leukotrienů a PAF (platelet activating factor) (17). Navíc se účinky některých z nich, např. histaminu, serotoninu a $\text{PGF}_{2\alpha}$ při současném výskytu potencují.

Yokoi et al. (18) sledovali průběh březosti na experimentálním modelu myši postrádající žírné buňky (tzv. *mi/mi* genotyp charakterizovaný mikroftalmií, deficitem žírných buněk a osteopetrózou). Tyto myši na rozdíl od jiného typu mutace (tzv. *op/op* mající defekt pro M-CSF – macrophage colony-stimulating factor a vykazující infertilitu) zabřezly, ale četnost vrhu a hmotnosti plodů byly významně menší než u kontrol. Zajímavé je, že u těchto *mi/mi* deficitních myši došlo v 86 % k závažné komplikaci – poporodní inverzi dělohy.

Děložní žírné buňky uvolňují i cytokiny, růstové faktory a chemokiny spojené s aktivací zánětu, zodpovědné za „zánětlivou změnu“ (inflammatory-state) v děloze během porodu, které opět vedou ke zvýšené citlivosti děložního svalstva ke kontraktálním podnětům. Z tohoto hlediska je nejvýznamnější $\text{TNF-}\alpha$. Ten stimuluje expresi adhezivních molekul (E-selektinu) endoteliemi cév myometria, pozorovanou během porodu (19), a tím akumulaci leukocytů (20). Makrofágy uvolňují reaktivní sloučeniny dusíku (RNS) a spolu s žírnými buňkami produkují reaktivní sloučeniny kyslíku (ROS) (21). Vztah ROS, RNS a jejich vliv na sekreční odpověď žírných buněk je podrobně zpracován v přehledu Swindle and Metcal-

fe (22). Oxid dusnatý (NO) stimuluje žírné buňky k produkci látek zvyšujících tonus děložního svalstva a svalové buňky k syntéze PGE₂. RNS a ROS spolu vzájemně reagují, vzniká peroxynitrit, velmi silný aktivátor žírných buněk (23). Aktivované žírné buňky konečně uvolňují i tryptázu a tkáňové metaloproteinázy (24), které svou kolagenolytickou aktivitou přispívají ke zrání děložního hrdla a narušení plodových obalů.

HORMONÁLNÍ ZMĚNY V TĚHOTENSTVÍ A ŽÍRNÉ BUŇKY

Z hormonů ovlivňujících průběh těhotenství a porodu mají prokázané účinky na žírné buňky estrogen, oxytocin a CRH (corticotropin releasing hormone). Zatímco estrogény potencují degranulaci žírných buněk a uvolnění histaminu, progesteron sekreci inhibuje (25). Skutečnost, že převaha plazmatické hladiny estrogenu nad hladinou progesteronu rozhoduje o spuštění porodu a že histamin je jednou z látek vyvolávajících děložní kontrakce, svědčí pro významnou roli žírných buněk během porodu.

V regulaci děložních kontrakcí hraje důležitou roli i serotonin (jeho syntetický analog ergometrin se k vyvolání děložních kontrakcí klinicky používá), který navíc u potkanů zvyšuje tvorbu tkáňové metaloproteinázy MMP-13, a tím přispívá ke zrání děložního hrdla (26). Oxytocin zvyšuje extracelulární koncentraci serotoninu ve svalu dělohy inhibicí jeho vstupu do žírných buněk (27).

Posledním hormonem, jehož hladina se ke konci těhotenství výrazně mění a jehož účinky se dávají do vztahu k žírným buňkám, je CRH. Žírné buňky mohou nejen exprimovat receptory pro CRH, ale být i jeho zdrojem (28). CRH, pravděpodobně podobně jako další peptid se vztahem ke stresu – urocortin, zvyšuje děložní kontrakce vazbou na CRH receptor R₂.

ŽÍRNÉ BUŇKY A ANGIOGENEZE

Angiogeneze je komplikovaný proces, který je v příslušné tkáni kontrolovaný rovnováhou mezi pro- a antiangiogenními faktory. Jak popisuje ve svém review Norby (29) jde o sled dějů zahájený aktivací endotelálních buněk. Dochází ke změnám složení extracelulární matrix, proteolytické enzymy naruší bazální membránu. Mezi endotelálními buňkami, na něž působí angiogenní stimuly, se vytváří lumen budoucí cévy. Novotvořené cévy se následně větví a vytvářejí síť. Tento přesně regulovaný proces má velký význam pro embryonální i postnatální růst, hojení ran i patologické procesy – jako nádorový růst (30).

Žírné buňky jsou zdrojem řady angiogenních faktorů: VEGF, bFGF, TGF-β, TNF-α a IL-8. Navíc aktivace žírných buněk a uvolnění histaminu, prostaglandinů a leukotrienů (PGD₂, LTB₄, LTC₄), VEGF a PAF vede ke zvýšení permeability kapilár, která má proangiogenní vliv (30).

Norby et al. (31) byli pravděpodobně první, kteří schopnost žírných buněk vyvolat angiogenezi experimentálně prokázali. Jími nově vyvinutou technikou pozorovali v krysím mezenteriu výraznou angiogenní odpověď po degranulaci žírných buněk vyvolané látkou 48/80 (vede k uvolnění vazomotorických látek z granul žírných buněk). Stejnou odpověď pak našli i u myši (29). U morčat, jejichž žírné buňky na aplikaci 48/80 nereagovaly, se angiogeneze neobjevila. Látka 48/80 tedy sama o sobě angiogenní není. Následující studie o vlivu žírných buněk na novotvoření cév se rozdělily do dvou směrů: novotvorbu v tkáních postižených nádorovým bujením a v tkáních bez nádoru. Přes intenzivní výzkum v obou směrech, podíl žírných buněk na angiogenezi plně objasněn není, nicméně existuje věrohodná představa o mechanismech, jimiž se na ní podílejí (29). Podle ní:

1. Histamin, uvolněný krátce po stimulaci žírných buněk, se naváže na H₁ a H₂ receptory endotelií a dalších buněk a aktivuje je.

2. Stejně rychle uvolněné chemokiny přitahují makrofágy, leukocyty a lymfocyty, produkující cytokiny, které stimulují žírné buňky a ovlivňují angiogenezi.

3. Proteázy žírných buněk odbourávají mimobuněčné struktury, a tím usnadňují migraci endotelálních buněk a uvolňují na heparin vázané růstové faktory (VEGF, bFGF, TGF-β).

4. Proangiogenní faktory žírných buněk (výše zmíněné růstové faktory a TNF-α a IL-8) stimulují endotelie k sekreci proteáz, migraci k angiogennímu stimulu a proliferaci.

5. Cytokiny uvolněné žírnými buňkami vyvolávají tvorbu proangiogenních faktorů fibroblasty a buňkami hladkého svalstva a možná i protiangiogenních faktorů.

6. Histamin, VEGF, prostaglandiny a leukotrieny zvyšují cévní permeabilitu, což má proangiogenní účinek.

7. PAF ze žírných buněk působí agregaci a aktivaci destiček, z nichž se uvolňují proangiogenní faktory (VEGF, PDGF, LTC₄ a bFGF), které převládají nad antiangiogenním destičkovým faktorem 4.

8. tromboxan A₂ uvolněný žírnými buňkami působí antiangiogenně.

9. Pokud jsou v tkáni nádorové buňky, tvoří VEGF a další faktory, které zvyšují počty žírných buněk, a stimulují je. Tím udržují v běhu angiogenezi nutnou pro růst nádoru a jeho případné maligní zvrhnutí. Pravděpodobným stimulem pro produkci VEGF je i hypoxie vznikající v rostoucím nádoru.

ŽÍRNÉ BUŇKY A REMODELACE CÉVNÍ STĚNY

Pojem remodelace zahrnuje všechny procesy, jež vedou ke strukturálním změnám tkáně počínaje růstem, přes diferenciaci až k jejímu zániku. Tyto děje jsou fyziologické (např. těhotenství, hojení ran), ale jsou i součástí řady patologických procesů včetně kompenzačních reakcí, jimiž tkáň reaguje na mechanickou zátěž, hypoxii či zánět (remodelace dýchacích cest u bronchiálního astmatu, plicních cév při chronické hypoxii, hypertrofie myokardu, jaterní cirhóza, chronická pankreatitida). Pro náš přehled jsme si vybrali změny týkající se primárně hypertrofie cévní medie.

Podstatou změn struktury tkáně jsou děje probíhající v extracelulární matrix (ECM) (32). ECM je komplikovanou strukturou složenou z kolagenu, elastinu, proteoglykanů a glykoproteinů. Vytváří jednak nosnou síť a mechanicky udržuje tkáň pohromadě, ale současně je prostorem, v němž probíhá mezibuněčná signalizace nezbytná ve všech fázích života buňky. Jednotlivé komponenty ECM jsou geneticky kódované, jejich produkce a degradace je udržována v rovnováze a právě žírné buňky mohou tuto rovnováhu narušit. Složení ECM napovídá, že je velice dobrým substrátem pro proteolytické enzymy – tkáňové metaloproteinázy (MMPs), především intersticiální kolegenázu a želatinázu (MMP-2 a MMP-9) produkované ve formě proenzymů žírnými buňkami typu CTMC. Tyto buňky současně uvolňují α-chymázu, jež pro-metaloproteinázu extracelulárně aktivuje (33). Již malé změny ve složení ECM mohou spustit reakce vedoucí k remodelaci dané tkáně. Poměrně dobře popsaným příkladem je průběh remodelace periferních plicních cév u zvířat vystavených chronické hypoxii, jejímž výsledkem je ztlustění medie plicních cév, zvýšení jejich odporu a vznik hypoxické plicní hypertenze (schéma 1) (34). Jakým mechanismem hypoxie ovlivňuje syntézu, degranulaci a migraci buněk, není známo. Předpokládá se vliv reaktivních sloučenin dusíku a kyslíku. V první fázi provázejí proliferaci fibroblastů a buněk hladkého svalstva změny v pojivové matrix, na nichž se podílí enzymatická degradace kolagenu. Při tomto štěpení kolagenu se objevují specifické nízkomolekulární štěpy kolagenu

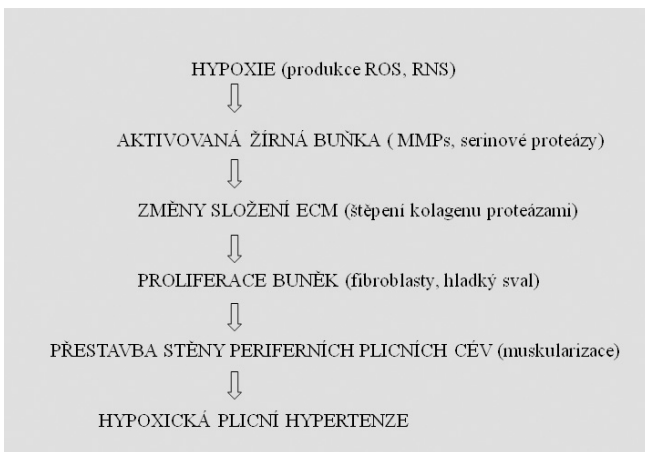
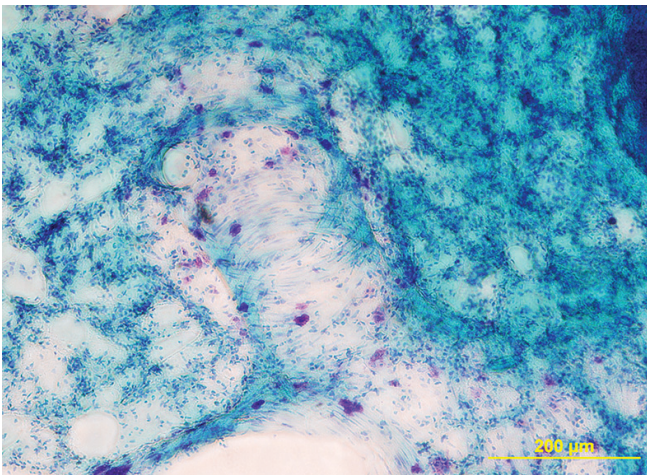


Schéma 1. Rozvoj hypoxické plicní hypertenze



Obr. 2. Žírné buňky v plicní tkáni laboratorního potkana. Purpurově zbarvené buňky se nacházejí především v okolí větvení bronchů a cév (na tlustém řezu 200 µm, barveno toluidinovou modří)

typu I odpovídající působení intersticiální kolagenázy (35). Při pokračování hypoxie nastupuje druhá fáze, kdy tyto štěpy z tkáně vymizí a další rozšiřování medie ustává (36). Po ukončení expozice hypoxii nastupuje třetí fáze, kdy se cévní stěna opět přestavuje do své původní podoby a tlak v plicnici klesá. I v této fázi je metabolický obrat kolagenu zvýšený. Zdá se, že intersticiální kolagenáza se v podmínkách reoxygenace či hyperoxie chová odlišně než za hypoxie, kdy nízkomolekulární štěpy nevznikají (37).

Předpokládá se, že se plicní žírné buňky (obr. 2) podílejí na obou přestavbách. O spoluúčasti žírných buněk na první fázi svědčí:

1. zvýšené množství žírných buněk v plicní tkáni,
2. změna jejich distribuce, při níž ze subpleurálních oblastí migrují do okolí periferních plicních cév (38),
3. zvýšené množství „rodent-like“ intersticiální kolagenázy MMP-13 pozitivních granul v žírných buňkách izolovaných z plic laboratorního potkana a vystavených *in vitro* hypoxii (39),
4. skutečnost, že antioxidant N-acetylcystein snižuje množství MMP-13 pozitivních granul v žírných buňkách vystavených *in vitro* hypoxii (40) a podaný *in vivo* zabrání vzniku hypoxické plicní hypertenze (41),
5. zablokování degranulace žírných buněk kromoglykátem na počátku expozice chronické hypoxii oslabí rozvoj hypoxické plicní hypertenze (42).

Ve fázi přestavby cév po ukončení hypoxie převládá naopak degradace ECM – proteolýza a apoptóza. Tato fáze

je prostudována podstatně méně, podíl žírných buněk potvrzuje:

1. akumulace žírných buněk s vysokým obsahem MMP-13 v plicních cévách,
2. mnohonásobně zvýšená proteolytická aktivita v plicní tkáni (43),
3. zablokování degranulace žírných buněk kromoglykátem na počátku zotavení zpomalí pokles tlaku v plicnici (44).

Rada prací potvrzuje, že se žírné buňky modulací aktivity metaloproteináz podílejí i na remodelaci jiných orgánů, např. srdeční svaloviny vedoucí k selhání srdce (45) či pankreatu u lidí s chronickou pankreatitidou (46). Na druhé straně pokusy na myších a potkanech s výrazným deficitem v počtu žírných buněk ukázaly, že žírné buňky omezují remodelaci myokardu vyvolanou podáváním homocysteinu (47) či rozvoji intersticiální fibrózy v ledvinách po podání puromycinu (48).

Důkazů, že žírné buňky hrají roli jak ve spouštění porodu, tak angiogenezi a remodelaci cévní medie, je tedy dostatek. Ovlivnění jejich aktivity během těchto procesů by mohlo mít rozsáhlé terapeutické využití. Nejznámějším blokátorem degranulace žírných buněk je kromoglykát sodný. Pro své špatné farmakodynamické vlastnosti je ale používán převážně pro lokální aplikaci, perorálně se podává ve vysokých dávkách (vstřebá se asi 1 %) pouze u systémové mastocytózy (49). Další látkou je tranilast (derivát kyseliny anthranilové), u kterého proběhla rozsáhlá klinická studie zabývající se snížením výskytu restenózy po PTCA (perkutánní transluminární koronární angioplastika) (50). Podávání této látky bylo jednak spojeno se závažnými nežádoucími účinky (hyperurikémie, změny jaterních testů) a zároveň se ukázalo, že podání tranilastu u lidí po výkonu nemá patřičný efekt na rozdíl od preventivního podání zvířatům v experimentu (51). I když jsou známy látky, které uvolnění působků z žírných buněk brání, i látky, které žírné buňky aktivují, jejich širší klinické využití pro regulaci procesů, o nichž jsme v přehledu referovali, zatím možné není.

Zkratky

bFGF	– basic fibroblast growth factor
CRH	– corticotropin releasing hormone
CTMC	– connective tissue mast cells
ECM	– extracellular matrix
GM-CSF	– granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
IL	– interleukin
LTB ₄	– leukotrien B ₄
LTC ₄	– leukotrien C ₄
M-CSF	– macrophage colony-stimulating factor
MCT	– žírné buňky obsahující tryptázu
MCTC	– žírné buňky obsahující tryptázu a chymázu
MMC	– mucosal mast cells
MMPs	– tkáňové metaloproteinázy
MMP-2	– matrix metalloproteinase-2
MMP-9	– matrix metalloproteinase-9
MMP-13	– matrix metalloproteinase-13
NGF	– nerve growth factor
NO	– oxid dusnatý
PAF	– platelet activating factor
PDGF	– platelet derived growth factor
PGD ₂	– prostaglandin D ₂
PGE ₂	– prostaglandin E ₂
PGF ₂	– prostaglandin F ₂
PTCA	– perkutánní transluminární koronární angioplastika
RNS	– reaktivní sloučeniny dusíku
ROS	– reaktivní sloučeniny kyslíku
TGF-β	– transforming growth factor β
TNF-α	– tumor necrosis factor
VEGF	– vascular endothelial growth factor

LITERATURA

1. Ehrlich P. Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Thesis, Leipzig University 1878.
2. Hakim-Rad K, et al. Mast cells: makers and breakers of allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 427–430.

3. **Metcalfe DD.** Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008; 112: 946–956.
4. **Schulman ES, et al.** Heterogeneity of human mast cells. *J Immunol* 1983; 131: 1936–1941.
5. **Tabares L, et al.** Relationship between fusion pore opening and release during mast cell exocytosis studied with patch amperometry. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 837–841.
6. **Irani AA, et al.** Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4464–4468.
7. **Krishnaswamy G, et al.** The human mast cell: an overview. *Methods Mol Biol* 2006; 315: 13–34.
8. **Janicki JS, et al.** Cardiac mast cell regulation of matrix metalloproteinase-related ventricular remodeling in chronic pressure or volume overload. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 657–665.
9. **Welle M.** Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *J Leukoc Biol* 1997; 61: 233–245.
10. **Stenton GR, et al.** Role of intestinal mast cells in modulating gastrointestinal pathophysiology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 1–11.
11. **Galli SJ, Tsai M.** Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *J Dermatol Sci* 2008; 49: 7–19.
12. **Gordon JR, Galli SJ.** Release of both preformed and newly synthesized tumor necrosis factor- α (TNF- α)/cachectin by mouse mast cells stimulated via the Fc ϵ R1. A mechanism for the sustained action of mast cell-derived TNF- α during IgE-dependent biological responses. *J Exp Med* 1991; 174: 103–107.
13. **Taideman J, et al.** Human mast cells express leptin and leptin receptors. *Histochem Cell Biol* 2009; 131: 703–711.
14. **Rudolph MI, et al.** Uterine mast cells: a new hypothesis to understand how we are born. *Biocell* 2004; 28: 1–11.
15. **Bosquiazzo VL, et al.** Mast cell degranulation in rat uterine cervix during pregnancy correlates with expression of vascular endothelial growth factor mRNA and angiogenesis. *Reproduction* 2007; 133: 1045–1055.
16. **Varayoud J, et al.** Mast cells degranulation affects angiogenesis in the rat uterine cervix during pregnancy. *Reproduction* 2004; 127: 379–387.
17. **Bytautiene E, et al.** The effect of a mast cell degranulating agent on vascular resistance in the human placental vascular bed and on the tone of isolated placental vessels. *Reprod Sci* 2008; 15: 26–32.
18. **Yokoi H, et al.** High incidence of uterine inversion in mast cell-deficient osteopetrotic mutant mice of mi/mi genotype. *Biol Reprod* 1994; 50: 1034–1039.
19. **Schmidt A, et al.** Lovastatin-stimulated superinduction of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in TNF-alpha activated human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2002; 164: 57–64.
20. **Osman I, et al.** Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 41–45.
21. **Huang J, et al.** Cellular localization and hormonal regulation of inducible nitric oxide synthase in cycling mouse uterus. *J Leukoc Biol* 1995; 57: 27–35.
22. **Swindle EJ, Metcalfe DD.** The role of reactive oxygen species and nitric oxide in mast cell-dependent inflammatory processes. *Immunol Rev* 2007; 217: 186–205.
23. **Konopka TE, et al.** Nitric oxide synthase II gene disruption: implications for tumor growth and vascular endothelial growth factor production. *Cancer Res* 2001; 61: 3182–3187.
24. **Milne SA, et al.** Co-localization of matrix metalloproteinase-1 and mast cell tryptase in the human uterus. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 559–565.
25. **Vasiadi M, et al.** Progesterone inhibits mast cell secretion. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 787–794.
26. **Hattori Y, et al.** Vascular expression of matrix metalloproteinase-13 (collagenase-3) in basal cell carcinoma. *Exp Mol Pathol* 2003; 74: 230–237.
27. **Vega E, Rudolph MI.** Characterization of oxytocin receptors and serotonin transporters in mast cells. *Endocrine* 2002; 18: 167–172.
28. **Kempuraj D, et al.** Corticotropin-releasing hormone and its structurally related urocortin are synthesized and secreted by human mast cells. *Endocrinology* 2004; 145: 43–48.
29. **Norrby K.** Mast cells and angiogenesis. *Apmis* 2002; 110: 355–371.
30. **Maltby S, et al.** Mast cells in tumor growth: angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1796: 19–26.
31. **Norrby K, et al.** Mast-cell-mediated angiogenesis: a novel experimental model using the rat mesentery. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1986; 52: 195–206.
32. **Davis GE, Senger DR.** Endothelial extracellular matrix: biosynthesis, remodeling, and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization. *Circ Res* 2005; 97: 1093–1107.
33. **Tchougounova E, et al.** A key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloproteinase-9 and pro-matrix metalloproteinase-2. *J Biol Chem* 2005; 280: 9291–9296.
34. **Novotná J.** Pojivové bílkoviny periferních plicních cév při chronické hypoxii. *Čs Fyziol* 2009; 2: 49–52.
35. **Novotná J, Herget J.** Possible role of matrix metalloproteinases in reconstruction of peripheral pulmonary arteries induced by hypoxia. *Physiol Res* 2002; 51: 323–334.
36. **Herget J, et al.** A possible role of oxidant tissue injury in the development of pulmonary hypertension. *Physiol Res* 2000; 49: 493–501.
37. **Novotná J, et al.** Hyperoxia and recovery from hypoxia alter collagen in peripheral pulmonary arteries similarly. *Physiol Res* 2001; 50: 153–163.
38. **Vajner L, et al.** Acute and chronic hypoxia as well as 7-day recovery from chronic hypoxia affects the distribution of pulmonary mast cells and their MMP-13 expression in rats. *Int J Exp Pathol* 2006; 87: 383–391.
39. **Maxova H, et al.** In vitro hypoxia increases production of matrix metalloproteinases and tryptase in isolated rat lung mast cells. *Physiol Res* 2008; 57: 903–910.
40. **Maxová H, et al.** Effect of N-acetylcysteine on tissue metalloproteinases activity in RBL-2H3 mast cells exposed to 24 hours of “in vitro” hypoxia. *Phys Res* 2004; 53: 24P.
41. **Lachmanova V, et al.** N-acetylcysteine inhibits hypoxic pulmonary hypertension most effectively in the initial phase of chronic hypoxia. *Life Sci* 2005; 77: 175–182.
42. **Banasova A, et al.** Prevention of mast cell degranulation by disodium cromoglycate attenuates the development of hypoxic pulmonary hypertension in rats exposed to chronic hypoxia. *Respiration* 2008; 76: 102–107.
43. **Riley DJ, et al.** Role of proteolysis and apoptosis in regression of pulmonary vascular remodeling. *Physiol Res* 2000; 49: 577–585.
44. **Maxová H, et al.** Prevention of mast cell degranulation by disodium cromoglycate delayed the regression of hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Respiration* (Published online: April 10, 2010).
45. **Hara M, et al.** Evidence for a role of mast cells in the evolution to congestive heart failure. *J Exp Med* 2002; 195: 375–381.
46. **Esposito I, et al.** Mast cell distribution and activation in chronic pancreatitis. *Hum Pathol* 2001; 32: 1174–1183.
47. **Joseph J, et al.** Protective role of mast cells in homocysteine-induced cardiac remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H2541–2545.
48. **Miyazawa S, et al.** Role of mast cells in the development of renal fibrosis: use of mast cell-deficient rats. *Kidney Int* 2004; 65: 2228–2237.
49. **Maxová H, et al.** Kromoglykát sodný – blokátor degranulace žírných buněk v procesu tkáňové remodelace. *Čs Fyziol* 2010; 59: 21–23.
50. **Gopalan R, Goldberg S.** Tranilast in the Therapy of Coronary Artery Disease. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000; 2: 149–156.
51. **Shiota N, et al.** Tranilast suppresses vascular chymase expression and neointima formation in balloon-injured dog carotid artery. *Circulation* 1999; 99: 1084–1090.

Práce byla podpořena grantem GA ČR 305/08/0108 a Centrem výzkumu chorob srdce a cév MŠMT 1M0510.

Reprodukovaný materiál pochází z práce: Bosquiazzo et al. Reproduction 2007; 133: 1045–1055. © Society for Reproduction and Fertility (2010). Reproduced by permission.

PŮVODNÍ PRÁCE

Změny ve složení mastných kyselin v lipidech plazmy a erytrocytů u kriticky nemocných v průběhu sepse

¹František Novák, ²Jiřina Borovská, ¹Marek Vecka, ¹Lucie Vávrová,
¹Jana Kodydková, ¹Magdaléna Mráčková, ^{2,3,4}František Novák sr.,
³Olga Nováková, ¹Aleš Žák

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

²Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Katedra biochemie

³Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Katedra buněčné biologie

⁴Centrum kardiovaskulárního výzkumu, Praha

SOUHRN

Východisko. Složení mastných kyselin a zejména poměr n-6 a n-3 vícenenasycených mastných kyselin v lipidech plazmy a buněčných membrán významně ovlivňuje biologické funkce a pochody jednotlivých buněk, orgánů až po úroveň celého organismu. Víceenasycené mastné kyseliny přispívají k fluiditě membrán, a tím ovlivňují aktivitu membránových proteinů (enzymů, přenašečů a receptorů). Tyto mastné kyseliny rovněž slouží jako prekurzory eikosanoidů a ostatních autakoidů (resolvinů a protektinů). Změny složení mastných kyselin v tucích kriticky nemocných pacientů proto určují jejich vnímavost k různým patologickým podnětům. Cílem této studie bylo určit složení mastných kyselin v triacylglycerolech, esterech cholesterolu a fosfolipidech plazmy a erytrocytů u pacientů v průběhu sepse.

Materiál a metody. Sledovaný soubor se skládal z 30 septických pacientů. U 19 z těchto pacientů byly k dispozici kompletní tři odběry: odběr 1 do 24 hodin od počátku příznaků sepse, odběr 2 po 7 dnech od odběru 1 a odběr 3 týden po odeznění sepse.

Výsledky. Osm pacientů v sepsi zemřelo. Ve srovnání se zdravými kontrolami došlo ve všech třech pozorování u septických pacientů k poklesu n-6 vícenenasycených mastných kyselin, který byl kompenzován vzestupem mastných kyselin s jednou dvojnou vazbou v cholesterylesterech a fosfolipidech plazmy a erytrocytů. Tento nálezn byl signifikantně výraznější v cholesterylesterech a plazmatických fosfolipidech u pacientů, kteří následně zemřeli při porovnání s přeživšími. U nepřeživších pacientů bylo ve srovnání s přeživšími nižší zastoupení n-3 vícenenasycených mastných kyselin v plazmatických fosfolipidech.

Závěry. Signifikantní snížení zastoupení vícenenasycených mastných kyselin v tucích septických pacientů odráží závažnost jejich stavu a podporuje význam vhodné nutriční suplementace vícenenasycených mastných kyselin.

Klíčová slova: mastné kyseliny plazmatických lipidů, mastné kyseliny fosfolipidů v erytrocytech, vícenenasycené mastné kyseliny řady n-6 a n-3, C-reaktivní protein, sepsa, intenzivní péče.

SUMMARY

Novák F., Borovská J., Vecka M., Vávrová L., Kodydková J., Mráčková M., Novák F sr., Nováková O., Žák A. Alterations in fatty acid composition of plasma and erythrocyte lipids in critically ill patients during sepsis

Background. The overall fatty acid (FA) composition, and especially proportions of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma and membrane lipids, greatly impacts on cell and organ functions as well as on many biological processes.

Material and methods. Polyunsaturated FA determine membrane fluidity and thus modulate activities of membrane proteins (enzymes, carriers and receptors). They also are precursors of pro- and anti-inflammatory eicosanoids and other autacoids (resolvins, protectins). Thus, alterations in lipid FA composition of critically ill patients affect reactivity of the organism to numerous pathological stimuli. The objective of this study was to analyse FA composition of plasma triacylglycerols, cholesteryl esters, plasma phospholipids and erythrocyte phospholipids in septic patients.

Results. The study group consisted of 30 septic patients, 19 of whom were available for three samplings: Sampling 1 was 24 hours after the onset of sepsis, Sampling 2 was 7 days after Sampling 1, and Sampling 3 was 7 days after recovery from sepsis. Eight septic patients died. Compared to healthy controls, a decrease in n-6 polyunsaturated fatty acids accompanied by increase in monounsaturated fatty acids in cholesteryl esters, plasma phospholipids and erythrocyte phospholipids persisted in all three samplings of septic patients.

Conclusions. This effect of sepsis was significantly greater in cholesteryl esters and plasma phospholipids of non-surviving septic patients than in surviving ones. Moreover, non-survivors had lower proportions of n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma phospholipids compared to survivors. The significant decrease in proportion of polyunsaturated fatty acids in lipids of septic patients

Adresa pro korespondenci:

MUDr. František Novák jr., Ph.D.
 IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
 U Nemocnice 2, 128 08 Praha
 e-mail: fnova@lf1.cuni.cz

in the course of sepsis reflects the severity of their critical state and supports the importance of appropriate nutritional polyunsaturated fatty acids supplementation.

Key words: fatty acids of plasma lipids, fatty acids of erythrocyte phospholipids, n-6 PUFA, n-3 PUFA, C-reactive protein, sepsis, critical care. No.

Čas Lék čes 2010; 149: 324–331

ÚVOD

Mastné kyseliny (FA) patří mezi klíčové stavební prvky lidského těla. Poskytují důležitou zásobu energie a ovlivňují strukturu a funkce buněčných membrán. Navíc jsou substrátem pro vznik látek s významnými fyziologickými účinky.

Složení FA v lipidech se díky různým podnětům v průběhu života neustále mění (např. hladovění, stárnutí, těhotenství, dietní zvyklosti a nemoci). Tyto změny ve složení a metabolismu FA zároveň ovlivňují odpověď organismu na různé podněty. Jednoduché i složené lipidy plazmy a různých tkání se vyznačují charakteristickým složením FA s měnícím se zastoupením nasycených a nenasycených FA. Podle polohy první dvojné vazby od metylové koncové skupiny (α pozice) uhlovodíkového řetězce nenasycených FA se odvozuje názvosloví řad n-7, n-9, n-6 a n-3. Řady n-6 a n-3 jsou označeny pro vícenenasycené FA (PUFA). Člověk a ostatní savci syntetizují pouze nasycené FA (SFA) a mononenasycené FA (MUFA) řady n-7 a n-9, protože u nich nejsou přítomné enzymy $\Delta 12$ a $\Delta 15$ desaturázy (přítomné u rostlin), které zajišťují vznik dvojné vazby v pozicích n-6 a n-3 u PUFA. Z tohoto důvodu musejí savci získávat esenciální n-6 (linolová kyselina, LA, 18:2n-6) a n-3 (α -linolenová kyselina, ALA, 18:3n-3) PUFA z diety. Buňky savců jsou schopné konverze PUFA v rámci každé řady pomocí enzymatické elongace, desaturace a retrokonverze zajišťované příslušnými enzymy. Po příjmu v potravě je LA metabolizována pomocí řady postupných oxidativních desaturací a elongací na kyselinu dihomogamma-linolenovou (DHGLA, 20:3n-6) a dále na kyselinu arachidonovou (AA; 20:4n-6). Hlavní metabolické dráhy konverze PUFA ukazuje schéma 1. Metabolická dráha $\Delta 6$, která slouží ke konverzi LA na AA a ALA na eikosapentaenovou kyselinu (EPA, 20:5n-3), probíhá primárně v endoplazmatickém retikulu jaterních buněk. Po požití esenciálních PUFA, jsou tyto konvertovány na FA s delším a vícenenasyceným řetězcem pomocí enzymů elongáz a desaturáz (1, 2). Konverze ALA na EPA a dokosaheptaenovou kyselinu (DHA, 22:6n-3) je u lidí omezená. Předpokládá se, že jen méně než 10 % z potravy ALA je konvertováno na EPA. Navíc má lidská tuková tkáň významně omezenou schopnost skladovat n-3 PUFA s dlouhým řetězcem. Z výše uvedeného vyplývá, že u člověka je potřeba průběžného a dostatečného přísunu n-3 PUFA s dlouhým řetězcem v dietě (3).

Existuje celá řada biologických účinků PUFA. PUFA obou řad, které se přednostně nacházejí v sn-2 pozici membránových fosfolipidů, určují biofyzikální vlastnosti membrán (fluiditu, tloušťku a deformovatelnost) a ovlivňují aktivitu transmembránových proteinů (enzymů, přenašečů a receptorů). Membránové fosfolipidy slouží jako prekurzory signálních molekul jako např. diacylglyceroly, kyselina fosfatidová, inositol-1,4,5-trifosfát, ceramidy a eikosanoidy. Relativní poměr n-6 PUFA (LA, DHGLA, AA) a n-3 PUFA (ALA, EPA, DHA) v membránách určuje po štěpení fosfolipázou A_2 substrátovou dostupnost pro cyclooxygenázu (COX) a lipoxygenázu (LOX), a tím i rovnováhu mezi jednotlivými eikosanoidy (pro- a protizánětlivé) a ostatními autakoidy (resolvinu a neuroprotektiny). Konečně PUFA jsou i ligandy nukleárních receptorů (peroxizomálními proliferátory-aktivovaný receptor (PPAR) a X-receptor pro kyselinu retinovou), které řídí genovou expresi. Esenciální PUFA řady n-6 a n-3 jsou po desaturaci a elongaci na 20 uhlíkové molekuly metabolizovány za vzniku prostaglandinů (PG), tromboxanů

n-6 PUFA	enzym	n-3 PUFA
18:2n-6 (LA)		18:3n-3 (ALA)
↓	$\Delta 6$ -desaturáza	↓
18:3n-6 (GLA)		18:4n-3
↓	elongáza	↓
20:3n-6 (DGLA)		20:4n-3
↓	$\Delta 5$ -desaturáza	↓
20:4n-6 (AA)		20:5n-3 (EPA)
↓	elongáza	↓
22:4n-6		22:5n-3
↓	elongáza	↓
24:4n-6		24:5n-3
↓	$\Delta 6$ -desaturáza	↓
24:5n-6		24:6n-3
↓	retrokonverze	↓
22:5n-6		22:6n-3 (DHA)

Schéma 1. Metabolismus vícenenasycených mastných kyselin (PUFA)

LA – kyselina linolová, GLA – kyselina γ -linolenová, DHGLA – dihomogamma-linolenová kyselina, AA – kyselina arachidonová, ALA – kyselina α -linolenová, EPA – kyselina eikosapentaenová, DHA – kyselina dokosaheptaenová

(TX), hydroxyeikosatetraenových kyselin (HETE) a leukotrienů (LT), a to díky enzymové aktivitě COX a LOX (4). Eikosanoidy modulují růst buněk a jejich diferenciaci, zánětlivou aktivitu, imunitní odpověď, agregaci destiček a mají řadu dalších funkcí. Obecně lze říci, že eikosanoidy odvozené od n-6 PUFA mají prozánětlivé účinky a naproti tomu ty, které vznikají z n-3 PUFA mají účinky opačné, protizánětlivé. DHGLA je metabolizována na prostaglandiny série-1 (PGE_1 , s výraznými vazodilatačními a antiagregačními účinky) a na LT série-3 (např. 15-hydroxyeikosatrienová kyselina, HETE), které inhibují vznik leukotrienu B_4 . Eikosanoidy, které vznikají z AA působením COX, resp. LOX se nazývají PG série-2 a LT série-4 a působí jako mediátory zánětlivých procesů (mají prozánětlivé účinky, např. indukují bolest, horečku, vazodilataci apod.). Kromě těchto přímých účinků jsou schopné ovlivňovat odpovědi organismu na jiné mediátory (např. prostaglandin PGE_2 zesiluje bolest vyvolanou bradykininem) a může regulovat další procesy, jako jsou chemotaxe leukocytů, srážení krve, agregaci destiček, produkci cytokinů a imunitní reakce (5–7). Vzhledem k tomu, že PGE_2 zároveň potlačuje syntézu TNF- α , IL-1, IL-2 a INF- γ , lze mu také připsat i imunosupresivní potenciál. PGE_2 také inhibuje 5-LOX, a tím potlačuje další vznik prozánětlivých LT série-4. PGE_2 dále indukuje tvorbu lipoxinu A_4 produktu 15-LOX, který je „stop signálem“ zánětu. Přestože má PGE_2 nesporný prozánětlivý účinek, účastní se také ukončení zánětu prostřednictvím ovlivnění tvorby jiných eikosanoidů (8). EPA dává vznik PG série-3 a TX, které mají antiagregační účinky bez doprovodné imunosupresivní aktivity. Podobně LT série-5,

deriváty EPA, mají protizánětlivé a antiagregační účinky (9). Kromě biologických účinků, zprostředkovaných vlastními eikosanoidy, n-3 PUFA působí ještě nepřímo tak, že inhibují syntézu eikosanoidů z n-6 PUFA. Když jsou v membránách n-6 PUFA, resp. AA nahrazeny n-3 PUFA, dojde ke kompetici desaturáz, elongáz, COX a LOX o oba substráty (10). Tato kompetice vede ke snížení syntézy PGE₂, TXA₂ a LTB₄. Proto je substituce n-3 PUFA doprovázena snížením agregace destiček, prodloužením srážlivosti krve a ovlivněním syntézy zánětlivých cytokinů a dalších zánětlivých a imunitních funkcí (11). EPA má vliv na odpověď imunokompetentních buněk regulací genové exprese prostřednictvím PPAR a transkripčního faktoru SREBP (sterol regulatory element binding protein). Tato mastná kyselina také snižuje expresi NFκB po aplikaci lipopolysacharidu (9).

Sepse stále patří mezi důležité příčiny morbidit a mortality i ve vyspělých zemích. Těžká sepsa a septický šok jsou časté a díky vysoké úmrtnosti i medicínsky závažné. Sepsa je podobně jako ostatní příčiny syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) charakterizována zvýšenou sekrecí stresových hormonů (např. katecholaminů a kortizolu), vysokou produkcí cytokinů, aktivací komplementu a mitochondriální dysfunkcí se sníženou dostupností ATP. Zánětlivá reakce způsobená sepsí vede k poruchám mikrocirkulace, k neadekvátní dodávce kyslíku do tkání včetně dysfunkce na celulární a subcelulární úrovni (12, 13). V současné době přibývají důkazy o klíčové úloze reaktivních kyslíkových a dusíkových sloučenin (RONS) a oxidačního stresu při rozvoji poškození endotelu v patogenezi sepse (14).

Početné studie ukazují na významné změny ve složení FA u kriticky nemocných včetně pacientů se sepsí. Míra oxidace FA, jejich obrát a lipolýza se zvyšuje, což napovídá, že zřejmě zvýšení mobilizace tukových zásob a zvýšená oxidace FA patří mezi základní atributy metabolické odpovědi na stres (15–17). Bylo publikováno, že podíl PUFA v plazmatických lipidech je snížený, zatímco podíl SFA a MUFA je zvýšený u pacientů s popáleninami, u septikémie a prokázaného syndromu akutní dechové tísně dospělých (ARDS). Uvedené výsledky naznačují, že za těchto stavů dochází k nedostatku esenciálních FA, který vzniká zřejmě v důsledku zvýšeného oxidačního stresu (18–20).

Složení FA v erytrocytárních PL částečně odráží jejich příjem v dietě. Navíc tento ukazatel poskytuje informaci o metabolismu PUFA a jejich inkorporaci do buněčných membrán různých tkání. Analýzou erytrocytárních FA tak lze zjistit jak nedostatek a nerovnováhu PUFA v potravě, tak i různé metabolické poruchy a míru peroxidace lipidů (21). Změny ve složení erytrocytárních PUFA byly zjištěny u onemocnění koronárních tepen, u cévních mozkových příhod, hypertenze a v průběhu zánětu (22–27).

Cílem této studie proto bylo analyzovat složení FA v lipidech plazmy a erytrocytů během sepse s cílem určit potenciálně klinicky užitečné metabolické ukazatele, které by zlepšily předpověď závažnosti průběhu sepse u kriticky nemocných pacientů.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Pacienti

Jedná se o prospektivní studii případů a kontrol, která probíhala na souboru nemocných jednotky intenzivní péče IV. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Do studie bylo zařazeno 30 pacientů v septickém stavu (SP) a k nim bylo vyhledáno 30 zdravých kontrol párovaných podle věku a pohlaví (HC). U SP byla stanovena diagnóza sepse na základě kritéria Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians (SCCM/ACCP) (28). SP ještě navíc splňovali další vstupní kritéria: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) skóre > 10 (29) a C-reaktivní

protein (CRP) v séru > 20 mg/l. Zdrojem sepse u SP byly zejména plíce (20 případů). Další zdroje sepse byly: centrální žilní katétr (4 případy), abdominální infekce (4 případy), a infekce močových cest (2 případy). Nutriční péče byla standardizována podle doporučení ESPEN guidelines (30). Vylučovací kritéria platná pro obě sledované skupiny byla: terapie antioxidanty, chronická dialýza, diabetes mellitus, generalizovaná malignita, imunosupresivní léčba a chemoterapie. V průběhu studie se 22 SP ze sepse plně zotavilo. Z těchto uzdravených byli tři přeloženi do jiného zdravotnického zařízení před ukončením studie a u zbyvajících 19 byly provedeny všechny tři odběry (S1–S3). Odběr S1 byl proveden u SP do 24 hodin od počátku příznaků sepse, po té byl po 7 dnech proveden odběr 2 (S2), a konečně týden od odeznění klinických a laboratorních příznaků sepse odběr 3 (S3). U osmi SP došlo k úmrtí před odezněním sepse buď před, nebo po S2 (nepřeživi S1, n = 8; nepřeživi S2, n = 4). Zdravé kontroly byly definovány jako jedinci bez klinických a laboratorních známek sepse, zánětu nebo jiného známého onemocnění. Podmínkou zařazení do studie byl podpisem stvrzený informovaný souhlas s účastí ve studii. Protokol studie byl schválen etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Odběr vzorků

Odběry krve byly provedeny u SP v intervalech S1, S2 a S3 a u HC ráno nalačno. Anonymita vzorků byla zajištěna přiřazením unikátních identifikačních čísel a data byla zkompletována až po stanovení. Vzorky krve byly hned po odběru zpracovány. Plazma byla separována za použití antikoagulace K₂EDTA. Oddělené erytrocyty po separaci plazmy byly 3× promyty fyziologickým roztokem a separovány centrifugací 5 minut, 2500 × g při laboratorní teplotě. Sérum bylo získáno po koagulaci ve Vacutainer® zkumavkách centrifugací 10 minut, 2500 × g při 4 °C. Vzorky séra, plazmy a erytrocytů byly následně až do analýzy skladovány zmrazené na -80 °C. Pokud není uvedeno jinak, chemikálie byly zakoupeny od Sigma (USA).

CRP

Koncentrace v séru byla měřena imunoturbidimetricky pomocí kitu K-ASSAY CRP kit (Kamiya Biomedical Company, USA) na analyzátoru Hitachi Modular (Japonsko).

FA v lipidech plazmy a erytrocytů

Plazmatické lipidy byly extrahovány podle modifikované metody dle Folche (31). K plazmě (1 ml) bylo přidáno 21 ml směsi chloroform-methanol (2 : 1) a roztřepáno. Precipitované proteiny séra byly odstraněny filtrací, k filtrátu přidáno 10 ml směsi chloroform-methanol-voda (3 : 48 : 47 v/v/v) a po důkladném protřepání byla oddělena spodní fáze s lipidy, která byla vysušena při 40 °C v proudu dusíku. Jednotlivé plazmatické lipidy, tzn. celkové PL, triacylglyceroly (TAG) a cholesterylesterech (CE), byly separovány jednorozměrnou, tenkovrstevnou chromatografií (0,5 mm Silica Gel H, Merck, Germany) pomocí směsi rozpouštědel hexan-éter-kyselina octová (70 : 30 : 1 v/v/v), detekovány 2,7-dichlorofluoresceinem (0,005 % v methanolu), následně vyškrabány a uskladněny v dusíkové atmosféře při -20 °C. Následující den byly připraveny a separovány metylestery FA pomocí plynové chromatografie (32). Erytrocytární lipidy byly extrahovány podle metody Roseho a Oklanderova (33). Pro separaci erytrocytárních PL (EPL) a analýzu jejich FA byly použity stejné metody jako v případě plazmatických lipidů.

Statistická analýza

Parametrické proměnné jsou vyjádřeny jako průměr ± standardní odchylka (SD) a neparametrické proměnné jako medián a mezikvartilové rozpětí (25.–75. percentil). Normalita

distribuce byla testována Shapiro-Wilkovým testem. Významnost rozdílů mezi zkoumanými skupinami byla testována pomocí jednostranné ANOVA s Scheffého a Newman-Keuls post-hoc testy. Neparametrická analýza byla provedena Kruskal-Wallis ANOVA testem. Friedman ANOVA byla použita pro analýzu závislých proměnných. Všechny statistické výpočty byly provedeny ve statistickém software Statistica verze 8.0 (StatSoft 2007, CZ) a za statisticky významnou byla považována hodnota $P < 0,05$.

VÝSLEDKY

Kriticky nemocní pacienti v průběhu sepse

V průběhu studie se 22 SP zotavilo ze sepse a u 19 z nich byly k dispozici kompletní 3 odběry. Tabulka 1 ukazuje demografické a klinické charakteristiky spolu s koncentrací CRP při odběrech S1, S2 a S3. Zvýšená hodnota koncentrace CRP ve srovnání s HC přetrvávala u všech tří odběrů skupiny SP.

tab. 3). Poměry 16:1n-7/16:0 a 18:1n-9/18:0 (markery 9 desaturázy) a poměr 18:3n-6/18:2n-6 (makrer $\Delta 6$ desaturázy) jsou zvýšené v CE a PPL u SP (tab. 2, 3). Změny v zastoupení jednotlivých tříd FA v EPL u SP jsou podobné těm, které byly pozorovány v PPL, ale jejich významnost je nižší (graf 1D).

Srovnání přeživších a nepřeživších septických pacientů

Pacienti se sepsí, kteří přežili (přeživší první odběr (S1, $n = 22$) a přeživší druhý odběr (S2, $n = 21$)), byli porovnání s pacienty, kteří v průběhu sepse zemřeli po S1 nebo S2 (nepřeživší S1, $n = 8$ a nepřeživší S2, $n = 4$). Klinické charakteristiky souboru přeživších/nepřeživších ukazuje tabulka 4. APACHE II bylo u nepřeživších v porovnání s přeživšími signifikantně vyšší. Graf 2 ilustruje zastoupení FA v CE a PPL u přeživších a nepřeživších. Mezi odběrem S1 a S2 se v porovnání s přeživšími u nepřeživších zvyšuje podíl MUFA na úkor PUFA řady n-6 i n-3. V CE došlo v porovnání s přeživšími u nepřeživších ke zvýšení MUFA a snížení n-6 PUFA pouze u odběru S1.

Tab. 1. Klinické charakteristiky pacientů v průběhu sepse

Parametry/skupiny	S1	S2	S3	HC
N (pro statistiku)	19	19	19	19
pohlaví (M/Ž)	10/9	10/9	10/9	10/9
věk (roky)	74 (56–79)	74 (56–79)	74 (56–79)	71 (56–78)
délka studie (dny)	0	7	22 (14–30)	0
SOFA	7,0 (2,5–10,0)	3,0 (1,5–9,0)	–	–
UPV	7	7	1	–
CRRT	0	3	–	–
CRP	134 (55–332) ^{a,b,c}	25 (15,2–104,0) ^{a,b}	16 (8,1–24,5) ^a	2,0 (2,0–7,8)

SP – septičtí pacienti zařazení do studie během 24 hodin od začátku sepse (S1), SP 7 dnů po S1 (S2) a SP jeden týden po odeznění symptomů sepse (S3), HC – zdravé kontroly, SOFA – SOFA skóre, UPV – umělá plicní ventilace, CRRT – kontinuální náhrada funkce ledvin, CRP – C-reaktivní protein

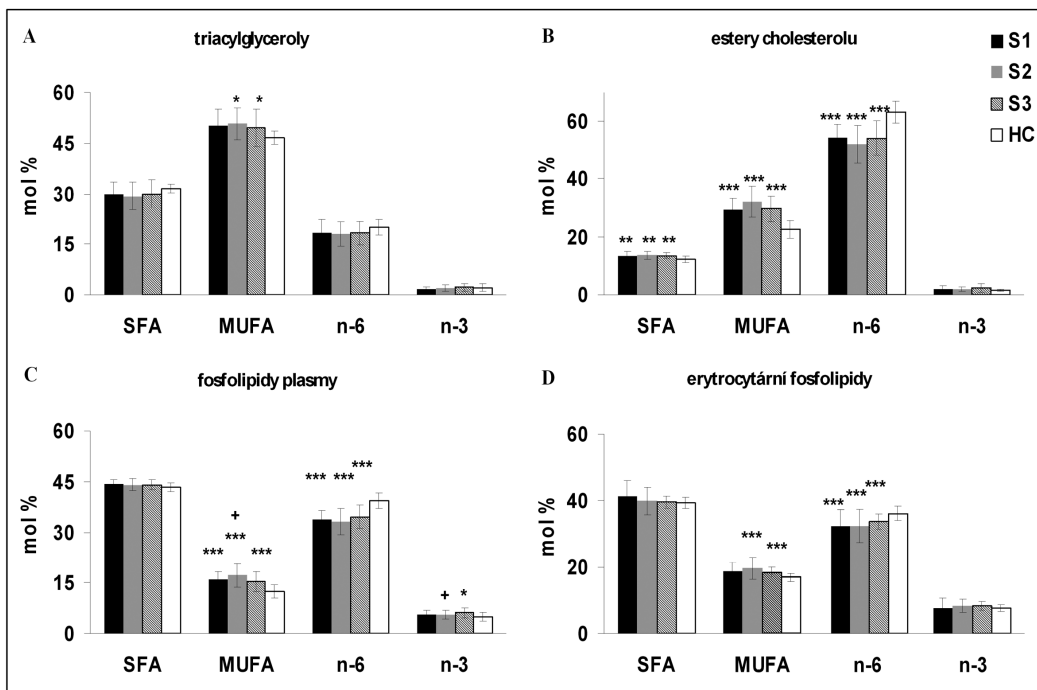
Data jsou prezentována jako medián (25.–75. percentil) pro neparametrické proměnné; ^aS1, S2, S3 vs. HC, ^bS1, S2 vs. S3, ^cS1 vs. S2, $p < 0,05$.

Nejvyšší koncentrace CRP zjištěná v S1 se postupně snižovala v S2 a S3, ale ani u S3 nedosáhla hodnot naměřených u HC.

Graf 1 ukazuje zastoupení FA v TAG, CE, plazmatických fosfolipidech (PPL) a EPL v průběhu sepse. Graf 1A ukazuje mírné zvýšení v zastoupení MUFA v TAG u SP, které je v porovnání s HC signifikantně vyšší v S2 a S3 odběrech. Snížení relativního množství n-6 PUFA v CE u SP, detekované ve všech třech odběrech, je kompenzováno zvýšeným zastoupením SFA a MUFA (graf 1B). Tyto změny jsou způsobeny především snížením podílu LA (18:2n-6) a navýšením podílu kyselin palmitové (PA, 16:0), palmitolejové (POA, 16:1n-7), olejové (OA, 18:1n-9) a vakcenové (VA, 18:1n-7) u SP (tab. 2). Spolu se snížením hladiny LA bylo ve srovnání s HC pozorováno u SP ve všech třech odběrech zvýšení DHA (22:6n-3) v CE, což vysvětluje snížení poměru n-6/n-3 PUFA. V PPL došlo ke snížení n-6 PUFA a vzestupu MUFA, které kopíruje posuny pozorované v CE u SP. V PPL odběru S3 bylo také pozorováno zvýšené zastoupení n-3 PUFA, ve srovnání s S2 a HC, které způsobil vzestup DHA (graf 1C,

DISKUZE

Zásadním nálezem této studie je pozorované snížení podílu n-6 PUFA v lipidech plazmy a erytrocytů (způsobené především poklesem LA, 18:2n-6) u pacientů v sepsi, které bylo provázeno vzestupem podílu MUFA, zejména díky vzestupu POA (16:1n-7), OA (18:1n-9) a VA (18:1n-7). Zmíněné změny byly pozorovány především v CE a PPL. Podobné posuny ve složení FA v porovnání s HC jsme zaznamenali i v EPL u SP. Tyto změny byly přítomné na počátku sepse (S1), zvýraznily se po sedmi dnech (S2) a přetrvávaly i po uzdravení (S3). Srovnání přeživších a nepřeživších SP ukázalo, že snížení n-6 PUFA a vzestup MUFA je významně výraznější u nepřeživších. Navíc byl zjištěn signifikantně nižší podíl n-3 PUFA v PPL u nepřeživších než u přeživších SP. Složení FA v CE a PPL odráží jak jejich přísun dietou v posledních několika týdnech, tak jejich endogenní metabolismus (*de novo* syntéza FA, β -oxidace, enzymová desaturace a elongace a také lipoperoxidace) (34, 35). Lidský organismus má jen omezené schopnosti vytvářet zásoby n-3 PUFA. V TAG lidské tukové



Graf 1. Zastoupení tříd mastných kyselin v esterech cholesterolu, triacylglycerolech a fosfolipidech plazmy a erytrocytů v průběhu sepse Septičtí pacienti (SP) zařazení do studie do 24 hodin po nástupu sepse (S1), SP 7 dnů po odběru S1 (S2) a SP jeden týden po odeznění klinických a laboratorních symptomů sepse (S3), zdravé kontroly (HC); SFA – nasycené mastné kyseliny, MUFA – mononenasyčené mastné kyseliny, n-6 – n-6 vícenenasyčené mastné kyseliny, n-3 – n-3 vícenenasyčené mastné kyseliny
Data jsou uvedena jako průměr \pm SD, *S1/S2/S3 vs. HC, +S1/S2 vs. S3; ***p 0,001, **p 0,01, *p 0,05.

Tab. 2. Složení mastných kyselin (mol %) v esterech cholesterolu plazmy v průběhu sepse

FA	S1	S2	S3	HC
14-0	0,46 \pm 0,17	0,47 \pm 0,16	0,47 \pm 0,21	0,57 \pm 0,16
16-0	12,36 \pm 0,88 ^a	12,47 \pm 1,09 ^a	12,51 \pm 1,15 ^a	11,08 \pm 0,85
16-1n-9	0,43 (0,35–0,72) ^c	0,53 (0,39–1,14) ^a	0,43 (0,34–0,82)	0,32 (0,29–0,40)
16-1n-7	4,03 (2,52–5,31) ^a	3,89 (3,35–5,28) ^a	3,67 (2,87–4,62) ^a	2,43 (2,07–3,03)
18-0	0,50 (0,41–0,69)	0,57 (0,40–0,88)	0,55 (0,48–0,59)	0,60 (0,51–0,64)
18-1n-9	23,50 \pm 2,69 ^a	25,19 \pm 3,52 ^a	23,67 \pm 3,37 ^a	18,53 \pm 2,34
18-1n-7	1,51 (1,46–1,60) ^a	1,51 (1,39–1,67) ^a	1,42 (1,25–1,55) ^a	1,08 (0,99–1,21)
18-2n-6	45,14 \pm 5,76 ^a	42,33 \pm 7,92 ^a	43,71 \pm 7,19 ^a	55,21 \pm 4,45
18-3n-3	0,36 (0,33–0,43)	0,38 (0,29–0,41)	0,33 (0,29–0,45)	0,40 (0,37–0,50)
18-3n-6	0,74 (0,51–1,58) ^c	1,19 (0,68–2,43) ^a	0,99 (0,87–1,97)	0,77 (0,59–1,07)
20-3n-6	0,74 \pm 0,23 ^a	0,82 \pm 0,28 ^a	0,83 \pm 0,25 ^a	0,59 \pm 0,07
20-4n-6	7,67 \pm 1,88	7,34 \pm 2,33 ^c	8,46 \pm 2,15 ^a	6,74 \pm 1,40
20-5n-3	0,80 (0,60–1,09)	1,03 (0,56–1,33)	0,78 (0,60–1,37)	0,73 (0,50–0,88)
22-5n-6	0,03 (0,02–0,05) ^a	0,03 (0,02–0,05) ^a	0,03 (0,02–0,04) ^a	0,02 (0,01–0,02)
22-6n-3	0,56 \pm 0,18 ^a	0,54 \pm 0,20 ^a	0,53 \pm 0,22 ^a	0,34 \pm 0,12
n-6+n-3 PUFA	57,31 \pm 3,93 ^{a,c}	54,25 \pm 6,13 ^a	56,77 \pm 5,33 ^a	65,08 \pm 3,77
n-6/n-3 PUFA	29,24 (23,46–37,78) ^a	28,41 (21,01–39,84) ^a	30,4 (20,30–38,42) ^a	41,49 (34,75–48,99)
16-1n-7/16-0 ^x	0,32 \pm 0,11	0,36 \pm 0,15 ^a	0,32 \pm 0,10	0,25 \pm 0,07
18-1n-9/18-0 ^x	43,36 \pm 16,99 ^a	45,94 \pm 19,69 ^a	45,15 \pm 15,21 ^a	33,82 \pm 7,78
18-3n-6/18-2n-6 ^y	0,03 \pm 0,03	0,04 \pm 0,03 ^a	0,03 \pm 0,03 ^a	0,015 \pm 0,006
20-4n-6/20-3n-6 ^z	11,01 \pm 3,75	9,42 \pm 4,01	10,69 \pm 3,01	10,60 \pm 3,10

SP – septičtí pacienti zařazení do studie během 24 hodin od začátku sepse (S1 = 19), SP 7 dnů po S1 (S2 = 19) a SP jeden týden po odeznění symptomů sepse (S3 = 19), HC – zdravé kontroly (n = 19); FA – mastné kyseliny, PUFA – vícenenasyčené FA
^xmarker Δ 9-desaturázy, ^ymarker Δ 6-desaturázy, ^zmarker Δ 5-desaturázy, data jsou prezentovaná jako průměr \pm SD pro parametrické a jako medián (25.–75. percentil) pro neparametrické proměnné; ^aS1, S2, S3 vs. HC, ^bS1, S2 vs. S3, ^cS1 vs. S2, p < 0,05

tkáně má z PUFA nejvyšší zastoupení LA, která tvoří 14 % z celkového množství FA. Naproti tomu koncentrace ALA (18:3n-3), nejvýznamnější n-3 PUFA v TAG tukové tkáni, tvoří pouze 1 % všech FA. Podobný rozdíl platí pro PUFA s dlouhým řetězcem, kdy AA (20:4n-6) tvoří 7 % všech FA

tukové tkáni, ale n-3 PUFA (EPA, 20:5n-3 a DHA, 22:6n-3) jsou přítomné pouze v minimálních množstvích (3). Z výše uvedených faktů vyplývá potřeba kontinuálního přísunu n-3 PUFA potravou. Samozřejmě lze předpokládat, že deficit n-6 PUFA u SP je způsoben jen snížením příjmu LA v dietě.

Tab. 3. Složení mastných kyselin (mol %) ve fosfolipidech plazmy v průběhu sepse

FA	S1	S2	S3	HC
14-0	0,18 ± 0,07 ^{a,b}	0,20 ± 0,05 ^a	0,22 ± 0,07	0,26 ± 0,08
16-0	30,58 ± 2,20 ^c	29,17 ± 1,80	29,71 ± 2,08	29,07 ± 1,62
16-1n-9	0,11 ± 0,04	0,15 ± 0,08 ^a	0,11 ± 0,05	0,09 ± 0,03
16-1n-7	0,68 (0,56-0,93)	0,74 (0,65-0,99) ^a	0,75 (0,57-0,92) ^a	0,47 (0,44-0,62)
18-0	13,61 ± 2,04 ^c	14,60 ± 2,05	14,00 ± 2,34	13,87 ± 1,22
18-1n-9	13,27 ± 1,94 ^a	14,14 ± 2,93 ^a	12,59 ± 2,49 ^a	10,16 ± 1,66
18-1n-7	1,91 ± 0,28 ^a	2,00 ± 0,39 ^a	1,87 ± 0,37 ^a	1,49 ± 0,21
18-2n-6	19,11 ± 3,63 ^a	17,69 ± 4,45 ^a	17,50 ± 3,72 ^a	23,84 ± 2,96
18-3n-6	0,09 (0,06-0,17) ^c	0,16 (0,10-0,31) ^a	0,10 (0,09-0,20)	0,10 (0,07-0,13)
18-3n-3	0,17 ± 0,03	0,15 ± 0,04	0,14 ± 0,04 ^a	0,18 ± 0,05
20-3n-6	2,89 ± 1,05	3,49 ± 1,13	3,61 ± 1,18	3,00 ± 0,47
20-4n-6	10,74 ± 2,46 ^b	10,82 ± 2,94 ^b	12,20 ± 1,89	11,50 ± 2,18
20-5n-3	0,61 (0,44-0,92)	0,93 (0,53-1,30)	0,80 (0,49-1,45)	0,65 (0,38-1,02)
22-5n-3	0,87 (0,67-1,05) ^b	0,83 (0,72-0,97) ^b	1,01 (0,85-1,31)	0,91 (0,71-1,17)
22-6n-3	3,70 ± 0,71	3,45 ± 1,00 ^c	3,86 ± 1,03 ^a	3,00 ± 0,94
n-6+n-3 PUFA	39,42 ± 2,31 ^a	38,67 ± 3,55 ^{a,b}	40,55 ± 2,96 ^a	44,31 ± 1,95
n-6/n-3 PUFA	6,46 (5,24-7,26) ^a	6,08 (4,85-7,41) ^a	5,94 (4,81-6,57) ^a	8,65 (6,36-9,74)
16-1n-7/16-0 ^x	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01 ^a	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01
18-1n-9/18-0 ^x	1,20 ± 0,43 ^a	1,12 ± 0,40 ^a	0,93 ± 0,26	0,76 ± 0,15
18-3n-6/18-2n-6 ^y	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,00
20-4n-6/20-3n-6 ^z	4,41 ± 1,69	3,23 ± 1,16	3,64 ± 1,07	3,57 ± 1,09

Vysvětlivky viz tabulka 2.

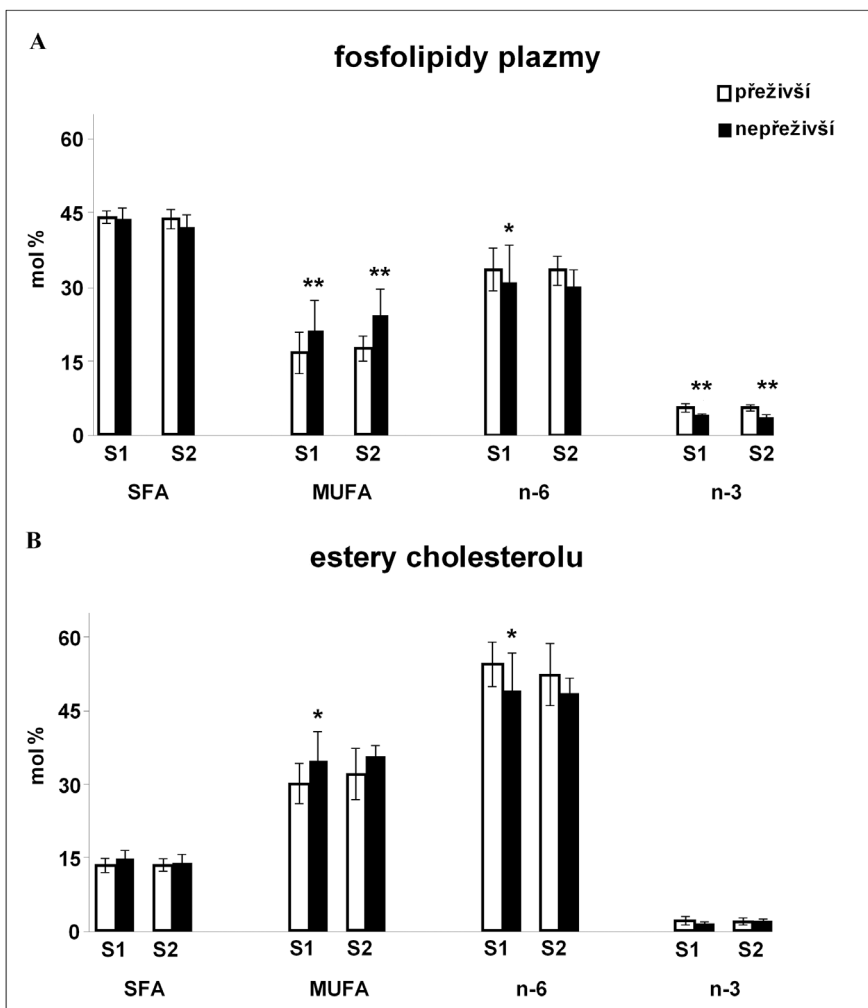
Tab. 4. Základní charakteristiky septických pacientů – přeživší/nepřeživší v S1

Parametry/skupiny	Přeživší	Nepřeživší
počet	22	8
pohlaví (M/Ž)	10/12	2/6
věk (roky)	74,0 (61,0-79,0)	80,0 (57,0-85,0)
APACHE II	17,0 (13,0-23,0)	28,0 (23,0-31,5)*
diagnóza (interní/chirurgická)	14/8	6/2
zdroj sepse (plíce/ostatní)	14/8	6/2
JIP hospitalizace (dny)	20,5 (8,0-52,0)	15,0 (9,5-31,5)
hospitalizace (dny)	22,5 (16,0-59,0)	15,0 (9,5-33,5)
UPV (počet/procento)	9 (40,9 %)	8 (100 %)
CRRT (počet/procento)	3 (13,6 %)	2 (25 %)

S1 – septičtí pacienti zařazení do studie během 24 hodin od začátku sepse, APACHE II – APACHE II skóre, JIP – jednotka intenzivní péče, UPV – umělá plicní ventilace, CRRT – kontinuální náhrada funkce ledvin
Data jsou prezentovaná jako medián (25.–75. percentil) pro neparametrické proměnné, *nepřeživší vs. přeživší, $p < 0,05$.

Obecně však platí, že pokles n-6 PUFA může vzniknout z více příčin nebo jejich kombinací: 1. nižší přísun LA dietou, 2. porucha konverze LA na její metabolity, 3. zvýšená potřeba PUFA s dlouhým řetězcem (zejména AA) pro syntézu PL a eikosanoidů a 4. zvýšená degradace PUFA β -oxidací a/nebo peroxidací. U kriticky nemocných (např. u sepse a traumatu) je známo, že se aktivita Δ -6 a podobně i Δ -5-desaturázy snižuje (9). Navíc platí, že ačkoliv n-3 PUFA obsahují více dvojných vazeb, jsou ve srovnání s LA pravděpodobně rezistentnější vůči oxidaci (36). Naše výsledky jsou ve shodě s nálezy studie Pratta et al., která popisuje snížení podílu n-6 a n-3 PUFA a zvýšený podíl MUFA a SFA v plazmatických a erytrocytárních lipidech u popálenin časně po vzniku traumatu. Snížené hladiny AA a n-3 PUFA v plazmatických lipidech pacientů s popáleninami svědčí o zvýšené spotřebě těchto FA v procesu zánětu a hojení po traumatu (20). Podobně je tomu u pacientů s ARDS, u kterých byla nižší plazmatická koncentrace LA kompenzována zvýšením OA a POA. U těchto pacientů bylo snížení LA doprovázeno zvýšením plazmatické koncentrace 4-hydroxy-2-nonenalu. Tato látka je specifickým produktem peroxidace lipidů a její přítomnost lze vysvětlit existencí těžkého oxidačního stresu

u ARDS, který působí peroxidativní změny v molekulách lipidů (37). Das et al. prokázali negativní korelaci mezi vznikem RONS a hladinami n-6 a n-3 PUFA v PPL u pacientů s pneumonií, sepsí a nemocemi pojiva, jako je revmatoidní artritida a systémový lupus erythematosus (2). Sepse, SIRS a ARDS se klinicky vyznačují poruchou vaskulární mikrocirkulace, která je způsobena nadprodukcí RONS. To vede k porušení oxido-redukční rovnováhy a vzniku oxidačního stresu (38, 39). Za zvýšené zastoupení MUFA u SP zodpovídá zvýšený podíl POA, OA a VA. Tento vzestup MUFA byl popsán za různých patologických stavů, jako jsou kwashiorkorová malnutrice, anorexia nervosa, obezita, diabetes mellitus, karcinom pankreatu a kardiovaskulární onemocnění. Společným znakem těchto stavů je snížení koncentrace n-3 a n-6 PUFA. Zvýšené zastoupení OA a POA je nepřímým ukazatelem aktivity 9-desaturázy, která je známá také jako stearoyl-CoA desaturasa 1 (SCD1). Tento enzym je limitujícím faktorem syntézy MUFA a vkládá dvojnou vazbu v pozici Δ -9 acyl-CoA (40). SCD1, v játrech převažující izoenzym, působí pravděpodobně jako hlavní regulátor energetického metabolismu díky následujícím mechanismům: 1. Aktivita SCD1 snižuje oxidaci FA prostřednictvím akumulace malonyl-CoA, který



Graf 2. Zastoupení tříd mastných kyselin v esterech cholesterolu, triacylglycerolech a fosfolipidech plazmy a erytrocytů v průběhu sepse Septičtí pacienti (SP) zařazení do studie do 24 hodin od nástupu sepse (S1), SP 7 dnů po odběru S1 (S2). S1 (přeživší, n = 22; nepřeživší, n = 8) a S2 (přeživší, n = 21; nepřeživší, n = 4); SFA – nasycené mastné kyseliny, MUFA – mononenasyčené mastné kyseliny, n-6 – n-6 vícenenasycené mastné kyseliny, n-3 – n-3 vícenenasycené mastné kyseliny. Data jsou uvedena jako průměr ± SD, *p < 0,01, *p < 0,05, nepřeživší vs. přeživší.

inhibuje karnitinpalmitoyltransferasu-1. 2. Aktivita SCD1 zvyšuje poměr MUFA/SFA, což bývá spojeno s obezitou, diabetem, kardiovaskulárními onemocněními a rakovinou. 3. SCD1 ovlivňuje expresi genů lipidového metabolismu. Je známo, že aktivitu SCD1 zvyšují některé živiny jako je glukóza, fruktóza a cholesterol v dietě, zatímco PUFA ji naopak snižují. Inzulín aktivitu SCD1 zvyšuje a leptin má účinky opačné (41). V souboru SP by pozorované zvýšení podílu MUFA, způsobené pravděpodobně zvýšenou aktivitou $\Delta 9$ -desaturázy, mohlo kompenzovat ztrátu membránové fluidity způsobené snížením obsahu PUFA v buněčných membránách. Pozorované rozdíly mezi přeživšími a nepřeživšími SP ukazují, že významným metabolickým prediktorem, který odlišuje nepřeživší SP, je vyšší podíl MUFA spolu se sníženým zastoupením n-3 PUFA. N-3 PUFA vykazují řadu pleiotropních příznivých účinků, mezi které patří protizánětlivé, vazodilatační a protisrážlivé vlastnosti, a tak zmírňují závažnost a prognózu sepse.

ZÁVĚR

U septických pacientů jsme ukázali konzistentní pokles n-6 PUFA, který byl provázen zvýšeným zastoupením MUFA v plazmatických lipidech a erytrocytárních fosfolipidech. Tyto změny byly pozorovány na začátku sepse (S1), vrcholily 7.

den (S2) a přetrvávaly až do zotavení (S3). Srovnání SP přeživších s nepřeživšími ukázalo, že zatímco u přeživších došlo pouze k poklesu n-6 PUFA, u nepřeživších se snížila hladina jak n-6, tak n-3 PUFA, pravděpodobně díky zvyšujícímu se oxidačnímu stresu. Náš nález deficitu PUFA, závažný zejména u nepřeživších SP, upozorňuje na nezbytnost pečlivé volby lipidových doplňků v dietě SP s ohledem na jednotlivé třídy FA.

Zkratky

AA	– kyselina arachidonová
ALA	– α -linolenová kyselina
APACHE II	– Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II
ARDS	– akutní dechová tíseň dospělých
CE	– cholesterylester
COX	– cyclooxygenáza
CRP	– C-reaktivní protein
DHA	– kyselina dokosahehexaenová
DHGLA	– kyselina dihomolinolenová
EPA	– kyselina eikosapentaenová
EPL	– erytrocytárních PL
FA	– mastné kyseliny
HC	– zdravá kontrola
HETE	– kyselina hydroxyeikosatetraenová
HETRE	– kyselina hydroxyeikosatrienová
IL	– interleukin
INF- γ	– interferon gama

LA	– kyselina linolová
LOX	– lipoxygenáza
LT	– leukotrien
LTB ₄	– leukotrien B ₄
MUFA	– mononenasyčené mastné kyseliny
NFκB	– nukleární faktor kappa B
OA	– kyselina olejová
PA	– kyselina palmitová
PG	– prostaglandin
PGE ₂	– prostaglandin E ₂
POA	– kyselina palmitolejová
PPAR	– peroxizomální proliferátor – aktivovaný receptor
PPL	– plazmatický fosfolipid
PUFA	– vícenenasyčené mastné kyseliny
RONS	– reaktivní kyslíková a dusíková sloučenina
SCCM/ACCP	– Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians
SD	– směrodatná odchylka
SFA	– nasycené mastné kyseliny
SIRS	– syndrom systémové zánětlivé odpovědi
SP	– septický pacient
SREBP	– sterol regulatory element binding protein
TAG	– triacylglycerol
TNF-α	– tumor nekrotizující faktor alfa
TX	– tromboxan
TXA ₂	– tromboxan A ₂
VA	– kyselina vakcenová

LITERATURA

- Cook HW, McMaster ChR.** Fatty acid desaturation and chain elongation in eukaryotes. In: Vance DE, Vance JE, eds. *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. 4th Ed. Amsterdam: Elsevier 2002; 181–204.
- Das UN.** Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J* 2006; 1: 420–439.
- Arterburn LM, et al.** Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1467S–1476S.
- Smith WL, Murphy RC.** The eicosanoids: cyclooxygenase, lipoxygenase and epoxygenase pathways. In: Vance DE, Vance JE, eds. *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. 4th Ed. Amsterdam: Elsevier 2002; 341–369.
- Harris SG, et al.** Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol* 2002; 23: 144–150.
- Lewis RA, et al.** Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. *Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases*. *N Engl J Med* 1990; 323: 645–655.
- Tilley SL, et al.** Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest* 2001; 108: 15–23.
- Levy BD, et al.** Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2001; 2: 612–619.
- Pontes-Arruda A, deMichele SJ.** Enteral nutrition with antiinflammatory lipids in ALI/ARDS. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine* 2009. Berlin: Springer-Verlag 2009; 695–704.
- Obata T, et al.** Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D2 generation by inhibiting cyclo-oxygenase-2 in cultured human mast cells. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1129–1135.
- Calder PC.** Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 433–446.
- Brandt S, et al.** The role of hypoxia and inflammation in the expression and regulation of proteins regulating iron metabolism. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine* 2008. Berlin: Springer-Verlag 2008; 473–480.
- Forceville X, van Anterpen P.** Selenocompounds and selenium: a biochemical approach to sepsis. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine* 2008. Berlin: Springer-Verlag 2008; 454–469.
- Halliwell B, Gutteridge JM.** *Free radicals in biology and medicine*. 4th Ed. Oxford: Oxford University Press 2007.
- Barton RG.** Nutrition support in critical illness. *Nutr Clin Pract* 1994; 9: 127–139.
- Wolfe RR, et al.** Energy metabolism in trauma and sepsis: the role of fat. *Prog Clin Biol Res* 1983; 111: 89–109.
- Wolfe RR, et al.** Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 1987; 317: 403–408.
- Kumar KV, et al.** Oxidant stress and essential fatty acids in patients with risk and established ARDS. *Clin Chim Acta* 2000; 298: 111–120.
- Prabha PS, et al.** Free radical generation, lipid peroxidation and essential fatty acids in patients with septicemia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1991; 42: 61–65.
- Pratt VC, et al.** Fatty acid content of plasma lipids and erythrocyte phospholipids are altered following burn injury. *Lipids* 2001; 36: 675–682.
- Zamaria N.** Alteration of polyunsaturated fatty acid status and metabolism in health and disease. *Reprod Nutr Dev* 2004; 44: 273–282.
- Berquin IM, et al.** Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett* 2008; 269: 363–377.
- Imre SG, et al.** Increased proportion of docosahexanoic acid and high lipid peroxidation capacity in erythrocytes of stroke patients. *Stroke* 1994; 25: 2416–2420.
- Lemaître RN, et al.** Red blood cell membrane alpha-linolenic acid and the risk of sudden cardiac arrest. *Metabolism* 2009; 58: 534–540.
- Rodrigo R, et al.** Relationship between (Na + K)-ATPase activity, lipid peroxidation and fatty acid profile in erythrocytes of hypertensive and normotensive subjects. *Mol Cell Biochem* 2007; 303: 73–81.
- Santos MJ, et al.** Influence of dietary fish on fatty acid composition of the erythrocyte membrane in coronary heart disease patients. *Int J Vitam Nutr Res* 1996; 66: 378–385.
- Ueda Y, et al.** Elevated concentrations of linoleic acid in erythrocyte membrane phospholipids in patients with inflammatory bowel disease. *Nutr Res* 2008; 28: 239–244.
- Bone RC, et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–1655.
- Knaus WA, et al.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–829.
- Kreymann KG, et al.** ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210–223.
- Folch J, et al.** A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226: 497–509.
- Tvrzická E, et al.** Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography-flame ionization detection. Quantitative aspects. *Anal Chim Acta* 2002; 465: 337–350.
- Rose HG, Oklander M.** Improved procedure for the extraction of lipids from human erythrocytes. *J Lipid Res* 1965; 6: 428–431.
- Riccardi G, et al.** Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004; 23: 447–456.
- Warensjo E, et al.** Factor analysis of fatty acids in serum lipids as a measure of dietary fat quality in relation to the metabolic syndrome in men. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 442–448.
- Yazu K, et al.** Mechanism of lower oxidizability of eicosapentaenoate than linoleate in aqueous micelles. *Lipids* 1996; 31: 337–340.
- Quinlan GJ, et al.** Plasma fatty acid changes and increased lipid peroxidation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 241–246.
- Goodyear-Bruch C, et al.** Oxidative stress in critically ill patients. *Am J Crit Care* 2002; 11: 543–551.
- Gutteridge JM, et al.** Redox imbalance in the critically ill. *Br Med Bull* 1999; 55: 49–75.
- Nakamura MT, et al.** Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 345–376.
- Biddinger SB, et al.** Leptin suppresses stearoyl-CoA desaturase 1 by mechanisms independent of insulin and sterol regulatory element-binding protein-1c. *Diabetes* 2006; 55: 2032–2041.

Studie byla podporována z prostředků výzkumného grantu MZ ČR č. IGA NR/8943-4.

PŮVODNÍ PRÁCE

Výskyt etanolu a dalších drog u smrtelných dopravních nehod v České republice v roce 2008

^{1,2}Viktor Mravčík, ^{2,3}Tomáš Zábranský, ^{4,5}František Vorel

¹Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti, Praha

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Psychiatrická klinika VFN, Centrum adiktologie

³Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci,

Ústav epidemiologie, hygieny a preventivního lékařství

⁴Soudnělékařské oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s.

⁵Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Sociálně zdravotní fakulta, Katedra radiologie a toxikologie

SOUHRN

Východisko. Zmapovat aktuální výskyt etanolu a dalších psychoaktivních látek mezi zemřelými účastníky dopravních nehod v České republice.

Materiál a metoda. Soubor vyšetřených tvořily osoby pitvané na odděleních soudního lékařství v roce 2008, které zemřely při dopravních nehodách a byly toxikologicky vyšetřeny na přítomnost některé z následujících látek: etanol, těkavé látky, kanabinoidy, opiáty, stimulantia, kokain, benzodiazepiny a barbituráty. Za pozitivní byly u etanolu považovány nálezy s hladinou vyšší než 0,2 g/kg, v případě kanabinoidů pouze nález aktivních metabolitů a v případě těkavých látek nález těch látek, které nevnikají post mortem nebo u některých fyziologických či patologických stavů.

Výsledky. Soubor tvořilo 1040 zemřelých účastníků dopravních nehod, z nich 582 (56,0 %) bylo vyšetřeno na některou ze sledovaných látek. Celý soubor byl rozdělen na aktivní účastníky dopravních nehod (AU: chodci, cyklisté a řidiči), kterých bylo v souboru 778 (74,8 %), a na ostatních 262 (25,4 %) případů. Na etanol bylo pozitivních 38,3 % z 381 vyšetřených AU, na jednu nebo více ostatních sledovaných psychoaktivních látek (bez přítomnosti etanolu) bylo pozitivních 11,7 % z 384 vyšetřených případů AU, z toho nejčastěji 6,5 % z 337 případů vyšetřených na stimulantia (převážně metamfetamin – pervitin), na kanabinoidy (5,9 % z 203) a benzodiazepiny (3,9 % z 363). Řidiči byli na etanol pozitivní ve 29,2 %, na jednu nebo více ostatních sledovaných psychoaktivních látek v 12,7 %, z toho opět nejčastěji na stimulantia (9,2 %) a kanabinoidy (6,2 %). U řidičů z povolání byl s výjimkou jednoho nálezu pervitinu (6,7 % z této podskupiny) nulový výskyt etanolu a dalších sledovaných látek.

Závěr. Práce potvrdila vysoký výskyt etanolu a nealkoholových drog, zejména stimulantů (pervitinu), kanabinoidů a benzodiazepinů mezi zemřelými při dopravních nehodách včetně řidičů.

Klíčová slova: etanol, drogy, dopravní nehody, úmrtí, chodec, cyklista, řidič.

SUMMARY

Mravčík V, Zábranský T, Vorel F. Ethanol and other psychoactive substances in fatal road traffic accidents in the Czech Republic in 2008

Background. To map the recent prevalence of alcohol and other psychoactive substances in deceased victims of traffic accidents in the Czech Republic.

Material and methods. The studied sample consisted of individuals autopsied in the departments of forensic medicine who died during traffic accidents in 2008 and were toxicologically tested for one or more of the following substances: ethanol, volatile substances, cannabis, opiates, stimulants, cocaine, benzodiazepines, and barbiturates. Case definition involved alcohol cases with blood alcohol concentration (BAC) 0.2 g/kg and higher; with cannabis, detections of active THC metabolites only were taken into account; from cases where volatile substances (solvents) were detected we included into the positive cases only those where substances were not produced post mortem or in some physiological or pathological statuses.

Results. The sample consisted of 1,040 persons deceased in traffic accidents, of whom 582 (56.0%) were toxicologically tested for one or more of the substances listed above. The sample has been divided into two subsamples – one of 778 (74.8%) active participants of road traffic accidents (pedestrians, bicyclists, and drivers) and other subsample consisting of 262 (25.4%) non-active participants. Ethanol was found in 38.3% of 381 tested and at least one of other psychoactive substances was found in 11.7% of 384 tested active participants – of those, stimulants (mostly methamphetamine) were found most frequently (6.5% of 337 tested), cannabis

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Viktor Mravčík

Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti

Úřad vlády ČR

nábřeží E. Beneše 4, 118 01 Praha 1

e-mail: mravcik.viktor@vlada.cz

(5.9% of 203 tested) and benzodiazepines (3.9% of 363 tested active participants). Drivers were positive for ethanol in 29.2% cases, for one or more of other psychoactive substances except ethanol in 12.7% cases, most frequently for stimulants (9.2%) and cannabis (6.2%). Professional drivers were found negative for ethanol and other psychoactive substance except of one case of methamphetamine (6.7%).

Conclusion. The study confirms high prevalence of alcohol and other psychoactive substances, especially stimulants (methamphetamine), cannabis and benzodiazepines, among deceased participants of road traffic accidents including drivers in the Czech Republic.

Key words: ethanol, illicit drugs, traffic accidents, deaths, pedestrian, bicyclist, driver.

Mr.

Čas Lék čes 2010; 149: 332–336

ÚVOD

Úmrtí při dopravních nehodách jsou častá zejména mezi mladými dospělými. V Evropě tvoří tato úmrtí 8 % ztracených let života u osob ve věku 0–64 let, tj. více než úmrtí v důsledku ischemické choroby srdeční, která v této věkové skupině tvoří 7 % ztracených let života. Česká republika patří v evropském kontextu v tomto ohledu k zemím se spíše nadprůměrnou úmrtností při dopravních nehodách (1).

Etanol (etylalkohol) a další psychoaktivní látky (dále také omamné a psychotropní látky – OPL) zvyšují riziko dopravní nehody, zranění i úmrtí při dopravních nehodách. V Německu bylo například odhadnuto, že etanol je zodpovědný za přibližně 12 % dopravních nehod (2). Podle současných odhadů je v Evropské unii etanol příčinou až 10 000 úmrtí na silnicích ročně, což představuje 25 % všech úmrtí při dopravních nehodách (3). Mimo etanolu jsou mezi řidiči v Evropě nejčastěji užívanými OPL benzodiazepiny a konopné látky (a ve skandinávských zemích je popisován vyšší výskyt amfetaminových stimulantů). Vliv nealkoholových psychoaktivních látek na dopravní nehodovost a riziko dopravních nehod se zdá být nižší než u etanolu, i když riziko se zvyšuje při jejich užití ve vzájemných kombinacích a zejména v kombinaci s etanolem (4, 5). Například řízení pod vlivem konopných drog (od hladiny 1 ng/ml THC v krvi a výše) zvýšilo riziko zavinění smrtelné dopravní nehody 1,8× ve srovnání s 8,5násobným zvýšením tohoto rizika u řidičů s hladinou etanolu v krvi 0,5 ‰ a více (6).

Starší skotská studie na 151 zemřelých řidičích prokázala v 33 % etanol a v 19 % OPL, z nichž však velká většina byla podána až po nehodě v rámci medicínské péče (7). V Norsku bylo na etanol pozitivních 22,2 %, na benzodiazepiny 21,4 %, na kanabinoidy 10,5 % a na amfetaminy 10,1 % řidičů zemřelých při dopravní nehodě v letech 2001–2002 (8). Ve Švédsku byly amfetaminy detekovány u 5,1 %, benzodiazepiny u 4,6 % a kanabinoidy u 3,7 % řidičů zemřelých v letech 2000–2002 (9). V tělech zemřelých při dopravních nehodách byl v Britské Kolumbii (Kanada) nalezen etanol v 48 %, kanabinoidy (včetně biologicky neaktivních metabolitů) ve 13 %, kokain ve 4 % a benzodiazepiny v 5 % případů (10).

Tato práce je pokračováním dlouhodobé analýzy výskytu etanolu a OPL u osob zemřelých v České republice při dopravních nehodách na základě pitevních nálezů soudně-lékařských pracovišť. Výsledky od roku 2003 do roku 2006 byly publikovány (11–13). V tomto článku podáváme aktuální informace o toxikologických nálezech u zemřelých při dopravních nehodách v České republice v roce 2008.

SOUBOR A POUŽITÉ METODY

Byla provedena analýza výsledků toxikologických vyšetření u osob zemřelých při dopravních nehodách nebo na následky dopravních nehod, u kterých byla provedena pitva na některém z 13 oddělení soudního lékařství v České republice v roce 2008. Systém sběru dat o tzv. drogových úmrtích,

tj. o předávkování OPL nebo úmrtích z jiných příčin za přítomnosti OPL, funguje v síti soudně-lékařských pracovišť od roku 1998. Od roku 2003 je tento systém plně digitalizován v prostředí MS Access, jsou tedy k dispozici anonymizované údaje o pitvách provedených na těchto odděleních včetně výsledků toxikologických vyšetření.

Dle vyhlášky 19/1988 Sb., o postupu při úmrtí a o pohřebnictví by vyšetření na soudním lékařství mělo být (vždy) provedeno „u osob zemřelých náhlým, neočekávaným nebo násilným úmrtím“. Lze tedy předpokládat, že uvedený systém sběru dat zahrnuje prakticky všechny zemřelé účastníky dopravních nehod.

Kritérii pro výběr případů zemřelých při dopravních nehodách byla diagnóza dopravní nehody (dg. V01 – V99 podle MKN-10) jako mechanismu případně příčiny smrti a/nebo jiná jasná (typicky textová) informace o dopravní nehodě jako mechanismu úmrtí.

Byly sledovány výsledky toxikologického vyšetření na etanol, těkavé látky, opiáty, stimulanty, konopné látky, kokain, benzodiazepiny a barbituráty. Za pozitivní byly u etanolu považovány nálezy s hladinou vyšší než 0,2 g/kg (14), u kanabinoidů případy, kde byl prokázán THC nebo jeho aktivní metabolit (nikoliv tedy např. THC-COOH), a u těkavých látek nález těch látek, které nevznikají post mortem nebo nejsou prokazovány u fyziologických nebo patologických stavů (jako např. aceton, acetaldehyd, n-propanol, n-butanol). Vyšetření hladiny etanolu v krvi se řídí Pokyny pro stanovení etanolu Společnosti soudního lékařství a soudní toxikologie (15), toxikologické vyšetření představuje minimálně screening imunochemickými metodami v moči a potvrzení specifickou analytickou metodou po předchozí izolaci z krve nebo orgánů se zaměřením na návykové látky a ostatní léčiva.

Analýza byla provedena pomocí programu IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) verze 18.0.1. Statistická významnost rozdílů provedení a výsledků toxikologického nálezu podle pohlaví byla testována pomocí Fisherova přesného testu, podle věku pomocí ANOVA testu.

VÝSLEDKY

Celkem bylo v roce 2008 na odděleních soudního lékařství provedeno 13 169 pitev. V 1040 případech šlo o účastníky dopravních nehod. Jejich základní demografické charakteristiky uvádí tabulka 1.

Celý soubor byl rozdělen na chodce, cyklisty, řidiče motorových vozidel (s podrobnějším členěním podle typu vozidla) a ostatní. Do kategorie ostatní byli zařazeni především spolujezdcí v motorových vozidlech, oběti jiných než silničních dopravních nehod apod. Počet a základní charakteristiky těchto kategorií uvádí tabulka 2. Z celkového počtu 1040 případů bylo 582 (56 %) toxikologicky vyšetřeno na alespoň jednu sledovanou látku.

Dále byla analyzována podskupina aktivních účastníků dopravních nehod (tj. chodci, cyklisté a řidiči motorových

Tab. 1. Zemřelí při dopravních nehodách v roce 2008 podle pohlaví a věkových skupin

Věková skupina		Pohlaví		celkem
		muži	ženy	
< 15	abs.	22,0	7	29,0
	%	2,8	2,9	2,8
15–19	abs.	53,0	15,0	68,0
	%	6,6	6,3	6,5
20–24	abs.	90,0	26,0	116,0
	%	11,3	10,8	11,2
25–29	abs.	83,0	14,0	97,0
	%	10,4	5,8	9,3
30–34	abs.	100,0	22,0	122,0
	%	12,5	9,2	11,7
35–39	abs.	57,0	7,0	64,0
	%	7,1	2,9	6,2
40–44	abs.	65,0	9,0	74,0
	%	8,1	3,8	7,1
45–49	abs.	51,0	15,0	66,0
	%	6,4	6,3	6,3
50–54	abs.	66,0	17,0	83,0
	%	8,3	7,1	8,0
55–59	abs.	53,0	17,0	70,0
	%	6,6	7,1	6,7
60–64	abs.	51,0	16,0	67,0
	%	6,4	6,7	6,4
65+	abs.	108,0	72,0	180,0
	%	13,5	30,0	17,3
neznámo	abs.	1,0	3,0	4,0
	%	0,1	1,3	0,4
celkem	abs.	800,0	240,0	1040,0
	%	100,0	100,0	100,0

Tab. 2. Počet případů, průměrný věk a podíl mužů zemřelých při dopravních nehodách v roce 2008 podle kategorií

Kategorie	Počet případů		Průměrný věk (roky)	Podíl mužů (%)
	abs.	%		
chodec	298	28,7	51,03	68,8
cyklista	93	8,9	56,01	78,5
řidič motocyklu	93	8,9	35,96	97,8
řidič osobního automobilu	264	25,4	37,98	85,6
řidič dodávky, nákladního automobilu nebo autobusu	22	2,1	37,05	100,0
řidič blíže neurčený	8	0,8	34,13	100,0
ostatní	262	25,2	39,11	66,8
celkem	1040	100,0	43,37	76,9

vozidel), kterých bylo v souboru celkem 778. Na etanol bylo vyšetřeno 381 (49,0 %) a na některou ze sledovaných OPL 384 (49,4 %) z nich. Zatímco provedení vyšetření na etanol nebylo závislé na pohlaví, vyšetření některé ze sledovaných OPL bylo statisticky významně častěji provedeno u mužů (bylo vyšetřeno 52,2 % mužů a 37,9 % žen, $p < 0,01$). Vyšetření jak etanolu, tak OPL bylo statisticky významně častěji provedeno u mladších osob. Průměrný věk vyšetřených na etanol byl 43,3 roků, nevyšetřených 46,2 roků ($p < 0,05$), u vyšetření některé ze sledovaných OPL byl věkový rozdíl ještě vyšší: 40,8 roků, resp. 48,7 roků ($p < 0,01$).

Výsledky toxikologického vyšetření sledovaných látek uvádí tabulka 3 a podrobněji u řidičů různých druhů motorových vozidel tabulka 4. Výsledky vyšetření na opiáty, kokain a těkavé látky nejsou uváděny – u opiátů a kokainu nebyl zaznamenán žádný pozitivní nález, na těkavé látky (toluen) byl pozitivní pouze jeden chodec (z celkem 60 vyšetřených chodců).

Podle pohlaví byl statisticky významný rozdíl ($p < 0,01$)

u aktivních účastníků dopravních nehod nalezen pouze u etanolu – z 314 vyšetřených mužů a 67 žen bylo pozitivních 42,4 %, resp. 19,4 %.

Pozitivní toxikologický nález se statisticky významně častěji vyskytoval u mladších osob v případě etanolu, stimulantů a konopných látek (tab. 5).

DISKUZE

Výsledky analýzy jsou v souladu s výsledky podobných studií na zemřelých při dopravních nehodách v Evropě. Potvrzují vysoký výskyt etanolu u smrtelných dopravních nehod stejně jako výskyt OPL, i když jejich nálezy jsou řádově nižší než nálezy etanolu. Prezentovaná práce nesledovala míru zavinění dopravních nehod, tudíž ani neanalyzovala potenciální příčinný vliv etanolu a OPL na vznik či případně následky dopravní nehody.

Tab. 3. Nález etanolu a sledovaných OPL v tělech zemřelých aktivních účastníků dopravních nehod v roce 2008

Látka	Kategorie aktivních účastníků silničních nehod							
	chodci		cyklisté		řidiči		celkem	
	vyšetřeno (abs.)	pozitivní (%)	vyšetřeno (abs.)	pozitivní (%)	vyšetřeno (abs.)	pozitivní (%)	vyšetřeno (abs.)	pozitivní (%)
etanol	139	51,8	40	37,5	202	29,2	381	38,3
stimulancia (včetně pervitinu a extáze)	121	3,3	21	0,0	195	9,2	337	6,5
konopné látky (aktivní metabolity THC)	60	6,7	13	0,0	130	6,2	203	5,9
benzodiazepiny	135	5,2	24	12,5	204	2,0	363	3,9
barbituráty	134	1,5	23	0,0	191	1,6	348	1,4
jakákoliv látka kromě etanolu	142	10,6	29	10,3	213	12,7	384	11,7
etanol v kombinaci s další látkou	111	5,4	24	4,2	160	1,9	295	3,4
současné dvě a více látek kromě etanolu	135	1,5	24	0,0	208	2,9	367	2,2

Tab. 4. Nález etanolu a sledovaných OPL v tělech zemřelých řidičů v roce 2008 podle kategorií

Látka	Kategorie řidičů							
	řidiči motocyklu		řidiči osobního automobilu		řidiči dodávky, nákladního automobilu, autobusu		řidiči blíže neurčení	
	vyšetřeno (abs.)	pozitivní (%)	vyšetřeno (abs.)	pozitivní (%)	vyšetřeno (abs.)	pozitivní (%)	vyšetřeno (abs.)	pozitivní (%)
etanol	48	25,0	136	32,4	13	0,0	5	60,0
stimulancia (včetně pervitinu a extáze)	45	8,9	131	9,9	15	6,7	4	0,0
konopné látky (aktivní metabolity THC)	30	6,7	88	6,8	9	0,0	3	0,0
benzodiazepiny	48	4,2	138	1,4	14	0,0	4	0,0
barbituráty	46	2,2	127	1,6	14	0,0	4	0,0
jakákoliv látka kromě etanolu	48	12,5	145	13,8	15	6,7	5	0,0
etanol v kombinaci s další látkou	36	2,8	107	1,9	13	0,0	4	0,0
současné dvě a více látek kromě etanolu	48	6,3	141	2,1	15	0,0	4	0,0

Tab. 5. Průměrný věk u pozitivních a negativních nálezů etanolu a sledovaných OPL u aktivních účastníků dopravních nehod v roce 2008

Látka	Vyšetřeno se známým věkem (abs.)	Průměrný věk (roky)	
		pozitivní	negativní
etanol*	378	40,6	45,1
stimulancia (včetně pervitinu a extáze)*	333	30,5	40,1
konopné látky (aktivní metabolity THC)*	202	25,0	34,6
benzodiazepiny	359	38,1	40,1
barbituráty	344	43,0	41,2
jakákoliv droga kromě etanolu**	380	33,0	41,8
etanol v kombinaci s další látkou	292	31,2	41,7
současné dvě a více látek kromě etanolu	363	30,8	40,8

Nejčastěji umírali při dopravní nehodě muži ve věku 20–34 let (1/4 celého souboru). Negativním zjištěním je, že toxikologické vyšetření bylo provedeno pouze u části pitvaných osob, například etanol byl vyšetřen pouze u 202 z celkem 387 zemřelých řidičů (52,2 %) a podobně je tomu u benzodiazepinů. Ještě nižší podíl zemřelých byl vyšetřen na další OPL, zejména v případě THC se jednalo o velmi nízký počet vyšetření (a to přesto, že vzhledem k vysoké prevalenci užívání konopí

v české populaci lze předpokládat vyšší výskyt pozitivních nálezů i u řidičů). Negativně se zde projevuje zejména nízký počet pitev nařizovaných orgány činnými v trestním řízení a úzký rozsah zadávaných vyšetření. Cíleně pak byly toxikologicky testovány spíše mladší osoby a sledované OPL byly častěji vyšetřeny také u mužů.

Na etanol bylo pozitivních 38,3 % aktivních účastníků dopravních nehod, z toho 29,2 % řidičů. Na některou ze sle-

dovaných OPL bylo pozitivních 11,7 % všech aktivních účastníků dopravních nehod a 12,7 % všech řidičů – nejčastěji se jednalo o stimulantia (téměř výhradně metamfetamin (pervitin)), aktivní kanabinoidy a benzodiazepiny. Od roku 2003 lze sledovat trvalý nárůst počtu a podílu pozitivních nálezů, zejména u stimulantů a aktivních metabolitů konopných látek (11–13).

Současné užití více látek je relativně málo časté; to platí jak pro kombinaci etanolu s jakoukoliv sledovanou OPL, tak pro kombinaci dvou a více OPL (tj. kombinaci sledovaných nealkoholových drog). Etanol byl v kombinaci s některou z OPL nalezen u 8 (3,4 %) z 295 na tuto kombinaci vyšetřených aktivních účastníků dopravních nehod, kombinace minimálně dvou OPL byla nalezena u 8 (2,2 %) z 367 vyšetřených. Nejčastěji se jednalo o kombinaci kanabinoidů s metamfetaminem (pervitinem) v pěti případech a současný nález benzodiazepinů a barbiturátů ve dvou případech.

Podle oficiálních údajů Policie ČR bylo v České republice v roce 2008 hlášeno 160 376 dopravních nehod, při kterých bylo usmrčeno 992 osob. Z toho usmrčených při nehodách pod vlivem etanolu evidovala policie 80 případů a pod vlivem „léků a jiných drog“ jeden případ (16). V našem souboru evidujeme v roce 2008 146 zemřelých aktivních účastníků silničního provozu pozitivních na etanol (z toho 59 řidičů) a 45 pozitivních na nějakou ze sledovaných OPL (z nich 27 řidičů), zvláště 22 na stimulantia (18 řidičů), 12 na aktivní metabolity THC (osm řidičů), 14 na benzodiazepiny (čtyři řidiči) a pět na barbituráty (tři řidiči). Ze srovnání je patrné, že oficiální statistiky Policejního prezidia skutečný výskyt etanolu a OPL při smrtelných dopravních nehodách v České republice významně podhodnocují. Policejní statistiky pravděpodobně nezahrnují všechny viníky dopravních nehod, kteří při nehodě zemřou a jsou pozitivní na etanol a/nebo OPL, protože policie většinu takových pitev nenařizuje a výsledky toxikologického vyšetření se tak nedozví.

Ze srovnání různých skupin řidičů motorových vozidel vyplývá, že pozitivní toxikologické nálezy vykazují především řidiči osobních automobilů a motocyklů, tj. především neprofesionální řidiči. Uspokojivý je nulový nález etanolu a sledovaných OPL s výjimkou jednoho případu s nálezem stimulantia metamfetaminu (pervitinu) ve skupině řidičů dodávek, nákladních automobilů a autobusů, čili převážně u řidičů z povolání. Vyšší výskyt užívání stimulantů mezi profesionálními řidiči byl popsán v Severní Americe (17) a v jihovýchodní Asii (18).

Pozitivní na etanol byli nejpravděpodobněji muži s věkem kolem 40 let, na stimulantia a konopné látky osoby ve věku 30, resp. 25 let bez rozdílu pohlaví.

ZÁVĚR

Práce potvrzuje vysoký výskyt etanolu, ale také relativně vysoký výskyt stimulantů, konopných drog a benzodiazepinů u obětí dopravních nehod včetně řidičů. Zároveň poskytuje další argument k rozšíření preventivních opatření a poradenství (např. formou krátké intervence) v lékařských ordinacích u pacientů – řidičů, a to zejména u mužů zaměřených na užívání alkoholu, u osob středního věku s ohledem na psychotropní léky a u mladých dospělých s ohledem na užívání nealkoholových drog.

Autoři děkují všem soudně-lékařským oddělením, která poskytují data do Speciálního registru drogových úmrtí.

Zkratky

- AU – aktivní účastníci
- THC – tetrahydrokanabinol
- OPL – omamné a psychotropní látky
- SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

LITERATURA

1. **Cayotte E, Buchow H.** Who dies of what in Europe before age of 65. *Statistics in focus* 2009; 67: 2–11.
2. **Kruger H, Vollrath M.** The alcohol – related accident risk in Germany: procedure, methods and results. *Accid Anal Prev* 2004; 36: 125–133.
3. **European monitoring centre for drugs and drug addiction (EMCDDA).** Responding to drug driving in Europe. *Drugs in focus* 2009; 2: 1–4.
4. **European monitoring centre for drugs and drug addiction (EMCDDA).** Drugs and driving. Selected issue 2007. Lisbon, Portugal: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 2007.
5. **Kelly, E., Darke, S. and Ross, J.** A review of drug use and driving: epidemiology, impairment, risk factors and risk perceptions. *Drug Alcohol Rev* 2004; 23: 319–344.
6. **Laumon B, Gadegbeku B, Martin J-L, Biecheler M-B.** Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ* 2005; 331(7529): 1371–1376.
7. **Seymour A, Oliver J.** Role of drugs and alcohol in impaired drivers and fatally injured drivers in the Strathclyde police region of Scotland, 1995–1998. *Forensic Sci Int* 1999; 103: 89–100.
8. **Christophersen A.** Alcohol, illegal drugs and medicines in blood samples from fatal accident drivers in the Nordic countries (with focus on single vehicle accidents). Strasbourg: Rada Evropy 2006; prezentováno na semináři o silniční dopravě a drogách.
9. **Holmgren P, Holmgren A, Ahlner J.** Alcohol and drugs in drivers fatally injured in traffic accidents in Sweden during the years 2000–2002. *Forensic Sci Int* 2005; 151(1): 11–17.
10. **Mercer G, Jeffery W.** Alcohol, drugs, and impairment in fatal traffic accidents in British Columbia. *Accid Anal Prev* 1995; 27: 335–343.
11. **Mravčík V, Zábranský T, Vorel F.** Drogy a dopravní nehody. *Čas Lék čes* 2005; 144(8): 550–555.
12. **Mravčík V, Vorel F, Zábranský T.** Drugs and Fatal Traffic Accidents in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2007; 15: 158–162.
13. **Mravčík V, Pešek R, Škařupová K, Orlíková B, Škrdlantová E, Štátná L, Kiššová L, Běláčková V, Gajdošíková H, Vopravil J.** Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2008. Praha: Úřad vlády ČR 2009.
14. **Společnost soudního lékařství a soudní toxikologie.** Stanovisko Společnosti soudního lékařství a soudní toxikologie k problematice výpočtů koncentrace etanolu v krvi. *Soud Lék* 1999; 44: 55.
15. **Společnost soudního lékařství a soudní toxikologie.** Pokyny pro stanovení etanolu Společnosti soudního lékařství a soudní toxikologie. *Soud Lék* 1998; 43: 46.
16. **Ředitelství služby dopravní policie Policejního prezidia ČR.** Nehodovost na pozemních komunikacích v České republice za rok 2008. Praha: Ministerstvo vnitra ČR 2009.
17. **Couper F, Pemberton M, Jarvis A, Hughes M, Logan B.** Prevalence of drug use in commercial tractor-trailer drivers. *J Forensic Sci.* 2002; 47: 562–567.
18. **Advisory Council on the Misuse of Drugs [ACMD] (Ed.)** Methamphetamine Review 2005 – A Report by the Advisory Council on the Misuse of Drugs (1st ed.). London: ACMD 2005; s. 23.

Podpořeno grantem Interní grantové agentury MZ ČR, reg. č. IGA 10034-4 Společenské náklady zneužívání tabáku, alkoholu a nelegálních drog v ČR.

PŮVODNÍ PRÁCE

Výskyt metabolického syndromu u žen se syndromem polycystických ovarií

Jana Vrbíková, Martin Hill, Kateřina Dvořáková,
Soňa Stanická, Luboslav Stárka
Endokrinologický ústav, Praha

SOUHRN

Východisko. Syndrom polycystických ovarií postihuje mezi 4–10 % žen ve fertilním věku. Často se u něj vyskytuje inzulínová rezistence. Cílem naší práce bylo zjistit výskyt metabolického syndromu u českých žen se syndromem polycystických ovarií a popsat vazbu jeho jednotlivých prvků s inzulínovou senzitivitou.

Metody a výsledky. U 179 žen se syndromem polycystických ovarií bylo provedeno klinické vyšetření a stanoveno lipidové spektrum. U 114 byl proveden euglykemický hyperinzulínový clamp. Metabolický syndrom (kritéria ATP III) se vyskytoval u 28,7 % vyšetřených žen se syndromem polycystických ovarií. Nejčastějšími prvky byl obvod pasu nad 80 cm a snížení HDL – cholesterolu (u 96 %), vyšší krevní tlak (88 %), zvýšení triglyceridů (49 %) a nejméně často vyšší glykémie nalačno nebo přítomnost diabetes mellitus 2. typu (37,3 %). Průměrná inzulínová senzitivita hodnocená parametrem korigované spotřeby glukózy byla v celém souboru $34,9 \pm 12,70 \mu\text{mol/kg/min}$. Korigovaná spotřeba glukózy nejtěsněji souvisela s obvodem pasu ($r = -0,896$, $p < 0,01$), hmotností ($r = -0,875$, $p < 0,01$) a BMI ($r = -0,844$, $p < 0,01$).

Závěry. Vyšší riziko výskytu metabolického syndromu a nižší inzulínová senzitivita se u syndromu polycystických ovarií pojí těsně s výskytem obezity, a to zejména abdominálního typu.

Klíčová slova: syndrom polycystických ovarií, obezita, metabolický syndrom, inzulínová senzitivita.

SUMMARY

Vrbíková J, Hill M, Dvořáková K, Stanická S, Stárka L. The prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome

Background. Polycystic ovary syndrome (PCOS) affects between 4–10% women of fertile age and is often connected with insulin resistance. We aimed to ascertain the prevalence of metabolic syndrome in Czech women with PCOS and to describe relations of different features of metabolic syndrome with insulin sensitivity.

Methods and results. 179 women with PCOS. Clinical examination was done and blood lipid spectrum was measured. Euglycaemic hyperinsulinaemic clamp was done in 114 subjects. Metabolic syndrome (according to ATP III criteria) was detected in 28.7% women. The most frequent features were an increased waist circumference, decreased concentration of HDL – cholesterol (both in 96%), and increased blood pressure (88%). Increased triglycerides (49%) and impaired fasting blood glucose or diabetes mellitus type 2 (37.3%) were less common. The average insulin sensitivity described as corrected glucose disposal (Mk) was $34.9 \pm 12.70 \mu\text{mol/kg/min}$. The most tight correlations was that of Mk and waist circumference ($r = -0.896$), weight ($r = -0.875$) and BMI ($r = -0.844$).

Conclusion. The increased risk of metabolic syndrome and the decreased insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome is tightly connected with obesity, especially with its abdominal type

Key words: polycystic ovary syndrome, obesity, metabolic syndrome, insulin sensitivity.

Vr.

Čas Lék čes 2010; 149: 337–339

ÚVOD

Syndrom polycystických ovarií (PCOS) se považuje za jednu z nejčastěji se vyskytujících endokrinopatií u žen ve fertilním věku, neboť postihuje mezi 4–10 % žen v této věkové skupině (1–3). PCOS není jen gynekologickým onemocněním. Do centra pozornosti se u pacientek s PCOS v posledních letech dostaly tzv. dlouhodobé důsledky tohoto syndromu, kam jsou zařazovány diabetes mellitus 2. typu (DM 2) a ischemická choroba srdeční (ICHS).

V literatuře se můžeme setkat s názorem, že PCOS je další součástí metabolického syndromu (MetSy) (4). Práce z USA, které shodně prokazují signifikantně vyšší výskyt MetSy u PCOS než v celoamerické populaci, a to i při srovnatelném body mass index (BMI) (5, 6). Prevalence MetSy u PCOS dosahovala v těchto studiích 40–50 %, ovšem soubory žen s PCOS v obou studiích měly průměrný BMI přes 30 kg/m². V letošním roce byla publikována metaanalýza studií zabývajících se výskytem MetSy u žen s PCOS v porovnání s BMI srovnatelnou kontrolní popula-

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jana Vrbíková, PhD.
Endokrinologický ústav
Národní 8, 116 94 Praha 1
e-mail: jvrbikova@endo.cz

Tab. 1. Vztahy mezi ukazateli inzulínové senzitivity z euglykemického clampu a antropometrickými charakteristikami, lipidovými markery, gonadotropiny, SHBG – simultánně hodnocené vícerozměrnou regresí s redukcí dimenzionality metodou ortogonálních projekcí do latentních struktur (O2PLS)

Proměnná		Komponentní váha	Komponentní váha (95% CI) ^a	R ^b
Závisle proměnné	Mk	0,706	6,18	0,667**
	MCRG	0,708	6,21	0,655**
Prediktory	věk	-0,100	-1,47	-0,254*
	FG	-0,141	-1,30	-0,353*
	hmotnost	-0,349	-14,23	-0,875**
	BMI	-0,336	-8,50	-0,844**
	pas	-0,358	-17,03	-0,896**
	boky	-0,301	-13,71	-0,753**
	WHR	-0,242	-7,38	-0,605**
	TKs	-0,139	-1,93	-0,344**
	HDL-C	0,215	4,97	0,533**
	TG	-0,243	-4,31	-0,602**
	I1	-0,078	-4,40	-0,195**
	I0	-0,295	-6,06	-0,736**
	C-peptid	-0,308	-7,94	-0,772**
	HOMAIR	-0,289	-5,12	-0,724**
	FTI	-0,183	-4,89	-0,452**
	FSH	-0,032	-0,63	-0,081
	SHBG	0,223	3,17	0,556**
Podíl variability závisle proměnných vysvětlený nezávisle proměnnými	43,6 % (40 % po cross-validaci)			

^aCI – interval spolehlivosti komponentní váhy, ^bR – komponentní váha pro prediktivní komponentu vyjádřená jako korelační koeficient proměnné s prediktivní komponentou

*p < 0,05, **p < 0,01

FG – Ferrimanovo-Galwayovo skóre, TKs – systolický krevní tlak, TG – triglyceridy, HDL – C HDL cholesterol, I1 – inzulín v průběhu clampu, I0 – inzulín nalačno, FTI – index volného testosteronu, HOMAIR – HOMA index inzulínové rezistence

cí, podle níž je u žen s PCOS výskyt MetSy cca 2× zvýšený (7).

Cílem naší práce bylo zjistit výskyt MetSy u českých žen s PCOS a popsat vazbu jeho jednotlivých prvků s inzulínovou rezistencí hodnocenou metodou euglykemického clampu.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Za pomoci ambulantní počítačové databáze bylo vybráno 179 žen s PCOS diagnostikovaných podle ESHRE kritérií, které byly vyšetřené v naší ambulanci v letech 2000–2009 a měly provedené antropometrické vyšetření, měření krevního tlaku, lipidogram a glykémii.

Obvod pasu byl měřen s přesností na 0,5 cm v polovině vzdálenosti mezi dolním okrajem žeber a spina iliaca anterior superior. Hodnoty krevního tlaku byly měřeny pomocí rtuťového tonometru, dvakrát po 10 minutách klidného sezení a z hodnot byl k dalšímu hodnocení užít průměr. U 114 z nich bylo provedeno i vyšetření metodou euglykemického hyperinzulínového clampu.

Hladiny glykémie, celkového a HDL-cholesterolu a triglyceridů byly měřeny ze vzorku séra nabíraného ráno nalačno, enzymatickými metodami analyzátozem Cobas 6000 modul C (Roche Diagnostic GmbH Mannheim). Inzulín a C peptid byly

měřeny metodou ECLIA analyzátozem Cobas 6000 modul E (Roche Diagnostic GmbH Mannheim). Steroidní hormony, gonadotropiny a sexuální hormony vážící globulin byly stanoveny, jak bylo popsáno v (8). Euglykemický hyperinzulínový clamp s cílovou glykemií 5 mmol/l byl proveden podle metody (9) v modifikaci s empirickou korekcí rychlosti infúze glukózy, jak jsme popsali v (10). Přítomnost MetSy byla hodnocena podle kritérií ATP III (11). Vztahy mezi jednotlivými prvky MetSy a hodnotami inzulínové senzitivity měřené euglykemickým clampem byly hodnoceny vícerozměrnou regresí s redukcí dimenzionality pomocí metodiky ortogonální projekce do latentních struktur.

VÝSLEDKY

Metabolický syndrom se vyskytoval u 28,7 % z 179 vyšetřených žen s PCOS. Nejčastějšími prvky byl obvod pasu nad 80 cm a snížení HDL – cholesterolu (u 96 %), vyšší krevní tlak (88 %), zvýšení triglyceridů (49 %) a nejméně často vyšší glykémie nalačno nebo přítomnost DM2 (37,3 %). Padesát tři žen (29,6 %) nemělo pozitivní žádný z diagnostických prvků metabolického syndromu, pouze tři z nich měly BMI mezi 25–26 kg/m², zbylých 50 mělo BMI pod 25 kg/m².

Průměrná inzulínová senzitivita hodnocená parametrem Mk byla v celém souboru 34,9 ± 12,70 μmol/kg/min.

Korelace jsou vyjádřeny jako korelační koeficienty (symbol R) závisle a nezávisle proměnných se společnou prediktivní komponentou, oddělující variabilitu, která je sdílená mezi závisle a nezávisle proměnnými. Mk nejtěsněji souviselo s obvodem pasu ($r = -0,896$; $p < 0,01$), hmotností a BMI ($r = -0,875$ a $-0,844$; $p < 0,01$). Volnější pak byla korelace s hladinami triglyceridů ($r = -0,602$; $p < 0,01$), HDL cholesterolu ($r = 0,533$; $p < 0,01$) a systolického krevního tlaku ($r = -0,344$; $p < 0,01$) (tab. 1).

DISKUZE

Metabolický syndrom jsme prokázali téměř u 30 % žen s PCOS. Nejčastějším prvkem bylo zvýšení obvodu pasu a nižší hladiny HDL-cholesterolu.

Obezita je jedním z rizikových faktorů ICHS i DM 2. Výskyt obezity u žen s PCOS kolísá od cca 20 % v některých evropských zemích až po 80 % v USA (12). Může významným způsobem modifikovat i endokrinní i gynekologickou stránku tohoto syndromu. Nárůst hmotnosti u žen s latentní formou PCOS může pravděpodobně toto onemocnění klinicky demaskovat (13). Tuto teorii podporují intervenční studie, ve kterých byla prokázána úprava reprodukčních abnormalit po redukci hmotnosti (14).

Naše údaje o výskytu metabolického syndromu odpovídají zhruba situaci v německé a italské populaci (15, 16) a jsou asi 3× vyšší, než je tomu v jihoitalské populaci žen s PCOS (17). Shodně však prokazujeme (15, 17), že výskyt metabolického syndromu výrazně souvisí s výskytem obezity. Podobné závěry jsou publikovány i z populace adolescentních dívek s PCOS, kde je riziko metabolického syndromu dáno obezitou a PCOS sám o sobě již riziko nezvyšoval (18).

Inzulínová rezistence se pokládá za centrální abnormalitu metabolického syndromu. V naší studii jsme prokázali, že nejtěsněji souvisí s abdominální obezitou hodnocenou pomocí obvodu pasu a s BMI, zatímco jsme neprokázali žádnou vazbu s hodnotami diastolického krevního tlaku a jen slabou vazbu s hodnotami systolického krevního tlaku. Tyto údaje odpovídají situaci, jak bylo popsáno například u mužů (19).

ZÁVĚR

Závěrem lze říci, že vyšší riziko výskytu metabolického syndromu u PCOS se pojí zejména s výskytem obezity, a to zejména abdominálního typu.

Zkratky

ATP III	– Adult Treatment Panel III
BMI	– body mass index
DM2	– diabetes mellitus 2. typu
ESHRE	– European Society for Human Reproduction and Embryology
HDL-cholesterol	– cholesterol o vysoké densitě
ICHS	– ischemická choroba srdeční
Mk	– korigovaná spotřeba glukózy
PCOS	– syndrom polycystických ovarií

LITERATURA

1. **Azziz, R, et al.** The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–2749.
2. **Diamanti-Kandarakis E, et al.** A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006–4011.
3. **Knochenhauer ES, et al.** Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078–3082.
4. **Sam S, et al.** Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 365–370.
5. **Glueck CJ, et al.** Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 908–915.
6. **Apridonidze T, et al.** Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929–1935.
7. **Moran LJ, et al.** Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16(4): 347–363.
8. **Vrbíková J, et al.** Prevalence of insulin resistance and prediction of glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 639–644.
9. **DeFronzo RA, et al.** Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214–223.
10. **Vrbíková J, et al.** Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2942–2945.
11. **Alberti KG, et al.** Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
12. **Vrbíková J, et al.** Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Facts* 2009; 2: 26–35.
13. **Escobar-Morreale HF, et al.** Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 266–272.
14. **Escobar-Morreale HF, et al.** The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6364–6369.
15. **Hahn S, et al.** Prevalence of the metabolic syndrome in German women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 130–135.
16. **Amato MC, et al.** The evaluation of metabolic parameters and insulin sensitivity for a more robust diagnosis of the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 52–60.
17. **Carmina E, et al.** Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 141–145.
18. **Rossi B, et al.** Prevalence of metabolic syndrome and related characteristics in obese adolescents with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4780–4786.
19. **Shen BJ, et al.** Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 701–711.

Studie byla podpořena grantem NS/9831-4 IGA MZ ČR.

KAZUISTIKA

Biliární ileus – diagnostická i terapeutická výzva

Tomáš Paseka, Václav Jedlička, Jan Žák

I. chirurgická klinika LF MU a Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně

SOUHRN

Biliární ileus jako komplikace cholelitiázy je významnou diagnostickou i terapeutickou výzvou. Jeho vývoj je často plíživý a indikace k operačnímu řešení je tak odkládána, což zvyšuje morbiditu i mortalitu pacientů. Terapeutickým principem je extrakce konkrementu z enterotomie. Diskutovanou otázkou je doplnění cholecystektomie a uzavěru píštěle v jedné době. V článku je prezentována pacientka s biliárním ileózním stavem léčeným operací v jedné době bez pooperačních komplikací. Dále je proveden rozbor literatury a výčet kladů i záporů obou metod. Autor uzavírá, že operace v jedné době je pro pacienty s nižším kardiovaskulárním rizikem akceptovatelná.

Klíčová slova: biliární ileus, bilio-enterální píštěl, cholecystolitiáza, Bouveretův syndrom.

SUMMARY

Paseka T, Jedlička V, Žák J. Gallstone ileus – the diagnostic and therapeutic challenge

Gallstone ileus as a complication of gallstone disease is a diagnostic as well as therapeutic challenge. Its development is frequently sneaking, so correct diagnosis and surgical therapy is often delayed. Thus morbidity and mortality is high. Concrement extraction by open enterotomy is a therapeutic choice. The discussed issue is if one-stage cholecystectomy and fistula closure should be done too. The paper presents a female patient with gallstone ileus treated with open enterotomy only, with no postoperative complication. The literature review follows. Authors conclude that one-stage procedure, if feasible, is acceptable method for the low risk patients.

Key words: gallstone ileus, biliary ileus, enterobiliary fistula, gallstone disease, Bouveret's syndrome.

Pa.

Čas Lék čes 2010; 149: 340–343

ÚVOD

Biliární ileus je vzácnou komplikací cholecystolitiázy poprvé popsanou Bartolinem v roce 1654. Je způsobený žlučovým kamenem větších rozměrů, který vycestuje přes cholecysto-gastrickou, cholecysto-duodenální, méně často přes cholecysto-kolickou píštěl do gastrointestinálního traktu (GIT) a způsobí jeho obstrukci. Nejčastějším místem obstrukce jsou anatomicky predisponovaná zúžení, tedy pylorus a terminální ileum před bauhinskou chlopní. Samotná bilio-enterální píštěl je relativně vzácnou komplikací cholecystolitiázy, vyskytuje se dle různých zdrojů v 1–4 % případů (1). Ze všech různých příčin obstrukčního ileu připadá na biliární etiologii rovněž asi 1 % (2).

Onemocnění je důsledkem dlouhodobé přítomnosti cholelitiázy a mechanického tlaku konkrementu na okolní struktury. Vyskytuje se u starších pacientů a je spojeno s vysokou mortalitou i morbiditou. Pooperační morbidita pacientů s enterobiliárními píštělemi se podle různých zdrojů pohybuje až kolem 50 %.

Klinický průběh může být velmi pestrý a znesnadňuje tak předoperační diagnózu. Bývá směs obtíží způsobených jak primárně přítomností konkrementů ve žlučníku, tak obturujícího kamene vycestovalého píštěl do trávicího traktu. Průběh může být jak plíživý, tak méně často velmi rychlý a závisí na místě obstrukce. Nejčastěji se vyskytuje nauzea, zvracení a bolest v epigastriu, vzácněji se vyskytne hemateméza při erozi stěny konkrementem. Podle recentní rozsáhlé přehledové studie (3) se pouze jedna čtvrtina cholecysto-kolických píštěl manifestuje náhle akutním uzavěrem střevním – biliárním ileem. U ostatních nemocných je příčinou dlouhodobých průjmů, často spojených s elevací jaterních testů a cholecystolitiázou v anamnéze, nejčastěji u žen mezi 70. a 80. rokem věku. Je-li místo obstrukce v pyloru či bulbu duodena, je stav nazýván Bouveretův syndrom (4).

Jediným kauzálním řešením neprůchodnosti střevní způsobené obstrukcí žlučovým kamenem je **chirurgický zásah** – vyjmutí kamene z enterotomie nebo vzácněji endoskopicky. Potud se odborná literatura shoduje. Velkou kontroverzí zůstává, zda výkon enterotomií ukončit, nebo ještě provést

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Tomáš Paseka
I. chirurgická klinika LF MU
Fakultní nemocnice U sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: tomas.paseka@fnusa.cz

cholecystektomii a uzávěr píštěle. Obě strategie mají své výhody i nevýhody.

KAZUISTIKA

Osmdesátiletá pacientka léčena pouze pro hypertenzi, nebyla nikdy operována. Nekuřačka, nesteroidní antiflogistika nikdy nebrala.

Odeslána z interní ambulance, kam se dostavila pro několik dní trvající nevolnost, opakované zvracení obsahu až charakteru kávové sedliny. Před začátkem obtíží jedla řízek. Stolicе od začátku obtíží nebyla, močí bez obtíží. Teploty neměla.

Fyzikální vyšetření

Oběhově stabilní pacientka, bez tachykardie. Břicho měkké, prohmatné, difuzně lehce palpačně citlivé, bez známek peritoneálního dráždění, bez hmatné rezistence. Peristaltika obleněna, ale slyšitelná, tapottement oboustranně negativní, per rectum v ampule hnědá stolice.

Laboratorní vyšetření

Erytrocyty 3,36 10E12/l, leukocyty 5,6 10E9/l, hemoglobin 122,0 g/l, hematokrit 0,355, trombocyty 233 10E9/l, glukóza 8,5 mmol/l, močovina 19,3 mmol/l, kreatinin 114 μ mol/l, bilirubin celkový 26,7 μ mol/l AST 0,39 μ kat/l, ALT 0,28 μ kat/l, ALP 1,38 μ kat/l, GGT 0,22 μ kat/l, AMS 1,42 μ kat/l, AMS-pankreatická 0,32 μ kat/l, C-reaktivní protein (CRP) 55,5 mg/l.

RTG břicha vstoje

Bez volného plynu, drobná hladinka v žaludečním fundu, meteorismus přiměřený s izolovanou nedistendovanou hladinkou terminálního ilea. Tračník naplněný stolicí.

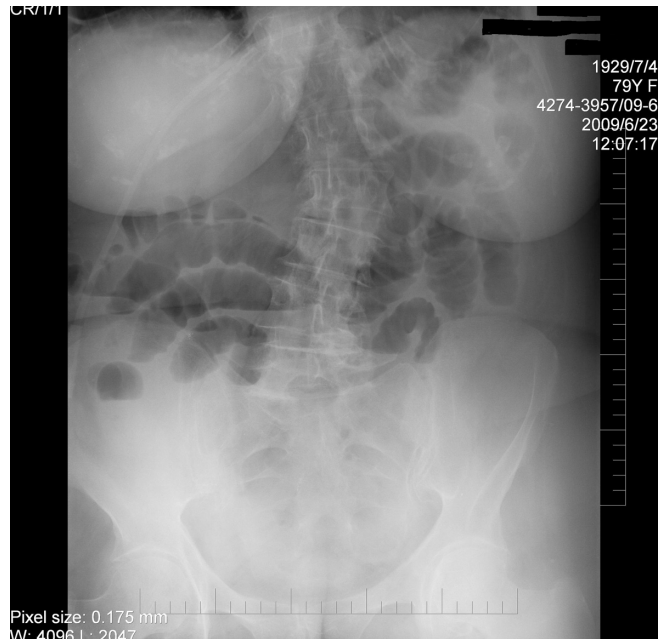
Ultrazvuk břicha

Játra nezvětšená, homogenní struktury, přiměřené odrazivosti. Žlučové cesty nejsou dilatovány. Žlučník nedetekovatelný, v jeho lokalizaci je široký stín – jde o **svraštělý žlučník s litiázou**. Pankreas nezvětšen, homogenní. Obě ledviny normálního tvaru a velikosti, parenchym bez ložisek, duté systémy nejsou dilatovány. Slezina je normální. Močový měchýř není naplněn. Střevní kličky jsou širší, s tekutým obsahem a zachovanou peristaltikou. Volná tekutina v dutině břišní není.

Hospitalizace

Pacientka byla přijata na standardní oddělení. Zavedena infuzní terapie. Provedeno gastrofibroskopické vyšetření s nálezem gastrektazie s obsahem cca 3 l stagnačního obsahu. Po odstátí identifikována peptická léze v oblasti pyloru, bez známek krvácení.

Nasazena adekvátní léčba blokátory protonové pumpy, dekompresní nazogastrická sonda v následujících dnech odvádí snižující se množství stagnačního obsahu. Vážné odchod větrů a stolice i přes klyzmata a zavádění rektálních rourek. Na kontrolních RTG snímcích 1., 2., a 3. den hospitalizace dochází postupně k rozvoji hladinek v tenkých kličkách, i když v té době je ještě slyšitelná peristaltika bez odporových fenoménů (obr. 1). Ultrazvuk břicha 3. den hospitalizace prokazuje znovu svraštělý žlučník s litiázou, bez dilatace žlučových cest. Dilatace tenkých kliček s tekutým obsahem a zachovanou peristaltikou. 4. den hospitalizace nabývá odpad ze sondy biliárního charakteru, objevují se poslechově kovové zvuky. Pacientce navržena operační revize, se kterou po poučení souhlasí.



Obr. 1. Ileus tenkých kliček způsobený obstrukcí kamenem



Obr. 2. Žlučový kámen v lumen kličky tenkého střeva



Obr. 3. Pinzeta ukazuje ústí cholecystogastrické píštěle

Peroperační nález

V dutině břišní nalézáme nevelké množství serózního výpotku. Tenké kličky jsou dilatovány, s tekutým obsahem. Asi 10 cm před bauhinskou chlopní nalézáme palpačně asi 3 cm velký žlučový kámen v lumen ilea. Provádíme enterotomii na ileu s extrakcí kamene (obr. 2), odsáváme asi 1000 ml obsahu tenkého střeva, následně enterotomii uzavíráme. Žlučník sraštělý, zanícený, ve srůstech, s četnými velkými kameny. Při preparaci izolujeme cholecysto-gastrickou píštěl (obr. 3). Provádíme cholecystektomii. Poté přešíváme gastrickou píštěl, která je situována na přední stěně prepyloricky. Doplnujeme apendektomii.

Pooperační průběh

Pooperační průběh je zcela bez komplikací, pacientka postupně zatížena žlučnickovou dietou, kterou dobře toleruje, rány se hojí per primam, opakovaně odchází hnědá stolice. Břišní drén extrahován 4. pooperační den. Pacientka v celkově dobrém stavu propuštěna do domácí péče 11. den hospitalizace.

DISKUZE

Biliární ileus je velmi závažným stavem nezřídka ohrožující pacientův život. Má dvě zásadní úskalí, která mohou významně ovlivnit jeho prognózu. Jedná se o efektivitu předoperační diagnostiky a volbu chirurgické strategie. Nejdůležitější je na možnost biliárního ileu myslet. Diagnózu je nutné stanovit na základě kombinace anamnézy, klinického nálezu a pomocných vyšetřovacích metod. Zejména aerobilie či kontrastní kongrement na prostém snímku břicha spolu s hladinkami jsou důležitými znaky. V současnosti nejvýběžnější metodou diagnostiky biliárního ileu je však CT břicha. Dosahuje specifity a senzitivity až 100 %, resp. 93 %, nemá tedy falešně pozitivní výsledky a jen minimum falešně negativních (5). Na CT může být dokonce jedinou známkou píštěle právě aerobilie (6). Podezření na biliární ileus může být vysloveno i zkušeným sonografistou, senzitivita je však nízká (7).

Alternativou otevřeného přístupu je **laparoskopická extrakce** kongrementu (8, 9). První laparoskopická extrakce byla publikována v roce 1994 autory z Texasu (10). Podmínkou však je předoperační stanovení diagnózy. Kromě výše uvedeného terapeutického provedení GFS u vysokého ileu existuje i možnost evakuace koloskopické u kongrementů uvíznutých v tračníku (11). V pokročilém ileózním stavu z jiných příčin je však koloskopie riziková, proto je i zde nutnost přesné diagnostiky a metoda tak zůstává omezena pro minimum případů.

Zcela ojediněle byla popsána spontánní evakuace kongrementu per vias naturales (12). Autoři soudí, že u extrémně rizikových polymorbidních pacientů při kongrementu menším než 2,5 cm dle CT přichází v úvahu i **konzervativní postup** za pečlivého sledování polohy kamene.

Základní otázkou zůstává, zda odstranit pouze původ ileu – tedy kámen v trávicím traktu anebo v zároven s tím ještě zrušit příčinu vycestování kamene do GIT – tedy cholecystektomii a suturu píštěle.

Metaanalýzy u skupiny s komplexní operací v jedné době (enterotomie + cholecystektomie + sutura píštěle) nacházejí vyšší mortalitu ve srovnání s pouhou enterotomií. U největší metaanalýzy (1001 případů) je to 16,6 % vs. 11,7 % (13). Jako vysvětlení toho faktu se nabízí delší operační čas a vyšší zátěž pacienta, který nezřídka vyššího věku a často polymorbidní. Na druhou stranu není tato skupina zatížena rizikem rekurence jak ileózního stavu, tak klasických biliárních obtíží, kterých je 5–10 % u skupiny s pouhou enterotomií. Příčiny úmrtí pacientů v obou skupinách jsou však často bez přímé souvislosti s operačním zákrokem, což je pochopitelné

vzhledem k věkové skupině výskytu. Procento pacientů s biliárními obtížemi po pouhé enterotomii vyžadujících další intervenci osciluje kolem 11 % (14). Většina studií rezervuje operaci v jedné době pro méně rizikové pacienty v celkově dobrém stavu, pro něž prodloužení výkonu o několik desítek minut nepředstavuje výraznější kardiovaskulární riziko (15–18).

Existují i školy, které preferují jednodobou operaci jako metodu volby a pouhou enterotomii ponechávají pro pacienty komplikované buď celkovým stavem, anebo lokálním nálezem (19, 20).

I přes nulovou mortalitu a nesignifikanční rozdíly v morbiditě pouhou enterotomií doporučují autoři ze Singapuru (21). Stejný závěr je doporučen i v recentní monografii prof. P. Pařka (22).

ZÁVĚR

Základním kamenem úspěchu diagnostiky a léčby biliárního ileu je včasná diagnostika a individuální volba operační strategie. U starších, rizikových, polymorbidních pacientů je s ohledem na minimalizaci operační zátěže metodou volby pouhá enterotomie a extrakce obturujícího kongrementu. U pacientů s přiměřeným kardiovaskulárním rizikem a příznivým lokálním nálezem v oblasti žlučníku a žlučových cest je jednodobý výkon akceptovatelnou volbou.

Zkratky

ALP	– alkalická fosfatáza
ALT	– alaninaminotransferáza
AMS	– amyláza
AST	– aspartátaminotransferáza
CRP	– C-reaktivní protein
GFS	– gastrofibroskopie
GGT	– gama-glutamyltransferáza
GIT	– gastrointestinální trakt

LITERATURA

- Okolicány R, Prochotský A, Skultéty J, Sekác J, Miřkovic A. Biliary ileus – 2 potential complication of cholecystolithiasis. *Rozhl Chir* 2008; 87(11): 571–575.
- Gasparrini M, Liverani A, Catracchia V, Conte S, Leonardo G, Marino G, Milillo A, Mari FS, Pezzatini M, Favi F. Gallstone ileus: a case report and review of the literature. *Chir Ital* 2008; 60(5): 755–759.
- Costi R, Randone B, Violi V, Scatton O, Sarli L, Soubrane O, Dousset B, Montariol T. Cholecystocolonic fistula: facts and myths. A review of the 231 published cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16(1): 8–18.
- Šimůnek R, Bohatá S, Kala Z. Bouveret's syndrome – a rare case of proximal ileus of biliary etiology. *Rozhl Chir* 2009; 88(3): 119–122.
- Yu CY, Lin CC, Shyu RY, Hsieh CB, Wu HS, Tyan YS, Hwang JI, Liou CH, Chang WC, Chen CY. Related Articles, Value of CT in the diagnosis and management of gallstone ileus. *World J Gastroenterol* 2005; 11(14): 2142–2147.
- Schiemann U, Dayyani V, Müller-Lisse UG, Siebeck M. Aerobilia as an initial sign of a cholecystoduodenal fistula – a case report. *MMW Fortschr Med* 2004; 146(35–36): 39–40.
- Lakyová L, Radonak J, Vajó J, Toncr I, Kudlác M. Biliární ileus – zriedkavá komplikácia cholecystolitíazy. *Rozhl Chir* 2007; 86(10): 526–532.
- Owera A, Low J, Ammori BJ. Laparoscopic enterolithotomy for gallstone ileus. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008; 18(5): 450–452.
- Guňková P, Dostalík J, Martinek L, Guňa I, Vávra P, Richter V, Mazur M. Biliární ileus – opomíjená příčina střevní obstrukce. *Rozhl Chir* 2007; 86(2): 103–105.
- Franklin ME Jr, Dorman JP, Schuessler WW. Laparoscopic treatment of gallstone ileus: a case report and review of the literature. *J Laparoendosc Surg* 1994; 4(4): 265–272.

11. **Murray EL, Collie M, Hamer-Hodges DW.** Colonoscopic treatment of gallstone ileus. *Endoscopy* 2006; 38(2): 197.
12. **Farooq A, Memon B, Memon MA.** Resolution of gallstone ileus with spontaneous evacuation of gallstone. *Emerg Radiol* 2007; 14(6): 421–423.
13. **Reisner RM, Cohen JR.** Gallstone ileus: a review of 1001 reported cases. *Am Surg* 1994; 60(6): 441–446.
14. **Martínez Ramos D, Daroca José JM, Escrig Sos J, Paiva Coronel G, Alcalde Sánchez M, Salvador Sanchís JL.** Gallstone ileus: management options and results on a series of 40 patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101(2): 117–120, 121–124.
15. **Ayantunde AA, Agrawal A.** Gallstone ileus: diagnosis and management. *World J Surg* 2007; 31(6): 1292–1297.
16. **Riaz N, Khan MR, Tayeb M.** Gallstone ileus: retrospective review of a single centre's experience using two surgical procedures. *Singapore Med J* 2008; 49(8): 624–626.
17. **Muthukumarasamy G, Venkata SP, Shaikh IA, Somani BK, Ravindran R.** Gallstone ileus: surgical strategies and clinical outcome. *J Dig Dis* 2008; 9(3): 156–161.
18. **Ravikumar R, Williams JG.** The operative management of gallstone ileus. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92(4): 279–281.
19. **Pavlidis TE, Atmatzidis KS, Papaziogas BT, Papaziogas TB.** Management of gallstone ileus. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10(4): 299–302.
20. **Zuegel N, Hehl A, Lindemann F, Witte J.** Advantages of one-stage repair in case of gallstone ileus. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(13): 59–62.
21. **Tan YM, Wong WK, Ooi LL.** A comparison of two surgical strategies for the emergency treatment of gallstone ileus. *Singapore Med J* 2004; 45(2): 69–72.
22. **Pafko P, et al.** Náhlé příhody břšní – operační manuál. Praha: Grada Publishing 2006.

KNIHA

Pavel Jerie
PRO KOHO JE MEDICÍNA

Praha: Academia 2009 (Edice Paměť), 424 s. ISBN 928-80-200-1740-9.

Vlastně nelze knihu charakterizovat jinak, než jako paměti zkušeného lékaře, který vyměnil v temné době bolševického útlaku okupovanou vlast za pokojné Švýcarsko. Kniha začíná v reálném gymnaziu v Praze ve Slovenské ulici a přes „total-einsatz“ se Pavel Jerie dostal až na lékařskou fakultu v Praze.

Prvním jeho zaměstnáním byla interna v Mostě, s níž má autor dodnes dobré styky. Další štací bylo Ústí nad Labem, kde se autor stal již poučeným

kardiologem s následnou publikací knížky v tomto oboru.

Čtvrtek 18. září 1968 se stal v životě Pavla Jerieho přelomovým dnem. Po nezbytných formalitách následovala cesta do Švýcarska, kde pochopitelně nebyly začátky bez problémů. Basilej i kolegové přijali uprchlíka příznivě a pak už začal každodenní lékařský kolotoč, který končil ve farmaceutickém průmyslu. Odtud se rekrutuje i hlavní otázka *Pro koho je medicína?*

V současnosti je to velmi aktuální dotaz, který ani evropská ani česká medicína dosud nedovedou zodpovědět. V knize je uvedeno srovnání s jinými státy a lze odvodit, že nikde není situace o moc lepší. Důvody jsou nasnadě a nikdo je nedovede zlepšit. Platí slova brněnského Čerbaka na

konci knihy, že zatím nejdůležitější je fonendoskop v rukou praktického lékaře – a to i nahluchlého!

Celkem lze knihu považovat nejen za biografii uprchlého lékaře, ale také za historický dokument o jedné epoše českého zdravotnictví a mnoha vzájemně podobných osudů. Zároveň potvrzuje staré české přísloví, že *všude je chléb o dvou kůrkách*.

Jakkoliv rozumím rozhodnutí mnoha mladých lékařů odejít do ciziny za větším platem, mohu z vlastní zkušenosti potvrdit, že peníze nejsou vše. Každý takto rozhodnutý lékař by si měl Jerieho knihu přečíst a znovu zvážit své rozhodnutí.

*prof. MUDr. Pavel Barták
spolužák autora knihy*

Odborně-edukační činnost České společnosti pro zdravotnickou techniku

Praha, 7. dubna 2010

Dne 7. dubna 2010 proběhlo odborné sympóziu „Ventilační a anesteziologická technika“, které Česká společnost pro zdravotnickou techniku uspořádala v Praze na Novotného lávce ve spolupráci s Českou lékařskou společností J. E. Purkyně, resp. její Společností anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a Společností biomedicínského inženýrství a lékařské informatiky, a dále v již tradiční spolupráci s Českou asociací sester a fakultou elektrotechnickou a biomedicínského inženýrství ČVUT Praha. Vesměs pozitivní ohlasy a příznivé hodnocení akce nás přiměly k tomu, abychom také tímto způsobem předali informace, které snad přivítá i širší zdravotnická veřejnost.

O tuto akci, která volným způsobem navazovala na podobná sympozia pořádaná naší společností, byl větší než očekávaný zájem také proto, že její úroveň zvýšila aktivní účast našich předních odborníků z řad lékařů. Jako u většiny akcí naší společnosti jsme se zaměřili opět na mezioborové téma, které vyžaduje zkušenosti a prezentaci členů multioborových týmů pokrývajících oblast edukační i vlastní klinickou praxi. Anesteziologicko-resuscitační a intenzivní péče jsou typickým příkladem potřeby interdisciplinární spolupráce s integrací lékařské vědy a vysoce specializovaného ošetrovatelství spolu s nezbytnou technickou podporou, kterou zajišťuje biomedicínské inženýrství. Naše společnost se v oblasti edukace zaměřovala a bude zaměřovat nadále na vysoce technizované obory v medicíně, zejména z pohledu multidisciplinárního týmu lékař – sestra – biomedicínský inženýr.

Multidisciplinární zaměření sympozia podtrhl ve své prezentaci předseda ČSŽT MUDr. F. Jurek a zmínil i relativně



mladou historii tohoto medicínského oboru. Úvodní, odbornou částí sympozia, která byla po stránce profesní jeho nosnou částí, byla prezentace prof. MUDr. K. Cvachovce, CSc., MBA (FN v Motole) na téma „Kardiopulmonální interakce při umělé ventilaci plic“. Tato přednáška vyvolala zájem auditoria i diskuzi. V úvodu prezentace byla jasně deklarována

podpora multidisciplinárního pohledu na medicínsko-technickou problematiku a byl podtržen význam setkání na profesně široké bázi. S velkým zájmem byla sledována prezentace MUDr. P. Dostála, PhD. (FN Hradec Králové) na téma „Neinvazivní umělá plicní ventilace“. Odborný program byl doplněn přednáškami MUDr. C. Kučery (Městská nemocnice Ostrava) na téma „VILI – Ventilator Induced Lung Injury“ a jeho kolegy z téhož pracoviště MUDr. Š. Kispisti na téma „Některé trendy ve ventilačních technikách – NIV, NAVA“. Dále zazněly důležité prezentace o kvalifikačních předpokladech „Respirační terapeuti a technici“ od ing. M. Mayera z Nemocnice na Homolce a prezentace RNDr. J. Čiháka na téma legislativy zdravotnických prostředků, která shrnula problematiku anesteziologie a umělé plicní ventilace jako poskytování zdravotní péče se zvýšeným rizikem, a proto je používání těchto technických prostředků upraveno jak národní, tak evropskou legislativou. K základnímu tématu sympozia patřila prezentace RNDr. E. Pazdziory (Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě) na téma „Čistota, hygiena, provozní údržba“, na které auditorium velmi živě reagovalo a je zřejmé, že jde o téma pro kvalitu a bezpečnost důležité. Sympozium doplnila další odborná sdělení a příspěvky firem. Zajímavé, důležité i pěkně zpracované bylo sdělení Mgr. P. Lajžnera (Medicínské závody Liberec) na téma „Rozvody medicínských plynů“, které se dotklo některých problémů, např. „kyslík jako lék“, metrologie a technická kontrola rozvodů medicínských plynů.

Pro organizátory sympozia bylo příjemným zjištěním, že na jednotlivá sdělení reagovalo celé spektrum přítomných a všichni tak mohli být obohaceni ve svých znalostech. Zjišťujeme, že se velmi příznivě vyvíjí profesní skladba auditoria a roste zájem i ze strany firem, které mají zájem na akci aktivně vystoupit. Vždy však požadujeme, aby se jejich vystoupení týkalo odborné, nikoliv komerční problematiky. V auditoriu tohoto sympozia bylo zastoupení jednotlivých profesí následující: lékaři 16 %, sestry 35 %, technici 36 %, vysokoškolští pedagogové a studenti 10 % a ostatní (SÚKL, notifikované osoby apod.) 3 %. Přítomna byla i početná skupina firemních zástupců a servisních organizací.

Česká společnost pro zdravotnickou techniku si je plně vědomá, že každá odborná akce má své limity, a proto byly příspěvky omezeny délkou a i diskuze nemohla probíhat v plném rozsahu v kongresovém sálu a musela se přesunout do kuloárů. Proto je většina prezentací zpřístupněna na webových stránkách naší společnosti www.cszt.cz.

Záměrem České společnosti pro zdravotnickou techniku je sledovat, zpřístupňovat a diskutovat taková témata, kde jsou medicína, ošetrovatelství a zdravotnická technika v kombinaci, v symbióze, která zvýší efektivitu a účinnost poskytované zdravotní péče. Naše společnost navazuje na akce, které proběhly v minulých letech se stejným záměrem. Jednalo se především o sympozia „Den metrologie ve zdravotnictví“ (24. listopadu 2006), „Mapa technických rizik v nemocnici“ (20. září 2007), „Správná praxe elektrochirurgie“ (10. června

2008), „Jednotky intenzivní péče v 21. století – kvalita, bezpečnost, legislativa“. V tomto smyslu je na 7. listopad 2010 připravováno sympóziu „Strategie servisní podpory zdravotnických pracovišť“. V oboru měření ve zdravotnictví, ve spolupráci s nejvyšší autoritou Českým metrologickým institutem v Brně, proběhly tři odborné akce se zaměřením na tuto důležitou problematiku.

Česká společnost pro zdravotnickou techniku pořádá periodickou dvoudenní konferenci „Kvalita zdravotní péče – týmová práce“, která se široce věnuje problematice zdravotnické techniky v kontextu týmové práce lékařů, sester, biomedicínských inženýrů a ostatních odborníků, a to jak z pohledu kvalifikačního, vlastní spolupráce v multidisciplinárních týmech, objasnění biofyzikálních principů, tak servisního zajištění, provozní a servisní údržby, edukační podpory, patientského prostředí, aplikace legislativy, čistoty a hygieny a dalších faktorů, které jsou významné pro výslednou kvalitu poskytované zdravotní péče a pomáhají při akreditačních procesech.

Většina prezentací ze všech výše uvedených akcí je pro studijní účely k dispozici na webových stránkách naší společnosti. Lze zde také nalézt informace o připravovaných akcích a Bulletin společnosti, v elektronické formě vydávaný poslední 4 roky, kde mohou naši členové a zájemci o zdravotnickou techniku najít další užitečné informace.

Apendix

Česká společnost pro zdravotnickou techniku (ČSZT) byla založena 24. února 1990 se záměrem sdružit tradiční zdravotnické a nezdravotnické pracovníky, kteří mají zájem o zdravotnickou techniku ze všech sfér zdravotnictví. ČSZT poskytuje členům a příznivcům aktuální informace z oblasti

legislativy, vzdělávání a kvalifikace zaměstnanců, vlastní praxe, spolupráce s obchodními a servisními organizacemi i se státní správou. Společnost se opírá jak o aktivisty své členské základny, kterou tvoří zejména lidé z klinické praxe, tak o dlouhodobě spolupracující instituce, jako jsou vysoké školy s akreditacemi pro výuku nelékařských zdravotnických povolání dle zákona č. 96/2004Sb. v platném znění (ČVUT Praha, VŠB TU Ostrava), státní a vzdělávací instituce (Státní ústav pro kontrolu léčiv, Státní ústav pro jadernou bezpečnost, Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, Český metrologický institut, notifikované osoby atd.). Tradiční je úzká spolupráce s Českou asociací sester, Českou lékařskou společností JEP, Společností radiologických asistentů ČR. Mnozí z členů společnosti jsou vysoce kvalifikovanými odborníky zdravotnických zařízení, zejména fakultních nemocnic. ČSZT má své zástupce v mnoha komisích, aktivně se podílí na přípravě legislativních předpisů, mnozí jsou i externími pedagogickými pracovníky vysokých škol atd. To vše společnosti umožňuje výše uvedený široký profesní záběr v oblasti použití zdravotnické techniky při poskytování zdravotní péče. Posláním společnosti je otevřít se pracovně i odborně všem zdravotnickým povoláním (zákon č. 96/2004 Sb.), zejména lékařům, sestřím, radiologickým asistentům, servisním technikům a managerům v technizovaných oborech současného zdravotnictví.

*RNDr. Josef Čihák, odborný garant
Česká společnost pro zdravotnickou techniku,
Novotného lávka 5, 116 68 Praha 1
e-mail: josef.cihak@seznam.cz
MUDr. František Jurek, předseda společnosti*

Tradiční setkání lékárníků

Malenovice, 17. dubna 2010

Beskydský slet lékárníků proběhl letos již po jedenácté v krásném prostředí panenské přírody v hotelu Petr Bezruč v Malenovicích pod Lysou horou 17. dubna 2010.

Poslední roky míváme vždy plno již před uzávěrkou přihlášek. Účastníci se sjíždí nejen z Moravskoslezského regionu, ale i z celé republiky. Akce probíhá vždy v sobotu odpoledne, odborný program trvá šest hodin. Letos jsme zvolili téma „Farmakoterapie jako jedna z hlavních léčebných metod v medicíně“. Všeobjímající téma jsme naplnili třemi hodinovými přednáškami. První zpracovali prof. Pavel Anzenbacher a dr. Jan Strojil z Farmakologického ústavu LF UP v Olomouci na téma genetika a lékové interakce. Vysvětlili některé dědičné dispozice k nežádoucím účinkům a vzájemným interakcím mezi léky. Dr. Michal Prokeš z Prahy, spoluautor kompendia lékových interakcí firmy Infopharm, pohovořil o mnoha interakcích léčiv v konkrétních klinických situacích a zajímavých kazuistikách. Kolegové Josef Malý a Martin Doseděl z hradecké farmaceutické fakulty pak seznámili účastníky se svým průzkumem ohledně generické substituce. Zajímavý byl pohled lékařů, lékárníků ale i pacientů na možnosti náhrady či záměny za jiný, ekvivalentní léčivý přípravek. Přednáška proběhla interaktivně, účastníci se zapojovali pomocí hlasovacích zařízení.

V závěru programu proběhla živá beseda s prezidentem České lékárnické komory PharmDr. Stanislavem Havlíčkem, který patří již k tradičním hostům podobně jako předchozí prezidenti.

Po programu následovalo příjemné pohoštění s kuloárovými diskuzemi. Vše zajišťovala laskavá distribuční firma Phoenix, která je tradičním generálním sponzorem díky ředitelce moravských závodů kolegyni Mgr. Radce Urbanové.

Večerní program je rovněž tradiční. K tanci a poslechu hrála cimbálová muzika Radka Golase z Frenštátu. Po počáteční nesmělosti se lékárníci roztančili do úžasných kreací a protančili se až do časného rána. Zapomněli tak aspoň na chvíli na stinné stránky své profese, které jim často způsobuje státní správa a liberálnost českého trhu s léky.

Nedělní ráno pak patří výstupu lékárníků na 1323 metrů vysokou Lysou horu. Letos nám přálo krásné počasí. Srdečně vás zveme na příští ročník.

*za pořadatele
PharmDr. Pavel Grodza
předseda Sekce lékárenství ČFS ČLSJEP
e-mail: panacea@iol.cz*

Konference o kardiálních markerech

Praha, 22. dubna 2010

Výbor biochemických laborantů již tradičně pořádá odborné konference, jejichž tématem jsou aktuální oblasti laboratorní medicíny. Tyto konference jsou určeny pro všechny odborné pracovníky z klinických laboratoří, zdravotní laboranty, lékaře a vysokoškoláky nelékaře.

Dne 22. dubna 2010 proběhla celostátní odborná konference zdravotních laborantů v Lékařském domě v Praze a stejný program byl opakován pro další zájemce 6. května 2010 v Jindřichově Hradci.

Tématem konference byly „Kardiální markery“, které jsou vzhledem k prevalenci srdečních chorob v centru pozornosti kardiologů i lékařů pracujících v nemocnicích na centrálních příjmech pacientů a urgentně rozhodujících o dalších postupech léčby pacientů přijímaných k hospitalizaci. Kardiální markery jsou rovněž i náročnou kapitolou k řešení pro vysokoškoláky analytiky pracující v biochemických laboratořích a podílejících se na správném provádění analytických metod a pro zdravotní laboranty, kteří tyto metody provádějí. Program konference zahájila přednáška RNDr. Martiny Vašatové připravená ve spolupráci s prof. M. Tichým z pracoviště ÚKBD ve Fakultní nemocnici Hradec Králové „Nové trendy ve využití kardiálních markerů v laboratorní diagnostice poškození myokardu“. Přednáška začala definicí infarktu myokardu s využitím aktuálních následujících citací: „Doporučení ČSKB – Markery poškození myokardu“ (Klin Biochem Metab 2008; 16(37): 1, 50–55), „Universal Definition of Myocardial Infarction“ (Journal of the American College of Cardiology 2007; 50(22): 2173–2195), „Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG“ (Cor Vasa 2008; 50(Suppl): 1S7–1S23) a „Diagnostika a léčba akutního infarktu myokardu s elevacemi ST“ (Cor Vasa 2009; 51(10): 724–740). Dále byli posluchači seznámeni s novými kardiomarkery a novou multimarkero-ovou strategií, založenou na použití proteinových mikročipů (cardiac panel Randox). V daném případě šlo o současné analyzování troponinu I, CKMB, myoglobinu a dalších. Jako nové markery ischemie nebo nekrózy myokardu byly zmíněny IMA – ischemií modifikovaný albumin, FFA – volné mastné kyseliny, H-FABP – srdeční typ proteinu vázajícího volné mastné kyseliny, GPBB – BB izoenzym glykogenfosforilázy.

Závěrem zaznělo několik poznámek o problému „high senzitivních troponinů“. Jsou v kardiologické diagnostice jistě krok správným směrem, zvyšujícím diagnostickou senzitivitu detekce srdečních poškození, ale přetrvává problém s klinickou interpretací nízkých koncentrací. Je zde problém diagnostické šedé zóny a trvá potřeba dořešení některých analytických problémů.

Následující přednáška profesora M. Engliše přiblížila hs metody stanovení troponinů (vysoce senzitivních) z pohledu klinika. Byla uvedena kritéria, které by měla splňovat metoda doporučitelná pro praxi. Jedná se o standardizaci (případně alespoň harmonizaci) kalibrátorů, o ověření použití ve studiích EBM. V případě vysoce senzitivních (hs) cTn navíc o jejich zahrnutí v nových zněních kardiologických doporučení (Guidelines). V klinické praxi diagnózy akutních koronárních onemocnění je v doporučení kardiologů ESC/ACC/AHA/WHF 2007 považováno za postačující stanovení troponinu (I nebo T) a natriuretických peptidů (BNP nebo NT-proBNP). CK-MB mass je považován za nadbyteč-

ný a myoglobin za příliš nespecifický. Srovnatelnost výsledků je bohužel možná pouze v rámci téže metody a téhož analyzátoru. Rozhodovací diagnostická hodnota pro cTn je koncentrace 99 percentilu hodnot referenčního souboru zdravých osob. Pro dostatečnou platnost hodnot rozhodovacích limitů cTn je velmi důležité dosažení vysoké hodnoty analytické přesnosti. Ve zvýšených koncentracích cTn je skryt značný klinický, diagnostický i prognostický potenciál. Mezi častými námitkami vůči hs cTn metodám ze strany kliniků převládá „nespecifická pozitivita“.

Přednáška uzavírající odborný program konference, byla z analytické části dané problematiky a přednesl ji RNDr. B. Friedecký, Ph.D. (ÚKBD FN Hradec Králové) „Kvalita rutinních vyšetření kardiálních biomarkerů“. V úvodu byl uveden přehled odborných doporučení, včetně doporučení kardiologů ČR 2008. Pro diagnózu akutního koronárního syndromu mají všechna doporučení shodný přístup. Ze stanovisek doporučení plyne, že AST, LD, HBD, CK, CK MB (aktivita), CK-MB (mass) nemají při diagnóze ACS žádný význam. Patrně to platí i pro myoglobin.

V případě sledování prognózy a stupně rizika je na místě sledování BNP nebo NT-proBNP a hs-CRP. Bylo sděleno, že v oblasti metrologie kardiálních markerů je nerozvinutá standardizace a nemožnost ustanovení návaznosti na referenční materiály. Metody působí vzájemnou nesrovnatelnost výsledků analýz při použití různých systémů.

Hodnoty 99 percentilů jsou různé u různých analytických systémů různých výrobců. Ve sdělení byly uvedeny zdroje nesrovnatelnosti hodnot cTn. Jde o různé reagenční protilátky, různé záchytné protilátky, různé techniky separace komplexů antigen-protilátka, různost substrátu detekční reakce a různost metod detekce. Zkráceně řečeno, jen těžko lze najít dvě metody, které by měly shodné uvedené parametry. V přednášce byly zmíněny i preanalytické vlivy, a to nutnost řádného vysrážení séra, dále interference erytrocytů, trombocytů, fibrinu a bublinek. Čím nižší koncentrace se budou měřit, tím budou tyto interference nebezpečnější. (V současnosti se doba srážení pohybuje u různých typů i u zkumavek jednoho výrobce v intervalu cca 5–30 minut.).

V závěru byla přednesena i problematika postanalytické fáze včetně doporučení redukce počtu vyšetření, nutnosti udávání správných rozhodovacích limitů a dodržování společného algoritmu analytiků a kardiologů pro diagnostiku ACS. Nejčastějšími oblastmi příčin chyb v postanalytické fázi, jejichž frekvence se pohybuje mezi 15–25 %, jsou chybné jednotky a chybné uváděné hodnoty rozhodovacích limitů. Byla zmíněna oblast TAT včetně požadované hodnoty 60 minut. Na příkladu dat z Finska bylo uvedeno, že požadovaných hodnot nebývá obvykle dosahováno. Laboratorní TAT (doba mezi přijetím vzorku v laboratoři a nahlášením výsledku) ve Finsku je 69 minut (medián) a diagnostický TAT (doba od požadavku lékaře na vyšetření po obdržení výsledku) dokonce 122 minut (medián).

*Mgr. Martina Bunešová
předsedkyně výboru biochemických laborantů
ČSKB ČLS JEP
ÚKBP 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: martina.bunesova@fnmotol.cz*

54. výroční sjezd českých a slovenských revmatologů

Praha, 12. až 15. května

Výroční sjezd českých a slovenských revmatologů se konal ve dnech 12.–15. května v Kongresovém centru Parkhotelu v Plzni a zúčastnilo se ho 520 lékařů a pracovníků nelékařských profesí (zdravotních sester a fyzioterapeutek).

Hlavními tématy sjezdu byla osteoporóza u revmatických onemocnění, syntetické bazální léky v léčbě revmatoidní artritidy, revmatický pacient v intenzivní péči, aktuální témata v revmatologii, systémová onemocnění pojiva, autoinflamatorní onemocnění v celém věkovém spektru, nové možnosti léčby osteoporózy, revmatochirurgie, synovitida v histologickém obraze a při zobrazovacích vyšetřovacích metodách, revmatismus měkkých tkání. Kromě těchto hlavních programových bloků proběhlo ještě devět satelitních sympozií, zejména s tématy, jako jsou biologická léčba, její bezpečnost, časná diagnostika, registry pacientů, moderní léčba osteoporózy. Separátně probíhal i program pro nelékařské zdravotnické pracovníky.

Při příležitosti výročního sjezdu byly uděleny **Čestné medaile České lékařské společnosti JEP prof. MUDr. Zbyňku Hrnčířovi, DrSc. a Janě Korandové**. Čestné členství České revmatologické společnosti ČLS JEP obdrželi prof. MUDr. Gyula Poór, předseda Maďarské revmatologické společnosti; prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc. z Revmatologického ústavu a Jana Schwarzová, dlouholetá sekretářka ČRS a organizátorka odborných akcí.

PROF. MUDr. ZBYNĚK HRNČIŘ, DrSc.

Narodil se v Přerově v roce 1933. Studia na LF MU v Brně ukončil v roce 1957, postgraduální přípravu absolvoval v letech 1957–1963 v nemocnici v Novém Bydžově. Od 1. srpna 1963 až doposud pracuje na II. interní klinice LF UK a FN v Hradci Králové. Od listopadu roku 1998 do prosince roku 2000 byl jejím přednostou.



Postupně získal atestace z interny I. a II. stupně a atestaci z revmatologie, na Karlově univerzitě pak vědecké a pedagogické gradusy: CSc. (1967), docent patologie a terapie nemocí vnitřních (1976), DrSc. (1981) a profesor vnitřního lékařství (1989).

Dominantním odborným profilem je klinická revmatologie, badatelsky se zaměřením na imunologii revmatických nemocí. Na svém pracovišti založil a 30 let vedl výzkumnou a vývojovou imunorevmatologickou laboratoř.

V odborném lékařském tisku publikoval (mimo abstrakta) jako 1. autor 215 prací včetně 5 monografií; čtyřadvacetkrát publikoval (opět mimo abstrakta) v časopisech s impakt faktorem. Na odborných/vědeckých konferencích/kongresech přednesl jako první autor 371 přednášek, první v roce 1960 (Caplanův syndrom). Publikční výstupy byly sedmkrát ohodnoceny cenou odborné společnosti ČLS JEP, z toho třikrát cenou České revmatologické společnosti. Byl navrhovatelem a řešitelem osmi grantových projektů (agentura MZ

nebo ČSAV) s hodnocením vesměs v kategorii A, nebo jejího ekvivalentu. Je dlouholetým členem výboru ČRS, po dvě funkční období byl jejím předsedou a další dvě funkční období místopředsedou. Organizačně zabezpečoval pět sjezdů českých a slovenských revmatologů v Hradci Králové (v letech 1972, 1976, 1981, 1987, 2000) a sérii bienále ČRS v Bohdanči. Je čestným členem České lékařské společnosti JEP, České revmatologické společnosti a Slovenské lékařské společnosti.

Publikace v časopisech s impakt faktorem (mimo abstrakta)

A. První autor

1. Hrnčíř Z, Tichý M, Salavec M, Vavřina J. Immunoglobulin A, G and M in synovial fluid in rheumatoid arthritis, reactive synovitis of local origin and in postmortal synovial fluid. *Ann Rheum Dis* 1972; 31: 325–329.
2. Hrnčíř Z, Tichý M. Subclasses IgA₁ and IgA₂ in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis and reactive synovitis of local origin. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 518–521.
3. Hrnčíř Z, Tichý M. Demonstration of pyroglobulin in the investigation of rheumatoid factor. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 100–101.
4. Hrnčíř Z, Tichý M, Salavec M, Vavřina J. Levels of Immunoglobulin E (IgE) in paired examinations of serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis and reactive synovitis of local origin. *Clin Chim Acta* 1977; 81: 293–298.
5. Hrnčíř Z, Pidrman V, Bradna P. Comment on the article by Laxer et al. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 505 (Letter to the Editor).
6. Hrnčíř Z, Matěja F, Tichý M, Štrych A. Waldenström's macroglobulinaemia with high titre rheumatoid factor treated with D-Penicillamine. *Neoplasma* 1970; 17: 183–187.
7. Hrnčíř Z, Kraus Z, Tichý M. Non-specific humoral immunity response in latent and tertiary syphilis. *Brit J Vener Dis* 1972; 48: 108–112.
8. Hrnčíř Z, Mazák J, Matěja F, Vaňásek J, Tichý M. Coincidence of pernicious anaemia and IgA-K myeloma. A clinical model of the relation between autoimmune disease and tumor from immunocompetent tissue. *Neoplasma* 1970; 17: 197–204.
9. Hrnčíř Z, Tichý M, Vaňásek J. Monoclonal IgG-L gammopathy in the synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 1972; 40: 237–241.

B. Spoluautor

10. Pudil R, Hrnčíř Z. Severe bradycardia after a methylprednisolone „minipulse“ treatment. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1778–1779.
11. Tichý M, Hrnčíř Z, Hrnčířová L, Mraček J, Matěja F. Physical and chemical abnormalities in a series of 155 paraproteinemic sera of the main immunoglobulin classes. *Neoplasma* 1972; 19: 667–674.
12. Tichý M, Hrnčířová L, Hrnčíř Z. Anodic mobility of IgG-kappa paraprotein in agar. *Clin Chim Acta* 1973; 48: 421–426.
13. Tichý M, Hrnčíř Z, Pola V, Mazák J. Immunochemical analysis of IgD-lambda paraprotein in myeloma. *Neoplasma* 1974; 21: 487–491.
14. Tichý M, Hrnčíř Z, Bláha M, Vaňásek J. Monoclonal IgG-kappa cryoglobulin in a woman with lymphoreticular series hemoblastosis. *Neoplasma* 1974; 21: 717–721.
15. Tichý M, Hrnčíř Z, Urbánková J. Transient IgM-lambda paraprotein in a 15-month-old child. *Clin Chim Acta* 1976; 70: 201–204.
16. Tichý M, Hrnčíř Z, Křenová I, Polák J. Simultaneous occurrence of IgG₃-kappa and IgG₂-lambda paraproteins in

- a 12-year-old girl with malignant reticulocytosis. *Neoplasma* 1976; 23: 301–304.
17. **Tichý M, Hrnčič Z.** Level of SH groups in paraproteinemic sera. *Neoplasma* 1975; 22: 531–534.
 18. **Tichý M, Hrnčič Z, Mraček J.** Subclasses IgG₁ – IgG₄ in 84 sera with IgG paraprotein. *Neoplasma* 1978; 25: 107–110.
 19. **Tichý M, Hrnčič Z, Mraček J, Hrnčířová L, Matěja F.** Immunochemical and clinical characteristics of series of 516 paraproteinemic patients. *Neoplasma* 1978; 25: 477–481.
 20. **Tichý M, Hrnčič Z, Mraček J.** Simultaneous occurrence of IgG-lambda paraprotein with pyroprecipitation properties and cryoglobulin in the serum of a patient with Waldenström's Macroglobulinemia. *Neoplasma* 1978; 25: 741–744.
 21. **Tichý M, Hrnčič Z, Malý J, Sakalová A, Matěja F, Mraček J.** Monoclonal cryoglobulins and pyroglobulins. *Neoplasma* 1984; 31: 381–384.
 22. **Tichý M, Hrnčič Z.** Distribution of subclasses in a series of 62 sera with IgA paraprotein. *Neoplasma* 1986; 33: 507–508.
 23. **Tichý M, Hrnčič Z.** IgG₁₋₄ subclasses in paraproteinaemias. *Neoplasma* 1990; 37: 71–75.
 24. **Tichý M, Hrnčič Z.** Index of light kappa/lambda and lambda/kappa chains in monoclonal gammopathies. *Neoplasma* 1990; 37: 55–59.

Výběr publikací z posledních pěti let (2006–2010)

1. **Hrnčič Z, Drahošová M, Bradna P, Soukup T.** Different correlation of anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor -IgM, -IgA, IgG antibodies in systemic lupus erythematosus with and without Jaccoud's arthropathy And in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(S2): 198 (Abstract Book).
2. **Hrnčič Z.** Oxaprozin v rodině nesteroidních antirevmatik. *Rheumatologia* 2007; 21: 15–19.
3. **Hrnčič Z, Herout V, Podhola V.** Cyklosporin A versus Cyklofosamid u proliferativní lupusové nefritidy: přínos regionálního centra k multicentrické, otevřené, randomizované a kontrolované studii CYCLOFA–LUNE. *Rheumatologia* 2008; 22: 43–48.
4. **Hrnčič Z.** Renesance tramadolu u revmatických onemocnění. *Rheumatologia* 2009; 23: 13–17.
5. **Hrnčič Z, Drahošová M, Andrýs C, Bradna P, Soukup T, Tomš J.** Angiogenetic growth factors in systemic lupus erythematosus with deforming arthropathy of small hand joints. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(S3): 746 (Abstract Book).
6. **Hrnčič Z, Tomš J.** Vaskulární endotelový růstový faktor u zánětlivých revmatických nemocí. *Čes Revmatologie* 2009; 17: 168–172.
7. **Hrnčič Z, Drahošová M, Bradna P, Soukup T, Tomš J.** Jaccoudova artropatie u systémového lupus erythematosus. *Čes Revmatologie* 2010; 18 (v tisku).

JANA KORANDOVÁ

Zdravotní sestra Jana Korandová pracuje ve zdravotnictví od roku 1974. Do Revmatologického ústavu (dále jen RÚ), kde pracuje ve funkci vrchní sestry, nastoupila v červnu



1991. Kromě aktivit zaměřených na zvyšování erudice zdravotníků nelékařských profesí pracujících v oboru revmatologie (i v jiných oborech) se již dlouho věnuje edukaci veřejnosti a pacientů revmatiků. Brzy po svém nástupu do RÚ pro pacienty začala organizovat pravidelné přednášky s cílem přiblížit jim revmatická onemocnění a naučit je s onemocněním žít. Informace měly pacientům a jejich pečovatelům usnadnit orientaci v problematice života s chronickou chorobou, připravit je na možné důsledky choroby na kvalitu života jejich i jejich rodiny a pomoci jim řešit situace, na které pacienti ani jejich blízcí nebyli dostatečně připraveni, které však většinou vznikly v důsledku chronického onemocnění. Přibližně od roku 1995 začala Jana Korandová organizovat přednáškové akce „pro pacienty a s pacienty“ i mimo prostory RÚ a to v rámci revmatologických kongresů (tyto akce pořádáme dosud). V současné době se jednou z klíčových oblastí zájmu Jany Korandové stala **aktivizace pacientů** ve smyslu aktivního zapojení se do spolurozhodovacích procesů v rámci zdravotnického týmu. Spolupráce J. Korandové se sdružením Revma Liga v České republice (dále jen RL) trvá prakticky od jejího založení. Jana nám mimo jiné nabídla i nový pohled na to, jak mohou pacienti aktivně a účinně ovlivňovat dění, které se jich týká přímo, ale i nepřímo (např. jak může RL ovlivňovat vznikající zákony, zákonné normy,

jak a proč by RL měla spolupracovat s podobně zaměřenými organizacemi v České republice i mimo). Prostřednictvím J. Korandové se RL aktivně zapojila do celoevropských projektů. Má také obrovskou zásluhu na postupně se zvyšujícím povědomí o revmatických chorobách mezi českou laickou i odbornou veřejností. Zastupuje revmatické pacienty z České republiky v Evropské organizaci EULAR v patientské sekci PARE. To vše vykonává ve svém volném čase nad rámec povinností svého náročného povolání vrchní sestry v Revmatologickém ústavu.

Jana je velmi empatický člověk. Dokáže se však nejen vžít do pocitů pacientů, ale má i vzácnou schopnost podněcovat je k aktivnímu přístupu k nemoci, k práci na sobě samých, ale i k práci pro druhé. Vždy si najde čas na každého.

Cílem její neúnavné práce je informovaný, sebevědomý pacient, který bez problémů komunikuje s lékařem a lékařským personálem a který si je plně vědom možnosti svoji léčbu pozitivně ovlivnit.

Přednášková činnost: na úrovni lokální, národní, nadnárodní (RÚ, ČAS, revmatologické kongresy, kongresy a konference pořádané nelékaři mimo území Prahy, na EULAR kongresech, pro pacienty a laiky – v rámci grantu nebo na základě konkrétních požadavků).

Výuka: studenti ošetřovatelství 1. a 3. LF UK, studenti v rámci programu SOCRATES, nelékaři v revmatologii – Litva Kaunas (program EULAR), nelékaři v revmatologii Leiden, nelékaři v revmatologii – SK, PL, CR – projekt EULAR), Brno.

Publikační činnost – příspěvky do časopisu Sestra, Florence, Česká revmatologie, EULAR Newsletter AHP.

Jana Schwarzová
sekretariát České revmatologické společnosti ČLS JEP
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
e-mail: schwarzova@revma.cz

5. střeoevropský kurz estetické plastické chirurgie a celostátní symposium s mezinárodní účastí

Praha, 20.–22. května 2010

Ve dnech 20. až 22. května 2010 proběhl v Praze 5. střeoevropský kurz estetické plastické chirurgie a celostátní symposium s mezinárodní účastí pod názvem „Body contouring: technologie, materiály a zručnost člověka“.

Pořadatelem akce byla Společnost estetické plastické chirurgie ČLS JEP, 3. LF UK v Praze a FN Královské Vinohrady. V rámci společenského programu se uskutečnil ve čtvrtek 20. května 2010 první ročník golfového turnaje Aesthetic Open, který je určený pro všechny se zájmem o estetickou medicínu a vše další, co zvyšuje kvalitu života. Hra se realizovala na hřišti Prague City Golf Club na Zbraslavi, které je první 18jamkové mistrovské hřiště v Praze. Turnaje se zúčastnilo 65 hráčů a dalších 18 účastníků absolvovalo golfovou akademii. Čtvrteční večer patřil slavnostnímu zahájení ve Velké aule Karolina. Po té proběhlo uvítací setkání účastníků vědeckých akcí v prostorách Mázhauzu Karolina, které provázely dokumentární snímek turnaje.

V pátek 21. května se uskutečnil samotný 5. střeoevropský kurz estetické plastické chirurgie. V dopoledních hodinách byl rozdělen na lékařskou a sesterskou sekci. Jednání se zúčastnilo 119 lékařů a 67 sester. V rámci lékařské sekce byly předneseny přednášky pozvaných řečníků, kterými byli významní odborníci oboru plastická chirurgie, a to: Michael Costagliola z Francie, O. Onur Erol z Turecka, Gulyás Gusztáv z Maďarska, Marita Eisenmann-Klein a Constance Neuhann-Lorenz z Německa, Jiří Paděra, Vladimír Mařík a Markéta Dušková z České republiky.

Sesterská sekce měla téma „Role sestry v estetické plastické chirurgii“. Přednášeli vyzvaní lékaři a sestry: J. Bayer, M. Haas, P. Horyna, P. Kadlecová, J. Kletenský, L. Frajer, D. Jindrová, P. Břečková, V. Smutná, R. Vilimovská, A. Krajčová, J. Měšťák a K. Hurt.

Druhá polovina dne byla společná a byla určena předvedení živě prováděných nových operací a technologií, které se snímaly přímo na operačním sále a do posluchárny přenášely pomocí internetu. Přítomní tak měli možnost přímo komunikovat s operujícími během výkonů. Operace prováděli V. Víšek, L. Šulcová a M. Dušková společně s I. Alawou a T. Paduchem.

Den byl zakončen bohatou akademickou diskuzí a rozptýlením na vinici sv. Kláry v Botanické zahradě v Tróji. Kromě tělesného občerstvení se všem dostalo i aktivního duševního odpočinku. Účastníci viděli sklepení, kde se zpracovává a vyrábí místní víno, a také si prohlédli výstavu kaktusů a sukulentů. Příjemný večer byl doprovázen hudbou z nabídky DJ pana Josefa Veselého.

Sobota 22. května 2010 patřila odborným přednáškám symposia. V úvodu do problematiky se účastníci seznámili s postojem jiných oborů. Zazněly přednášky Petra Suchardy o současných možnostech péče o obézní, Pavla Těšínského na téma lipidoglycidového metabolismu a příspěvek Evy Matějkové na horkou otázku kmenových buněk v klinické praxi. Další část patřila firemním minisympozíím, kdy se prezentovaly své nové produkty firmy Medicontur, Palomar, Mucos, Johnson & Johnson. Až do pozdních odpoledních hodin pak následovaly přednášky účastníků: J. Bayera, V. Juráška, M. Paciorka, R. Litvika, B. Vřeského, P. Hajduka, A. Sukopa, B. Zálešáka, U. D. Khana, Z. Tamáse, M. Hájkové, H. R. Siclovana, R. Naeema a M. Šormy. Vědecká akce byla ukončena certifikací a večerní akademickou diskuzí v pravé české hospodě na Klárově.

Jednání doprovázela technická a komerční výstava zaměřená na poslední objevy v rámci zdravotnických materiálů, zařízení a technologií, které se užívají v estetické medicíně.

Závěrem chtějí organizátoři vyjádřit své poděkování sponzorům, bez nichž by vůbec nebylo možné akce uspořádat. Hlavním sponzorem byla firma Promopro, dále se jednalo abecedně o následující firmy: Albatros, Algon, Artmed, Askin, Astrid, Aura Clinic, GHC, Hartman, Interbus, Jiří Marek, Johnson & Johnson, Legal, Lékaři on line, Lipoeleastic, Medaprex, Medcontur, Medicom VIP, Medimplant, Mega Books, Mladá fronta, Mucos, Neomed, Nespresso, Nimotech, Planmed, Plzeňské pivovary, Quinta, Sanimpo, Sparta Praha, Vivax a 3B instruments.

za organizátory prof. MUDr. Markéta Dušková, CSc.
Klinika plastické chirurgie 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: duskova@fnkv.cz

OSOBNÍ ZPRÁVY

PROF. MUDr.
JAN ŠMARDA, DrSc.,
OSMDESÁTILETÝ

Jméno profesora Šmardy, biologa, výzkumníka a vysokoškolského učitele z Ústavu biologie Lékařské fakulty



Masarykovy univerzity, připomene mnoha lékařům – čtenářům tohoto předního prestižního časopisu léta prožitá na studiích v Brně. Jeho přednáškami, semináři i demonstracemi

jich prošlo na devět tisíc. Učil rád, i když ho nejvíce upoutala biologie jako věda.

Jak se často u nadaných synů stává, nejsilnějším podnětem k volbě přírodovědného oboru byl mu otec – botanik, docent Přírodovědecké fakulty brněnské univerzity, „učitel Bohem vyvolený“, jak ho sám jubilant označuje, a strýc – lékař, který to rodičům vyjádřil jasně: „Kluk je nadaný, tak ať jde studovat to, co je nejtěžší – medicínu“.

Po osmdesáti letech života vyplněných studiem, pedagogickou a badatelskou prací se snad dobře bilancuje, ale představit osobnost ve všech jejích aktivitách příliš snadné není. Předznamenávám, že snad nejvýznamnějším mezníkem ve Šmardově životě byly polistopadové změny. Žádné ideologické překážky už nebránily například ani tomu, aby své schopnosti zúročil v reformním čase také jako proděkan. Ovšem fakt, že jeho badatelský rozhled brzdila neschopnost, napravit už nebylo možné.

Navzdory politické nepřízni minulé éry si J. Šmarda vydobyl nepřehlédnutelné místo ve výzkumu bakteriocinů, které se dostaly do zorného pole vědy jen několik let před jeho promocí. Staly se jeho celoživotním badatelským tématem, o němž publikoval přes sto prací. Jeho tři monografie o bakteriocinech patří ke kompendiím světové literatury až dosud. Svůj „doplňující výzkum“ zaměřil na ultrastrukturální morfologii sinic. Podílel se na popisu nově objevených druhů (spolupracoval s doc. H. Hübelem z Greifswaldu a prof. J. Komárkem z Třeboně), podrobně se věnoval studiu tak zvané S-vrstvy buněčné stěny cyanofyt. K prospěchu vědy přispěl i organizací mezinárodních kongresů, sjezdů, konferencí i seminářů.

Každý, kdo se pokusil o popularizaci vědy, získal jistě zkušenost, že není

snadná. I v této oblasti byl však Šmarda úspěšný. Už jako gymnazistu ho zaujaly Bělehrádkovy knížky *Člověk v číslech* a *Zrakem biologie*, stejně jako Herčíkův *Život na ruby* a *Mladý biolog*. A už tehdy si uvědomil motivační sílu takových publikací. Proto jich pak sám několik napsal – připomeňme alespoň *Život z obou stran* (1992) a *Člověk v proudu dědičnosti* (1999). Vědecké výsledky rovněž úspěšně popularizoval četnými esejistickými úvahami v Českém rozhlasu, které pak publikoval v časopisech *Věda a život* a *Vesmír*.

Ověřoval si i další literární formy, vedle citované literatury faktu otiskl dvě scifi povídky a črty z pobytu v Belgii. V roce 2002 vydal moderně pojatou vzdělávací knihu *V odraženém světle*, v níž nabízí k zamýšlení vedle témat speciálně biologických a naléhavě etických také problémy v medicíně obecně diskutované, témata edukační i laděná osobně, to vše s licencí literární, básnickou. Zvláštní smysl pro básnické slovo (v mládí také básně psal) projevuje při zpřístupňování poezie svého bratrance Lva Blatného, který žil a zemřel v emigraci.

Jako vysokoškolský učitel se mimo běžných povinností věnoval po příkladu svého učitele a pozdějšího šéfa Ferdinanda Herčíka výchově studentů ve vědeckém kroužku, kteří tradičně obsazovali první místa i v celostátních soutěžích. Za tuto dlouholetou činnost mu ministerstvo školství udělilo v roce 1996 cenu Talent 1995. Cena ministra školství byla pak odměnou i za spoluautorství při několika vydáních učebnice *Biologie pro lékařské fakulty*, za výukové filmy a autorství řady skript. Zatím ve dvou vydáních vyšla jeho *Biologie pro psychology a pedagogy*, podílí se na známých kompendiích *Přehled biologie* a *Nový přehled biologie*.

Šmardova vědecká práce byla oceněna Cenou ČSAV (1969), Cenou České lékařské společnosti J. E. Purkyně (1979), Cenou České společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii (1989), Cenou rektora Masarykovy univerzity (1994), Cenou a medailí ministra školství České republiky (1997), Cenou města Brna (2000), dvěma Zlatými medaillemi (LF 1990 a MU 1995), dvěma medaillemi J. E. Purkyně (1988, 1990), medailí J. G. Mendela (2004), medailí F. Patočky (2006) aj. Za těmito oceněními najdeme na 13 knih, 170 časopiseckých prací, 81 učebnic a jiných studijních příruček pro lékařské fakulty, gymnázia a zdravotnické školy, pak ještě recenze, příležitostné publikace atd. – celkové číslo už přesáhlo 1000. A toto dílo stále pokračuje.

V úvodu jsme naznačili, že Šmardovy zájmy nejsou uspokojovány pouze vědou a pedagogickou prací. Je také obdivovatelem výtvarného umění, zvláště malířského. Emocionální vztah k obrazům navazoval už v době svého dětství v Tišnově, kde pobývali malíři Josef Jambor a Bohdan Lacina. Na brněnské fakultě našla tato Šmardova záliba naplnění v Malé galerii fakultního Klubu Antonína Trýba, kterou založil, aby v ní zprostředkovával obrazy moravských výtvarníků fakultní i širší veřejnosti. Záslužná byla tato činnost v době neschopnosti, nejednou tu totiž umožnil vystavovat autorům oficiálně zapíraným, na jejichž vernisážích se scházeli umělečtí kolegové režimu nepřijemní. Estetické zalíbení pro sebe objevil i při zkoumání infrastruktury sinic elektronovou mikroskopií. Fotografie při tom pořizované vypadají jako umělecké abstrakce, proto je nabídl některým redakcím, které jimi zdobily obálky svých časopisů anebo je využily k ilustracím jako uměleckých děl. I hudba je Šmardovou zálibou. Ta sice nepřekročila hranice jeho soukromí, ale i ona trvale naplňuje jeho duchovní život.

Měl příležitost přednášet na vědeckých fórech ve většině evropských zemí, absolvoval přednášková turné také v USA, Kanadě a v Brazílii.

I když profesor Šmarda oslavuje osmdesátku, je duševně svěží a pln zápalu pokračovat ve výzkumu sinic, o jehož výsledky stále projevují vědecký zájem jeho zahraniční kolegové.

Jan Šmarda se narodil 29. srpna 1930 v Brně, maturoval rovněž v Brně (1949), kde také vystudoval Lékařskou fakultu (1955) a také začal svůj profesní život. Titul CSc. získal v roce 1963, habilitoval v roce 1967 a od roku 1989 je doktorem lékařských věd. Roku 1990 byl jmenován profesorem. V letech 1989–1997 byl statutárním proděkanem a v této funkci zavedl například na brněnské Lékařské fakultě výuku v angličtině. Úspěšně rozvinul výzkumnou spolupráci mj. s Institutem mikrobiologie a experimentální terapie Německé akademie věd v Jeně, s Biologickou stanicí greifswaldské univerzity na ostrově Hiddensee, s Ústavem mikrobiologie a hygieny univerzity v Liege aj.

Panu profesoru Šmardovi blahopřejeme.

doc. PhDr. Věra Linhartová, CSc.
Kabinet dějin medicíny LF MU, Brno

ZPRÁVY

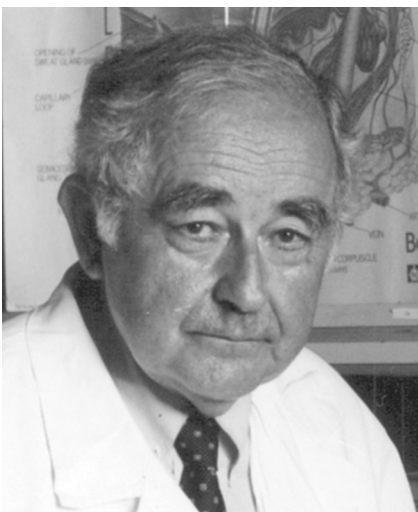
POCTA PROF. MUDr.
JIŘÍMU ZÁHEJSKÉMU, DrSc.

Lékař – dermatolog, pedagog a badatel, emeritní přednosta Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně, Jiří Záhejský, byl 30. dubna 2010 na XVI. národním dermatologickém kongresu v Karolinu poctěn Českou akademií dermatologie cenou profesora V. Janovského za celoživotní přínos k rozvoji české dermatovenerologie.

V předneseném projevu, s pokorou sobě vlastní, ocenil prof. Záhejský přínos J. E. Purkyně, akademika J. Wolfa, prof. J. Krále a prof. veterinárního lékařství F. Krále pro poznání biologických ochranných bariérových funkcí kůže. Prozradil tím vlastní zaměření na výzkum kůže jako jedinečného orgánu pro biologickou ochranu před vlivy vnějšího prostředí. Četnými pracemi o rohovatění kůže, zvláště na dlaních a ploskách, o hydratačních mechanismech kožního povrchu a o látkách a faktorech místně omezujících pocení, úspěšně rozvíjel tradici brněnské dermatologie, založené někdejšími asistentem prof. Janovského – prof. A. Trýbem.

Když v roce 1960 přišel na kliniku do Brna, vedl ji už prof. J. Horáček, ale zakladatelský Trýbův odkaz byl všudy přítomný. Profesor Horáček, stejně náročný jako jeho učitel Trýb, vedl své lékaře k obětavosti a odpovědné vědecké práci, k nadstandardním výkonům se záměrem vychovat odborníky nejméně na evropské úrovni. Proto také podporoval výjezdy a studijní pobyty svých lékařů v zahraničí. Získal své první zahraniční zkušenosti jako odborný asistent během pětiměsíčního pobytu v Institutu experimentální dermatologie v Palermu a na klinikách v Itálii (1963). Zahraniční cesty nebyly pouze zdrojem nového poznání, ale umožňovaly prezentovat také výsledky vlastních výzkumů. Přednášel v Rakousku, Německu, Itálii, v Holandsku a v Polsku.

Jeho citlivé vnímání kůže, mající své vymezené funkce a kompenzační mechanismy, které se ovšem mohou vyčerpat – třeba i neodpovědným chováním, nevhodným používáním kosmetických nebo léčivých přípravků – ho vedlo ke spolupráci s kosmetickými a farmaceutickými firmami na vývoji ochranných mastí (patentovaná Indulona DEZ, Herbasept), antiperspirantů a dětských krémů a mýdel. Vždy jej zajímaly nežádoucí účinky dermatologických extern, prokazoval precizní péči na konzervační látky v zevních léčích i v kosmetických přípravcích. Pro diabetiky vyvinul systém DIA kosmetických přípravků určených pro sys-



tematickou denní péči o pokožku (patentovány firmou Galena).

Neoddělitelně od klinické a vědecko-výzkumné praxe vnímal prof. Záhejský i práci pedagogickou. Pro studenty napsal několik skript i kapitoly do různých učebnic, které slouží dodnes. Spolupracoval i na skriptech pro studenty Lékařské fakulty Univerzity Karlovy (1992). Jako učitel i examinátor ve zkušebních komisích pro oba stupně atestací a pro obhajoby dizertačních prací se podílel na výchově několika generací českých lékařů a dermatovenerologů. Za důležité považoval i pomaturitní studium zdravotních sester, pro něž přednášel, psal skripta a vypracoval koncepci pro kurz domácího ošetřování (Home care) a skripta pro depistážní sestry ve venerologii. Mimořádný důraz při tom kladl na soustavné studium, vědom si permanentního vývoje zkoumání a léčebných metod onemocnění kůže.

Těžko si lze představit, ani připomenout vše, čím prof. Záhejský obohatil svůj obor, kolik vychoval dermatologů osvědčujících se u lékaře, ve výuce i ve výzkumu. Jen snad ještě připomeneme, že se brněnská klinika, kterou v letech 1982–1996 vedl, dlouhodobě podílí na klinickém hodnocení léčiv včetně zjišťování jejich nežádoucích účinků. Za jeho působení na klinice se úspěšně pokračovalo v systematickém zkoumání vlivu životního a pracovního prostředí a některých civilizačních faktorů na kůži, na vznik a průběh kožních onemocnění, která se viditelně projevují na kůži.

Profesor Záhejský o sobě říká, že byl pouze jedním v řadě. My k tomu dodáváme, že patří k osobnostem, které z té řady českých dermatologů vyčnívají i za hranici domácí vědy. Mimo vyjmenované aktivity je také znám svou spolkovou činností, dlouhodobě byl členem výboru Československé, nyní České dermatologické společnosti, členem České společnosti chemické, Evropské

společnosti pro dermatologický výzkum (ESDR) a je zakládajícím členem Unie Dermatologických společností střední a východní Evropy (CEEDVA). Právem byly jeho zásluhy oceňovány, vedle ceny prof. Janovského i Zlatou pamětní medailí MU, Zlatou Hynkovou pamětní medailí Univerzity Komenského v Bratislavě a jmenováním čestným členem dermatologických a kosmetologických společností u nás, na Slovensku a v Polsku.

Jiří Záhejský se narodil 16. dubna 1930 v Havlíčkově Brodě. Učitelské prostředí, v němž vyrůstal, v něm probudilo zájem o biologii a chemii, o hudbu, zpěv a hudební vědy. Po maturitě v Chotěboři v roce 1949 se nakonec rozhodl pro studium medicíny v Hradci Králové. Když se tamější lékařská fakulta změnila ve Vojenskou lékařskou akademii (1951), pokračoval ve studiu v Brně, kde v roce 1955 promoval.

Lékařskou praxi začal na kožním oddělení v Pardubicích a dermatovenerologii se už věnoval trvale. V roce 1960 odešel na brněnskou kožní kliniku, s níž spojil další profesní život. Osm let vyučoval dermatovenerologii na pediatrickém směru ve fakultní dětské nemocnici v Brně, což mu umožnilo pracovat výzkumně v Laboratoři fyziologie kůže v někdejší Vědeckém ústavu pediatrickém a objektivně zkoumat mechanismy ovlivňující hydrataci kůže ve vzácné spolupráci s doc. MUDr. Jiřím Rovenským.

Odborné práce a výzkumné výsledky ho přivedly mezi členy Hodnotitelské komise při Státní obchodní inspekci v Bratislavě a po vzniku samostatných států do komise Státního ústavu klinických léčiv v Praze a také do komise pro kategorizaci léčiv Ministerstva zdravotnictví ČR. Jako delegovaný člen České dermatologické společnosti působil v International Society for Aerosols in Dermatology.

Docentem se stal v roce 1974, za šest let poté obhájil titul DrSc. a v roce 1982 byl jmenován profesorem a přednostou I. dermatovenerologické kliniky a Laboratoře biochemie kůže. Zatím jeho poslední prací je monografie Zevní dermatologická terapie a kosmetika (Praha: Grada Publishing 2006).

Profesoru Záhejskému přišlo k jeho osmdesátinám popřát na odborném semináři v Brně uspořádaném na jeho počest na sto padesát gratulantů.

Rádi se k nim připojujeme.

doc. PhDr. Věra Linhartová, CSc.
Kabinet dějin medicíny LF MU, Brno

VYBRANÉ, KURZY, STÁŽE
A SEMINÁŘE IPVZ – 2. POLOLETÍ
ROKU 2010

Kabinet metodiky vzdělávání

IPVZ, Ruská 85, 100 05 Praha 10
Vedoucí: PhDr. Jana Krejčíková, Ph.D.
tel.: 271 019 226, fax: 271 734 822
e-mail: vyuka@ipvz.cz

Konference – Vzdělávání ve zdravotnictví

Určeno pro pracovníky zabývající se organizací vzdělávání ve zdravotnictví. Program: Aktuální informace o vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví z MZ, NCO NZO a IPVZ. Principy efektivní komunikace a vyjednávání – od „ne“ k „ano“.

Vedoucí: PhDr. J. Krejčíková, Ph.D.
Místo konání: Praha 4, Budějovická 15, Hotel ILF
Předpokládaná cena: 1000 Kč
16. 9. 2010

Konference – Vzdělávání ve zdravotnictví

Určeno pro pracovníky zabývající se organizací vzdělávání ve zdravotnictví. Program: Aktuální informace o vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví z MZ, NCO NZO a IPVZ. Nové vzdělávací programy v praxi.

Vedoucí: PhDr. J. Krejčíková, Ph.D.
Místo konání: Praha 4, Budějovická 15, Hotel ILF
Předpokládaná cena: 1000 Kč
9. 12. 2010

Subkatedra geriatrie

VFN, Londýnská 15, 120 00 Praha 2
Vedoucí: prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.
tel.: 225 374 111, fax: 222 514 294
e-mail: eva.topinkova@vfn.cz

Specializační odborná stáž v geriatrii

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci z geriatrie v podzimním termínu roku 2010.

Program: Metodika prezentace vědeckého a odborného sdělení, témata atestačních prací a jejich zpracování, diskuze k vybraným tématům.

Školitel: prof. MUDr. E. Topinková, CSc.
Místo konání: Praha 2, Londýnská 15, VFN, Geriatrická klinika
Předpokládaná cena: 1000 Kč
21. 9. 2010

Specializační kurz – Klinická gerontologie, problematika kardiologická, hematologická a endokrinologická – MODUL II.

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci z geriatrie.
Program: Kardiovaskulární, endokrinolo-

gická a hematologická problematika v geriatrii.

Vedoucí: prof. MUDr. E. Topinková, CSc.

Místo konání: Praha 2, Londýnská 15, VFN, Geriatrická klinika
Předpokládaná cena: 2000 Kč

19.–20. 10. 2010

Specializační odborná stáž na geriatrické klinice

Určeno pro lékaře zařazené do oboru geriatrie.

Program: Práce na lůžkovém oddělení a ambulanci, běžné diagnostické metody a léčebné postupy u geriatrických pacientů.

Školitel: prof. MUDr. E. Topinková, CSc.

Místo konání: Praha 2, Londýnská 15, VFN, Geriatrická klinika
Předpokládaná cena: 14 000 Kč

6. 9. – 1. 10. 2010

4.–29. 10. 2010

Lze domluvit i jiný termín stáží.

Specializační odborná stáž v gerontopsychiatrii

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci z geriatrie.

Program: Diagnostické metody v gerontopsychiatrii, specifika léčby psychofarmaky ve stáří, psychoterapie, forenzní problematika.

Školitel: MUDr. R. Krombholz
Místo konání: Praha 8, Ústavní 91, Psychiatrická léčebna
Předpokládaná cena: 10 000 Kč
11.–22. 10. 2010

Specializační odborná stáž v gerontopsychiatrii

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci z geriatrie.

Program: Diagnostické metody v gerontopsychiatrii, specifika léčby psychofarmaky ve stáří, psychoterapie, forenzní problematika.

Školitel: MUDr. J. Konrád
Místo konání: Havlíčkův Brod, Rozkošská 2322, Psychiatrická léčebna
Předpokládaná cena: 10 000 Kč
4.–15. 10. 2010

Odborná stáž – Funkční geriatrické vyšetření

Určeno pro lékaře pracující v geriatrii, vedoucí pracovníky zdravotnických a sociálních zařízení.

Program: Metody komplexního hodnocení zdravotního stavu a zdravotního postižení, klasifikace postižení a nejčastější rizikové faktory dysability, ztráta soběstačnosti a její kompenzace, rehabilitační potenciál.

Školitel: prof. MUDr. E. Topinková, CSc.

Místo konání: Praha 2, Londýnská 15, VFN, Geriatrická klinika
Předpokládaná cena: 2000 Kč
22.–23. 9. 2010

Odborná stáž – Klinická farmakologie vyššího věku

Určeno pro lékaře všech oborů a klinické farmakology.

Program: Farmakologie v geriatrii, farmakoepidemiologie, farmakokinetika + farmakodynamika, lékové interakce, nežádoucí účinky léků, práce na odděleních, modelové kazuistiky. Účastník stáže si připraví vlastní kazuistiku ze svého pracoviště s tématem diabetes mellitus.

Školitel: PharmDr. D. Fialová, Ph.D., prof. MUDr. E. Topinková, CSc.
Místo konání: Praha 2, Londýnská 15, VFN, Geriatrická klinika
Předpokládaná cena: 3 000 Kč

10.–12. 11. 2010

Katedra všeobecného lékařství

IPVZ, Ruská 85, 100 05 Praha 10
Vedoucí: MUDr. Josef Štolfa
tel.: 271 019 261, fax: 271 019 364
e-mail: duben@ipvz.cz

Specializační kurz – Vybrané kapitoly ze všeobecného praktického lékařství – 1. část

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci v oboru všeobecné praktické lékařství. Program: Neodkladná péče u dospělých; kardiologie každodenní praxe; poruchy metabolismu; chronická onemocnění pohybového ústrojí; vybraná kožní, plicní a infekční onemocnění; thyreopatie; léčba bolesti; neodkladná péče v gynekologii a další.

Vedoucí: MUDr. K. Linhart
Místo konání: Praha 4, Budějovická 15, Hotel ILF
Předpokládaná cena: 5000 Kč
6.–10. 9. 2010

Specializační kurz – Vybrané kapitoly ze všeobecného praktického lékařství – 2. část

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci v oboru všeobecné praktické lékařství. Program: Gynekologie v praxi PL; terapie v graviditě; neodkladná péče v pediatrii; ATB terapie; pracovní lékařství; diabetes mellitus; cestovní medicína; hormonální terapie; problematika demencí a další.

Vedoucí: MUDr. M. Mrnková
Místo konání: Praha 4, Budějovická 15, Hotel ILF
Předpokládaná cena: 5000 Kč
4.–8. 10. 2010

Specializační kurz v paliativní medicíně

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci ze všeobecného praktického lékařství (povinný kurz).

Program: Interdisciplinární řešení problematiky paliativní péče. Důraz na léčbu bolesti včetně invazivních způsobů léčby. Psychický stav pacienta a možnosti sociální péče.

Vedoucí: MUDr. M. Mrnková
Místo konání: Praha 4, Budějovická 15,
Hotel ILF
Předpokládaná cena: 2000 Kč
13.–14. 9. 2010

Seminář kandidátů praktického lékařství

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci v oboru všeobecné praktické lékařství. Program: Přednáška, výuka v malých skupinách, MCQ test a jeho vyhodnocení, workshop na odborné téma, kontrola průběhu specializační přípravy, diferenciatně diagnostická cvičení. Vedoucí: MUDr. J. Štolfa
Místo konání: Praha 10, Ruská 85, IPVZ
Předpokládaná cena: 500 Kč
29. 9. 2010, 8. 12. 2010

Specializační kurz – Psychoterapie pro všeobecné praktické lékaře

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci v oboru všeobecné praktické lékařství (povinný kurz). Program: Psychoterapie v praxi všeobecného praktického lékaře. Psychoterapie neuróz a funkčních sexuálních poruch. Rozbor psychologicky komplikovaných situací v praxi lékaře a jejich zvládnutí. Vedoucí: doc. MUDr. J. Beran, CSc.

Předpokládaná cena: 3000 Kč
Místo konání: Kroměříž, Havlíčkova 46, Psychiatrická léčebna
20.–22. 9. 2010
Místo konání: Praha 4, Budějovická 15, Hotel ILF
25.–27. 10. 2010

Specializační kurz – Novinky ve všeobecném praktickém lékařství

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci v oboru všeobecné praktické lékařství. Program: Posudková problematika, thyreopatie, organizační problematika. Vedoucí: MUDr. J. Boháč, MUDr. J. Jiskra, Ph.D., MUDr. J. Štolfa
Místo konání: Praha 4, Budějovická 15, Hotel ILF
Předpokládaná cena: 1200 Kč
15. 9. 2010, 14. 10. 2010

Kurz – Diferenciální diagnostika z pohledu všeobecného praktického lékaře

Určeno pro všeobecné praktické lékaře a lékaře v přípravě k atestaci v oboru. Program: Diferenciální diagnostika anémií, demenci, zvracení, venózní insuficience a terapie bércových vředů. Vedoucí: MUDr. M. Mrnková
Místo konání: Praha 4, Budějovická 15, Hotel ILF
Předpokládaná cena: 1000 Kč
11. 11. 2010

Kurz infekčního lékařství

Určeno pro všeobecné praktické lékaře, praktické lékaře pro děti a dorost, internisty.

Program: Recidivující projevy herpetických infekcí. Interpretace laboratorních výsledků, sérologie a virologie u herpetických infekcí. Varicella – gravidita, prevence, profylaxe, terapie. Herpes zoster – prevence, vakcinace, management terapie. Postherpetická neuralgie.

Vedoucí: MUDr. J. Štolfa
Místo konání: Praha 10, Ruská 85, IPVZ
Předpokládaná cena: 1000 Kč
12. 11. 2010

Odborná stáž – Novinky v péči o děti a dorost

Určeno pro dorostové lékaře a lékaře pečující o kolektivy dorostu. Program: Aktuální problematika zdravotní péče o děti a dorost. Školitel: doc. MUDr. J. Hamanová, CSc.
Místo konání: Praha 2, Ke Karlovu 2, VFN, subkatedra dorostového lékařství, pavilon B
Předpokládaná cena: 3000 Kč
9.–11. 11. 2010

Katedra lékařské genetiky

*Ústav biologie a lékařské genetiky
2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84,
150 06 Praha 5*
Vedoucí: prof. MUDr. Petr Goetz, CSc.
tel.: 224 433 503, fax: 224 433 520
e-mail: petr.goetz@lfmotol.cuni.cz

Specializační kurz – Genetika v moderní medicíně

Určeno pro lékaře v přípravě na atestaci, pro genetiky nelékaře a další zájemce o obor. Program: Příspěvek lékařské genetiky současné a budoucí medicíně. Vedoucí: prof. MUDr. P. Goetz, CSc.
Místo konání: Praha 4, Budějovická 15, Hotel ILF
Předpokládaná cena: 1000 Kč
7. 10. 2010

Specializační kurz – Molekulární genetika

Určeno pro lékaře i nelékaře v přípravě k atestaci a pro ostatní zájemce o molekulárně genetickou problematiku. Program: Možnosti molekulárně genetické diagnostiky. Vedoucí: prof. MUDr. M. Macek, DrSc.
Místo konání: Praha 4, Budějovická 15, Hotel ILF
Předpokládaná cena: 1000 Kč
29. 11. 2010

Specializační odborná stáž v molekulární genetice

Určeno pro vysokoškolské pracovníky se zájmem o DNA diagnostiku. Program: Vyšetřovací techniky a metody v molekulární genetice. Školitel: prof. MUDr. M. Macek, DrSc.

Místo konání: Praha 5, V Úvalu 84, FN v Motole, katedra lékařské genetiky
Předpokládaná cena: 5000 Kč
20.–24. 9. 2010

Specializační odborná stáž v klinické cytogenetice

Určeno pro lékaře i nelékaře v předatestační přípravě. Program: Vyšetřovací metody v klinické cytogenetice. Školitel: prof. Ing. K. Michalová, DrSc.
Místo konání: Praha 2, U Nemocnice 1, Centrum nádorové cytogenetiky
Předpokládaná cena: 5000 Kč
18.–22. 10. 2010

Specializační odborná stáž v lékařské genetice

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci (povinná specializační stáž) a pro další zájemce o obor. Program: Činnost genetických ambulančních a spolupracujících laboratoří. Školitel: MUDr. V. Gregor
Místo konání: Praha 4, FTN, Vídeňská 800, oddělení lékařské genetiky
Předpokládaná cena: 5000 Kč
8.–12. 11. 2010

Škola veřejného zdravotnictví

IPVZ, Ruská 85, 100 05 Praha 10
Vedoucí: MUDr. Antonín Malina, Ph.D., MBA
tel.: 271 019 335, fax: 271 019 284
e-mail: svz@ipvz.cz

Kurz – Základy lékařské etiky, komunikace, managementu a legislativy v praxi všeobecného praktického lékaře

Určeno pro praktické lékaře, uchazeče o složení atestace (povinný kurz). Program: Lékařská etika, nemocenské a důchodové pojištění, komunikace, právo, ekonomie a řízení zdravotnictví. Vedoucí: MUDr. A. Malina, Ph.D., MBA
Předpokládaná cena: 2000 Kč
Místo konání: Praha 10, Ruská 85, IPVZ
8.–9. 9. 2010

Místo konání: Praha 4, Budějovická 15, Hotel ILF
2.–3. 11. 2010

Kurz – Základy zdravotnické legislativy

Určeno pro lékaře a zubní lékaře, uchazeče o složení atestace (povinný kurz). Program: Aktuální otázky zdravotní ekonomiky, důchodové a nemocenské pojištění, přehled zdravotnického práva. Vedoucí: MUDr. A. Malina, Ph.D., MBA
Předpokládaná cena: 1 000 Kč
Místo konání: Praha 10, Ruská 85, IPVZ
22. 9. 2010

Místo konání: Praha 4, Budějovická 15,
Hotel ILF
1. 11. 2010

Kurz – Základy zdravotnické legislativy – jiní odborní pracovníci ve zdravotnictví

Určeno pro nelékařské obory dle zák. č. 96/2004 Sb. – uchazeče o složení atestace (povinný kurz).

Program: Aktuální otázky zdravotní ekonomiky, přehled zdravotnického práva, etika jako základ legislativy.

Vedoucí: MUDr. A. Malina, Ph.D., MBA
Místo konání: Praha 4, Budějovická 15,
Hotel ILF

Předpokládaná cena: 1000 Kč
20. 9. 2010, 4. 11. 2010

Kurz – Využití geografických informačních systémů (GIS) ve zdravotnictví

Určeno pro zdravotnické odborníky (lékaře i nelékaře), pracovníky veřejné správy, pracovníky v oblasti podpory zdraví a další zájemce bez speciálních znalostí z oblasti GIS a IT.

Program: Seznámení posluchačů s touto progresivní a inspirativní problematikou s co největší vazbou na reálné možnosti využití GIS v oblasti veřejného zdravotnictví, epidemiologie, hygieny, připravenosti na řešení krizových situací apod.

Vedoucí: RNDr. M. Daniel, DrSc.

Místo konání: Praha 10, Ruská 85,
IPVZ

Předpokládaná cena: 1200 Kč
30. 11. 2010

Kurz – Klíšťata, jimi přenášené nákazy a možnosti prevence

Určeno pro praktické lékaře, infektology, dermatology, epidemiology, hygieny, mikrobiology. Dále pro nelékaře – pracovníky hygienických stanic, ZÚ, veřejné správy, pracovníky v oblasti podpory zdraví a všechny zájemce o problematiku nálezů přenášených členovci.

Program: Faktory podmiňující výskyt klíšťat a cirkulaci původců nálezů v přírodě a urbánním prostředí. Základní poznatky o ekologii klíšťat podmiňující jejich roli přenašečů. Přehled nálezů přenášených klíšťaty v Evropě. Současná situace na území ČR. Problematika alimentárních nálezů virem klíšťové encefalitidy. Vliv modifikací klimatu a přírodního prostředí na výskyt klíšťat v Evropě, zejména na našem území. Možnosti individuální a kolektivní prevence. Klíšťata a cestovní ruch – možnosti zvlákání.

Vedoucí: RNDr. M. Daniel, DrSc.

Místo konání: Praha 10, Ruská 85,
IPVZ

Předpokládaná cena: 1000 Kč
10. 11. 2010

Kurz – Týmová spolupráce ve zdravotnictví

Určeno pro všechny, kdo se o danou

problematiku zajímají (zejména vedoucí pracovníky) a kdo věří, že lze týmovou spolupráci zlepšovat.

Program: Organizační kultura a její diagnóza. Specifika zdravotnických týmů a týmové role. Efektivita týmové spolupráce. Konflikty v týmu a jejich řešení. Výhody a nevýhody týmové spolupráce, skupinová hra.

Vedoucí: PhDr. H. Hnilicová, Ph.D.

Místo konání: Praha 4, Budějovická 15,
Hotel ILF

Předpokládaná cena: 1000 Kč
25. 11. 2010

Kurz – Vybrané otázky zdravotnického managementu

Určeno pro vedoucí pracovníky nemocnic a ostatních zdravotnických zařízení a všechny, kteří se podílejí na řízení ve zdravotnictví.

Program: Zdravotnictví v ČR v datech a objektivních ukazatelích, přednosti a slabé stránky. Možnosti a meze manažerských intervencí. Vybraná témata personálního managementu. Osobnost vedoucího pracovníka, styl řízení a jeho efektivita. Týmová spolupráce a řešení konfliktů.

Vedoucí: PhDr. H. Hnilicová, Ph.D.

Místo konání: Praha 4, Budějovická 15,
Hotel ILF

Předpokládaná cena: 2000 Kč
15.–16. 9. 2010

Kurz – Právní úskalí nástupu odpovědnosti při poskytování zdravotní péče

Určeno pro lékaře, vedoucí pracovníky zdravotnických zařízení a jejich právníky.

Program: Kurz je zaměřen na předpoklady nástupu odpovědnosti a reálnost jejich naplnění, druhy odpovědnosti a možnost vyvinění. V průběhu kurzu budou demonstrovány případové studie z praxe a judikatura soudů se zdůrazněním na hraniční problémy možného nástupu odpovědnosti (jak postupovat, aby se hrozba nástupu odpovědnosti nenaplnila).

Vedoucí: MUDr. A. Malina, Ph.D., MBA

Místo konání: Praha 10, Ruská 85,
IPVZ

Předpokládaná cena: 1000 Kč
21. 10. 2010

Kurz – Právní exkurz do práv a povinností lékaře a práv a povinností pacienta – hraniční situace z pohledu práva, případové studie, pohledy z praxe

Určeno pro lékaře, vedoucí pracovníky zdravotnických zařízení a jejich právníky.

Program: Na co má pacient právo a kdy může lékař odmítnout jeho přání naslouchat? Co má lékař právo vyžadovat a kdy pacient nemusí požadavky akceptovat? Obě strany mají práva a povinnosti, obě zpravidla jiný úhel pohledu. Co na to legislativa? Demonstrace případů z praxe.

Vedoucí: MUDr. A. Malina, Ph.D., MBA
Místo konání: Praha 10, Ruská 85,
IPVZ

Předpokládaná cena: 1000 Kč
2. 12. 2010

Kurz – Aktuální problémy obchodních závazkových vztahů v oblasti zdravotnictví

Určeno pro ekonomické vedení zdravotnických zařízení, osoby odpovědné za vynakládání finančních prostředků a za nákupy zboží a služeb.

Program: Kupní smlouva, smlouva o dílo, zajištění obchodních závazků, zejména smluvní pokuta, odpovědnost za škodu.

Vedoucí: MUDr. A. Malina, Ph.D., MBA

Místo konání: Praha 10, Ruská 85,
IPVZ

Předpokládaná cena: 2000 Kč
24. 11. 2010

Kurz – Etika výzkumu

Určeno pro členy etických komisí, právníky zdravotnických zařízení a všechny ostatní zájemce o danou problematiku.

Program: Základy teoretické morálky, etika v práci etických komisí, právní rámec výzkumu v ČR, řešení etických dilemat – zhodnocení z co největšího počtu hledisek (bude ukázáno na konkrétním příkladu informovaného souhlasu a užití placeba v klinické studii).

Vedoucí: MUDr. A. Malina, Ph.D., MBA

Místo konání: Praha 10, Ruská 85,
IPVZ

Předpokládaná cena: 1000 Kč
11. 11. 2010

Kurz – Komunikace s lidmi s demencí

Určeno pro lékaře, zdravotní sestry, zdravotně-sociální pracovníky a pracovníky sociálních služeb, kteří se ve své práci setkávají s lidmi postiženými demencí.

Program: Seznámení účastníků různými přístupy, podporujícími efektivní komunikaci s lidmi s demencí.

Vedoucí: PhDr. H. Janečková, Ph.D.

Místo konání: Praha 4, Budějovická 15,
Hotel ILF

Předpokládaná cena: 2000 Kč
13.–14. 12. 2010

Kurz – Tvorba projektů podpory zdraví

Určeno pro pracovníky různých profesí ze státních i nestátních neziskových organizací, kteří e zabývají podporou zdraví.

Program: Příprava projektů podpory zdraví, volba tématu, cílové skupiny, vhodných metod, hodnocení efektivity realizovaných projektů.

Vedoucí: PhDr. H. Janečková, Ph.D.

Místo konání: Praha 4, Budějovická 15,
Hotel ILF

Předpokládaná cena: 1000 Kč
14. 10. 2010

Kurz – Kurz z veřejného zdravotnictví před aprobačními zkouškami

Určeno pro lékaře, zubní lékaře a farmaceuty před aprobačními zkouškami. Program: Základní zdravotnická legislativa, legislativa pro farmaceuty, veřejné zdravotnictví.

Vedoucí: MUDr. A. Malina, Ph.D., MBA
Místo konání: Praha 4, Budějovická 15, Hotel ILF

Předpokládaná cena: 3000 Kč

Termín dle dohody se školitelem.

Kurz – Efektivní komunikace pro manažery

Určeno pro manažery, vedoucí pracovníky, primáře a ostatní zájemce.

Program: Cílem je rozšíření znalostí a dovedností účastníků při jednáních s podřízenými a nadřízenými, prosazování pracovních zájmů a cílů, posilování vlastní autority, zlepšování klimatu na pracovišti.

Vedoucí: MUDr. A. Malina, Ph.D., MBA
Místo konání: Praha 10, Ruská 85, IPVZ

Předpokládaná cena: 2000 Kč

13.–14. 9. 2010

Kurz – Leadership – vedení efektivně fungujících týmů

Určeno pro manažery, vedoucí pracovníky, primáře a ostatní zájemce.

Program: Funkce manažerů, styly

vedení. Autorita a řízení jednotlivců. Vedení pracovních skupin, situační řízení. Vlastnosti efektivně fungujících týmů, řídicí funkce ve vztahu k situaci skupiny, rozhodování v týmu, souhra a delegování, hodnocení výkonu, motivace.

Vedoucí: MUDr. A. Malina, Ph.D., MBA
Místo konání: Praha 10, Ruská 85, IPVZ

Předpokládaná cena: 2200 Kč

8.–9. 11. 2010

**AKCE ODBORNÝCH SLOŽEK
ČLS JEP**

3. září 2010

XV. zlínský geriatrický den

Místo konání: Zlín

Pořadatel: Česká geriatrická a gerontologická společnost

17. září 2010

4. hematologického dne

Místo konání: Plzeňský pivovar v Plzni

Pořadatel: Ústav klinické biochemie a hematologie

20. září 2010

Přednáškový večer Gynekologicko-porodnické kliniky 2. LF UK a FN Motol

Fuchsův večer

Místo konání: Lékařský dům, Praha 2

Pořadatel: Spolek lékařů českých v Praze

Cyklus pěti symposií

Akutní pneumologické stavy v ordinaci interního a praktického lékaře

Datum a místo konání:

7. října 2010 – Hradec Králové

11. listopadu 2010 – Olomouc

20. ledna 2011 – Brno

10. února 2011 – Praha

24. února 2011 – Plzeň

Pořadatel: Sekce intenzivní péče v pneumologii ČLS JEP

6. až 8. října 2010

X. ostravské traumatologické dny s mezinárodní účastí

Místo konání: Rožnov p. Radhoštěm

Pořadatelé: Česká společnost pro úrazovou chirurgii ČLS JEP, Česká chirurgická společnost ČLS JEP, POUZP Čech, Moravy a Slezska při FN Ostrava, Traumatologické centrum FN Ostrava a Chirurgická klinika FN Ostrava

KNIHA

Vybíral Z, Roubal J. (eds.)
SOUČASNÁ PSYCHOTERAPIE

Praha: Portál 2010, 744 s., cena 755 Kč. ISBN 978- 80-7367-682-7.

Recenzovaná kniha je rozsáhlou monografií učebnicového typu. Jejím cílem je seznámit studenty a pracovníky pomáhajících profesí (zejména lékaře a psychology) s oborem psychoterapie a s jeho některými hlavními směry. Jak editoři uvádějí, v současné době jich je více než 200, proto museli, jak sami vtipně v narážce na svá jména uvedli, „vybírat témata a směry, které do knihy zařadíme a roubovat příspěvky jednotlivých autorů na sebe tak, aby se kniha dobře četla a byla k užítku“. Vybírání a roubování bylo bezesporu mimořádně obtížné a dle názoru recenzenta se vydařilo.

Oba editoři, psycholog Zbyněk Vybíral a lékař Jan Roubal, jsou činní na Katedře psychologie fakulty sociálních studií Masarykovy univerzity v Brně, kterou docent Vybíral vede. Ke spolupráci zvolili autorský tým 29 psychologů a lékařů převážně střední generace.

Kniha je členěna do šesti oddílů a 39 kapitol. V jejím závěru pak nalezneme dvě přílohy (seznam samostatných soudobých psychoterapeutických směrů a seznam intervencí, technik a postupů v současné psychoterapii), dále pak pečlivě vypracovaný jmenný a věcný rejstřík.

Čtenářkám a čtenářům publikaci přiblížím tím, že je ve stručnosti seznámím s obsahem jednotlivých oddílů knihy.

I. Obor psychoterapie. Psychoterapie je samostatným oborem vycházejícím zejména z psychologie a znamená léčebné působení psychologickými prostředky. Psychoterapeut využívá své osobnosti a svých dovedností k tomu, aby u pacienta došlo k žádoucí změně směrem k uspokojivějšímu prožívání, chování ve vztazích a sociálnímu začlenění. V prvé části se editoři zamýšlejí nad podstatou (a vědeckostí) oboru, jeho účinností, seznamují nás s etickými aspekty psychoterapeutické práce a se stavem psychoterapie v některých zemích Evropy.

II. Hlavní proudy v současné psychoterapii. Ve druhém oddílu je pojednáno o osmi vlivných směrech a přístupech současné psychoterapie. Konkrétně se jedná o psychodynamickou psychoterapii, psychoanalýzu a psychoanalytickou psychoterapii, na osobu zaměřenou a prožitkovou psychoterapii (rogersovský přístup), gestalt terapii, kognitivně behaviorální terapii, rodinnou terapii a systemickou terapii. Jako o samostatném směru je pojednáno o integrativních tendencích při léčbě psychologickými prostředky. Je cenné, že autoři zpracovávají jednotlivé terapeutické školy jsou odborníky, kteří se jimi zabývají také v klinické praxi.

III. Další přístupy. Zde jsme ve zkratce seznámeni s více než deseti směry, z nichž některé se u nás již výrazněji prosadily a jsou na vzestupu. Jako příklad jmenujeme daseinsanalýzu, existenciální analýzu a logoterapii, transakční analýzu, biosyntézu a katalyticky imaginativní psychoterapii.

IV. Kazuistiky. Ve čtvrté části publikace nalezneme pět kazuistik (rodinná terapie, kognitivně behaviorální terapie, gestalt terapie, integrativní terapie zaměřená na emoce, psychoanalýza). Je významné a originální, že každá kazuistika je následně komentována zastánci jiných směrů. Závěrem pak nalezneme poučnou kapitolku o tom, jak psát kazuistiky.

V. Uplatnění psychoterapie. V sedmi kapitolách se dovíme o důležitých aspektech psychoterapeutické praxe. Popsána je léčebná práce s emocemi a tělem pacienta, zvláštní pozornost je věnována místu psychoterapie v psychosomatické medicíně a při psychosociální rehabilitaci osob se závažným duševním onemocněním. Cenné jsou i kapitoly týkající se kombinace psychoterapie a farmakoterapie, stejně jako finanční úhradě této léčby – z pohledu psychoanalýzy.

VI. Trendy. Závěrečný oddíl tvoří šest příspěvků, pojednávajících o psychoterapii podložené výzkumem, narativitě, o interkulturním rozměru léčby psychologickými prostředky a o východních vlivech v současné euroamerické psychoterapii. Krátce jsou zmíněny i přístupy považované editory za

okrajové a co je důležité, diskutována je i možnost poškození pacienta nevhodnou psychoterapeutickou léčbou.

Recenzovaná kniha je napsána (jako celek) velmi pěknou češtinou, což spolu s četnými příklady z praxe zvyšuje její srozumitelnost a didaktický potenciál. Svědčí o opravdu pečlivé editorské a redakční práci.

Hlavní přínos publikace vidím v tom, že se snaží poskytnout zájemcům orientaci v oboru, jenž je různorodý a možná až příliš pestrý. Setkáváme se zde s postupy vědecky a výzkumně podloženými i s postupy spíše intuitivními, jež mohou v odborných vědeckých kruzích vyvolat až rozpaky. Editoři nám tuto různorodost nabízejí záměrně, neboť nutně vede ke kritickému srovnávání a kritickému myšlení. Je třeba si uvědomit, že psychoterapeutickými postupy lze pacientům účinně pomáhat, ovšem je zde i nebezpečí iatrogenního vlivu, pokud není správně indikována, či je-li prováděna nekvalifikovaně. Jedná se o léčebné působení, proto na ni klademe stejné požadavky, jako na ostatní způsoby léčby.

Domnívám se, že lékaře v klinické praxi zaujme zejména část týkající se psychosomatické medicíny a přístup k pacientovi v kontextu jeho nejbližších mezosociálních vztahů, zvláště rodiny. Psychosomatický pohled, původně zdůvodňovaný psychofyziologicky, nyní nabývá na významu v souvislosti s poznatky neurověd o plasticitě mozkové tkáně a regulaci genové exprese vlivem psychologických proměnných (otázka učení, paměti atd.). Mnohé z nás pak může překvapit zjištění, že neposkytování přiměřené psychoterapie (a psychologické péče) zvyšuje celkové náklady na léčbu nemocného.

Knihu Současná psychoterapie lze doporučit zejména lékařům a psychologům v klinické praxi. Seznámí je s možnostmi, ale i se složitostí léčby psychologickými prostředky a může vést k probuzení hlubšího zájmu o tento interdisciplinární obor.

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

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, barevné strany 2000 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si autor článku přeje uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod. zašle na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko CLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, k rukám Marcely Havlíkové (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz) písemnou objednávku k publikaci práce, kterou je možné stáhnout z www.cls.cz – adresa: http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka_publicace.doc. Částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez objednávky budou sice redakcí posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak NTS objednávkou neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtuta.

Na stejné [www stránce](http://www.cls.cz) (adresa [adresa http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc)) naleznou autoři i **prohlášení autorů**, které podepsané všemi zúčastněnými autory zašlou na výše uvedenou adresu NTS. Prohlášení autorů je třeba poslat ke každému odbornému příspěvku do časopisu.

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, abstrakta, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – publikovanými v plném překladu v Čas Lék čes 2000; 139(1): 31.

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze **příspěvek, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu**. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí. Rukopisy zasílejte pouze v elektronické formě. Soubory větší než 5 Mb posílejte na adresu vedoucího redaktora (viz níže) na elektronickém nosiči. Text v elektronické podobě graficky neupravujte! Kromě emailové adresy korespondujícího autora uvádějte také telefonní číslo.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. **Korektury vracejte obratem, nejpozději 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 (Systeme international d'Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte**. Na závěr příspěvku uveďte seznam zkratek s jejich vysvětlivkami v abecedním pořadí.

TABULKY

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

OBRÁZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk**. 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). **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Odkaz na číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu**.

V průvodním dopisu při zasílání rukopisu vedoucímu redaktorovi je nutné přesně uvést, **kteřé obrázky mají být barevné**, a na výše uvedenou adresu NTS zaslat **písemný souhlas s platbou. Barevné strany bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, autoři hradí z vlastních zdrojů** (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnícké nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu**. V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1). Vyhybejte 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), na internetu (5):

1. **Dominik 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 souborné endokrinologie, štítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.
3. **Dunovský J.** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 5–15.
4. **Goetz P, et al.** Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008;147: 159–161.
5. **Horák J.** Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

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 zašlete NTS spolu s prohlášením autorů (viz výše).

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; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

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

Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura.

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

PŮVODNÍ PRÁCE, VYŠETŘOVACÍ METODY

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Strukturovaný abstrakt: česky a 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 zkratek – 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 proběhnutí recenzním řízením a případných úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. **Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekvalitní překlad vrátit autorovi k přepracování.**

ZPRÁVY ZE SJEZDŮ, DĚJINY LÉKAŘSTVÍ, DOPISY REDAKCI, DISKUZE

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Vlastní text

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

U VŠEOB 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 posláni časopisu danou problematiku publikovat; pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu vedoucího redaktora:

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

Instruction to the Authors the Journal of Czech Physicians

Journal of Czech Physicians charges publication of articles with a dedication to a grant or otherwise supported research and development from the public sources. One page of the black-white journal page costs 1800 CZK, the colour page 2000 CZK, including VAT which can be drawn from the specified public sources.

If authors wish to publish the grant support, research plan support, etc., they should send a written order (available at address: http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1) to the address: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, Marcela Havlíková (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz). The invoice will be send with the proofs; the tax certificate will be send after the issue is printed. Manuscripts with the dedication but without the accompanying order will be evaluated by the editorial board, but the author will be notified about the obligation to send the order. If publisher does receive the order, the dedication will be erased during proofreading.

At the same www page (http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1) authors can find *Authors' statement* which should be signed by all authors and send to the address of the publisher. *Authors' statement* should be attached to each scientific article.

JOURNAL OF CZECH PHYSICIANS

Is published by the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně. It is a multidisciplinary journal, strictly scientific which brings review articles and original contributions from all fields of medicine. It also brings information on the meetings, congresses, abstracts, book reviews, chapters from the history of medicine, personal information, casuistics, articles about the pre- and postgraduate medical education, answers for specialized questions of readers etc.

This Instructions for Authors are in accordance with "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (3rd revision, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – published in full translation in *Cas Lék Čes* 2000; 139(1): 31.

GENERAL REQUIREMENTS FOR THE LAYOUT OF THE MANUSCRIPT

Accepted for publication in the Journal of Czech Physicians can be only the manuscript not simultaneously being considered by other journals. Exception is the abstract from scientific conferences.

Manuscript should be submitted only in an electronic form. Files larger than 5 Mb should be mailed to the Editor in Chief (address see below) using an electronic medium. Electronic text should not be graphically formatted. Along with e-mail address of the corresponding author, the phone number should be added.

During proofreading authors cannot change or extend the text. The corrected proofs should be send immediately (not later than the 8th day) back to the Editorial Office. Retarded proofs cannot be considered.

UNITS OF MEASUREMENT

Results of the chemical, physical and clinical examination should be reported in SI form units (Système international d'Unités). Values of the heart rate, temperature, and blood pressure can be reported in conventional units.

NAMES OF DRUGS

Drugs should be referred to by their brand names along with their generic names.

ABBREVIATIONS AND SYMBOLS

When an abbreviation is first used, the word in full, followed by the abbreviation in parentheses should be given. Avoid using abbreviations in the title and abstract. Alphabetical list of abbreviations along with their explanation should be given at the end of manuscript.

TABLES

Extensive tables with many data will not be accepted. Include table title, footnotes and symbols of statistical evaluation. Tables should be numbered and the number should be referred in the corresponding part of the text.

FIGURES

Illustrations and photographs should reach the professional level. Line drawings, photos and instrument outputs are acceptable only in file formats: TIF, EPS, JPG, and graphs from the Excel program processed for single-coloured print. To preserve the quality, figures in JPG format should be of the highest resolution (the best is the compression rate 10-12). Titles of figure files should root from the author's name and the figure number (e.g. MACEK1.tif). Names and initials of the referred patients have to be erased. Figures (graphs) should be numbered and the number should be referred in the corresponding part of the text.

In the accompanying letter to the Editor in Chief, author has to state which figures should be in colour and for the above given Editor's address the written consent with the payment must be send. Colour pages, regardless how many figures they include, must be covered by authors (2000 Kc for a single printing page). The exact address of the payer should be included and payers of the physical or legal entity have to include their personal or VAT identification number. Figures not fulfilling the requirements will be published in blacked-white mode.

KEY WORDS

Three to ten key words for indexing purposes should be supplied below the abstract. Use terms/phrases taken from Index Medicus (thesaurus MeSh)

REFERENCES

Only authentic sources referred to in text can be cited. No formal references should be included. In the text, references should be cited using Arabic numerals in parentheses in the order in which they appear. Avoid references to abstracts, unpublished data and personal communications. Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for the correct text citation.

Examples of reference styles: from a book (1), chapter in a book (2), proceedings (3), journal article (4), online article (5).

1. Dominik J, Záček P. Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiologii) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.

2. Jiskra J. Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soudobé endokrinologie, Stítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.

3. Dunovský J. Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 5–15.

4. Goetz P, et al. Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. *Čas Lék Čes* 2008;147: 159–161.

5. Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

THE USE OF FOREIGN MATERIAL

Material (diagrams, figures, graphs) taken from another sources/publications can appear only with a written consent of the author/publisher who is in possession of the copyright (copyright ©). Ask the authors of papers in print, unpublished data or personal communications for the consent. Send their written approval to the publisher together with the Authors' statement (see above).

ETHICAL ASPECTS

To all manuscripts reporting data from studies involving human participants, approval of an appropriate institutional ethics committee must be added. In the presented material names, initials of patients, hospital or protocol numbers should be avoided. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed or include the statutory declaration on the institutional review body's approval

CONFLICT OF INTEREST

Author must disclose any funding from a company whose products were used in the study. Authors of the review articles on pharmacotherapy are expected not to have any financial interests (or a concurrency) in the company whose products are referred. All information provided to the Editors will be kept confidential.

REQUIREMENTS FOR MANUSKRIP FORMATS

CURRENT TOPICS, REVIEW ARTICLE, PHARMACOTHERAPY, CASUISTICS, SPECIAL CONTRIBUTIONS

Title page: short concise name of the article, full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Summary: identical Czech and English versions, maximal extend 200 words, no internal division, should be followed by 3 to 10 key words.

Text of the article – list of abbreviations – references.

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

ORIGINAL ARTICLE, EXAMINATION METHODS

Title page: short concise name of the article, full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Structured abstract: identical Czech and English versions, maximal extend 200 words, with the following headings:

Objective: 2 to 4 sentences providing the context or background for the study, 2 to 3 sentences characterizing the aim of the study

Methods and results: characteristics of the studied cohort, methods used, principal results expressed in the numeric form, the level of significance

Conclusions: should include an evaluation of the study and areas for further research

Key words: 3 to 10.

Text of the article – methods – results – discussion – list of abbreviations – references.

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

IMPORTANT NOTICE

Since January 1, 2008 Editorial board will accept all manuscripts of the primary studies type and examination methods only with English translation supplied by the author. English manuscript should follow the requests of reviewers similarly as the Czech version and after the editorial procedure and corrections it will be published in the English version of the journal at Internet. Editors do not provide translations but they reserve the right to return translations of the inferior quality for revision.

INFORMATION FROM CONGRESSES, HISTORY OF MEDICINE, LETTERS TO THE EDITOR, DISCUSSION

Title page: short concise name of the article; full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Text of the article

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

IN ALL MANUSCRIPT CRIPTFORMATS

In all types of manuscripts after the references information on the grant support (full name of the agency, number of the project) should be given together with the full address of the affiliate institution and home, and personal identification number.

Each manuscript is evaluated by the editorial board and reviewed by two expert reviewers. Not accepted manuscripts are commonly returned within 3 months.

Editors can refuse the manuscript that does not correspond to the published instructions; those negatively reviewed; when editors recently accepted or published another manuscript in the same topics; if the studied subject does not meet the aims of the Journal or editors.

All manuscripts meeting the given requirements should be send for the address of the Editor in Chief:

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 1964 obdrželi Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu dva němečtí biochemici vyškolení v Mnichově – do Ameriky brzy vyhnány Konrad Emil Bloch a celoživotní Mnichovan Feodor Felix Konrad Lynen.

KONRAD EMIL BLOCH

(1912–2000)

Narodil se 21. ledna 1912 v pohraničním městě Nisa (polsky Nysa, německy Neisse) v tehdy německém Horním Slezsku jako druhé dítě v zámožné a kultivované židovské rodině. Když se ho strýc tázal, přeje-li si k 13. narozeninám violoncello nebo kánoe, matka za něho pohotově odpověděla, že samozřejmě violoncello, a tak je Konrad dostal a musel hrát. Na nízkém reálném gymnáziu si studium nepřipouštěl, chemie ho nebavila vůbec. Po maturitě v roce 1930 praktikoval v nízké strojírně a lübeckých hutích, aby se tak vpravil do přípravy na budoucí kariéru v hornoslezském báňském nebo hutním průmyslu, a 5. listopadu téhož roku se zapsal ke studiu hornictví a hutnictví na mnichovské technice.

Hned v prvním ročníku si od metalurgie, která mu nepřirůstala k srdci, odskočil na jednu přednášku z organické chemie, a v té osudové chvíli ho tam čerstvý laureát Nobelovy ceny Hans Fischer vzdor monotónnímu přednesu nadchl tak, že do druhého ročníku už Konrad přestoupil na obor chemie a od letního semestru 1932 do zimního semestru 1934–1935 pravidelně navštěvoval Fischerovy přednášky i jeho praktikum organické chemie. Nadto docházel na zasedání Mnichovské chemické společnosti, kde o svých výzkumech v organické chemii referovali další nositelé Nobelovy ceny Richard Martin Willstätter (1915), Heinrich Otto Wieland (1927) a Adolf Otto Reinhold Windaus (1928).

Blochovi náhle zchudli, když hospodářská krize zruinovala otcovu záclonářskou továrnu. Konrad, jehož sestra tehdy studovala ve Vratislavi práva, musel pravidelně žádat o povolení odkladu platby kolejného a studijních poplatků. Zatím se v Německu dral k moci nacismus, NSDAP vyhrávala volby a Hitler se v lednu 1933 stal kancléřem. Několik týdnů nato složil Konrad s vyznamenáním předběžnou diplomovou zkoušku, rok poté první část hlavní diplomové zkoušky a na jaře 1935 dokončil studium s hodnocením „sehr gut bestanden“ a získal titul inženýra chemie, když předtím zažádal o souhlas s pokračováním studia a připuštění k doktorské promoci (v žádosti uvedl,

že je „neárijec“ a že jeho otec sloužil v letech 1914–1918 na válečné frontě jako poručík polního dělostřelectva). Nejprve ještě v Mnichově, dokud měl peníze na podnájem u vdovy Teutschové (pozdější tchyně), a potom už z rodné Nisy se musel připomínat, než se v půli května dočkal úřední odpovědi odvolávající se na to, že ho přednosta Ústavu organické chemie Fischer jako doktoranda odmítl. Bloch neuspěl ani v Utrechtu u Fischerova žáka Fritze Kögla.

Nakonec mu Fischer přece jen pomohl přímluvou k místu asistenta ve Švýcarském ústavu pro výzkový výzkum v Davosu. Mimo dosah „norimberských zákonů“, přijatých v září 1935 říšským sněmem, zkoumal tu Bloch lipidy mykobakterií tuberkulózy. Prostudoval k tomu práci Rudolfa Andersona z americké Yaleovy univerzity o mastných kyselinách těchto mikrobu, načež Andersonovu **domněnku o přítomnosti cholesterolu v mykobakteriích odhalil jako omyl** a autora na něj upozornil. Američan svou práci přezkoumal a Konradovi dal vědeckě za pravdu. Bloch se tehdy v Davosu pokoušel o doktorát, ale propadl u zkoušky, když opomněl citovat publikaci jednoho ze zkoušejících. Navíc mu v roce 1936 nebyl další pobyt ve Švýcarsku povolen. V zoufalství zkusil hledat pomoc u Andersona a ten mu obratem poslal dva dopisy – jeden pro úřady od děkana lékařské fakulty s nabídkou asistentury biochemie na Yaleově univerzitě, druhý soukromý pro Konrada s přiznáním, že placené místo tam pro něho nemají. Bloch předložil první dopis americkému konzulovi ve Frankfurtu, dostal vízum pro vstup do Spojených států amerických a na konci roku 1936 bez prostředků odcestoval.

Anderson ho nasměroval na ústav biochemie Koleje lékařů a chirurgů newyorské Kolumbijské univerzity. Přednosta ústavu Hans Thacher Clarke poznal, že má před sebou velmi slibného uchazeče, ale při pomyšlení na starosti se sháněním prostředků se ho chystal odmítnout, jen se nakonec ještě zeptal, hraje-li na nějaký hudební nástroj. Konrad odpověděl, že na violoncello, a tu se ukázalo, že Clarke je klarinetista a milovník komorní hudby. Bloch byl okamžitě přijat jako postgraduální student biochemie s podporou Wallersteinovy nadace a slova jeho matky, že dává přednost violoncellu před kánoí, se dodatečně naplnila.

V roce 1938 obhájil doktorskou práci na téma z biochemie aminokyselin a zůstal na Kolumbijské univerzitě, když ho do své laboratoře pozval krajan Rudolf Schönheimer, vypuzený z nacistického Německa před pěti lety a v New

Yorku teď zkoumající biochemické dráhy pomocí Hevesyho metody značkování biomolekul stabilními izotopy. Nedávno zde laureát Nobelovy ceny za chemii (1934) Harold Clayton Urey, objevitel deuteria a těžké vody, vypracoval metodu výroby těžké vody a značkování organických sloučenin deuteriem a izotopem kyslíku. Jeho bývalý doktorand a člen Schönheimerovy badatelské skupiny David Rittenberg zavedl v této laboratoři deuterium jako biologický indikátor do studia metabolismu, zvláště pak tvorby lipidů a cholesterolu. Už v roce 1932 objasnili Wieland a Windaus stavbu cholesterolu, ne však jeho tvorbu. Windaus nevěřil ve schopnost živočišného organismu syntetizovat složitou molekulu cholesterolu, neuměl syntetizovat jednodušší tyrozin nebo tryptofan. Schönheimer a Rittenberg však v roce 1937 na myších prokázali vestavbu deuteria do cholesterolu a usoudili, že živočišný cholesterol musí být syntetizován spojováním mnoha malých molekul.

Nový člen skupiny Bloch se pustil do studia biosyntézy cholesterolu. Schönheimer uvažoval, zda hydroxylový kyslík v cholesterolu pochází z vody či z kyslíkové molekuly, a navrhl Konradovi, aby to pomocí izotopové značkovací metody vyzkoumal. Bloch však v mezích tehdejších technických možností nemohl uplatnit hmotnostní spektrometrickou analýzu stabilně vázaného kyslíku ve složitých organických sloučeninách a další pokusy zodpovědět Schönheimerovu otázku vzdal. Tehdy se v New Yorku potkal s dcerou své mnichovské bytné Lore Teutschovou, která tu žila už od roku 1933, a 15. února 1941 se s ní oženil. Měli pak spolu syna Petra a dceru Susan.

Depresemi sužovaný Schönheimer si 11. září 1941 vzal život. Členové jeho skupiny David Shemin, David Rittenberg i Konrad Bloch se obávali, že si budou muset hledat práci jinde, ale Clarke je vyzval, aby se o osiřelé výzkumné projekty podělili a pokračovali. Shemin si tedy vzal na starost metabolismus aminokyselin, Rittenberg se ujal proteinů a na Blocha připadly lipidy. Otázku syntézy cholesterolu však neopouštěl. Podnícen hypotézou o přeměně acétátu ve steroly kvasnic, založenou na studii Sonderhoffa a Thomase s deuteriem, sladil Bloch výzkum s Rittenbergem ve společný experiment s podáváním deuteriem značkováného acétátu krysám a myším a následným zjištěním, že podstatné množství deuteria je zabudováno do cholesterolu, a tak pomocí značkování acétátu deuteriem **prokázal, že acétát je prekurzorem cholesterolu** (On the Utilization of Acetic Acid for Cholesterol Formati-

on. J Biol Chem 1942; 145: 625–636; s Rittenbergem). Nezodpovězeno dosud zůstávalo, kolik z 27 sterolových uhlíků má původ v kyselině octové. Pomocí izotopů Bloch také **prokázal, že cholesterol je prekurzorem žlučových kyselin** (Biological Conversion of Cholesterol to Cholic Acid. J Biol Chem 1943; 149: 511–517; s Bergem a Rittenbergem).

V roce 1944 získal americké státní občanství a pokračoval ve spolupráci s Rittenbergem, který zavedl do experimentální praxe izotopy ^{15}N , ^{13}C a ^{18}O . Octan sodný značkový deuteriem a ^{13}C podávali myším a krysám a v jejich lipidech a cholesterolu našli pak značkový vodík i uhlík. Bloch tak s Rittenbergem **prokázal, že oba atomy uhlíku kyseliny octové jsou užity k syntéze mastných kyselin a cholesterolu** (The Utilization of Acetic Acid for the Synthesis of Fatty Acids. J Biol Chem 1945; 160: 417–424; s Rittenbergem). Pomocí izotopů studoval také tvorbu steroidních hormonů, přičemž jediným praktickým zdrojem k izolaci dostatečného množství progesteronového metabolitu pregnandiolu byla lidská těhotenská moč, ale jeho žádost o povolení podat značkový cholesterol pacientce gynekologické kliniky byla zamítnuta. Nakonec si pomohl sám – opatřil si pregnandiol díky „dobrovolné domácí spolupráci“ a **prokázal, že cholesterol je prekurzorem progesteronu** (The Biological Conversion of Cholesterol to Pregnandiol. J Biol Chem 1945; 157: 661–666).

V roce 1946 přešel na Biochemický ústav Chicagské univerzity, jehož přednostou byl přítel Earl Alison Evans, v roce 1948 tu dosáhl mimořádné a v roce 1950 řádné profesury biochemie. Nyní konečně vyřešil otázku, kolik z 27 atomů uhlíku v cholesterolu pochází z kyseliny octové: na bezacetátovém mutantovi plísně *Neurospora crassa*, kultivovaném na půdě s acetátem značkováným radioizotopem, **prokázal, že cholesterol získává z exogenního acetátu všechny své uhlíkové atomy** (Isotopic Acetate and Isovalerate in the Synthesis of Ergosterol by *Neurospora*. J Biol Chem 1951; 189: 429–433; s Ottkem, Tatumem a Zabinem). Při stopování mezikroků biosyntézy cholesterolu se studentem Robertem Langdonem **prokázal, že molekuly acetátu se spojují k tvorbě skvalenu** (Biosynthesis of Squalene. J Biol Chem 1953; 200: 129–134; s Langdonem). Tento uhlovodík akumulují zvláště játra paryby ostrouna (*Squalus*), Bloch se tedy vypravil za ním na výzkumnou stanici na Bermudách, marně se však trápil se živočichy hynoucími v zajetí dříve, než stačili značkový acetát metabolizovat. Raději se tedy

vrátil do Chicaga k obyčejným krysím játrům, aby s Langdonem **prokázal, že skvalen je cyklizován v lanosterol** (The Utilization of Squalene in the Biosynthesis of Cholesterol. J Biol Chem 1953; 200: 135–144; s Langdonem). S organickým chemikem Robertem Burnsem Woodwardem **navrhl mechanismus cyklizace skvalenu** jako alternativu k hypotéze Roberta Robinsona (The Cyclization of Squalene in Cholesterol Synthesis. J Am Chem Soc 1953; 75: 2023–2024; s Woodwardem). Zbývající podrobnosti procesu biosyntézy cholesterolu o 36 krocích, jehož poslední úsek od lanosterolu k cholesterolu čítá 19 reakcí, doplnili v následujících desetiletích sám Bloch i další badatelé, především John Cornforth a George Popják.

Po roční stáži v Ústavu organické chemie curyšské techniky u laureáta Nobelovy ceny za chemii (1939), Chorvata s českými předky Leopolda Ružičky a také u budoucího laureáta téže ceny (1975), odchovance Chemické fakulty Českého vysokého učení technického v Praze Vladimira Preloga, byl Bloch v roce 1954 povolán jako profesor biochemie do Chemického ústavu Harvardovy univerzity. V roce 1956 se vrátil k úkolu z roku 1940 a se studentem Tche Tsing Tchenem **prokázal, že zdrojem hydroxylového kyslíku v cholesterolu je molekulární kyslík** (On the Mechanism of Cyclization of Squalene. J Am Chem Soc 1956; 78: 1516–1517; s Tchenem).

Dne 10. prosince 1964 obdržel ve Stockholmu Nobelovu cenu pro rok 1964 rovným dílem s o rok starším absolventem mnichovské Ludwig-Maximilians-Universität, Wielandovým žákem Feodorem Felixem Konradem Lynenem „za své **objevy mechanismu a regulace metabolismu cholesterolu a mastných kyselin**“. Úvodní „laudatio“ přednesl profesor Sune Bergström z Královského Karolinského institutu. 11. prosince 1964 měl pak Bloch nobelovskou přednášku (The Biological Synthesis of Cholesterol. Nobel Lecture. Science 1965; 150: 19–28).

Po třech desítkách let v exilu se harvardský profesor dočkal čestného doktorátu mnichovské techniky. A ještě jedné zvláštní pocty se mu dostalo za jeho dílo o cholesterolu: radní massachusettského města Lexingtonu, kde bydlel, vyzvídali, čím by svého nejslavnějšího občana nejlépe uctili. Bloch na to, že by věděl: pracuje šest dní v týdnu a na městskou skládku, otevřenou jen ve všedních dnech, nemůže proto odnášet odpadky, a tak by uvítal, kdyby byla přístupna také v neděli. Městská rada se usnesla a lexingtonská skládku má i nedělní provoz.

V roce 1968 byl Bloch jmenován

přednostou chemického ústavu Harvardovy univerzity. V té době se věnoval výzkumu biogeneze terpenů a sterolů a enzymatickému vzniku nenasyčených mastných kyselin (Enzymatic Synthesis of Monounsaturated Fatty Acids. Acc Chem Res 1969; 2: 193–202). Po 28 letech harvardské profesury odešel oblíbený badatel i učitel v roce 1982 na odpočinek. Sepsal stručný vlastní životopis (Summing up. Annu Rev Biochem 1987; 56: 1–19) a řadu povídek o biochemii, které pak sebral do knižního vydání (Blondes in Venetian Paintings, the Nine-Banded Armadillo, and Other Essays in Biochemistry. New Haven, CT: Yale University Press 1994). V povídce s wildeovským názvem „The importance of being contaminated“ o užítku z nečistot v materiálu nehájí výzkumnickou nedbalost, nýbrž pozornost každému neobvyklému nálezu. Na odpočinku v Lexingtonu prožil posledních 18 let. Zemřel 15. října 2000 na klinice v nedalekém Burlingtonu.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Bloch K.** Summing up. Annu Rev Biochem 1987; 56: 1–19.
2. **Bloch K.** The Biological Synthesis of Cholesterol. Nobel Lecture. Science 1965; 150: 19–28.
3. **Cornforth JW.** Sterol Biosynthesis: The Early Days. Biochem Biophys Res Commun 2002; 292: 1129–1138.
4. **Goldfine H, Vance DE.** Obituary: Konrad E. Bloch (1912–2000). Nature 2001; 409: 779.
5. **Kennedy EP.** Biographical Memoirs: Konrad Bloch. Proc Am Philos Soc 2003; 147: 65–72.
6. **Kennedy EP.** Hitler's Gift and the Era of Biosynthesis. J Biol Chem 2001; 276: 42619–42631.
7. **Kresge N, Simoni RD, Hill RL.** The Biosynthetic Pathway for Cholesterol: Konrad Bloch. J Biol Chem 2005; 280: e7.
8. **Magill FN (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 901–908.
9. **Westheimer FH, Lipscomb W.** Konrad Bloch. 21 January 1912 – 5 October 2000. Biogr Mems Fell R Soc 2002; 48: 43–49.
10. **Willisch N.** Der schlesische Nobelpreisträger Konrad E. Bloch. Ein Nachruf aus Münchener Sicht. In: Aufsätze. <http://www.willisch.eu>

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