

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 150
2011, č. 9, s. 473–528
CLC EAL 150 (9)
473–528 (2011)

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

ROČNÍK 150/2011, č. 9

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. 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.
Centrum alergologie a klinické 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

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 a veřejného zdravotnictví LF
MU
Kamenice 5, 625 00 Brno – Bohunice

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

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

Doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
I. interní klinika FN
třída SNP 83/11, 040 11 Košice, Slovenská republika

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

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

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

*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 Řihová, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

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

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

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

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

KONZULTANTI

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
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	
<i>Holčík J.</i> Perspektivy péče o zdraví a zdravotnictví	475
Přehledový článek	
<i>Městecký J., Raška M.</i> Strategické prvenství slizničního imunitního systému v obraně a toleranci	480
Původní práce	
<i>Mraček J., Holečková I., Lavička P., Mork J., Štěpánek D., Štruncová P., Červený V.</i> Vliv neuroprotektce na mozkové metabolické parametry při karotické endarterektomii	489
Kazuistika	
<i>Olos T., Burša F., Gřegoř R., Holeš D.</i> Problematika rozmístění a použití automatizovaných externích defibrilátorů v České republice	494
Speciální sdělení	
<i>Munzarová M.</i> Důstojnost člověka a lékařská etika	499
<i>Kinkorová J.</i> Příprava 8. rámcového programu Evropské unie – priorita Health	
Evropská Komise připravuje návrh zaměřený na biomedicínské výzkumu s výhledem do roku 2020	502
<i>Vonka V.</i> O Nobelových cenách, ale nejen o nich	
Nad knihou Erlinga Norrbyho: „Nobel Prizes-Life Sciences“	506
Mezioborový konsenzus	
<i>Brandtl P., Lukáš K., Turzík J., Chlumský J., Sedlák V., Vydrová J., Zeleník K., Vojtíšková J., Seifert B.</i> Extraezofageální refluxní choroba	513
Dějiny lékařství	
<i>Surá A.</i> Hygiena ženy III	
Druhá polovina 17. století a 18. století	519
Sjezdy	
<i>Nevšímalová S.</i> 45. česko-slovenské dny dětské neurologie (Plzeň, 26.–28. května 2011)	521
<i>Komárek P.</i> XXXIII. pracovní dny sekce radiofarmacie (Rožnov pod Radhoštěm, 1.–3. června 2011)	521
<i>Horák P.</i> XXX. dny mladých internistů České a Slovenské republiky (Olomouc, 2.–3. června 2011)	522
<i>Indrák K., Faber E.</i> XXV. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí (OHD) – krátké ohlednutí od historie po současnost	523
Zprávy	479, 493, 498
Knihy	488
Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	526
Laureáti Nobelovy ceny	
<i>Čech P.</i> Max Ludwig Henning Delbrück	527

CONTENTS

(No. 9, 3rd November 2011) Journal of Czech Physicians

Topic	
<i>Holčík J.</i> Perspectives of health care and system of health services	475
Review Article	
<i>Městecký J., Raška M.</i> Strategic dominance of the mucosal immune system in the defence and tolerance	480
Original Article	
<i>Mraček J., Holečková I., Lavička P., Mork J., Štěpánek D., Štruncová P., Červený V.</i> The impact of neuroprotection on brain metabolism during carotid endarterectomy	489
Case Report	
<i>Olos T., Burša F., Gřegoř R., Holeš D.</i> Problems with placement and using of automated external defibrillators in Czech Republic	494
Special Articles	
<i>Munzarová M.</i> Human dignity and medical ethics	499
<i>Kinkorová J.</i> Preparation of the Eighth Framework Programme of the European Union – Health Priority. European Commission organizes proposal of aims in biomedical research prospecting to 2020	502
<i>Vonka V.</i> About Nobel prizes and other topics (discussion on the book of Erling Norrby: „Nobel Prizes – Life Sciences“)	506
Interdisciplinary consensus	
<i>Brandtl P., Lukáš K., Turzík J., Chlumský J., Sedlák V., Vydrová J., Zeleník K., Vojtíšková J., Seifert B.</i> Extrasophageal reflux disease	513
History of Medicine	
<i>Surá A.</i> Women's hygiene III	
The second half of 17 th and 18 th century	519
Congresses	
<i>Nevšímalová S.</i> 45 th Czech-Slovak Days in Paediatric Neurology (Plzeň, May 26 to 28, 2011)	521
<i>Komárek P.</i> 33 rd work days of the radiopharmacy section (Rožnov pod Radhoštěm, June 1–3, 2011)	521
<i>Horák P.</i> 20 th days of young internists from the Czech and Slovak Republics (Olomouc, June 2–3, června 2011)	522
<i>Indrák K., Faber E.</i> 25 th Olomucensis hematologic days with international participation (OHD) – brief looking back from the history to presence	523
News	479, 493, 498
Books	488
Instruction to the Authors	526
Nobel Prize Laureates	
<i>Čech P.</i> Max Ludwig Henning Delbrück	527

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2011

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: ntsinzerce@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 20. 8. 2011. Zasláné příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

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

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem,

at již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází

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

Perspektivy péče o zdraví a zdravotnictví

Jan Holčík

Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta, Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví

SOUHRN

Zdravotnické služby jsou rok od roku dražší a počet chronických nemocí narůstá. Je zřejmé, že není efektivní, pokud se zdravotní problémy zvládají převážně v nemocnicích. To je motivem snah o zapojení všech lidí do péče o zdraví. Článek vysvětluje možnosti přidělování zdravotnických služeb, význam zdravotní gramotnosti a sociálních determinantů zdraví. Lidé jsou rozhodující součástí každého zdravotnického systému a jejich zdraví je nezbytnou podmínkou sociálního i ekonomického rozvoje.

Klíčová slova: péče o zdraví, zdravotnictví, přidělování zdravotnických služeb, zdravotní gramotnost, sociální determinanty zdraví, Zdraví 2020.

SUMMARY

Holčík J. Perspectives of health care and system of health services

Health services are more expensive year by year and chronic diseases are more frequent. It is obvious that coping with health problems predominantly in hospitals is not effective. That is why there are attempts to involve all people in health care. Article explains possibilities of health services rationing, importance of health literacy and social determinants of health. People and their health are key elements of any health care system and are important for successful social and economic development.

Key words: health care, system of health services, health services rationing, health literacy, social determinants of health, Health 2020. Ho.

Čas Lék čes 2011; 150: 475–479

ÚVOD

V čase překotných sociálních změn je žádoucí si klást otázky o současném stavu a možné budoucnosti zdravotní péče a snažit se na ně seriózně odpovídat. Jinak se nejrůznější reformy stanou jen blouděním s vábivým doprovodem líbivé rétoriky a ošidné naděje.

Hodnocení současné situace i odhad budoucího vývoje ztěžuje skutečnost, že navrhovaná opatření se mění ze dne na den, podobně jako návrhy zákonů. Nemáme-li být jen pasivně unášeni ekonomickými bouřemi a dalšími krizemi, je jistě vhodné se čas od času pokusit zvážít, oč vlastně jde a co s tím.

Je obtížné hledat v záplavě iracionality, stresujícího shonu, dezinformací a ošidné komerce provázené individualistickou i korporátní chtivostí kousek pevné půdy pod nohama, kde pořád ještě platí přírodní zákony a kde se dá alespoň do určité míry spoléhat i na platné zákonné normy. V hlavách rostoucího počtu lidí se rodí sen o společnosti, kde je normální nekrást, chovat se slušně a pracovat se snesitelným rizikem i s nezdolnou nadějí na dobrý výsledek.

V době, kdy se lobbyismus stal všeobecně uplatňovanou a tolerovanou metodou, se dá očekávat, že mnohé zákony jsou ve svém důsledku formovány k obrazu těch finančních skupin, které svůj zájem dovedou obratně a důrazně prosazovat. Nedá se naproti tomu očekávat, že lobovat budou nemocné a zdravotně postižené děti, psychiatričtí pacienti, nemocní upoutaní na lůžko nebo občané, kteří hodnotu svého zdraví z nejrůznějších důvodů podceňují, např. proto, že mají vážné existenční starosti.

Občasné výzvy k urychlení reform se ponejvíce míjejí účinkem, neboť mnohdy i těm, jichž se reformy bezprostředně týkají, uniká záměr a obsah nabízených reform. Pokud někdo bloudí, potřebuje se zorientovat, ne spěchat. Musí si ujasnit, kde je, kam má dojít a jak se tam dostane.

Mnohokrát připomínaná Lublaňská charta (1) formulovaná jako výsledek konference Světové zdravotnické organizace (SZO) doporučuje, aby motivem reform bylo další posílení a rozvíjení humánních hodnot, z nichž charta zdůrazňuje lidskou důstojnost, spravedlnost, solidaritu a odbornou etiku. Charta rovněž doporučuje, aby reforma byla zaměřena na zdraví lidí a na kvalitu zdravotnických služeb. Změny by měly být založeny na spravedlivém financování a na základní zdravotní péči.

Dosavadní reformní snahy nezískávají všeobecnou podporu. Obvykle se poukazuje na nedostatečnou komunikaci s veřejností. Příčinou rozpaků, nesouhlasu až znechucení je však spíše jednostranná ekonomizace široce pojímané péče o zdraví, kdy snaha zlepšit zdraví lidí a hájit i rozvíjet humánní hodnoty je nahrazována chtivostí zisku na straně jedné a razantními škrty na straně druhé. Trh je, jak známo, dobrý sluha, ale zlý pán.

ZAMĚŘENÍ ZDRAVOTNICKÉ REFORMY

Je patrné, že dosavadní reformní snahy v oblasti péče o zdraví se neorientují prioritně na zdravotní situaci, na zdraví lidí a jeho determinanty, ale na rezortní systém zdravotnictví a jeho financování. Proč tomu tak je? Nabízí se jednoduchá odpověď. Jde o privatizační reformu zacílenou jednak na výrazné úspory (omezení nároku na dosud poskytované úhrady zdravotní péče) a jednak na získání a) veřejných peněz vybíraných podle zákona v rámci veřejnoprávního pojištění, b) soukromých peněz pacientů, kteří jsou nepříznivými zdravotními okolnostmi nuceni k výdajům a konečně c) soukromých peněz od zdravých občanů, kteří jsou motivováni mar-

ADRESA PRO KORESPONDENCI

prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví LF MU
Kamenice 5, 625 00 Brno
e-mail: jholcik@med.muni.cz

ketingovými programy ke koupi nejrůznějších „doplňků stravy“ a dalšího zboží, které jim mnohdy falešně slibuje zdraví, mládež, krásu a štěstí.

Dá se namítnout, že v globalizované ekonomice se takové tendence vyskytují téměř ve všech zemích a že nezbývá než se smířit se skutečností, že zdraví lidí není politickou prioritou (i když v programech politických stran se za prioritu považuje většinou vydává), ale pro finanční skupiny zajímavým a dosud ne zcela využitým předmětem obchodu. Je přece zřejmé, že když někdo vážně stoná, dal by vše, co má, aby se uzdravil. Když stoná jeho dítě, je ochotný si půjčit a vydat i ty peníze, které nemá, aby svému dítěti pomohl. Někomu může připadat pošetilé nevzít peníze, které by byl tatínek, nešťastná maminka, nebo pacient ochotný zaplatit.

Pokud máme to štěstí, že se naše společnost hlásí k demokracii, pak základní otázkou je, v jaké společnosti chceme žít. Chceme obchodovat s lidskou bolestí a slzami dětí? Mají se stát humánní hodnoty zbožím, které je na prodej? Je lepší lidem ve zdravotních nesnázích pomáhat, nebo je finančně využívat? Je lidská solidarita výmyslem levicových snůlků, nebo nezbytnou podmínkou přežití lidských společenství? Hledat odpověď na podobné otázky, a každého čtenáře napadnou i mnohé další, je velmi obtížné.

Ve své podstatě se jedná o otázky, se kterými zápolí lidé odjakživa. Každá generace si je musí opakovaně klást a bude na ně bolestně, s rozpaky a jen prozatímně odpovídat. Jak na ně odpoví naše generace? Jak budeme vychovávat děti, aby měly šanci najít na takové otázky dobrou nebo alespoň únosnou odpověď?

EKONOMICKÉ LIMITY MEDICÍNY

Čas od času se konstatuje, že medicína je v krizi. Víme toho víc, umíme toho víc, ale nedá se to všechno zaplatit. V populaci dominují chronické neinfekční nemoci, které jsou ve více než 80 % příčinou smrti. V důsledku lepší diagnostiky se začátek chronických nemocí posouvá do časnějších stadií a díky lepší terapii se úspěšně prodlužuje život chronicky nemocných. Narůstá počet pacientů. Dosavadní zdravotnická strategie zápolí s ekonomickými limity. V 19. století medicína musela jednat, aniž by věděla. Dnes v mnohých případech ví a dovedla by jednat, kdyby na to měla.

Na první pohled by se mohlo zdát, že stačí přidat peníze. To by jistě pomohlo, ale jen na krátký čas. Dílčí řešení by mohlo přinést větší důraz na efektivitu poskytovaných zdravotnických služeb, tzn., že peníze by byly přidělovány zejména tam, kde přináší větší užitek. Je to slibná cesta. Dosud se dá jen odhadovat, co vlastně jednotlivé zdravotnické služby přinášejí, jaký je jejich dopad na zdraví lidí. Široce rozvinutý výzkum v oblasti *health impact assessment* (2) však dosud v České republice téměř chybí.

Ve snaze zvýšit efektivitu zdravotní péče se někdy doporučuje omezit léčbu marnou a extrémně nákladnou. Úspěšnost takového postupu je limitována zejména dvěma okolnostmi. Jednak se povětšinou neví, jak je to s efektivitou jednotlivých zdravotnických služeb (mění se cena a nejistá prognóza), a jednak plošné omezení nákladnější léčby (např. terapie některých onkologických pacientů) by jistě vyvolalo odpor specialistů (onkologů), zájem médií i námitky veřejnosti.

MOŽNOSTI OMEZOVÁNÍ ZDRAVOTNICKÝCH SLUŽEB

K menšímu či většímu omezování zdravotní péče běžně dochází ve všech zdravotnických systémech. Bývá to označováno termínem *rationing*. Uvedený pojem se někdy chybně překládá jako racionalizace. Jedná se o anglické slovo, kte-

rým je označováno přidělování vzácných komodit v době nouze, např. lístkový systém.

Rozlišuje se tzv. implicitní a explicitní rationing. V případě *implicitního rationingu* se stanoví limity, které lékař nesmí překročit, a je na něm, komu léčbu poskytne a komu ne. To se lékařům přirozeně nelíbí, protože když dojde k problémům, jsou obviňováni lékaři a ne ti, kteří limity stanovili. K implicitnímu rationingu dochází ve skrytu ordinací.

Nemusí jít jen o zjevné odepření péče, ale např. o důkladné poučení pacienta o rizicích a obtížích, které jsou s léčbou spojeny, s cílem přimět pacienta, aby zdravotnickou službu nevyžadoval. Může jít i o odklady operací nebo o volbu lacinější, i když třeba méně účinné terapie.

Pokud dojde ke zdravotním škodám, jsou povětšinou provázeny nelibostí veřejnosti. Média dovedou zvýšit svůj náklad (popřípadě sledovanost) podrobným popisováním lidského neštěstí i průběžnými zprávami o hledání a potrestání viníka.

Explicitní rationing je založen na jasném určení, co se poskytne a co už ne. V podstatě jde o jednoznačné vymezení nároku na zdravotnickou službu. K explicitnímu rationingu vláda a pojišťovny sahají nerady, protože je zřejmé, co se omezuje a kdo za to může.

Jak již bylo uvedeno, za problémy implicitního rationingu mají odpovědnost ponejvíce lékaři, za nesnáze spojené s explicitním rationingem nese odpovědnost ten, kdo jej vyhlásil (např. vláda nebo pojišťovna). Existuje ještě třetí možnost, a to přenést část odpovědnosti na pacienta, aby se sám rozhodl, zda půjde k lékaři, popřípadě do nemocnice. Rozhodování pacienta je ovšem ovlivňováno nejrůznějšími poplatky (bývají označovány jako regulační), které vytvářejí umělou bariéru mezi pacientem a poskytnutím zdravotnické služby. V řadě zemí je to přijatelné, ale nebyvá to aplikováno plošně. Ve Švédsku děti do 18 let neplatí nic, v Norsku do 16 let. I senioři obvykle mívají, pokud jde o poplatky, dílčí úlevy.

Není k tomu zapotřebí žádná výzkumná studie, aby bylo možné dojít k závěru, že budoucnost národa spočívá v jeho zdravých a vzdělaných dětech. Kladení jakékoliv umělé bariéry mezi nemocné dítě a jeho ošetření vyvolává dojem pokleslé zaujatosti. Představa, že náklady na dětské regulační poplatky lze kompenzovat vyššími daňovými úlevami na děti, je mylná. Zdravotní nesnáze dětí nejsou v populaci rozloženy rovnoměrně. Ve svém důsledku to znamená, že zdravotně znevýhodněné děti jsou dále znevýhodňovány.

Omezování dostupnosti zdravotnických služeb (např. v důsledku ekonomických bariér) může do určité míry přispět k úsporné regulaci zdravotnických služeb, ale nedokáže účinně a dlouhodobě vyřešit stávající problémy. Je na jedné straně zřejmé, že někteří lidé se pod vlivem poplatků návštěvy lékaře vzdají, na druhé straně lze připustit, že někteří pacienti nepřijdou, i když by to bylo žádoucí, a zvládnání jejich pokročilého stadia nemoci je potom nákladnější. Zdá se, že důležitou roli hraje okolnost, že pacient, který přijde pozdě, si za to může do určité míry sám a vina není svalována na toho, kdo stanovil poplatky.

STANDARD A NÁROK NA ZDRAVOTNÍ PÉČI

Standard a nadstandard se stal jednou z vidin řešení ekonomických nesnází. Nabízela se představa, že to, co je, bude standard a vše nové, účinnější a nákladnější bude nadstandard. To by ovšem ve svém důsledku znamenalo, že dnešní standard se v budoucnosti stane „podstandardem“, a tím se otevře obchodní prostor pro dodatečné platby a soukromé připojištění. Chtít po lékařích, aby poskytovali podstandard a ne zákrok *lege artis*, je však pomýlené.

Jako východisko se proto nabízí vymezení nároku na zdravotnickou službu. V takovém případě se nejedná jen o horní část spektra poskytovaných zdravotnických služeb, tu nejnákladnější, ale omezuje se nárok na ty lacinější zdravotnické služby, které jsou však velmi četné, např. léky pod 50 korun.

Taková opatření, pokud nemají vést k vážnému omezení základní zdravotní péče, by měla být náležitě zvážena, diferencována a zdůvodněna. Pokud by se např. zpoplatnily amalgamové plomby, nabízí se otázka, co by v případě zubního kazu bylo základním a všeobecně dostupným ošetřením, asi extrakce.

Diskuze o těchto problémech je jistě žádoucí. Bylo by cenné, aby předkládané argumenty byly náležitě podloženy a aby se případná opatření opírala o širší souhlas veřejnosti. Pokud se vychází z často opakovaného argumentu, že reforma zdravotnictví bude bolet pojišťovny, lékaře i pacienty, resp. občany, pak se nabízí otázka, komu vlastně prospěje.

POTŘEBA ROZVOJE PÉČE O ZDRAVÍ

Metody omezování zdravotnických služeb mohou sice částečně překlenout některé krizové problémy, z dlouhodobého hlediska je však žádoucí dávat přednost rozvojovým programům. Plně lze doporučit jediný a současně i velmi různorodý postup, a to usilovat o zlepšení zdraví lidí. Ve zdravotnických zařízeních se s velkým úsilím a velkými náklady spravuje to, co se už pokazilo. Zdraví, jak známo, vzniká v rodinách, školách a na pracovištích, všude tam, kde lidé žijí, pracují, odpočívají i stárnou.

V populacích, v nichž převažují chronické neinfekční nemoci, nestačí zdokonalovat časnou diagnostiku, zlepšovat terapii a rozvíjet prevenci jednotlivých nemocí. Je nezbytné si s plnou vážností uvědomit a přijmout úkoly spojené s ochranou a zlepšováním zdraví lidí, tzn. s rozšiřováním časového intervalu, který lidé prožijí ve zdraví. Stárnutí populace díky prodlužování zdravého života není tak ekonomicky náročné jako stárnutí populace v důsledku delšího života v nemoci.

Široce pojímanou péči o zdraví, která představuje komplikovaný a mnohotvárný sociální systém, lze rozdělit podle mnoha kritérií. Běžné je dělení na péči jednak o jednotlivce a jednak o populaci. Jednotlivým pacientům se věnují zejména klinické medicínské obory. Jejich slibný rozvoj je nesporný a neocenitelný. Je ovšem důležité, aby se zbytečně nezabývaly těmi zdravotními problémy, ke kterým by vůbec nemuselo dojít, kdyby byla náležitá pozornost věnována determinantám zdraví lidí. Zdravím na populační úrovni a okolnostmi, které s ním souvisejí, se zabývá obor nazývaný v anglosaských zemích *Public Health*.

PÉČE O ZDRAVÍ NA ÚROVNI POPULACE

Péče o zdraví populace zahrnuje širokou škálu nejrůznějších aktivit. Obor *Public Health*, který se věnuje zdraví lidí na úrovni populace a ve svém důsledku dbá i o zdraví skupin a jednotlivců, je definován (3) jako „organizované úsilí společnosti s cílem chránit, rozvíjet a navracet zdraví lidí. Jde o kombinaci vědeckých poznatků, dovedností i názorů směřujících k udržení a zlepšení zdraví lidí prostřednictvím kolektivních anebo sociálních aktivit. *Public Health* je instituce, vědecký obor i praxe“. Obor *Public Health* je zejména v anglosaských zemích velmi vážený medicínský a interdisciplinární obor, který výrazně přispívá ke zvyšování úrovně zdraví obyvatel.

V České republice se tato oblast někdy nazývá „veřejné zdravotnictví“, jindy hygienická a epidemiologická služba nebo péče o veřejné zdraví. Patří sem hygiena a epidemiologie, preventivní lékařství, sociální lékařství, komunitní medicína, organizace a řízení zdravotnictví, zdravotní výchova a mnohé další obory. Jsou to poměrně obtížné teoretické disciplíny s výraznými praktickými aplikacemi i nespornými ekonomickými dopady. Současně lze podotknout, že v České republice zmíněné obory nepatří k hýčkaným prioritám reformních zdravotnických snah.

Péče o zdraví se vyplatí. Zdaleka nejde jen o snižování pra-

covní neschopnosti. Pro rodinu i společnost jako celek je velmi cenné a současně i nesporně hospodárné, pokud se narodí zdravé dítě, během dětství příliš nestoná, bez zdravotních překážek absolvuje školu a přípravu na zaměstnání. Je jistě dobré, když během zaměstnání pracovník není často nemocný a když ve stáří si dlouho uchová svoji soběstačnost.

Investice do zdraví jsou zdravé investice. Podrobně to bylo doloženo průběhem i materiály konference, kterou pro ministry zdravotnictví evropských zemí uspořádala SZO ve spolupráci se Světovou bankou v Tallinnu v roce 2008 (4–7).

Pokud společnost a všechny její struktury podcení svůj zájem o zdraví a nedostojí své odpovědnosti za zdraví lidí, pak musí počítat s tím, že její zdraví bude horší, než by mohlo být, a že požadavky a navazující výdaje na zdravotnické služby budou zbytečně vysoké.

Lidé budou nehlédě na regulační poplatky častěji chodit k lékařům, častěji a déle budou hospitalizováni. Konkurenceschopnost hospodářství poklesne. Bude potřeba víc léků a více zdravotnických přístrojů. Nabízí se otázka, komu to může vyhovovat.

Péče o zdraví lidí se nedá v plném rozsahu přenést na jednotlivce. Všeobecná teze, že především každý sám má pečovat o své zdraví, je sice pravdivá, ale současně i poněkud ošidná, neboť jednostranně zdůrazňuje odpovědnost jednotlivce a poněkud pomíjí skutečnost, že jde o sdílenou odpovědnost jedinců, rodin a mnoha dalších komponent společnosti.

Dá se očekávat, že nikdy nebudou všichni lidé plně pečovat o své zdraví. V rodině se děti o zdraví moc nestarají, ani tatínci tomu obvykle moc nedají. Zdravotní kultura rodin do značné míry spočívá na ženách, na vzdělání rodičů, a zejména na jejich sociální pozici.

Je ovšem nesporné, že mnoho lidí si své zdraví soustavně a vážně poškozuje a že to přináší jim i společnosti jako celku vážné škody. Za jednu z možností, jak to příznivě ovlivnit, bývá obvykle označována zdravotní výchova, a to ve všech jejích složkách (edukace pacientů, varování před zdravotními riziky a výchova ke zdraví) (8).

Významným cílem by se v této oblasti mělo stát zvyšování zdravotní gramotnosti.

ZDRAVOTNÍ GRAMOTNOST

Zdravotní gramotnost (9–11) je schopnost lidí rozhodovat a jednat pro zdraví v běžném životě. Obvykle se rozlišuje funkční zdravotní gramotnost spočívající na znalostech souvisejících se zdravím, interaktivní (konceptuální) zdravotní gramotnost rozvíjející dovednosti a vlastní podíl na péči o zdraví a kritická zdravotní gramotnost, kde se již předpokládá aktivní a tvůrčí role v péči o zdraví. Pokud jde o zdravotní gramotnost lékařů, zdůrazňuje se rozvoj komunikačních dovedností, a to jak s jednotlivými pacienty, tak s médií a politiky.

Zdravotní výchova a zdravotní gramotnost patří v mnoha západních a severovýchodních zemích k prioritám, neboť si jejich zdravotničtí politikové uvědomili už zhruba v sedmdesátých letech 20. století, že o zdraví lidí nerozhodují ani nákladné léky, ještě nákladnější transplantace a další nesporné a významné úspěchy špičkové medicíny, ale to, co lidé vědí, jak se staví ke svému zdraví a ke zdraví svých blízkých i zda a do jaké míry dokážou reagovat na zdravotní problémy tam, kde vznikají, tzn. v životním a sociálním prostředí, ve kterém žijí.

ROSTOUCÍ VÝZNAM SOCIÁLNÍCH DETERMINANT ZDRAVÍ

Etiologie patří k tradičním odvětvím medicíny. V každém medicínském oboru si lékaři kladou otázky týkající se příčinnosti nemocí a možností prevence. Byly vymezeny čtyři zá-

kladní oblasti ovlivňující zdraví, a to životní styl, životní prostředí, biologický (genetický základ) a péče o zdraví spolu se zdravotnictvím. Bylo nalezeno i mnoho konkrétních rizikových faktorů, jejichž omezování dnes patří k samozřejmým součástem péče o zdraví. Je to například kouření, alkohol, živočišné tuky, vysoký cholesterol apod.

S dalším rozvojem výzkumu a v návaznosti na možnosti účinné prevence a podpory zdraví se ukázalo, že nestačí znát jen bezprostřední nebo blízké příčiny nemocí, ale že je žádoucí se zajímat o tzv. příčiny příčin, např. proč lidé kouří, které skupiny jsou vystaveny vysokému riziku kouření, obezity, alkoholismu apod.

Do popředí zájmu se tak postupně dostaly sociální determinanty zdraví. Na stránkách tohoto časopisu byly sociální determinanty nejednou připomenuty, od jejich základního výčtu v návaznosti na program zdravých měst (12) až po obdivuhodnou souhrnnou zprávu „Closing the gap in a generation“ (13) iniciovanou SZO a připravenou komisí předních světových odborníků, kterou vedl profesor Sir Michael Marmot, vedoucí ústavu epidemiologie na Londýnské univerzitě. Zpráva poukázala na příkré zdravotní rozdíly mezi sociálními skupinami a doložila jak odstranitelnost takových rozdílů, tak i jejich nespravedlnost (14).

Když byla zpráva v roce 2008 publikována, profesor Marmot se rozjel po světě a snažil se ji předat i vysvětlit její význam politickým představitelům. Když přijel do Indie, indický ministerský předseda ho důstojně přijal a zeptal se: „Co s tím mám dělat?“ Profesor Marmot odpověděl: „Britská vláda celou zprávu projednala a přijala plán k jejímu využití v Národní zdravotní službě. Jistě by bylo vhodné, aby indická vláda učinila něco podobného.“ Za profesorem Marmotem přijeli i Obamovi poradci a požádali ho, aby se pro prezidenta Obamu pokusil shrnout celou zprávu do jedné věty. To prof. Marmota překvapilo a poznamenal: „Do jedné věty mám shrnout zprávu, na které pracovalo 40 lidí po 7 let a která má 254 stran? No, kdyby to mělo být do jedné věty, pak by to bylo asi takhle: Pane prezidente Obamo, přečtete si tu zprávu.“

Zpráva komise se ve Velké Británii stala předmětem několika konferencí, jichž se zúčastnili politikové i přední medicínští odborníci. Gordon Brown, tehdejší ministerský předseda, na jedné z takových konferencí připomněl výrok své babičky, která si při sledování televize posteskla: „Mám pocit, že politikové už zcela ztratili dar komunikace, i když mnohým ještě zůstal dar řeči.“

I když zpráva doporučila obsáhlý soubor opatření, která by mohla situaci příznivě ovlivnit, ukázalo se, že problematika sociálních determinantů zdraví je natolik závažná, že si vyžaduje průběžnou pozornost a další konkretizaci. Například ve Velké Británii vláda nezůstala jen u pořádání konferencí a u několika navazujících opatření. Brzy po publikování zprávy se na prof. Marmota obrátil britský ministr zdravotnictví Alan Johnson se žádostí, aby se prof. Marmot pokusil aplikovat zprávu na domácí situaci.

Profesor Marmot vytvořil a vedl tým expertů, který připravil zprávu *Fair Society, Healthy Lives*. Zpráva byla publikována a umístěna na internet v únoru 2010 (15).

Autoři zprávy uvedli, že dosavadní zdravotně sociální opatření se týkala zdraví lidí žijících na nízké sociální úrovni. Zpráva poukazuje na existenci zdravotního a sociálního gradientu. Všichni lidé, kteří jsou níže než ti na nejvyšších příčkách, mají zdraví horší, a tím horší, čím je jejich sociální pozice nižší. Problematika zdravotních rozdílů podmíněných sociálními diferencemi se tedy netýká jen těch nejchudších, ale celé společnosti.

Zpráva popsala souvislosti mezi úrovní zdraví a dosaženým vzděláním, platem, bydlením, pracovními podmínkami a dalšími sociálními determinanty zdraví. Doložila rovněž, že snížení zdravotních rozdílů není jen záležitostí zdravotnického sektoru, a navrhla široký soubor opatření pro místní správu, zdravotníky, zaměstnavatele, dopravu, výstavbu bytů a pro mnohé další. Pokud se podaří realizovat doporučení uvede-

ná ve zprávě, pak to bude znamenat zásadní reformu široce pojímané péče o zdraví ve Velké Británii.

Nemalou pozornost na evropské úrovni přitahují přípravné práce na nové dlouhodobé evropské zdravotní strategii – Zdraví 2020 (16). Výchozí materiály dokládají, že nová evropská strategie bude navazovat na dřívější dlouhodobé programy (Zdraví pro všechny do roku 2000, Zdraví 21).

Bude se opírat o tradiční evropské humánní hodnoty (právo na zdraví a na zdravotní péči, ekvita – spravedlnost, solidarita, trvalá udržitelnost, právo podílet se na rozhodování o svém vlastním zdraví i o zdraví společnosti, v níž lidé žijí) a bude aplikovat zejména tyto metody: mezirezortní přístup ke zdraví, průběžné sledování a hodnocení i účast občanů na rozhodování. Výrazná pozornost bude věnována zdravotním nerovnostem, sociálním determinantům zdraví i možnostem jejich příznivého ovlivnění.

Dosavadní přípravné materiály dokládají, že péče o zdraví nesmí být záležitostí jen rezortu zdravotnictví, ale celé vlády a všech orgánů veřejné správy i dalších institucí a organizací. Výhodiskem předznamenávajícím perspektivu účinné péče o zdraví by měla být silná sociální politika a všeobecná snaha o lepší zdraví lidí.

Cesta ke zdraví není snadná. Jak svého času výstižně napsal bývalý Hlavní lékař Velké Británie (Chief Medical Officer to the UK Government) prof. Kenneth Calman: „Úsilí o zdraví lidí je úsilím o sociální spravedlnost.“ (17).

ZÁVĚR

Cesta ke zdraví lidí nevede přes drobné účetní úpravy a privatizaci čehokoli. Není dlážděna rezignací na věrohodná data a jejich adekvátní analýzu. Ministerstvo zdravotnictví není generální ředitelství a nemocnice nejsou podniky, které mají maximalizovat zisk z peněz klientů.

Péče o zdraví, to znamená starat se nejen o zdraví. Slibným východiskem by se měl stát program Zdraví 2020. Je slušné pomáhat lidem, kteří jsou v nesnázích. Pokud by slušnost byla nahrazena chtivým kořistnictvím a étos lékaře by byl vystřídán šikovností zpeněžit trápení pacienta, pak vydělané peníze nemohou být ke štěstí. Pokud by společnost rezignovala na lidskou sounáležitost a nedovedla by se postarat o děti, nemocné, postižené a staré, pak jednostranně preferovaný ekonomický růst se jí může stát jen prokletím. Jakou perspektivu si lidé zvolí, taková bude péče o zdraví a stejně tak i zdravotnictví.

Reformu, ať už bude jakákoliv, budou realizovat zdravotničtí pracovníci. Měli by ji považovat za svou. Reforma, má-li splnit své poslání, musí být pro lidi. Zdravotnický systém je tu kvůli nim. Reforma musí respektovat a rozvíjet základní humánní hodnoty, to jí dává smysl. Konec konců, ministerstvo zdravotnictví se v angličtině nazývá Ministry of Health. Mělo by za účasti celé vlády, všech dalších komponent společnosti, a v neposlední řadě i s naší pomocí sloužit lidem a jejich zdraví.

LITERATURA

1. WHO Ljubljana charter on reforming health care in Europe. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/113302/E55363.pdf
2. WHO Health Impact Assessment. Promoting health across all sectors of activity. <http://www.who.int/hia/en/>
3. **Detels R, Beaglehole R, Lansang MA, Gulliford M.** Oxford textbook of public health, Fifth edition. Oxford: Oxford University Press 2009.
4. WHO Tallinn conference, Report. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/78918/E92150.pdf
5. WHO Tallinn conference 2008 multimedia web site. <http://www.whoconference2008.org>
6. WHO The Tallinn Charter: Health Systems for Health and Wealth. <http://www.euro.who.int/document/E91438.pdf>

7. **Holčík J.** Zdravotní systémy v Evropě. Zdravotnictví v ČR 2008; 11: 114–118.
8. **Holčík J, Řehulka E.** Potřeba a poslání zdravotní výchovy. Čas Lék čes 2007; 146: 3–8.
9. **Nutbeam D.** Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. Health Promotion International 2000; 15: 259–267.
10. **Kickbusch IS.** Health literacy: addressing the health and education divide. Health Promotion International 2001; 16: 289–297.
11. **Holčík J.** Systém péče o zdraví a zdravotní gramotnost. Brno: MSD 2010.
12. **Holčík J, Koupilová I.** Sociální determinanty zdraví. Základní fakta a doporučení pro praxi v kontextu programu Zdravá města. Čas Lék čes 2001; 140: 3–7.
13. **WHO** Closing the gap in a generation. Health equity through action on the social determinants of health: final report of the commission on social determinants of health. http://www.who.int/social_determinants/final_report/en/index.html
14. **Holčík J.** Nespravedlnost, která zabíjí. Čas Lék čes 2009; 148: 4–9.
15. **Marmot M.** Fair society, healthy lives. <http://www.marmotreview.org/AssetLibrary/pdfs/Reports/FairSocietyHealthyLives.pdf>
16. **WHO Regional Office for Europe** Developing the new European policy for health – Health 2020. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/134299/07E_Health2020_1104_19_eng.pdf
17. **Calman KC.** The Potential for Health. Oxford: Oxford University Press 1998.

ZPRÁVY Spolek lékařů českých v Praze

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v září a říjnu 2011 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

■ ZÁŘÍ

19. ZÁŘÍ 2011

Přednáškový večer Chirurgické kliniky dospělých 2. LF UK a FN Motol
přednosta: prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

Chirurgické kazuistiky a zajímavosti

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.
1. J. Hoch: Úvod (5 min)
2. T. Krejčí, A. Mazáková: Akutní nekrotizující pankreatitida (10 min)
3. D. Benešová, A. Machovcová: *Pyoderma gangrenosum* jako důvod chirurgické léčby? (10 min)
4. Z. Jech, J. Charvát: Břišní katastrofy – krátké střevo (10 min)
5. M. Kouda: Absces skrota – komplikace ascitu (10 min)
6. F. Pazdírek: Recidivující cizí tělesa v GIT (10 min)
7. J. Hoch, J. Pelichovská, A. Mazáková: Trauma pankreatu – pokaždé jinak (10 min)
Diskuze

26. ZÁŘÍ 2011

Přednáškový večer Gynekologicko-porodnické kliniky 2. LF UK a FN Motol
přednosta: prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

Fuchsův večer

Problémy a novinky oboru gynekologie a porodnictví

Koordinátor: prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.
1. L. Rob: Úvod (5 min)
2. T. Pichlík: Trendy incidence gynekologických zhoubných nádorů (15 min)
3. M. Pluta: Epidemiologie lidských papilomavirů – novinky ve vztahu k vakcinaci (15 min)
4. S. Čermáková: Příčiny narůstání počtu císařských řezů (15 min)
5. M. Hruša: Vzdávající věk rodiček – problém perinatologický i společenský (15 min)
Diskuze

■ ŘÍJEN

3. ŘÍJNA 2011

17. přednáškový večer Spolku bavorských internistů
předseda: Dr. med. Wolf von Römer

Cardiology update 2011

Moderation: Dr. med. Hartmut Stöckle, prof. Dr. med. Jürgen Zehner

1. H. Stöckle, J. Zehner: Welcome (5 min)
2. M. Spannagl: News on platelet inhibitors and anticoagulation (20 min)
3. D. Ropers: Targeted use of implantable loop recorders in the up-to-date work-up of syncope (20 min)
4. R. Brandl: Guidelines for surveillance, endovascular or open repair of abdominal aortic aneurysms (20 min)
Diskuze

10. ŘÍJNA 2011

Přednáškový večer Ústavu klinické biochemie a lékařské diagnostiky 1. LF UK a VFN
přednosta: prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.

Hořejšího večer

Koordinátor: prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
1. T. Zima: Úvod (5 min)
2. M. Kalousová: Netradiční kardiovaskulární rizikové faktory u pacientů s onemocněním ledvin (10 min)
3. Z. Doubková: Infekce akvaristů vyvolané *Mycobacterium marinum* (10 min)
4. R. Čermáková: Fulminantní pneumonie způsobené kmeny *Staphylococcus aureus* produkujícími Panton-Valentinův leukocidin (10 min)
5. J. Kvasnička: Genetické vyšetření trombofilních stavů – konsenzus 5 odborných společností (10 min)
6. I. Janatková, K. Malíčková: Laboratorní reprodukční imunologie – praktické zkušenosti v podmínkách rutinní imunologické laboratoře (10 min)
Diskuze

17. ŘÍJNA 2011

Přednáškový večer Kardiologické kliniky IKEM
přednosta: prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

Weberův večer

Moderní přístup ke komorovým arytmiím
Koordinátor: prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

1. J. Kautzner: Úvod (5 min)
2. P. Peichl: Rozdělení komorových arytmií (10 min)
3. R. Čihák: Spektrum idiopatických komorových tachykardií (15 min)
4. D. Wichterle: Role implantabilních kardioverterů-defibrilátorů v prevenci náhlé srdeční smrti (15 min)
5. J. Kautzner: Možnosti katetrační ablace v léčbě komorových arytmií při strukturním onemocnění srdce (15 min)

Diskuze

24. ŘÍJNA 2011

Přednáškový večer 1. interní kliniky 1. LF UK a VFN spolu s Ústavem hematologie a krevní transfuze Praha
přednosta: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

Eiseltův večer

Bohumil Eiselt – 140 let od zahájení výuky v českém jazyce na I. interní klinice

Koordinátor: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
1. M. Trněný: Úvod (5 min)
2. M. Trněný, L. Hlaváčková: Bohumil Eiselt – 140 let od zahájení výuky v českém jazyce na I. interní klinice (15 min)
3. D. Vyoral: Metabolismus železa – co je nového (15 min)
4. J. Čermák: Patogeneze přetížení železem (15 min)
5. A. Jonášová: Léčba přetížení železem (15 min)
Diskuze

31. ŘÍJNA 2011

Přednáškový večer Ústavu patologie 1. LF UK a VFN
přednosta: prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.

Šiklův večer

Nové histopatologické diagnostické postupy u nádorových onemocnění

Koordinátor: prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.
1. C. Povýšil: Úvod (5 min)
2. P. Dunder: Histopatologické vyšetření u radikálních hysterektomií pro karcinom (10 min)
3. J. Dušková, M. Dvořák, T. Krechler: Endosonograficky vedená cytodiagnostika tumorů slinivky (10 min)
4. Z. Velenská, C. Povýšil: Principy současného patomorfologického vyšetření karcinomu prsu (10 min)
5. C. Povýšil: Současné možnosti histopatologické diagnostiky nádorových metastáz (10 min)
6. J. Stříteský: Změny morfoloogického obrazu lymfoproliferativních onemocnění po léčbě (10 min)
Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář
prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda

Strategické prvenství slizničního imunitního systému v obraně a toleranci

1,2,3,4 Jiří Městecký, 1,5 Milan Raška

¹University of Alabama at Birmingham, Department of Microbiology

²University of Alabama at Birmingham, Department of Medicine

³Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav imunologie a mikrobiologie

⁴Akademie věd České republiky Praha, Mikrobiologický ústav

⁵Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta, Ústav imunologie

SOUHRN

Slizniční imunitní systém je funkčně charakterizován svou schopností bránit vstupu okolních antigenů zejména z potravy, ovzduší a komenzální mikrobioty do vnitřního prostředí makroorganismu, a omezit tak rozsah systémové imunitní odpovědi. Slizniční systém reaguje v místě kontaktu s antigenem i v slizničních lokalitách anatomicky značně vzdálených, a to tvorbou specifických protilátek a aktivací specifické buněčné imunity. Jestliže je imunitní systém exponován neoantigenům, dochází k navození tvorby specifických slizničních a systémových protilátek a současně anergizaci specifických systémových efektorových T-lymfocytů a indukci různých populací regulačních T-lymfocytů. Pozorovaný fenomén, označovaný jako slizniční tolerance, byl základem mnoha studií usilujících o navození systémové energie na antigeny spojené zejména s vybranými autoimunitními chorobami. Tyto pokusy však nevedly k očekávanému terapeutickému efektu. Snahou tohoto přehledového článku je proto vysvětlení mechanismů zapojených do indukce imunitní odpovědi a tolerance po imunizaci přes slizniční povrchy – orální nebo intranazální cesta – a objasnění okolností, které jsou považovány za klíčové při indukci slizniční imunitní odpovědi a tolerance.

Klíčová slova: slizniční imunitní systém, komenzální mikrobiota, slizniční tolerance, orální tolerance, sekreční IgA, epitelové buňky.

SUMMARY

Městecký J, Raška M. Strategic dominance of the mucosal immune system in the defence and tolerance

Mucosal immune system is functionally characterized by its ability to limit the access of environmental antigens such as food, airborne materials, and commensal microbes to the systemic immune compartment, leading to reduction in the magnitude of systemic immune responses. Mucosal immune system reacts at the site of antigen exposure and at anatomically distant mucosal sites by specific antibodies production and specific cellular immunity. The mucosal administration of neoantigen induces specific mucosal and systemic antibodies production and systemic effector T cells anergy accompanied by induction of regulatory T cells, phenomenon termed mucosal tolerance. Based on above observations, several studies test the ability to prevent some autoimmune diseases by mucosal administration of respective antigens but with little to no success. This review attempts to describe mechanisms involved in the induction of immune response and tolerance after immunization by mucosal routes – oral or intranasal administration. Further it aims to elucidate conditions critical for elicitation of mucosal tolerance.

Key words: mucosal immune system, commensal microbiota; mucosal tolerance, oral tolerance, secretory IgA, epithelial cells.

Me.

Čas Lék čes 2011; 150: 480–488

ÚVOD

Stálý evoluční tlak antigenů vnějšího prostředí v každodenním životě organismu vedl ke stabilizaci strategického rozmístění buněk účastnicích se vrozené a specifické imunitní obrany do sliznic. Jeden z hlavních funkčních znaků slizničního imunitního systému spočívá v jeho schopnosti zamezit vstupu antigenů vnějšího prostředí, jako jsou složky potravy nebo ovzduší, jakož i antigenů komenzální mikrobioty do vnitřního prostředí makroorganismu, a tím omezit rozsah systémové imunitní odpovědi vůči nim. S přihlédnutím k obrovskému množství a variabilitě zevních antigenů, které se v naprosté většině vyskytují v gastrointestinálním traktu (GIT),

je schopnost účelně řídit jejich vstup do organismu z existujícího pohledu zcela zřejmá.

Schopnost slizničního imunitního systému reagovat prostřednictvím specifických protilátek a specifické buněčné imunity v oblasti kontaktu s antigenem a na sliznicích anatomicky přilehlých, ale i značně vzdálených, je velmi dobře dokumentována (1). Navozené specificky reagující protilátky zajišťují ochranu proti slizničním infekcím nebo omezují vstup antigenů přes slizniční povrchy. Využití principů slizniční imunitní odpovědi bylo základem studií efektu aplikace experimentálních vakcín do různých slizničních lokalit. Přes jejich fyziologickou i farmakologickou přitažlivost bylo doposud zaznamenáno jen několik pokusů o koordinovaný vývoj slizničně aplikovaných vakcín. Tyto vakcíny mají přitom mnoho předností:

- stimulují specifickou imunitní odpověď na sliznicích, kudy vstupuje většina infekčních agens;
- jejich aplikace je snadná, bez potřeby sterilního materiálu jako stříkaček a jehel, a sterilní manipulace;
- jsou vhodné pro rychlou hromadnou imunizaci.

Slizniční vakcinace je na druhou stranu spojena s překážkami vyplývajícími ze základních principů indukce slizniční

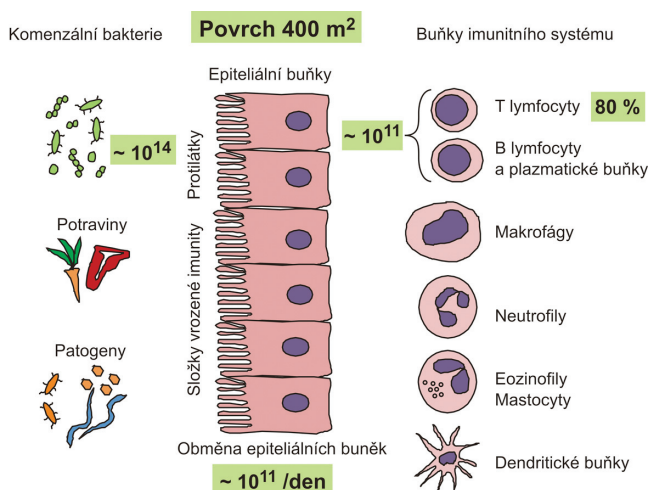
ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Milan Raška, Ph.D.
Ústav imunologie LF UP
Hněvotínská 3, 772 00 Olomouc
e-mail: raskamil@uab.edu

imunitní odpovědi. Vzhledem k relativně malé míře vstřebávání antigenů ze slizničních povrchů, jejich výrazné degradaci proteolytickými enzymy a nevyhnutelné kompetici s kvantitativně převládající endogenní mikrobiotou je pro dosažení dostatečně silné imunitní odpovědi nutné aplikovat relativně vysoké dávky antigenu. Kromě toho aplikace vakcinačních antigenů slizniční cestou může vést k potlačení systémové imunitní odpovědi T-lymfocytů. Tento fenomén se označuje jako slizniční tolerance. Je důležité poznamenat, že slizniční toleranci můžeme navodit pouze za určitých okolností a nejedná se tedy o univerzální formu odpovědi imunitního systému na slizniční vakcínu (2). Tento přehledový článek je zaměřen na objasnění podstaty současného navození imunitní odpovědi a slizniční tolerance a objasnění okolností, za kterých je možné je indukovat, čímž se snaží odpovědět na často diskutovanou otázku: Může dlouhodobá opakovaná aplikace antigenu na určité slizniční lokality potlačit systémovou imunitní odpověď na tento antigen a je tato slizniční tolerance překážkou při vývoji a využití slizničně aplikovaných, zejména orálních vakcín a lze využít principu slizniční tolerance k léčbě některých autoimunitních onemocnění?

KOMENZÁLNÍ MIKROBIOTA – STÁLÝ HOST A POMOCNÍK VYŽADUJÍCÍ TRVALÝ DOZOR

Rozsáhlé slizniční povrchy (přibližně 400 m² u dospělého člověka) jsou osídleny obrovským množstvím nepatogenních a příležitostně i patogenních mikroorganismů, zejména bakterií. Odhaduje se, že celkový počet bakterií na slizničních površích dutiny ústní, spojivky, pohlavního, gastrointestinálního a respiračního traktu dosahuje 10¹⁴ (obr. 1). Z toho 99,9 % se



Obr. 1. Kvantitativní aspekty interakce antigenů vnějšího okolí se slizničním systémem

vyskytuje v tlustém střevě (3). Bakterie mohou být přítomny jednak volně, ve stolici, ale zejména fixované v hlenové vrstvě na povrchu sliznice, v Lieberkhůnových kryptách nebo na deskvamovaných epitelových buňkách ve formě biofilmu. Biofilm představuje v současnosti velmi diskutovanou formu výskytu bakterií na slizničních, ale i jiných površích. Bakteriální biofilm v tlustém střevě je tvořen komunitami bakterií stejného druhu spojenými sekrečním IgA imunoglobulinem (S-IgA) a jinými slizničními glykoproteiny. S-IgA nejenže spojuje bakterie navzájem, ale umožňuje rovněž stabilizovat bakterie na epitelovém povrchu (4–5). Současně s olupováním buněk epitelu dochází k obnovování biofilmu. Biofilm poskytuje výhodu jak pro hostitele, tak pro bakterie. Bakteriím poskytuje mimo výše uvedené fixace v dané lokalitě střeva také ochranu před

Tab. 1. Koexistence komenzální mikrobioty a hostitele

Počet bakterií na slizničních površích	Počet buněk lidského těla
10 ¹⁴	10 ¹³
10 ¹⁴ = 100 000 000 000 000 μm ~ 3× obvod rovníku Země	
99% bakterií je v tlustém střevě	
15 000 až 36 000 různých druhů	
1800 různých rodů	
Funkce normální slizniční mikrobioty:	
Přispívá k vývoji a udržení imunologické slizniční homeostázy.	
Moduluje vývoj gastrointestinálního traktu.	
Zvyšuje schopnost organismu metabolizovat potravu.	
Zabraňuje kolonizaci sliznic patogenními mikroorganismy.	
Stavy, u nichž je porušena rovnováha mezi normální mikrobiotou a hostitelem:	
zánětlivá onemocnění střev (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba)	
obezita u lidí, ob/ob myši*	

* ob/ob jsou obézní myši v důsledku homozygotní recesivní mutace genu kódujícího hormon leptin, který se účastní regulace hmotnosti tukové tkáně, tělesné teploty, konzumace potravy, imunitní odpovědi a dalších.

okolními faktory. Agregace bakterií do biofilmu naopak poskytuje hostiteli ochranu proti bakteriální invazi přes epitelovou vrstvu, aniž by byla omezena jejich metabolická aktivita významná pro hostitele.

Přestože provedení odběru biologických vzorků, možnosti kultivace bakterií z nich a individuální variabilita dobrovolníků (hormonální stav, dieta, historie použití antibiotik atd.) tvoří významné překážky pro detailní analýzu a vytvoření reprezentativních závěrů, metagenomické analýzy 16S ribozomální DNA vedly k závěru, že slizniční povrchy střeva jsou osídleny 15 000 až 36 000 bakteriálních druhů klasifikovatelných do 1800 rodů (6–8). Na sliznicích byly prokázány Gram-negativní, Gram-pozitivní, sporulující, nesporeující, aerobní i striktně anaerobní bakterie, přičemž zastoupení jednotlivých skupin je typické pro různé slizniční lokality. Pro ilustraci jen krátce několik údajů. Střevní mikrobiota se objevuje krátce po porodu a její složení je významně ovlivněno způsobem porodu (spontánní porod, aseptické vybavení plodu císařským řezem), okolním prostředím novorozence a zejména stravou (kojení, umělá výživa, způsob přikrmování a posléze přechod na tuhou stravu). Střevní mikrobiota se postupně mění. Po porodu dominují bifidobakterie, které jsou v průběhu času nahrazovány za *Bacteroides*, anaerobní koky s významnou příměsí koliformních bakterií, streptokoků a klostridií. V dospělosti pak převažují bakteriální druhy *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* a *Bifidobacterium*. *Escherichia coli* představují pouze minoritní druh (< 1 %) (tab. 1) (9).

Střevní komenzální bakterie hrají významnou roli při výživě a metabolismu hostitele, neboť syntetizují některé vitamíny, přispívají k trávení potravy a poskytují hostiteli energii ve formě dobře využitelných chemických vazeb (kyselina mléčná, mastné kyseliny). Mimoto kolonizace komenzálními bakteriemi chrání hostitele před invazí patogenních mikroorganismů. Nezastupitelnou roli hrají komenzální bakterie při vývoji slizničního imunitního systému, jak bude uvedeno dále.

Abyste hostitel mohl využívat ke svému prospěchu všechny výše uvedené výhody přítomnosti komenzální mikrobioty, mu-

si být schopen regulovat její přítomnost, množství a potenciální invazi spočívající v adhezi na epitelové buňky, penetraci přes epitel a eventuální systémové diseminaci. K tomu využívá složky vrozené i získané imunity slizniční, která je v mnoha ohledech odlišná od imunity systémové, ačkoliv využívá stejné principy a nástroje.

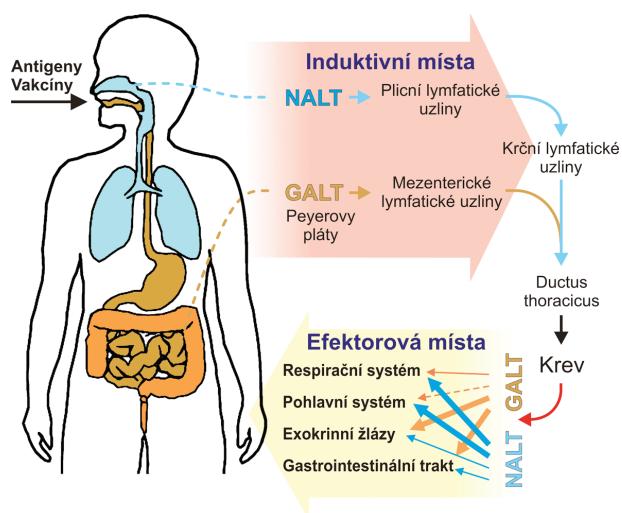
VROZENÁ SLIZNIČNÍ IMUNITA

Klíčovou úlohu v imunologii, a to nejen slizniční, hrají nezdědka imunologicky opomíjené epitelové buňky (EC). Jejich fenotypová a funkční variabilita je ohromující. Je třeba připomenout, že právě EC derivované z entodermy třetí branchiální výchlipky vytváří základ thymu a EC výchlipek embryonálního střeva vytváří základ jater a u ptáků dále Fabriciovy burzy. Základy uvedených orgánů jsou osidlovány prekurzory B- a T-lymfocytů, které zde posléze diferencují v přímém kontaktu s EC (10–11). EC slizničních povrchů zajišťují efektivní obranu několika mechanismy, které jsou závislé na dynamice obnovy EC a s tím souvisejícími změnami jejich fenotypu a funkce. Střevní EC diferencují z kmenových EC v kryptách střevní sliznice, odkud migrují k vrcholům střevních klků s poločasem 2–3 dny, kde se odlupují. Během této dráhy se z buněk „sekrečního“ typu, které exprimují receptor pro polymerizovanou imunoglobulinu (pIgR) a aktivní transcytózou přispívají k tvorbě S-IgA, stávají buňky „absorpční“, které ztrácejí pIgR, ale exprimují MHC II molekuly DR, a mohou se tak účastnit prezentace antigenu slizničním T-lymfocytům. Množství denně odloupaných EC je přibližně 10^{11} , tedy tolik, kolik máme T-, B-lymfocytů a plazmatických buněk v největším lymfoidním orgánu celého imunitního systému – střevě.

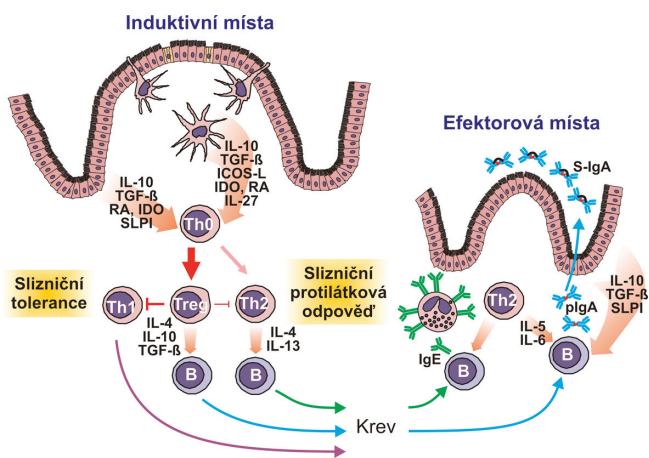
EC slizničních povrchů jsou aktivně zapojeny do procesů nespecifické i specifické imunitní slizniční obrany (12). Na jejich povrchu se nachází různě silná vrstva hleny obsahujícího významně glykozylovaný glykoprotein mucin (MUC2), který je produkován zejména pohárkovými buňkami v epitelu střevních klků. Hlen tvoří nejen mechanickou bariéru proti pronikání mikrobů, ale udržuje rovněž optimální koncentraci sekrečních protilátek zamezením jejich odplavování v důsledku peristaltického pohybu. Přestup mikroorganismů přes epitelovou vrstvu je omezen těsnými spojeními mezi buňkami (tight junction), která jsou schopna zabránit prostupu molekul o molekulové hmotnosti větší než 900 Da. EC společně s Panetovými buňkami střeva a polymorfonukleárními sekretují mnoho antibakteriálních kationických peptidů (defenziny, katehelicidiny, sekreční inhibitor leukocytárních proteáz (SLPI), peptidy podobné kryptidinu), které poškozují a permeabilizují buněčnou membránu bakterií, poškozují některé viry (HIV, HSV, chřipka) a současně působí jako chemotaktické faktory monocytů a T- a B-lymfocytů (12–13). EC dále produkují bakteriolytické a baktericidní proteiny (lysozym, laktoferrin, sekretovaná fosfolipáza A2) a mnoho dalších.

Aktivní komunikace s buňkami pojiva a imunitního systému je jednou z velmi významných funkcí. EC jsou schopny produkovat prozánětlivé cytokiny IL-1 α , IL-1 β , IL-15, TNF- α a IL-6, z nichž IL-6 významně zasahuje do produkce polymerního IgA. Mimo to produkují protizánětlivé cytokiny IL-10, TGF- β , kyselinu retinovou a indolamin dioxigenázu, čímž významnou měrou přispívají k převažující tolerogenní reakci slizniční tkáně na nejrůznější antigenní podněty. Recentní výzkum jasně prokázal, že v indukčních, nebo efektorových místech slizničního systému se EC a dendritické buňky (DC), svými cytokiny a SLPI cestou nezávislou na slizničních T-lymfocyttech, účastní izotypového přesmyku a konečné diferenciace B-lymfocytů v buňky produkující IgA (14) (obr. 2, 3).

EC jsou dále zapojeny do aktivního transportu makromolekul přes epitelovou bariéru (transcytózu), a to oběma směry. Na bazolaterální straně EC je exprimován receptor pIgR, který je zodpovědný za sekreci polymerního IgA (pIgA) a pIgM. pIgA obsahuje nejčastěji dvě IgA molekuly spojené J řetěz-



Obr. 2. Indukční a efektorová místa slizničního imunitního systému. GALT – lymfatická tkáň asociovaná se střevem, NALT – lymfatická tkáň asociovaná s nosní sliznicí



Obr. 3. Indukce slizniční imunitní odpovědi a tolerance. B – B-lymfocyt, ICOS-L – ligand indukibilního kostimulátoru T-lymfocytů, IDO – indolamin dioxigenáza, IL – interleukin, pIgA – polymerizovaný IgA, RA – kyselina retinová, S-IgA – sekreční IgA, SLPI – sekreční inhibitor lymfocytárních proteáz, TGF- β – transformující růstový faktor β , Th – pomocný T-lymfocyt, Treg – regulační T-lymfocyt

cem. Po navázání pIgA na pIgR dochází k jeho transcytóze a sekreci na slizniční povrchy ve formě S-IgA, jež oproti pIgA obsahuje navíc fragment pIgR (sekreční komponentu), která zajišťuje sekretovaným imunoglobulinům zvýšenou odolnost proti endogenním a exogenním proteázám. Mimo sekreci IgA na slizniční povrch je zřejmě tato dráha využívána při intracelulární neutralizaci i aktivním vylučování antigenů, které překonaly epitelovou bariéru, což je významné například při zajištění rezistence proti virům. EC dále exprimují neonatální receptor pro IgG imunoglobulin (Fc γ Rn), který zajišťuje obousměrný transport IgG. Tím EC přispívají k distribuci IgG.

V neposlední řadě bylo prokázáno, že EC exprimují několik zástupců rodiny PRR (pattern-recognition receptors), kterými imunitní systém rozlišuje základní typy mikrobiální infekce (TLR-2 rozlišuje peptidoglykany Gram-pozitivních bakterií, TLR-3 rozlišuje dvouvláknovou virovou RNA, TLR-4 přispívá k rozlišení lipopolysacharidu Gram-negativních bakterií, TLR-5 rozlišuje bakteriální flagelin, TLR-9 rozlišuje bakteriální DNA prostřednictvím CpG motivů) (15). Jelikož mnohé ligandy jsou exprimovány jak patogenními, tak komenzálními mikroorga-

nismy, musí být EC schopny obě tyto populace rozlišit, k čemuž využívají několik mechanismů. Během ontogeneze dochází například k potlačení exprese TLR-4 na EC, což vysvětluje sníženou vnímavost normálního dospělého jedince k lipopolysacharidu. Mimoto dochází k redistribuci některých PRR například z povrchu střevních klků do hloubky krypt, z apikální strany EC na bazolaterální stranu, z buněčného povrchu do cytoplazmy, což vede k tomu, že dokud komenzální bakterie neatakují slizniční epitelové buňky, nejsou imunitním systémem vnímány jako signál nebezpečí a nedochází k aktivaci zánětlivé imunitní reakce (16). Interakce s PRR nastávající převážně až v okamžiku mikrobiální invaze vede k iniciaci tvorby a sekrece prozánětlivých cytokinů a chemokinů EC za současného zvýšení obranné funkce samotné epitelové bariéry zvýšenou tvorbou antimikrobiálních peptidů a proteinů a zpevněním těsných mezibuněčných spojení. Přítomnost komenzálních bakterií a jejich interakce s EC přispívá významně k utlumení zánětlivé stimulace.

Epitelová slizniční vrstva není tvořena pouze epitelovými buňkami. S vysokou frekvencí jsou zde přítomny také intraepitelové lymfocyty. Vzhledem k tomu, že jeden lymfocyt připadá na 4–10 EC v tenkém střevě a na 30–50 EC v tlustém střevě, je jejich celkový počet velmi značný. EC aktivně komunikují s intraepitelovými lymfocyty prostřednictvím povrchových molekul. Přibližně 80 % tvoří CD8⁺, dále pak CD4⁺ a CD4⁺ T-lymfocyty. Intraepitelové lymfocyty exprimují buď heterodimerní CD8 $\alpha\beta$ molekulu společně s heterodimerním TcR $\alpha\beta$, což nasvědčuje tomu, že se jedná o konvenční T-lymfocyty, nebo exprimují homodimerní CD8 $\alpha\alpha$ molekulu společně s TcR $\alpha\beta$ nebo TcR $\gamma\delta$. Mimo to se ve sliznicích nacházejí dvojité negativní CD4⁻ CD8⁻ T-lymfocyty exprimující TcR $\alpha\beta$ nebo TcR $\gamma\delta$ (9).

Intraepitelově lokalizované CD8 $\alpha\alpha$ TcR $\gamma\delta$ T-lymfocyty zajišťují nespecifickou obranu, neboť jejich aktivita není závislá na prezentaci antigenů pocházejících od většiny slizničních patogenů. Namísto toho rozlišují neklasické MHC molekuly MICA a MICB (MHC class I chain-related genes), jejichž geny jsou lokalizované v MHC I oblasti 6. chromozomu. MIC proteiny neprezentují antigen a jsou považovány za stresové markery epitelu indukované mikrobiální infekcí nebo tepelným šokem. Jsou výrazně polymorfní, ačkoliv význam tohoto polymorfismu není dosud plně pochopen (17). Vazba TcR $\gamma\delta$ na MIC molekuly vede ke stimulaci TcR $\gamma\delta$ T-lymfocytů a následné expresi cytokinů IL-2, IL-3, IL-6, IFN- γ , TNF- α , a dále lymfotaktinu významného pro atrakci CD8 T-lymfocytů. Mimo to aktivované TcR $\gamma\delta$ T-lymfocyty exprimují perforin, granzym a Fas ligand, jejichž prostřednictvím působí cytotoxicky vůči infikovaným nebo stresovaným epitelovým buňkám. Na druhou stranu mohou TcR $\gamma\delta$ T-lymfocyty přispívat k hojení epitelových povrchů produkcí růstového faktoru keratinocytů (KGF) a potlačení zánětu produkcí TGF- β a IL-10. TcR $\gamma\delta$ T-lymfocyty jsou unikátní mimo jiné tím, že přes produkci širokého spektra cytokinů samy po aktivaci neproliferují, čímž zachovávají integritu epitelové bariéry. Zvláštní postavení TcR $\gamma\delta$ dokumentuje i jejich schopnost fagocytovat protilátkami opsonizované partikule a bakterie po vazbě na povrchový receptor pro imunoglobulin CD16 (Fc γ RIII), s následným intracelulárním zpracováním a prezentací na MHC II (18). CD8 $\alpha\alpha$ TcR $\gamma\delta$ T-lymfocyty patrně nematurují v thymu. Místo jejich maturace bylo identifikováno u myšičích analogů a jsou jím patrně kryptoplaky, shluky lymfatické tkáně v kryptách tenkého a tlustého střeva. Schopnost fagocytózy, která byla vždy připisována pouze buňkám myeloidní řady, nasvědčuje, že TcR $\gamma\delta$ T-lymfocyty mohou být evolučními předchůdci konvenčních T-lymfocytů.

Další linii lymfocytů, které jsou zapojeny do nespecifické imunitní odpovědi, představují přirození zabíječi (NK), kteří rovněž vážou MICA a MICB prostřednictvím aktivních molekul NKG2D (activatory natural killer C-type lectin cell receptor). Aktivované NK-buňky exprimují IFN- γ a Fas ligand, který zprostředkovává jejich cytotoxické působení. Výše zmíněná exprese IL-15 epitelovými buňkami přispívá rovněž k aktivaci

NK-buněk a TcR $\gamma\delta$ T-lymfocytů, čímž je zajištěna efektivnější eliminace infikovaných a poškozených epitelových buněk. Další populací NK-buněk jsou NKT-lymfocyty, které jsou charakteristické expresí invariantního TcR α a variabilního TcR β řetězce. Tyto buňky rozlišují lipidové antigeny na neklasických MHC molekulách CD1d, exprimovaných mimo jiné slizničními EC. Prezentací bakteriálních lipidových struktur (α -glukuronosylceramid, α -galaktouronosylceramid, diacylglycerol) jsou epitelové buňky zapojeny do a iniciace imunitní odpovědi. Důsledky aktivace NKT-lymfocytů jsou nejednoznačné, neboť na jedné straně mohou přispívat k aktivaci efektorové imunitní odpovědi, a na druhé straně mohou potlačovat zánět produkcí IL-10 a IL-4.

ANTIGENNĚ SPECIFICKÁ ODPOVĚĎ

Slizniční systém je plně vybaven i pro antigenně specifickou imunitní odpověď. Je třeba zdůraznit, že sliznice obsahují více imunitních buněk, včetně B- a T-lymfocytů, plazmatických buněk, makrofágů a DC, než všechny ostatní lymfoidní tkáně těla (viz obr. 1). Jsou též místem nejintenzivnější tvorby protilátek a zřejmě i cytokinů, povážíme-li jejich obrovské množství na slizničních površích a jejich široké spektrum. Pro indukci specifické imunitní odpovědi je slizniční imunitní systém vybaven četnými lymfatickými strukturami: a) ve střevě hovoříme o GALT – gut-associated lymphoid tissues (Peyerovy pláty v tenkém střevě – odhaduje se jich okolo 200, appendix, lymfatické pláty v tlustém střevě (colonic patches), izolované lymfatické folikuly na antimezenterické straně střeva – odhaduje se jich okolo 80 000, a rektální tonsila), b) v oblasti horních cest dýchacích hovoříme o NALT – nasal-associated lymphoid tissues (patrové mandle a nosohltanové mandle, které společně tvoří Waldayerův okruh) a c) sublinguální lokalita dutiny ústní, která má na rozdíl od předchozích lymfatickou drenáž podobnou kůži, ale přesto je velmi efektivní při indukci specifické imunitní odpovědi na sliznicích (19–20). Do induktivní lymfatické tkáně migrují naivní T- a B-lymfocyty, zde dochází k jejich částečné maturaci. Následuje migrace zpět do krevního řečiště, které umožňuje distribuci a osídlování rozličných slizničních tkání (např. střevo, laktující mléčné žlázy, slinné a slzné žlázy a genitální trakt). B- a T-lymfocyty migrují do uvedených efektorových lokalit prostřednictvím interakce svých orgánově specifických „homing“ receptorů s příslušnými ligandy exprimovanými endotelovými buňkami postkapilárních venul. Zde dochází k terminální maturaci na efektorové T-lymfocyty a plazmatické buňky a k uplatnění jejich efektorových funkcí (viz obr. 2).

Jedním z nejlépe popsanych induktivních míst jsou Peyerovy pláty přilehlé k epitelu tenkého střeva. Jejich architektura je velmi podobná architektuře ostatních induktivních oblastí MALT. Nemají aferentní lymfatické cévy. Přísun antigenu zajišťují specializované epitelové M buňky (multifold/membraneous cells), přiléhající těsně ke kupoli Peyerových plátů. Mají krátké mikrokly, malé cytoplazmatické vezikly a jen několik lyzozomů. Účastní se transportu antigenů z lumen sliznice k přilehlé lymfatické tkáni, dendritickým buňkám, makrofágům a lymfocytům. M buňky transportují proteiny, ale i částice jako viry, bakterie, malé parazity a mikrosféry, aniž by je jakkoliv zpracovávaly. V Peyerových plátech vyzrávají B-lymfocyty předurčené zejména k produkci IgA. Důkazem toho je přítomnost povrchového IgA na většině z nich. V lidských tonsilách jsou naopak převážně B-lymfocyty s povrchovým IgG, nicméně IgA a IgM pozitivní buňky jsou rovněž přítomny. Na rozdíl od sekundárních lymfatických uzlin v systémovém kompartmentu dochází v zárodečných centrech induktivní tkáně sliznic pouze k částečnému vyzrávání antigenně specifických B-lymfocytů. To je dokončeno až po migraci do lamina propria efektorových slizničních oblastí, kde se nachází převážně většina slizničních plazmatických buněk produkujících plgA. Tvorba zárodečných center v Peyerových plátech je zá-

vislá na přítomnosti normální komenzální mikrobioty. Laterálně od zárodečných center se nachází zóna T-lymfocytů, tvořená z více jak 97 % zralými TcR $\alpha\beta$ T-lymfocyty. Z nich asi dvě třetiny tvoří CD4 T-lymfocyty s vlastnostmi Th-lymfocytů. Zbytek tvoří převážně CD8 $\alpha\beta$ T-lymfocyty, prekurzory cytotoxických T-lymfocytů. V těchto oblastech jsou čteně zastoupeny venuly s vysokým endotelem, jejichž prostřednictvím přicházejí T-lymfocyty do Peyeroých plátů. Obecně, vývoj induktivní slizniční lymfatické tkáně je závislý na přítomnosti normální mikrobioty. Jedinou výjimkou se zdají být izolované lymfatické folikuly v tlustém střevě, jejichž vývoj nastává i za bezmikrobních podmínek. Podstata tohoto fenoménu není zcela objasněna.

V Peyeroých plátech se nachází několik dominantních populací DC. Plazmacytoidní DC jsou lokalizovány převážně v oblastech mezi epitelem a zárodečnými centry a jsou považovány za populaci DC přispívající význačnou mírou k indukci regulačních T-lymfocytů a obecně k tolerogenní reakci slizničního imunitního systému. Druhá dominantní populace, myeloidní DC, se nachází opět v oblasti pod epitelem s M buňkami. Odtud po kontaktu a internalizaci antigenu migrují myeloidní DC do T lymfocytární oblasti, kde prezentují antigen za současné produkce IL-10, čímž přispívají k indukci antigeně specifické buněčné tolerance spojené s indukci regulačních T-lymfocytů (Treg). V T zóně se nachází další dominantní populace DC, označovaná u myši jako lymfoidní DC. Exprimují na svém povrchu CD8 a po mikrobiální stimulaci prezentují antigen za současné sekrece vysokých hladin IL-12, což vede k diferenciaci naivních T-lymfocytů směrem k prozánětlivé Th1 populaci.

V neposlední řadě mohou naivní T-lymfocyty diferencovat v Th17 prozánětlivé efektorové lymfocyty zajišťující účinnou obranu proti bakteriální infekci stimulací polymorfonukleárů. Mimoto Th17 lymfocyty přispívají k rozvoji některých zánětlivých autoimunitních onemocnění. Diferenciace směrem Th17 je iniciována současným působením cytokinů TGF- β a IL-6. Vývoj v Th17 prochází několika stadii, která až do okamžiku terminální diference jsou charakteristická regulačním fenotypem. Konečná diference je indukována přítomností cytokinu IL-23. Veškeré rozhodovací funkce ve smyslu diference jednotlivých subpopulací Th-lymfocytů a rovněž populace CD8 cytotoxických lymfocytů je určena cytokinovým pozadím, jehož zdrojem jsou převážně DC, ale jak bylo zmíněno výše, EC rovněž produkují mnoho zejména protizánětlivých tolerogenních cytokinů.

Vzhledem k obecné tolerogenní tendenci slizniční induktivní tkáně GALT a do jisté míry i NALT je třeba zmínit, že první slizniční kontakt s antigenem a jeho prezentace u naivních jedinců vede k indukci Th1 lymfocytární anergie a k indukci různých subpopulací regulačních T-lymfocytů.

Regulační T-lymfocyty tvoří velmi heterogenní populaci, jejíž efektorové působení spočívá v utlumení antigeně specifických T-lymfocytů několika mechanismy. CD25-pozitivní populace regulačních T-lymfocytů může potlačit aktivitu a vývoj Th1 lymfocytů odebíráním IL-2, významného aktivátoru Th1 diference. Další mechanismus spočívá v tlumení antigeně specifických T-lymfocytů cytokiny IL-10 a TGF- β . Antigení specifita může být zajištěna vazbou regulačního a regulovaného T-lymfocytu na jednu antigen prezentující buňku přes klasickou interakci MHC-Ag-TcR. Antigen prezentující buňka může aktivně přispívat k lokálnímu působení TGF- β jeho aktivací spočívající v odštěpení inaktivační domény přítomné na TGF- β sekretovaném z regulačního T-lymfocytu. Dalším mechanismem, kterým regulační T-lymfocyt může potlačit aktivovaný efektorový T-lymfocyt, je navození apoptózy sekrecí perforinu a granzymu. Regulační T-lymfocyty jsou schopny dokonce i utlumit aktivaci DC, což je možné v jistém smyslu považovat za nejpozoruhodnější mechanismus, neboť zde zasahují buňky klonální imunity do aktivační funkce evolučně starší imunity vrozené.

Podle fenotypu povrchových antigenů, původu, mechanismu aktivace a mechanismu působení rozdělujeme regulační

T-lymfocyty na několik populací. Přirozené Treg, které diferencují v thymu, jsou typické povrchovou expresí α řetězce receptoru pro IL-2 (CD25), CD4, CTLA-4 a transkripčního faktoru FoxP3. Jsou přítomny v Peyeroých plátech, z čehož možno usuzovat na zapojení do regulace průběhu antigeně specifické aktivace naivních T-lymfocytů. Treg působí na okolní T-lymfocyty produkcí cytokinů IL-10, TGF- β a dále uvolňováním indolamin dioxigenázy, která katabolizací tryptofanu, nezbytného pro proliferaci efektorových T-lymfocytů, brzdí průběh jejich aktivace. Vzhledem k tomu, že je v oblasti sliznice gastrointestinálního traktu zvýšená hladina IL-10 a TGF- β a oba cytokiny přispívají k diferenciaci Treg, předpokládá se, že podpopulace Treg může diferencovat přímo ve střevě, tedy mimo thymus. Pro udržení populace Treg je nezbytný IL-2, což nasvědčuje tomu, že Treg se v lymfatické tkáni vyskytují jako reakce na určitý antigení podnět. Další populací jsou regulační Tr1 lymfocyty, které produkují rovněž IL-10 a TGF- β , ale neexprimují FoxP3. Tr1 tlumí okolní T-lymfocyty se stejnou antigení specifitou (TcR-Ag-MHC II). Zde musí být zapojeny i DC. Tr1 však mohou tlumit i aktivované T-lymfocyty v blízkém okolí, s odlišnou antigení specifitou v důsledku difuze sekretovaných tlumivých cytokinů (bystander effect). Tr1 jsou typickou populací střevní sliznice, o čemž svědčí exprese chemokinového receptoru CCR9 i na Tr1 identifikovaných v krvi. Přispívají tak k normálnímu protizánětlivému profilu cytokinů sliznice zejména gastrointestinálního traktu. Další populací jsou Th3 regulační T-lymfocyty sekretující TGF- β . Jejich diference je zvýšená v přítomnosti TGF- β , IL-4 a IL-10. Na rozdíl od Treg jsou Th3 nezávislé na IL-2. Jinou populací T-lymfocytů, jež může přispívat k navození orální tolerance, jsou regulační nebo dříve supresorové CD8 T-lymfocyty, které jsou schopny regulovat antigeně specifickou aktivaci naivních T-lymfocytů potlačením exprese kostimulačních molekul na antigen prezentujících buňkách (makrofágy, DC). Další subpopulací je CD8⁺ populace exprimující β řetězec receptoru pro IL-2 a IL-15 (CD122), u které se předpokládá podobné působení jako u přirozených Treg.

B-LYMFOCYTY A IgA JAKO DOMINANTNÍ PŘEDSTAVITEL SPECIFICKÉ IMUNITNÍ ODPOVĚDI VE VĚTŠINĚ SLIZNIC

Slizniční povrchy se zásadně liší od systémové imunity v zastoupení jednotlivých tříd imunoglobulinů. Dominujícím izotypem je IgA v podobě S-IgA. Imunoglobuliny GIT jsou produkovány převážně lokálně z plazmatických buněk v *lamina propria*. Naprostá většina (90 %) plazmatických buněk produkuje IgA, IgM produkuje 6 % a IgG asi 4 %. U některých pacientů s vrozenou IgA deficiencí dochází ke kompenzaci syntézou S-IgM plazmatickými buňkami lamina propria, které dosahují až 75 % všech Ig-pozitivních lymfocytů v dané lokalitě. IgM a IgA mají mnoho společných vlastností, jako je schopnost tvořit polymery, vázat J řetězec, vázat plgR na bazolaterální straně epitelových buněk GIT a být sekretován do lumen s navázanou sekreční komponentou. Evoluční příbuznost IgM a IgA dokumentuje vysoká strukturní homologie konstantních domén těžkého řetězce C μ 3, C μ 4 a C α 2, C α 3, C'koncový fragment a podobné množství N-vázaných postranních oligosacharidů s vysokým zastoupením manózy. Zastoupení a původ protilátek na sliznicích pohlavního traktu je odlišné. Převažuje zde IgG nad IgA a významný podíl protilátek pochází z krevní plazmy, odkud jsou protilátky aktivně transportovány prostřednictvím imunoglobulinových receptorů (Fc γ Rn pro IgG a plgR pro IgA) exprimovaných epitelovými buňkami zejména cervixu.

Jak bylo zmíněno, vyzrání naivních B-lymfocytů v plazmatické buňky probíhá ve dvou časově posloupných dějích ve dvou lokalitách. V první fázi dochází k afinitní maturaci variabilních oblastí těžkého a lehkého řetězce imunoglobulinu v kontextu s antigenem prezentovaným ve formě komplexů na

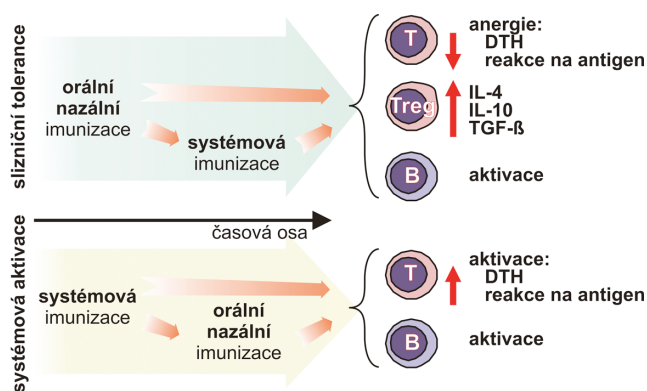
povrchu folikulárních DC v zárodečných centrech induktivní lymfatické tkáně, podobně jako je tomu při indukci systémové imunitní odpovědi. Tento proces je závislý na kostimulačních signálech od CD4 T-lymfocytů (povrchový CD40L a cytokiny IL-4, TGF- β), které spouštějí v B-lymfocytech izotypový přesmyk směrem k produkci IgA. B-lymfocyty nyní exprimující na svém povrchu molekulu IgA jsou následně stimulovány retinovou kyselinou, produkovanou lokálními DC, k expresi chemokininových receptorů a integrinů, s jejichž pomocí, po vycestování do krevního řečiště, mohou vstoupit do efektorových oblastí (*lamina propria*) přilehlých či vzdálených sliznic (CCR9, α 4B7 umožňuje migraci do tenkého střeva; CCR10, α 4B1 migraci do NALT a sliznice pohlavního systému). V *lamina propria* jsou lokálními Th2 lymfocyty a jimi produkovány cytokiny IL-5, IL-6, IL-10 a IL-15 stimulovány příchozí B-lymfocyty k terminální diferenciaci v plazmatické buňky a sekreci převážně pIgA, který je po vazbě na pIgR aktivně transportován epitelovými buňkami do lumen ve formě S-IgA (viz obr. 3).

S-IgA se podílí na ochraně slizničních povrchů před bakteriální invazí dvěma odlišnými mechanismy. První z nich spočívá v běžné antigen specifické vazbě mikroorganismů, která je zajištěna interakcí bakteriálních povrchových antigenů s antigen vázící oblastí IgA. Druhý mechanismus spočívá ve vazbě mezi bakteriálními receptory pro různé oligosacharidy a postranními N- a O-vázanými oligosacharidy na C α řetězci, J řetězci a sekreční komponentě S-IgA. Jelikož jsou tyto postranní cukry podobné těm, které na svém povrchu exprimují epitelové buňky, mohou S-IgA a podobně i S-IgM interagovat s mikroorganismy touto antigenně nespecifickou cestou. Vzhledem k tomu, že bakteriální receptory pro oligosacharidy rozlišují různé konformace, sekvence monosacharidů a typy glykosidických vazeb, a vzhledem k odhadovanému počtu bakteriálních druhů (až 36 000) vyvstává otázka, zda mohou být na S-IgA vytvořeny všechny varianty postranních oligosacharidů tak, aby efektivně reagovaly s převážnou většinou přítomných bakterií a jejich receptorů. Teoretický odhad ukazuje, že cukerná variabilita daleko převyšuje variabilitu aminokyselinové sekvence. Pro demonstraci 6 aminokyselin z 20 možných může být sestaveno do 6 \cdot 10⁷ různých hexapeptidů. Naproti tomu 6 monosacharidů může vytvořit až 10¹⁵ různých hexasacharidů. Experimentální analýzy S-IgA skutečně potvrdily velmi vysokou heterogenitu postranních oligosacharidů (21–23). Interakce bakterií s oligosacharidovými ligandy epitelových buněk byla potvrzena pro mnoho slizničních infekcí (*Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium difficile*, *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, viry HIV, paramyxoviry, viry chřipky, koronaviry, rotaviry, reoviry a další) (8).

Vazba S-IgA na bakteriální povrch brání vazbě bakterií na receptory slizničních epitelových buněk, aniž by docházelo k významné zánětlivé aktivaci, eliminaci bakterií či omezení jejich metabolismu. Nezánětlivá reakce na vazbu IgA-bakterie je dána mimo jiné i tím, že IgA neaktivují klasickou komplementovou kaskádu. Jak bylo uvedeno výše, vazba IgA-bakterie vede u kmenových střevních bakterií ke tvorbě biofilmů s následným omezením penetrace bakterií přes epitelovou vrstvu. Jinými slovy, na S-IgA můžeme nahlížet jako na molekulu imunitního systému, která je zapojena jak do antigenně specifické (Fab vazba), tak i antigenně nespecifické, vrozené (postranní oligosacharidy) imunitní obrany jedince. Spojení principů adaptivní a vrozené imunitní obrany mechanisticky do jedné molekuly S-IgA zajišťuje dokonalou protekci slizničních povrchů za efektivního využití struktury a jejich možných funkcí.

SLIZNIČNÍ TOLERANCE

Přes svou schopnost aktivně reagovat na komezánělní mikrobiotu, ale i na obrovské množství antigenů přicházejících trvale z vnějšího prostředí (potrava, vzdušné antigeny, anti-



Obr. 4. Vliv časové souslednosti slizniční a systémové imunizace při navození tolerance
B – B-lymfocyt, DTH – reakce oddálené přecitlivělosti, IL – interleukin, TGF- β – transformující růstový faktor, T – T-lymfocyt, Treg – regulační T-lymfocyt

geny sexuálního partnera atd.), je slizniční imunitní systém evolučně nastaven směrem k nezánětlivé formě imunitní odpovědi, tvorbě protizánětlivé působícího IgA a navození slizniční tolerance. To je možné demonstrovat experimentálně opakovanou orální nebo nazální aplikací velkých dávek antigenu nebo haptenu konjugovaného s vhodným nosičem, což vede k poklesu nebo naprostému vymizení T buněčné odpovědi na následnou systémovou imunizaci identickým antigenem. Takto navozená orální tolerance byla studována na mnoha zvířecích modelech (myš, laboratorní potkan a morče; jiné druhy jsou k navození systémové neodpovědi mnohem méně vnímavé). Orální tolerance postihuje zejména na populaci T-lymfocytů a hlavními znaky jsou pokles reakce oddálené přecitlivělosti (DTH), snížená antigenně specifická proliferace T-lymfocytů *in vitro*, indukce různých populací specifických regulačních T-lymfocytů a produkce imunopresivních či protizánětlivých cytokinů, zejména IL-10, TGF- β , IL-4. Bylo popsáno mnoho mechanismů zapojených do vzniku orální tolerance: delece, ale zejména anergie antigenně-specifických T-lymfocytů a indukce regulačních T-lymfocytů různých subpopulací. Jednotlivé mechanismy mohou probíhat současně. Na druhou stranu možnost potlačení tvorby specifických protilátek byla zkoumána v menším počtu studií. Nejačtivnější je přirozeně otázka možnosti potlačení odpovědi organismu na alergeny životního prostředí IgE protilátky či navození tvorby alergenně specifických sekrečních IgA nebo IgG, které by úspěšně soutěžily s IgE o antigenní determinanty alergenů. Tato otázka zůstává stále aktuální.

Parametry navození slizniční odpovědi vykazují výrazné rozdíly v závislosti na uspořádání experimentu. Tyto rozdíly mohou být zapříčiněny mnoha faktory, z nichž nejvýznamnější roli hraje časová posloupnost podání, dávka, způsob podání, druh a čistota antigenu, použité adjuvans a samozřejmě druh experimentálního zvířete (obr. 4).

Laboratorně potvrzená možnost předejít nebo modulovat T-lymfocyty zprostředkovanou experimentálně navozenou autoimunitní reakci (experimentální autoimunitní encefalomyelitida, artritida navozená kolagenem typu II, autoimunitní diabetes mellitus) vedla k obnovení zájmu o možné využití principů orální tolerance pro terapii autoimunitních onemocnění člověka včetně roztroušené sklerózy nebo revmatoidní artritidy. Tyto pokusy však u člověka nevedly k očekávanému efektu, což vyvolává otázku, jaká je příčina rozdílů mezi slibnými výsledky studií na laboratorních zvířatech a selháním klinických experimentů. Významnou roli jistě hraje nízký věk ex-

perimentálních zvířat, jejich druh, pohlaví, dávka, frekvence a způsob podání studovaného antigenu, adjuvans a zřejmě mnoho dosud neidentifikovaných parametrů, nicméně jeden z klíčových parametrů je zřejmě předchozí vystavení jedince antigenu. Jakmile dojde k navození určitého typu systémové imunitní reakce hostitele, další aplikace antigenu již tuto reakci nemůže zvrátit. Jsou určité výjimky, které snad otevrou cestu budoucnosti. Jako příklad uveďme adjuvantní efekt B podjednotky teplotně labilního enterotoxinu Gram-negativní enterobakterie *Vibrio cholerae* (CTB). Antigeny jako myelinový bazický protein (MBP), lidský imunoglobulin, xenogenní erythrocyty a ovalbumin po chemické konjugaci s CTB podjednotkou vyvolaly po orálním podání antigenně specifickou toleranci, projevující se potlačením specifické T lymfocytární odpovědi (v kožním testu či v *in vitro* proliferačním testu) u experimentálních myší, které byly systémově imunizovány stejným antigenem buď krátce před, nebo po orální aplikaci. Navíc orální imunizace MBP konjugovaným s CTB vedla k ochraně experimentálních potkanů před rozvojem komplikací experimentální autoimunitní encefalomyelitidy navozené předem systémovou imunizací MBP v kompletním Freundově adjuvans (24–26). Jelikož imunizace těmito a mnoha dalšími antigeny, při nichž jako zdroj CTB sloužil extrakt *V. cholerae*, vedla naopak k významné indukci protilátkové i systémové T lymfocytární odpovědi, je nutné zmínit, že pozorovaná slizniční tolerance je navozena v případě, že CTB neobsahuje další podjednotku cholera toxinu nebo celý holoenzym, jejichž příměs se považuje za příčinu popsaného rozdílu (2).

SLIZNIČNÍ TOLERANCE U ČLOVĚKA

Existuje u člověka fenomén slizniční tolerance? Množství studií věnujících se této otázce je překvapivě nízké, uvážíme-li možný klinický dopad. Lowney pozoroval pokles incidence a intenzity reakce kožní přecitlivělosti na 2,4-dinitrobenzen u zhruba poloviny dobrovolníků, kterým byla předem tato látka aplikována na bukalní sliznici dutiny ústní (27). Při demonstraci slizniční tolerance na antigen proteinové povahy u člověka je základní problém nalézt takový vhodný neoantigen, se kterým se skupina jedinců zapojených do experimentu dosud nesetkala. Takový antigen musí být použitelný jak pro slizniční, tak pro systémovou aplikaci, aby fenomén slizniční tolerance bylo možné navodit, ale i jednoznačně vyhodnotit. Nejčastěji využívaný neoantigen je protein Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH). Jedná se o nehemový respirační protein obsahující měď. KLH se izoluje z hemolymfy mořského měkkýše *Megathura crenulata*. KLH je silný imunogen schopný navodit při systémové aplikaci specifickou protilátkovou i buněčnou odpověď již při použití malých dávek. V několika experimentech u dobrovolníků, kteří dosud nebyli exponováni KLH, byl po perorální nebo intranazální aplikaci prokázán pokles systémové T lymfocytární odpovědi, měřené testem oddálené kožní přecitlivělosti a testem proliferace krevních T-lymfocytů *in vitro* stimulovaných KLH. Naopak B lymfocytární odpověď byla aktivována. Slizničně imunizovaní jedinci odpovídali na následnou parenterální aplikaci KLH tvorbou specificky reagujících systémových, ale i sekrečních protilátek, jejichž titry byly vyšší než u jedinců, kteří byli imunizováni pouze parenterální cestou. Slizniční imunizace *antigenně naivních* jedinců je tedy schopna potlačit systémovou specifickou T lymfocytární odpověď, ale naopak stimuluje specifickou humorální odpověď, a to jak slizniční, tak i systémovou (2). Tyto závěry jsou v souladu s výše popsanými obecnými mechanismy slizniční imunity.

Na základě výše zmíněných úspěšných pokusů u laboratorních myší a potkanů, u kterých orální nebo nosní podání autoantigeny (MBP nebo kolagenu Typ II z chrupavky) bez, nebo s CTB zabránilo vývoji experimentální autoimunitní encefalomyelitidy nebo revmatoidní artritidy navozených systémovou imunizací, bylo přikročeno na několika pracovištích

k léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou nebo revmatoidní artritidou využívající principy slizniční tolerance. Bohužel bez významného zlepšení nemoci u naprosté většiny z nich. Tento neúspěch lze přičíst faktu popsanému nejprve u zvířat a mnohem později i u lidí, jasně vypovídajícímu o tom, že lidé i zvířata s předem navozenou a dlouhodobě trvající systémovou protilátkovou a buněčnou imunitní odpovědí jsou refrakterní k indukci slizniční tolerance. Je tudíž zřejmé, že časová závislost a počáteční slizniční cesta imunizace mají základní dopad na úspěch či neúspěch navození systémové imunitní tolerance.

VÝHLEDY SLIZNIČNÍ VAKCINACE

Infekce přenášené přes slizniční povrchy – respirační infekce, průjmová onemocnění, tuberkulóza a HIV – představují celosvětově naprosto nejvýznamnější příčinu úmrtí na infekční onemocnění. Indukce imunitní odpovědi pomocí orální, intranazální, případně rektální aplikace vhodně modifikovaného antigenu je jedním z významných cílů úsilí mnoha slizničních vakcinologů. Doposud pouze velmi malé množství vakcín aplikovaných slizniční cestou je komerčně dostupných. Patří sem živé atenuované vakcíny: virus chřipky (Flueshield a jiné), poliovirus (Sabine), *Salmonella typhi* (Ty21a), lidský rotavirus (Rotarix) a lidský adenovirus a dále inaktivovaná vakcína *Vibrio cholerae* obsahující rekombinantní cholera toxin B (Dukoral). Většina v současnosti používaných vakcín sloužících k prevenci infekcí přenášených přes slizniční povrchy je podávána parenterálně. Tyto vakcíny indukují vysoké hladiny systémových IgG a méně IgM a IgA protilátek a rovněž specifické T-lymfocyty, u nichž však příspěvek k protektivitě nebyl dosud jasně prokázán u žádné vakcíny (28). Slizniční protekce navozená výše uvedenými vakcínami je spojena převážně s aktivitou IgG, které je efektivně transportováno na sliznice dýchacích cest a pohlavního traktu, ale jen ve velmi malé míře na sliznice gastrointestinálního traktu. Zde navíc IgG podléhá degradaci působením mnohých proteolytických enzymů. Přes svou prokázanou účinnost nejsou systémově podané vakcíny optimální pro navození slizniční protekce, která je přirozeně spojena s tvorbou S-IgA a nízkou zánětlivou aktivací imunitního systému. Oproti systémové vakcinaci indukují efektivní slizniční aplikace antigenu výraznou lokální tvorbu S-IgA. Hlavní překážky v rychlejšímu rozvoji slizniční vakcinace spočívají v přirozeně nízké absorpci podaného antigenu, což vede k nutnosti aplikovat jej opakovaně a ve vysokých dávkách. Podaný antigen je navíc významně degradován žaludečními kyselinami a dále proteolytickými enzymy střeva. Jedním z potenciálních nebezpečí slizniční vakcinace je indukce specifických IgE protilátek. Na druhou stranu mají slizničně podané vakcíny několik výhod: menší požadavky na čistotu produktu, nepotřebnost sterilního vybavení při aplikaci, nižší požadavky na zdravotnický personál a rychlá aplikace v případě epidemií a pandemií.

Uvedená nízká absorpce a degradace antigenu a možnost navození orální tolerance vedly k vývoji systémů umožňujících dopravu antigenu k indukčním místům a speciálně M buňkám. V současnosti je intenzivně studováno několik přístupů: živé atenuované bakteriální a virové nosiče (*E. coli*, *Lactobacillus*, *Listeria*, *Mycobacterium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Streptococcus*, *Vibrio*, adenoviry, poxviry, polioviry, coxsackie viry, Mengo virus, virus venezuelské koňské encefalitidy, rhinoviry a další) geneticky modifikované k expresi potřebného antigenu, enkapsulace purifikovaného antigenu do biodegradabilních partikulí (liposomy, mikrosféry, kochleáty), ochrana proteinyvých antigenů inkorporací do rostlinných proteinových tělísek (PB-I, PB-II proteiny rýže *MucoRice*) (29–36). Je však třeba zdůraznit, že rekombinantní antigeny produkované v bakteriálních nosičích, antigeny exprimované pomocí rekombinovaných virových nosičů nebo exprimované v rostlinách nemají strukturu zcela identickou s antigeny produkovanými

vanými v průběhu přirozené infekce. Rozdíly se týkají zejména skládání rekombinantního antigenu a připojení cukerné komponenty, což vede k rozdílu v epitopové výbavě takto připravených vakcín. Významný stimulační efekt má aplikace antigenů společně s mukózními adjuvans (CTB, tepelně labilní enterotoxin z *E. coli*, případně slaběji působící nízce metylované CpG motivy, lipopolysacharid, pertusigen *Bordetella pertusis* a další) či konjugace antigenu s ligandy M buněk, z nichž nejefektivnější se zdá rekombinantní Fab fragment monoklonální protilátky NKM 16-2-4.

V slizniční vakcinaci si hledají své místo i DNA vakcíny, které jsou výhodné vzhledem ke své stabilitě, relativně nízké ceně výroby a expresi antigenů buňkami vakcinovaného jedince, do kterých je DNA vakcína vpravena. Posttranslační modifikace proteinů exprimovaných z DNA vakcín jsou důležité zejména při preventivní imunizaci u virových infekcí, jejich cílem je navodit protilátky účinně blokuující přestup viru přes slizniční bariéru.

Vzhledem k očekávané velkovýrobě a požadavku na nízkou cenu eventuelních slizničně aplikovaných vakcín se jako jeden z nejvýhodnějších přístupů jeví exprese antigenu v transgenních rostlinách, jako jsou rýže, brambory, nebo rajčata. Vakcína na bázi transgenní rýže MucoRice nabízí několik předností: pyl rýže se šíří jen na velmi malé vzdálenosti a tím je omezeno nebezpečí šíření geneticky modifikovaných organismů, produkce cizorodých proteinů je uspokojivě vysoká, rýže relativně dobře inkorporuje produkované cizorodé antigeny do proteinových tělísek, která, kromě ochrany antigenu před degradací, jsou dobře vychytávána M buňkami GALT. Dále množení samotné rekombinované rostliny a zisk zrna jsou levné. Experimentální MucoRice vakcína exprimující CTB indukovala po orální aplikaci slizniční i systémovou odpověď, která chránila vakcinované jedince před následky orálního podání cholera toxinu.

Možná komplikace slizničně podaných vakcín – navození slizniční tolerance – není příliš pravděpodobná, není-li zcela vyloučená. U infekčních agens, u kterých se dá předpokládat předchozí expozice jedinců antigenně příbuznými mikroorganismy (virus chřipky), slizniční aplikace neprolomí již dříve navozenou zkříženě reagující systémovou specifickou imunitu. Důležitější je ale výše zmíněný fakt, že protektivní efekt současných vakcín závisí na indukci specifické protilátkové, a nikoliv buněčné imunitní odpovědi – jediném potenciálním cíli slizniční tolerance (28). V úvahu tedy přichází pouze infekce, proti nimž je většina lidí nesenzibilizovaných a jejichž prevence je spojována s nutností navození specifické buněčné imunity (cytotoxické T-lymfocyty), jako je HIV. Možnému nebezpečí navození slizniční tolerance však lze v těchto případech čelit systémovou imunizací předcházející slizničnímu podání vakcíny.

V budoucnu tedy můžeme očekávat přerod ve vakcinační praxi, spočívající v přechodu od systémové k slizniční aplikaci, která využívá přirozenou cestu vstupu většiny infekcí, nehledě na snížení ekonomické náročnosti a snadnou aplikovatelnost takových vakcín.

Zkratky

CCR	– receptor pro CC chemokin
CD	– diferenační klastr
CpG	– nízce metylovaný cytidin guanozin dinukleotidový motiv
CTB	– B podjednotka cholerového toxinu
DC	– dendritická buňka
DTH	– reakce oddálené přecitlivělosti
EC	– epitelová buňka
Fab	– fragment vázící antigen
FcγRn	– neonatální receptor pro IgG
FoxP3	– transkripční faktor (forkhead box P3)
GALT	– lymfatická tkáň asociovaná se střevem
GIT	– gastrointestinální trakt
HIV	– virus lidské imunodeficiency
HSV	– herpes simplex virus
ICOS-L	– ligand indukibilního kostimulátoru T-lymfocytů

IDO	– indolamin dioxygenáza
IFN	– interferon
IgA	– imunoglobulin A
IgG	– imunoglobulin G
IgM	– imunoglobulin M
IL	– interleukin
KGF	– růstový faktor keratinocytů
KLH	– hemocyanin z měkkýše <i>Megathura crenulata</i>
MALT	– lymfatická tkáň asociovaná se sliznicí
MBP	– myelinový bazický protein
MHC II DR	– hlavní histokompatibilní komplex DR
MICA	– gen A příbuzný MHC I
NALT	– lymfatická tkáň asociovaná s nosní sliznicí
NK	– přirozený zabíječ (natural killer)
NKG2D	– lektin podobný receptor NK-buněk rodina K, člen 1
NKT	– populace NK buněk exprimující invariantní TcRα a variabilní TcRB
PB	– proteinová tělíska
pIgA	– polymerní IgA
pIgM	– polymerní IgM
pIgR	– receptor pro polymerní imunoglobulin
PRR	– receptor molekulárních motivů
RA	– kyselina retinová
S-IgA	– sekreční IgA
SLPI	– sekreční inhibitor lymfocytárních proteáz
TcR	– receptor T-lymfocytů
TGF	– transformující růstový faktor
Th-lymfocyt	– pomocný T-lymfocyt
TLR	– Toll-like receptor
Treg	– regulační T-lymfocyt

LITERATURA

1. **Mestecky J, et al.** Selective induction of an immune response in human external secretions by ingestion of bacterial antigen. *J Clin Invest* 1978; 61: 731–737.
2. **Mestecky J, et al.** Perspectives on mucosal vaccines: is mucosal tolerance a barrier? *J Immunol* 2007; 179: 5633–5638.
3. **Savage DS.** Mucosal Microbiota. In: Mestecky J, et al. *Mucosal Immunology*. Amsterdam, Boston: Elsevier Academic Press 2005; 19–34.
4. **Orndorff PE, et al.** Immunoglobulin-mediated agglutination of and biofilm formation by *Escherichia coli* K-12 require the type 1 pilus fiber. *Infect Immun* 2004; 72: 1929–1938.
5. **Bollinger RR, et al.** Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut. *Immunology* 2003; 109: 580–587.
6. **Frank DN, et al.** Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13780–13785.
7. **Gill SR, et al.** Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–1359.
8. **Mestecky J, et al.** Specific antibody activity, glycan heterogeneity and polyreactivity contribute to the protective activity of S-IgA at mucosal surfaces. *Immunol Lett* 2009; 124: 57–62.
9. **Kiyono H, et al.** The Mucosal Immune System. In Paul WE. *Fundamental Immunology*. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins 2008; 983–1030.
10. **Gordon J, et al.** Functional evidence for a single endodermal origin for the thymic epithelium. *Nat Immunol* 2004; 5: 546–553.
11. **Matsumoto K, et al.** Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function. *Science* 2001; 294: 559–563.
12. **Tlaskalova-Hogenova H, et al.** Interaction of mucosal microbiota with the innate immune system. *Scand J Immunol* 2005; 62(Suppl 1): 106–113.
13. **Fritz JH, et al.** Innate immune recognition at the epithelial barrier drives adaptive immunity: APCs take the back seat. *Trends Immunol* 2008; 29: 41–49.
14. **Cerutti A, et al.** The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity* 2008; 28: 740–750.
15. **Kawai T, et al.** The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol* 2009; 21: 317–337.
16. **Artis D.** Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 411–420.
17. **Stephens HA.** MICA and MICB genes: can the enigma of their

- polymorphism be resolved? Trends Immunol 2001; 22: 378–385.
18. **Wu Y, et al.** Human gamma delta T cells: a lymphoid lineage cell capable of professional phagocytosis. J Immunol 2009; 183: 5622–5629.
 19. **Czerkinsky C, et al.** Sublingual vaccination. Hum Vaccin 2011; 7: 110–114.
 20. **Kweon MN.** Sublingual mucosa: A new vaccination route for systemic and mucosal immunity. Cytokine 2011; 54: 1–5.
 21. **Wold AE, et al.** Secretory immunoglobulin A carries oligosaccharide receptors for Escherichia coli type 1 fimbrial lectin. Infect Immun 1990; 58: 3073–3077.
 22. **Novak J, et al.** IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. Contrib Nephrol 2007; 157: 134–138.
 23. **Renfrow MB, et al.** Analysis of O-glycan heterogeneity in IgA1 myeloma proteins by Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry: implications for IgA nephropathy. Anal Bioanal Chem 2007; 389: 1397–1407.
 24. **Sun JB, et al.** Cholera toxin B subunit: an efficient transmucosal carrier-delivery system for induction of peripheral immunological tolerance. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 10795–10799.
 25. **Sun JB, et al.** Oral tolerance induction with antigen conjugated to cholera toxin B subunit generates both Foxp3+CD25+ and Foxp3-CD25- CD4+ regulatory T cells. J Immunol 2006; 177: 7634–7644.
 26. **Sun JB, et al.** Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis by feeding myelin basic protein conjugated to cholera toxin B subunit. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93: 7196–7201.
 27. **Lowney ED.** Suppression of contact sensitization in man by prior feeding of antigen. J Invest Dermatol 1973; 61: 90–93.
 28. **Zinkernagel RM, et al.** Antiviral immunity. Immunol Today 1997; 18: 258–260.
 29. **Altmeyer R, et al.** Attenuated Mengo virus: a new vector for live recombinant vaccines. J Virol 1995; 69: 3193–3196.
 30. **Goossens PL, et al.** Listeria monocytogenes: a live vector able to deliver heterologous protein within the cytosol and to drive a CD8 dependent T cell response. Biologicals 1995; 23: 135–143.
 31. **Castrucci MR, et al.** Protection against lethal lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) infection by immunization of mice with an influenza virus containing an LCMV epitope recognized by cytotoxic T lymphocytes. J Virol 1994; 68: 3486–3490.
 32. **Dollenmaier G, et al.** Membrane-associated respiratory syncytial virus F protein expressed from a human rhinovirus type 14 vector is immunogenic. Virology 2001; 281: 216–230.
 33. **Lee JS, et al.** Viral vectors for use in the development of biodefense vaccines. Adv Drug Deliv Rev 2005; 57: 1293–1314.
 34. **Phillipotts RJ, et al.** Intranasal immunisation with defective adenovirus serotype 5 expressing the Venezuelan equine encephalitis virus E2 glycoprotein protects against airborne challenge with virulent virus. Vaccine 2005; 23: 1615–1623.
 35. **Ada G.** Overview of vaccines and vaccination. Mol Biotechnol 2005; 29: 255–272.
 36. **Czerkinsky C, et al.** Topical immunization strategies. Mucosal Immunol 2010; 3: 545–555.

Práce vznikla za podpory grantů MSM6198959223, MSM0021620812 a 2B06155 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR.

Kniha

Häcker HO, Stapf KH (Hrsg.): DORSCH PSYCHOLOGISCHES WÖRTERBUCH

Verlag Hans Huber, Hogrefe AG 2009,
15. přepracované a rozšířené vydání,
1266 s. ISBN 978-3-456-84684-2.

Recenzovaný Dorschův slovník je psychologickým slovníkem s nejstarší tradicí v německé jazykové oblasti. Již samo patnácté vydání (vychází opakovaně v intervalu zhruba pěti let) svědčí o jeho kvalitě, užitečnosti a oblíbě a dodejme, že byl přeložen také do portugalského a španělského jazyka.

První vydání tohoto slovníku vyšlo pod redakcí F. Gieseho v roce 1921. Po jeho smrti se díla ujal v roce 1935 Gieseho asistent F. Dorsch, jenž byl hlavním vydavatelem psychologického slovníku až do roku 1987. Poté přicházejí ke slovu dnešní vydavatelé, kteří pro patnácté vydání shromáždili tým 89 spolupracovníků – většinou univerzitních profesorů psychologie, filozofie a medicíny z Německa, Rakouska a Švýcarska. Jejich práce byla pochopitelně ve srovnání s dřívější dobou usnadněna lexikálně – elektronickým zpracováním údajů, což je významné i pro každé budoucí vydání, neboť ulehčuje aktualizaci hesel. Tím je míněno, že jsou zařazována hesla odpovídající novým vědeckým poznatkům nejen z psychologických oborů, nýbrž i disciplín významných pro tyto obory, jako jsou kupříkladu neurovědy. Recenzované 15. vydání obsahuje při-

bližně 15 000 hesel, asi 800 psychologických zkoušek a testů (i s uvedením statistických údajů týkajících se jejich konstrukce) a přes 3500 základních literárních odkazů tvořících závěr slovníku. Pro zajímavost uvedme, že ve Spojených státech amerických vyšel z iniciativy Americké Psychologické Asociace v roce 2007 jednosvazkový Dictionary of Psychology s 26 000 hesly.

S jakými hesly se ve slovníku setkááme? Na nejobecnější úrovni to jsou přehledová hesla (např. psychologie osobnosti) odkazující na vysvětlující pojmy nižší logické úrovně (např. osobnostní typy, testy osobnosti), převládají však objasnění různých psychologických i nepsychologických pojmů, a to objasnění podrobná (např. agresivita, dispozice), či stručná, mající mnohdy ráz jen prosté definice (např. lineární regrese). Nacházíme zde i poměrně velké množství zkratků (např. ESB – elektrická stimulace mozku), ale i názvy psychofarmak, což odpovídá duchu doby. Ve slovníku se v rozumné míře setkáme i s anglickými výrazy, jež se staly součástí odborné psychologické terminologie (např. ability) a autoři nezapomínají ani na jména a základní údaje významných psychologů, lékařů i dalších osob, jež významně přispěli k rozvoji psychologických věd.

V tomto (stejně jako v posledních vydáních) je dodržována zásada, že starší hesla jsou ponechána a přidány jsou výrazy nové, kdy „nové“ nejednou znamená jen jiné hledisko. Pochopitelně také proto se slovník stále rozšiřuje, což vydavatelé řeší úspornější grafickou úpravou a zejména použitím menších

písmen, avšak zatím to není na úkor čitelnosti a přehlednosti.

V českém jazyce máme k dispozici už několik psychologických slovníků – přeložených i našich domácích, z nichž upozorňuji na Velký psychologický slovník manželů Hartlových, který vyšel roce 2010 v nakladatelství Portál. O jeho užitečnosti a kvalitě recenzent nepochybuje, avšak stejně tak nepochybuje o tom, že naše odborná, ale i stále vzdělanější laická veřejnost zájímavější se o psychologii by uvítala překlad Dorschova psychologického slovníku do češtiny a jeho vydání u nás. Představuje totiž mimořádnou kvalitu a „stálici“ mezi psychologickou slovníkovou literaturou.

Dorschův psychologický slovník je slovníkem jednosvazkovým a klasickým. Představuje to nejlepší, co skýtá tradiční (a osvědčená) forma uchovávání a předávání informací a vědomostí. Stále platí jeho určení vyjádřené prvním vydavatelem F. Giesem v roce 1921: „Slovník by měl učinit transparentním odborný jazyk vědecké psychologie, měl by být užitečným nástrojem při čtení odborné psychologické literatury a poskytnout spolehlivé informace těm, kdo se zabývají aplikací psychologie.“

Recenzovaný slovník je poměrně rozsáhlý a nabízí skutečně seriózní poznatky z psychologických oborů, současně obsahuje i hesla z oborů s psychologii hraničících. Rozhodně jej lze vřele doporučit všem německy čtoucím lékařům a psychologům.

*prof. PhDr. Jan Vymětal
ÚHSL 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2*

Vliv neuroprotektce na mozkové metabolické parametry při karotické endarterektomii

¹Jan Mraček, ¹Irena Holečková, ¹Pavel Lavička, ¹Jan Mork, ¹David Štěpánek, ¹Petra Štruncová, ²Václav Červený

¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, Neurochirurgické oddělení FN

²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, Anesteziologicko-resuscitační klinika FN

SOUHRN

Východisko. Primárním cílem práce bylo zhodnotit dopady neuroprotektce podané při karotické endarterektomii na metabolické mozkové parametry. Sekundárním cílem bylo zjistit zda eventuální změny mozkového metabolismu mají vliv na výsledný klinický stav.

Materiál a metoda. Sledovaný soubor obsahuje 35 nemocných, kteří podstoupili karotickou endarterektomii s preventivním podáním kombinované neuroprotektce (Sendai koktejl: Manitol, Phenhydán, Solumedrol, Tokoferol; Cerebrolysin; 100% O₂, střední arteriální tlak 100 mm Hg, celková anestezie). Zhodnocen byl vliv neuroprotektce na tyto mozkové metabolické parametry: S100B protein, glykémie, laktát, pH, saturace jugulárního bulbu – SvjO₂. Parametry mozkového metabolismu byly nabírány z homolaterální vena jugularis interna v průběhu operace před uvolněním cévních svorek. Výsledný klinický stav byl hodnocen prostřednictvím NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Kontrolním souborem bylo 35 nemocných operovaných bez neuroprotektce. Výsledky sledovaných parametrů v obou souborech byly zhodnoceny, porovnány a statisticky zpracovány.

Výsledky. Ve sledovaném souboru byly zjištěny signifikantně vyšší hladiny S100B proteinu (medián 0,117 vs. 0,088; p < 0,0182), laktátu (medián 1,92 vs. 1,020; p < 0,0006), glykémie (medián 9,5 vs. 8,2; p < 0,0243) a SvjO₂ (medián 0,79 vs. 0,65; p < 0,0001). Hodnoty pH se v obou souborech signifikantně nelišily. NIHSS se v obou souborech po operaci nezměnilo.

Závěr. Podání neuroprotektce před karotickou endarterektomii ovlivnilo některé parametry mozkového metabolismu, a to jak pozitivně tak i negativně, avšak bez dopadu na výsledný klinický stav.

Klíčová slova: neuroprotektce, karotická endarterektomie, celková anestezie, mozkový metabolismus.

SUMMARY

Mraček J, Holečková I, Lavička P, Mork J, Štěpánek D, Štruncová P, Červený V. The impact of neuroprotection on brain metabolism during carotid endarterectomy

Background. The primary objective of this study was to evaluate the impact of neuroprotection, administered during carotid endarterectomy, on brain metabolism. The secondary objective was to assess the impact on clinical outcome of the resulting changes to brain metabolism.

Methods. A total of 35 patients underwent carotid endarterectomy with prophylactic combined neuroprotection (Sendai cocktail: Manitol, Phenhydán, Solumedrol, Tokoferol; Cerebrolysin; fraction of inspired oxygen (FiO₂) = 1, middle arterial pressure (MAP) = 100 mm Hg, total intravenous anaesthesia - TIVA). The influence of neuroprotection on brain metabolism (S100B, glycaemia, lactate, pH, jugular vein bulb oxygen saturation – SvjO₂) was evaluated. Metabolic parameters were acquired from the jugular bulb during surgery, just before unclamping of the vessel. The clinical outcome was evaluated by NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). There were 35 patients in the control group who were operated on without any neuroprotection. The results from both groups of patients were compared and statistically analyzed.

Results. Postoperative NIHSS did not change in any patients in either group. An intraoperative shunt was not inserted in any patients in either group. In the group with neuroprotection there were significantly higher levels of S100B (median 0.117 vs. 0.088; p < 0.0182), lactate (median 1.92 vs. 1.020; p < 0.0006), glycaemia (median 9.5 vs. 8.2; p < 0.0243), and SvjO₂ (median 0.79 vs. 0.65; p < 0.0001). There were no postoperative changes to NIHSS in either group.

Conclusions. Neuroprotection administered before carotid endarterectomy influences some parameters of brain metabolism both positively and negatively, but with no impact on clinical outcome.

Key words: neuroprotection, carotid endarterectomy, brain metabolism, cognitive functioning.

Mr.

Čas Lék čes 2011; 150: 489–493

ÚVOD

Karotická endarterektomie (CEA) je účinná operace v primární i sekundární prevenci mozkového infarktu za předpokladu, že morbidita a mortalita (MM) operace na pracovišti nepřesahuje doporučovanou úroveň (1). Komplikace CEA lze rozdělit na neurologické, interní a chirurgické. Za neurologickou MM je z velké části zodpovědná peroperační ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) způsobená embolizací nebo

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

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

hypoperfuzí. Snahou operačního týmu je minimalizovat riziko vzniku peroperační iCMP, resp. hloubku neurologického deficitu, pokud k iCMP dojde. Vznik iCMP po operaci, jejímž cílem je právě vzniku ischemické příhody zabránit, je vždy frustrující komplikací.

Jednou z možností jak snížit následky peroperační iCMP je užití neuroprotektivních opatření. Neuroprotektce je definována jako strategie působící proti škodlivým biochemickým a molekulárním dějům, které, pokud zůstanou neovlivněny, vedou k ischemickému poškození mozku (2). Přes prokazatelný pozitivní vliv neuroprotektce na zmenšení rozsahu ischemie u zvířecího modelu dosud nebyl prokázán statisticky signifikantní léčebný efekt neuroprotektce ve III. fázi klinického testování (3). Za hlavní příčinu neúspěchu neuroprotektce u nemocných s akutním mozkovým infarktem je považováno příliš dlouhé terapeutické okno (3, 4). Účinnost neuroprotektce v preklinickém výzkumu byla prokázána při podání do 6 hodin od vzniku příznaků iCMP. Největšího efektu však bylo dosaženo při podání před vznikem příhody (5). Toto zjištění vedlo ke vzniku nového konceptu tzv. profylaktické neuroprotektce (6). Preventivní používání neuroprotektiv před rizikovými výkony z pohledu vzniku iCMP (typickým příkladem je právě CEA), by mohlo nemocným přinést benefit.

Výskyt peroperační iCMP při CEA je však velmi nízký. Ve velkých sestavách se pohybuje v intervalu od desetin procenta až po jednotlivá procenta. K posouzení vlivu neuroprotektce na výskyt iCMP by proto bylo nezbytné hodnotit soubory obsahující řádově tisíce pacientů. Tak vysokých počtů při prospektivním sledování lze metodicky dosáhnout pouze v mezinárodních multicentrických studiích. Dosud nebyla podobná studie publikována. Již ze samotné definice neuroprotektce je zřejmé, že vzniku vlastní iCMP předchází změny na biochemické úrovni (mozkový metabolismus). V naší studii proto hodnotíme vliv neuroprotektce na mozkové metabolické parametry a souvislost s eventuálními následnými klinickými konsekvencemi.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Do prospektivní studie byli zařazeni nemocní, u kterých byla provedena elektivní CEA pro symptomatickou stenózu vnitřní krkavice (ACI). Vstupními kritérii byl stav po prodělané tranzitorní ischemické atace (TIA) nebo dokonané malé iCMP s minimálním reziduálním neurologickým deficitem (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS < 3), nález na počítačové tomografii (CT) bez známek čerstvé hypodenzity, symptomatická stenóza ACI přesahující 50 % dle CT angiografie a podepsaný informovaný souhlas. Do studie nebyli zařazeni nemocní, u kterých by aktuální klinický stav, insuficience kolaterálního cévního řečiště nebo aktuální stav mozkové tkáně mohly ovlivnit hodnotené parametry (operace do 14 dnů od vzniku iCMP, neurologická nestabilita, závažný reziduální neurologický deficit, kontralaterální okluze ACI, čerstvá hypodenzita na CT).

V uvedeném období byla provedena CEA u 35 nemocných s využitím preventivní kombinované neuroprotektce (tab. 1). Neuroprotektivní strategie zahrnovala podání Sendai koktej-

Tab. 1. Kombinace použitých neuroprotektivních strategií

Sendai koktejl (Manitol, Phenhydan, Solumedrol, Tokoferol)
Cerebrolysin
FiO ₂ = 1
MAP = 100 mm Hg
TIVA

FiO₂ – fraction of inspired oxygen, MAP – middle arterial pressure, TIVA – total intravenous anesthesia

lu (20% Manitol 150 ml, Phenhydan 500 mg, Solumedrol 1g – vše i.v. + Tokoferol 300 mg i.m.) a Cerebrolysinu 50 ml i.v. v úvodu do celkové anestezie, ventilaci 100% O₂ (FiO₂ = 1) a elevaci středního arteriální tlaku (MAP) na hodnotu 100 mm Hg v období zasvorkování tepen. Do neuroprotektivní strategie patřilo i použití standardní neuroanestezie využívané při CEA (TIVA – totální intravenózní anestezie): kontinuální i.v. podávání 1% Propofolu (3–10 mg/kg/h) a opakované bolusy relaxancia a opioidu (Atracurium 0,1–0,15 mg/kg, Sufentanyl 5–10 microg).

Operace byly prováděny mikrochirurgickou technikou s peroperační elektrofyziologickou monitorací nervových funkcí (elektroencefalografie, oboustranné somatosenzorické evokované potenciály nervus medianus).

Kontrolním souborem bylo 35 nemocných operovaných bez aplikace uvedených neuroprotektivních opatření v cervikálním bloku.

Primárním cílem práce bylo sledování hodnot metabolických mozkových parametrů (S100B protein, glykémie, laktát, pH, saturace jugulárního bulbu – SvjO₂), které byly získávány v průběhu operace punkcí homolaterální vnitřní jugulární žíly. Náběr žilní krve byl proveden před uvolněním cévních svorek.

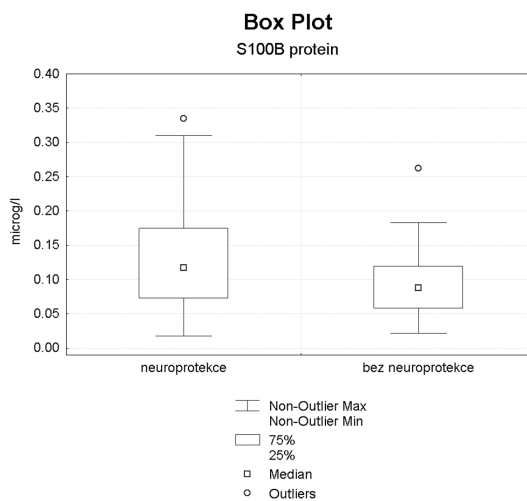
Sekundárním cílem bylo zjistit, zda eventuální změny mozkového metabolismu mají vliv na výsledný klinický stav, který byl hodnocen prostřednictvím NIHSS před operací a po operaci.

Sledované parametry byly vyhodnoceny a výsledky v obou souborech porovnány a statisticky zpracovány. Statistická analýza byla provedena s užitím software Statistica 9.0.

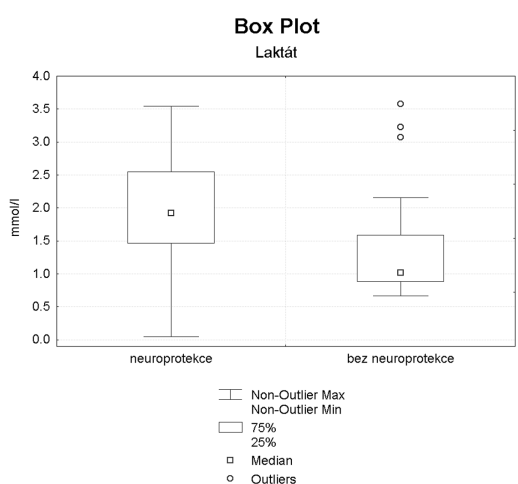
VÝSLEDKY

Ve sledovaném dvouletém období byla CEA s využitím neuroprotektce provedena u 35 nemocných (25 mužů, 10 žen) ve věku 44–77 let (medián 65). Devět nemocných mělo před operací lehký reziduální neurologický deficit (NIHSS 1–3), ostatní měli normální neurologický nález. U kontrolního souboru (24 mužů, 11 žen, věk 48–84, medián 69) byla provedena operace bez neuroprotektce ve stejném dvouletém období. Deset nemocných mělo před operací lehký reziduální neurologický deficit (NIHSS 1–3), ostatní měli normální neurologický nález.

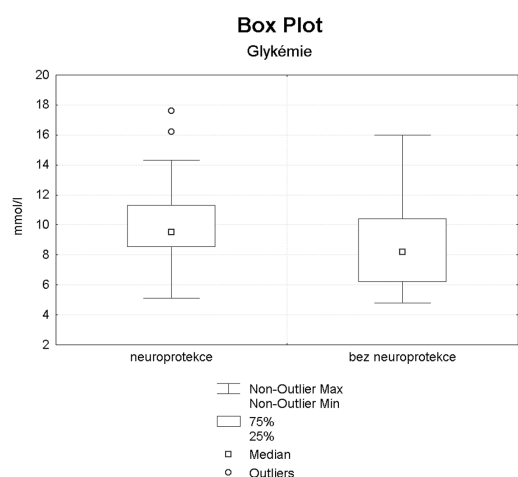
Statisticky významné rozdíly hodnot metabolických parametrů byly prokázány u S100B proteinu, laktátu, glykémie a SvjO₂. Nevýznamné rozdíly byly zjištěny v případech pH.



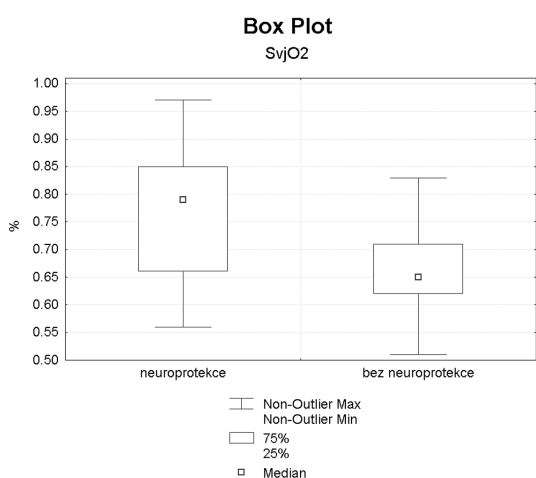
Graf 1. S100B protein
Signifikantně vyšší hodnoty ve sledovaném souboru ($p < 0,0182$)



Graf 2. Laktát
Signifikantně vyšší hodnoty ve sledovaném souboru ($p < 0,0006$)



Graf 3. Glykémie
Signifikantně vyšší hodnoty ve sledovaném souboru ($p < 0,0243$)



Graf 4. Saturace v jugulárním bulbu
Signifikantně vyšší hodnoty ve sledovaném souboru ($p < 0,0001$)

Ve sledovaném souboru ve srovnání se souborem kontrolním byly zjištěny signifikantně vyšší hladiny S100B proteinu (min. 0,018, medián 0,117, max. 0,335 vs. min. 0,022, medián

0,088, max. 0,262; $p < 0,0182$), laktátu (min. 0,050, medián 1,92, max. 3,540 vs. min. 0,670, medián 1,020, max. 3,580; $p < 0,0006$), glykémie (min. 5,1, medián 9,5, max. 17,6 vs. min. 4,8, medián 8,2, max. 16,0; $p < 0,0243$) a SvjO₂ (min. 0,56, medián 0,79, max. 0,97 vs. min. 0,51, medián 0,65, max. 0,83; $p < 0,0001$ (graf 1, 2, 3 a 4).

V obou souborech nebyla zaznamenána žádná peroperační iCMP, předoperační a pooperační NIHSS se nelišilo u žádného nemocného. Nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl mezi sledovaným (neuroprotektce) a kontrolním souborem v předoperačním ani pooperačním neurologickém stavu (NIHSS 0 – 74% vs. 71%, NIHSS 1 – 17% vs. 17%, NIHSS 2 – 3% vs. 9%, NIHSS 3 – 6% vs. 3%). Zjištěné rozdíly v hodnotách mozkových metabolických parametrů neovlivnily výsledný klinický stav.

DISKUZE

K provedení prezentovaného výzkumu jsme měli dva důvody. Jednak to byl velmi nízký výskyt symptomatických peroperačních iCMP (0,5%) a nízká frekvence zavádění peroperačního shuntu (2,75%) v našem dosavadním souboru CEA. Shunt zavádíme na našem pracovišti výrazně méně často, než se uvádí v literatuře (6–16 %) (7–9). Dosažené výsledky si vysvětlujeme pozitivním vlivem uvedené kombinace neuroprotektivních opatření a celkové anestezie, které užíváme standardně a dlouhodobě (10).

Druhou motivací k zahájení výzkumu byla idea nového konceptu profylaktické neuroprotektce, která vykazuje větší benefit neuroprotektce při aplikaci před začátkem iCMP (6). Kombinace TIVA s baterií preventivních neuroprotektivních opatření, jejichž podání je celkovou anestézií podmíněno, je typickým příkladem uvedeného konceptu.

Neuroprotektivní účinnost všech postupů použitých v naší studii byla prokázána stejně jako u všech dosud používaných neuroprotektiv, pouze v experimentálních studiích a klinických studiích fáze jedna a dva (11–15). Větší šanci na úspěch má kombinace (koktejl) různých neuroprotektivních přípravků působících na několika etážích patofyziologické ischemické kaskády (4). Největší neuroprotektivní efekt zjistil Cheng při podání přípravku ještě před vznikem vlastní příhody (5). Náš způsob kombinující několik neuroprotektivních strategií (farmakologických, fyzikálních) aplikovaných profylakticky před potenciálním vznikem iCMP oba uvedené požadavky naplňuje. Celkovou anestézií považujeme za nezastupitelnou součást použitých neuroprotektivních opatření, která je navíc podmínkou podání celé baterie opatření (umožňuje FiO₂ = 1). V literatuře se uvádí dostatek spolehlivých důkazů o profylaktickém působení neuroanestezie (16).

Pacienti sledovaného a kontrolního souboru neměli signifikantně rozdílnou demografickou charakteristiku ani vstupní neurologický obraz a timing operace. Všichni nemocní byli po operaci nepřetržitě 24 hodin sledováni na neurochirurgické JIP, kde bylo hodnoceno i první NIHSS. V tomto období jsme byli schopni spolehlivě detekovat nejenom iCMP, ale i symptomaticky drobné TIA a jiné projevy potenciálně související s peroperační hypoperfuzí nebo mikroembolizací (psychická alterace, zmatenost, delirium, kognitivní poruchy). Přes zmíněné důkladné klinické sledování nebyla zaznamenána žádná z uvedených příhod, NIHSS se po operaci v obou souborech nezměnilo a nelišilo.

S výjimkou nemocných po velké iCMP, operujeme všechny nemocné se symptomatickými stenózami krkavice co nejdříve po proběhlé příhodě podle současných platných guidelines (1). Timing operací nebyl v žádném případě cíleně odkládán, aby vyhověl vstupním kritériím studie. Dlouhý časový odstup operací od proběhlých příhod je dán pozdním odesláním nemocných z neurologických pracovišť a nezařazením skupiny nemocných paradoxně správně operovaných do 14 dnů od iCMP.

Tab. 2. Vliv neuroprotektce na hodnocené parametry

Hodnocený parametr	Vliv neuroprotektce
S100B protein	-
laktát	-
glykémie	±
SvjO ₂	+
pH	0

SvjO₂ – jugular vein bulb oxygen saturation, + pozitivní, - negativní, ± kontroverzní, 0 žádný

Markery metabolismu mozkové tkáně byly stanoveny z krve získané v průběhu operace punkcí vnitřní jugulární žíly před uvolněním cévních svorek. V tomto období, kdy je homolaterální mozková hemisféra zásobena více či méně suficientním kolaterálním oběhem, lze nejpravděpodobněji očekávat potenciální hypoperfuzi s negativním dopadem na metabolismus mozku.

Vyšší hladiny S100B proteinu byly překvapivě prokázány v souboru s neuroprotektí (p < 0,0182) (graf 1). S100B protein je kalcium vázící protein, který je v posledních letech používán jako marker závažnosti poškození mozku. Jeho biologický poločas není známý (17). Lavička et al. uvádějí, že k normalizaci hodnot S100B proteinu u nemocných s lehkým mozkovým poškozením dochází během tří dnů (18). Abychom měli jistotu, že hladina S100B proteinu není ovlivněna primární iCMP, nebyli do studie zařazeni nemocní operovaní do 14 dnů a nemocní po větší ischemické příhodě. Ve studii jsme nezjistili souvislost mezi hladinou S100B proteinu a časovým intervalem od proběhlé iCMP (timingem operace). Hladiny S100B proteinu byly sice ve sledovaném souboru signifikantně vyšší (p < 0,0182), ale ve většině případů (83 %) se pohybovaly na horní hranici normy (0,001–0,14 microg/l). Extracerebrální zdroje S100B proteinu (placenta, tuková tkáň kostí při zlomenině) se v naší studii nemohly uplatnit.

Překvapivě je zjištěno, že ve sledovaném souboru byla pozorována i signifikantně vyšší hladina laktátu (p < 0,0006), přestože součástí podané neuroprotektce byl interval vdechování 100% kyslíku při řízené ventilaci (graf 2). Nabídka kyslíku v arteriální krvi převyšovala jeho spotřebu více než při fyziologických podmínkách (19). Laktát vzniká spalováním cukrů při nedostatku kyslíku (anaerobní glykolýza), jeho vzestup je dokladem omezené oxidativní fosforylace. Vzestup laktátu by se dal vysvětlit hypoxií, systémovou hypotenzí nebo větší krevní ztrátou (20). V úvodu do anestezie, v jejím průběhu ani při vlastní operaci však nebyla zaznamenána žádná z uvedených příhod. Hladina laktátu stejně jako ostatních metabolických parametrů byla navíc získávána na konci fáze, kdy byl nemocný ventilován 100% O₂. Vzestup laktátu nebyl doprovázen laktátovou acidózou (poklesem pH).

Ve sledovaném souboru byla zjištěna i signifikantně vyšší hladina glukózy (p < 0,0243), (graf 3). V této souvislosti je významné, že nebyl mezi oběma skupinami zjištěn rozdíl ve výskytu diabetes mellitus (DM) a nebyl ani prokázán vztah výskytu DM a zvýšené glykémie. Metabolismus glukózy, laktátu a kyslíku spolu úzce souvisí. Hyperglykémie zvyšuje rozsah ischemického ložiska a vede k metabolickému posunu směrem k anaerobní glykolýze, jejímž důsledkem je vzestup laktátu (12). Hyperglykémie je z pohledu patofyziologie mozkové ischemie jednoznačně škodlivým faktorem (21). Udává se, že zvýšená glykémie je ve více než 50% průvodním jevem mozkového infarktu (stresová hyperglykémie) (13). Toto vysvětlení však v naší studii nelze uplatnit, neboť žádný z nemocných neprodělal peroperační iCMP. Na druhé straně vyšší hladina glukózy ve vzorku krve z jugulární žíly může souviset s nižším metabolickým obrátem glukózy (CMRGI) při nižších energetických náro-

cích mozku ovlivněného neuroprotektí. Tuto interpretaci podporuje i zjištěná signifikantně vyšší SvjO₂ u sledovaného souboru (p < 0,0001), kterou lze vysvětlit nižší spotřebou kyslíku (snížený mozkový metabolický obrát kyslíku – CMRO₂) nebo jeho zvýšenou dodávkou (graf 4). Na obou uvedených mechanismech se pravděpodobně podílela podaná neuroprotektce. Průměrná spotřeba kyslíku v mozku (O₂ER – oxygen extraction ratio) byla ve sledovaném souboru nižší než v souboru kontrolním (21 % vs. 33 %).

Zjištěné hodnoty metabolických markerů lze považovat za kontroverzní. Některé posuzované parametry mozkového metabolismu byly neuroprotektí ovlivněny pozitivně, jiné negativně (tab. 2). Překvapivě vyšší hladina S100B proteinu a laktátu ve sledovaném souboru hovoří jednoznačně v neprospěch neuroprotektce. Také vyšší hodnoty glukózy byly zjištěny ve sledovaném souboru. Přestože hyperglykémie akceleruje patofyziologické změny v ischemickém ložisku a v experimentu zvětšuje objem infarktu, lze ji také považovat za projev nižších metabolických potřeb mozku a z tohoto úhlu pohledu interpretovat tuto skutečnost i jako pozitivní vliv neuroprotektce. Vyšší SvjO₂ u sledovaného souboru je pak jednoznačně pozitivním vlivem neuroprotektce.

V naší studii jsme se snažili zjistit vzájemnou souvislost mezi zjištěnými hodnotami metabolických markerů. Statisticky signifikantní korelace mezi zvýšenou hladinou S100 beta proteinu, glykémie a laktátu však nebyla prokázána.

ZÁVĚR

Dopady kombinace neuroprotektivních strategií před CEA na sledované cíle jsou kontroverzní. Neuroprotektce použitá v naší studii ovlivnila některé parametry mozkového metabolismu jak ve smyslu pozitivním, tak negativním, avšak bez vlivu na výsledný klinický stav. Neprokázali jsme statisticky signifikantní korelaci mezi hodnotami jednotlivých hodnocených metabolických parametrů.

Naše neočekávané zklamání z nejednoznačných výsledků tak odpovídá všeobecné deziluzi z neúspěchu neuroprotektce v klinických studiích. Podle posledních guidelines European Stroke Organisation (ESO) v současnosti není žádné doporučení léčby neuroprotektívou u pacientů s ischemickým iktem (třída I, úroveň A). V nejbližší době nelze očekávat, že by se indikace použití neuroprotektce stala součástí „evidence based medicine“. Terapeutické postavení neuroprotektce u akutní iCMP je dosud založeno na experimentálních studiích. S ohledem na uvedené skutečnosti je při použití neuroprotektivy třeba brát v úvahu poměr přínosu a nákladů (cost/benefit).

Přestože neuroprotektiva v léčbě akutní iCMP u lidské populace dosud selhávají, je třeba pokračovat v dalším klinickém výzkumu a nevyhýbat se publikaci i negativních výsledků.

Zkratky

ACI	– arteria carotis interna
CEA	– karotická endarterektomie
CMP	– cévní mozková příhoda
CMRGI	– cerebrální metabolický obrát glukózy
CMRO ₂	– cerebrální metabolický obrát kyslíku
CT	– počítačová tomografie
DM	– diabetes mellitus
ESO	– European Stroke Organisation
FiO ₂	– fraction of inspired oxygen
iCMP	– ischemická CMP
JIP	– jednotka intenzivní péče
MM	– morbidita a mortalita
NIHSS	– National Institutes of Health Stroke Scale
O ₂ ER	– oxygen extraction ratio
SvjO ₂	– saturace jugulárního bulbu
TIA	– tranzitorní ischemická ataka
TIVA	– total intravenous anesthesia

LITERATURA

1. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
2. **Ginsberg MD.** Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology* 2008; 55(3): 363–389.
3. **Ginsberg MD.** Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. *Stroke* 2009; 40: 111–114.
4. **Savitz SI, Fisher M.** Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol* 2007; 61: 396–402.
5. **Cheng YD, Al-Khoury L, Zivin JA.** Neuroprotection for ischemic stroke: two decade of success and failure. *NeuroRx* 2004; 1: 36–45.
6. **Savitz SI, Fisher M.** Prophylactic neuroprotection. *Current Drug Targets* 2007; 8: 846–849.
7. **Beneš V.** Ischémie mozku. Chirurgická a endovaskulární léčba. Praha: Galén 2003.
8. **Kim GE, Cho YP, Lim SM.** The anatomy of the circle of Willis as a predictive factor for intra-operative cerebral ischemia (shunt need) during carotid endarterectomy. *Neurol Res* 2002; 24(3): 237–240.
9. **Astarci P, Guerit JM, Robert A, Elkhoury G, Noirhomme P, Rubay J, et al.** Stump pressure and somatosensory evoked potentials for predicting the use of shunt during carotid surgery. *Ann Vasc Surg* 2007; 21(3): 312–317.
10. **Mraček J, Richtr P, Bludovský D, Holečková I.** Karotická mikroendarterektomie. *Čas Lék čes* 2003; 9: 541–544.
11. **Mraček J.** Farmakologická neuroprotektce u akutní ischemické cévní mozkové příhody. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(1): 22–28.
12. **Kalvach P, et al.** Mozkové ischémie a hemoragie. 3. vydání: Praha: Grada Publishing 2010.
13. **Kalita Z, et al.** Akutní cévní mozkové příhody. Praha: Maxdorf Jessenius 2006.
14. **Yuan Z, Liu W, Liu B, Schnell A, Liu KJ.** Normobaric hyperoxia delays and attenuates early nitric oxide production in focal cerebral ischemic rats. *Brain Res* 2010; 1352: 248–254.
15. **Chalmers J, Macmahon S, Anderson C, Neal B, Rodgers A.** Clinical manual on blood pressure and stroke prevention (second edition) . London: Science Press 2000.
16. **Bayona NA, Gelb AW, Jiang Z, Wilson JX, Urquhart BL, Cechetto DF.** Propofol neuroprotection in cerebral ischemia and its effects on low-molecular-weight antioxidants and skilled motor tasks. *Anesthesiology* 2004; 100(5): 1151–1159.
17. **Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W.** The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37(4): 417–429.
18. **Lavička P, Pikner R, Kormunda S, Topolčan O, Bosman R, Chytra I, et al.** Význam stanovení S100B proteinu u pacientů s izolovaným poraněním hlavy. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(5): 521–526.
19. **Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD.** Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using O₂ and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4(6): 727–736.
20. **Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnář P, Kasal E, Žídková A.** Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2007; 11(1): R24.
21. **Lindsberg PJ, Roine RO.** Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004; 35: 363–364.

Zpráva

Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 44. výroční cytogenetická konference

Od 7. do 9. září 2011 se v Třeboni koná Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky a 44. výroční cytogenetická konference. Hlavními tématy konferen-

ce jsou genomika, klinická genetik a molekulární diagnostika a cytogenetika. V cytogenetické sekci se budou prezentovat přednášky jak z cytogenetiky

člověka, tak i zvířat a rostlin. Více informací na: <http://trebon2011.slg.cz>

aol

Problematika rozmístění a použití automatizovaných externích defibrilátorů v České republice

^{1,2}Tomáš Olos, ³Filip Burša, ¹Roman Gřegoř, ¹David Holeš

¹Územní středisko záchranné služby Moravskoslezského kraje

²Oddělení pediatrické resuscitační a intenzivní péče – KDL, FN Ostrava

³Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN Ostrava

SOUHRN

Nejčastější příčinou náhlé smrti u zástavy srdeční je komorová fibrilace. Optimální způsob léčby komorové fibrilace při náhlé srdeční příhodě je okamžitě zahájená kardiopulmonální resuscitace s elektrickou defibrilací srdce. Automatizované externí defibrilátory by měly být umístěny v místech s vysokou frekvencí pobytu většího počtu lidí. Uvedená kazuistika popisuje úspěšnou záchranu muže, který zkolaboval při hokejovém utkání, za pomoci automatizovaného externího defibrilátoru. Autoři se věnují i problematice použití automatizovaných externích defibrilátorů u dětí.

Klíčová slova: automatizovaný externí defibrilátor, mimonemocniční srdeční zástava, laická resuscitace.

SUMMARY

Olos T, Burša F, Gřegoř R, Holeš D. Problems with placement and using of automated external defibrillators in Czech Republic

The use of automated external defibrillators improves the survival of adults who suffer from cardiopulmonary arrest. Automated external defibrillators detect ventricular fibrillation with almost perfect sensitivity and specificity. Authors describe the use of automated external defibrillator during cardiopulmonary resuscitation in a patient with sudden cardiac arrest during ice-hockey match. The article reports also the use of automated external defibrillators in children.

Key words: automated external defibrillator, out-of-hospital cardiac arrest, layperson resuscitation.

Ol.

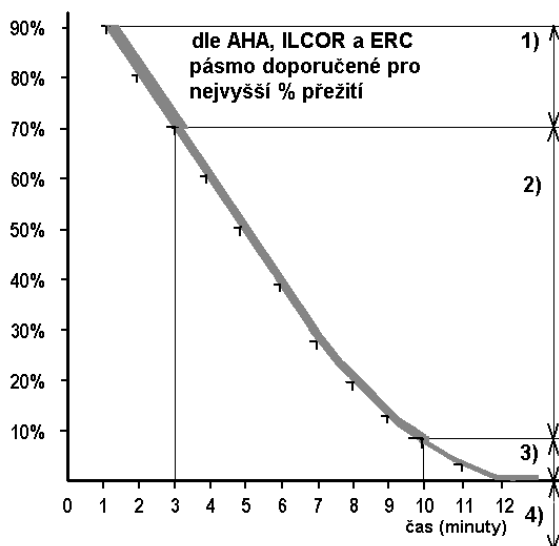
Čas Lék čes 2011; 150: 494–498

ÚVOD

Fibrilace komor je nejčastější příčina zástavy oběhu. Je charakterizována chaotickou elektrickou aktivitou srdce, vedoucí k rychlým nekoordinovaným a hemodynamicky neúčinným kontrakcím myokardu komor, a tím k náhlé zástavě oběhu (1). O úspěchu defibrilace rozhoduje hlavně časový interval od vzniku fibrilace komor do podání defibrilačního výboje. Jestliže se defibrilace provede do 1 minuty od začátku komorové fibrilace, je pravděpodobnost přežití vysoká 90–95% (2). I profesionálně a kvalitně prováděná kardiopulmonální resuscitace (KPR) prodlužuje tento časový limit jen minimálně. S každou minutou bez prováděné KPR klesá šance na přežití o 7–10% (3) a každou minutou zpoždění defibrilace se pravděpodobnost přežití snižuje o 10–15% (4). Podle nejvýznamnějších světových odborných společností American Heart Association (AHA), International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) a European Resuscitation Council (ERC), zabývajících se resuscitací, je možné tuto pravděpodobnost graficky rozdělit do určitých pásem, znázorněných na obrázku 1. Přes veškerou snahu je dojezdový čas (response interval) zdravotnických záchranných složek (ZZS) s profe-

sionální pomocí nad tento časový limit: do jedné minuty je tento časový interval prakticky nedosažitelný, v obydlených částech to je v průměru do 8 minut, ale v okrajových částech velkých měst a na venkově to může být 15 a více minut (5).

úspěšnost defibrilace



Obr. 1. Úspěšnost defibrilace v závislosti od času podle odborných společností AHA, ILCOR a ERC

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Tomáš Olos
OPRIP, KDL FN
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
fax: +420 597 373 500, e-mail: tomas.olos@email.cz

Tab. 1. Příklady umístění a uživatelů AED podle odborné společnosti ERC (European Resuscitation Council)

Uživatelé AED	Lokalizace a umístění AED
ministerstva, krajské, městské a obecní úřady, města a obce profesionální zdravotníci i bez atestace hasičské sbory dobrovolné a profesionální policie městská, dopravní a pořádková bezpečnostní služby pro ostrahu objektů další záchranné služby (horská, vodní, plavčíci atd.) ošetřovatelé v zařízeních (domovy pro seniory, léčebny) letušky, průvodčí v dopravních službách, řidiči služby na stadionech, v tělocvičnách, fitness centrech apod. recepční, trenéři, maséři, pedagogové, bezpečnostní technici pověření zaměstnanci firem, institucí, škol, bank, supermarketů rodinní příslušníci rizikových osob, dobrovolníci	vrátnice, recepce firem a hotelů, u bezpečnostních služeb ošetřovny, ordinace lékaře, místnost pro sestry místnost obecního úřadu s přístupem autorizovaných osob frekventované prostory ve skříňce s hlásičem vyjmutí hasičská zbrojnice, výjezdová vozidla, u hasičského přístroje prostory sledované kamerovým systémem informace, pokladny, telefonní ústředny místnost s materiálem pro případ pohotovosti obdobná umístění dle místních podmínek

Právě kvůli boji o čas a riziku z prodlení byly vyvinuty přístroje, které by i nelékařskému personálu či poučeným laikům bez znalosti diagnostiky poruch srdečního rytmu umožnily provést časovou elektrickou defibrilaci srdce před příjezdem odborné zdravotnické pomoci – automatizované externí defibrilátory (AED).

Je nutné rozlišovat mezi *externí manuální defibrilací*, která se považuje za „lékařský výkon“, a *externí automatickou defibrilaci za pomoci AED* určenou pro vyškolené laiky a širokou veřejnost. První úspěšnou externí manuální defibrilaci u člověka vykonal v roce 1956 Paul Maurice Zoll. V sedmdesátých letech 20. století byly vyvinuty první prototypy automatizovaného externího defibrilátoru a v roce 1979 byl v USA představen první sériově vyráběný AED veřejnosti. Dle požadavků odborných společností (AHA, ERC) by měl být ideální AED jednoduchý na ovládání, bezpečný pro záchrance i pacienta, spolehlivý a finančně nenáročný. V ideálním případě má být všude a rychle dostupný. Dle různých dalších požadavků (hmotnost do 3 kg, vlastní zdroj, odolnost ke klimatickým podmínkám a nárazu, automatické individuální nastavení parametrů vyboje, hlasové, eventuálně grafické instrukce pro další činnost) byly vyvinuty různé typy AED.

KAZUISTIKA

Padesátidevítiletý muž jako návštěvník hokejové extraligy těsně před úvodem utkání kolabuje v hledišti. (Domácí fanoušci mají v živé paměti podobný případ před půlrokem, kdy při mistrovském utkání i přes veškerou snahu záchranářů jiný fanoušek na stadionu zemřel.) Incident se stal přibližně ve dvacáté řadě od hrací plochy, postižený upadl náhle do bezvědomí, příčina nebyla známá. Dle svědků se nic podezřelého nestalo, pacient náhle ztratil vědomí, přestal dýchat a promodrával, proto byla okamžitě přivolána pořadatelská služba, která muže vyprošťuje z uličky mezi sedačkami a obtížně transportuje do útrob haly. Přivolaný lékař utkání zjišťuje bezvědomí, bezdeší a nehmotný pulz na velkých cévách, na zornicích diskretní mydriázu. Celková výrazná cyanóza, pacient je obézní, odhadovaná doba asfyxie od neštěstí přibližně 3–4 minuty. Cílený dotaz na výskyt křeččí nebyl nikým z okolí potvrzen. V té době byli na místě tři záchraníci, mobilním telefonem byla přivolána rychlá záchranná služba (RLP). Přítomní okamžitě zahajují KPR – zevní srdeční masáž a pacient je prodáván samorozpínacím vakem. Mezitím záchranář instaluje dostupný AED a po proběhlé analýze EKG přístroj hlasovou instrukcí doporučuje léčebný výboj. Přibližně 20 s po defibrilačním výboji a pokračující KPR se objevuje slabý, ale hmatný pulz na velkých cévách (a. carotis, a. radialis), objevují se náznaky spontánní dechové aktivity. Zevní srdeční masáž je ukončena, probíhá jen podpůrné dýchání samorozpínacím vakem. Právě probíhá 9. minuta utkání a posádka RLP si postiženého přebírá do vlastní péče a transportuje na urgentní příjem nejbližší nemocnice s diagnózou bezvědomí, stav po úspěšné KPR s defibrilací AED pro maligní arytmiu srdeční. Následně byl pacientovi během hospitalizace implantován kardioverter kvůli prvozáchytu maligní arytmie a bez

neurologických či jiných trvalých následků byl propuštěn do domácí péče.

DOSTUPNOST A KOMPETENCE K POUŽÍVÁNÍ AED V ZAHRANIČÍ

V anglosaských zemích, v západní Evropě a hlavně v USA jsou AED velmi rozšířené a veřejně přístupné pod zkratkou PAD (Public Access Defibrillation – defibrilace přístupná veřejnosti). AED přístroje jsou rozmístovány různými zájemci na místa s největší frekvencí výskytu náhlých srdečních zástav. Jsou to především ordinace lékařů, sportovní a kulturní zařízení, stadiony, herny, nádraží, centra měst – pěší zóny, školy, domovy pro seniory a hotely (tab. 1). Průkopníkem v instalování, používání a resuscitačního školení AED jsou USA. Také osvěta a všeobecný zájem o AED je v USA velmi rozšířen. Aktivity v západní Evropě jsou obdobné.

V USA se podepsáním dvou zákonů z roku 1996 a 2000 vytvořily optimální podmínky pro dokonalou právní ochranu laických poskytovatelů resuscitace („Good Samaritan Law – Zákon dobrého samaritána“ a zákon podporující veřejný přístup k AED). Na financování rozšiřování AED programu se podílí vláda USA, finanční prostředky jsou uvolňovány i z běžných rozpočtů měst a obcí. Ostatní financování závisí na soukromých investicích, darech, podpoře pojišťoven, investicích škol, sportovních a kulturních zařízení. Možná právě kvůli tomuto nadšení a podpoře média v roce 2005 oznámila, že v USA je vyškolen a vycvičeno v resuscitaci s použitím AED téměř 80 milionů obyvatel.

DOSTUPNOST A KOMPETENCE K POUŽÍVÁNÍ AED V ČESKÉ REPUBLICĚ

V České republice byly v roce 2002 vybaveny AED jako první budova rozhlasové stanice Svobodná Evropa v Praze (bývalá budova Federálního shromáždění), pražské letiště Ruzyň a dopravní letadla na mezinárodních linkách se zaškolením letušek. Vybaveny byly některé velké hotely, několik úřadů, firem, sportovišť, pracoviště zdravotníků apod. Odbornými zdravotnickými institucemi je doporučeno, aby byla časná defibrilace poskytována autorizovanými osobami. To jsou takové osoby, které úspěšně absolvují kurz základní resuscitace (BLS – basic life support), jehož součástí je i trénink použití AED (BLS-AED kurz). Autorizovanými osobami se mohou stát všichni jedinci, kteří absolvují školení a nácvik v používání AED (tab. 1). Toto školení a nácvik KPR provádí Český červený kříž (ČČK) prostřednictvím svých oblastních spolků od dětí v mateřských školách až po dospělé (na projekt „Výuka první pomoci dětí a mládeže“ plynule navazuje „Výuka první pomoci dospělých“). Instruktaže a školení kurzů BLS-AED pro laiky provádí ČČK ve spolupráci s katedrou urgentní medicíny IPVZ (Institut postgraduálního vzdělávání).

V České republice dále školí Zdravotnická záchranná služba, Vodní záchranná služba, Horská služba a možnost školení mají i zástupci dodavatelských firem. První instruktoři s oprávněním zajišťovat výuku a nácvik používání AED byli vyskoleni v roce 2004.

Z právního hlediska je použití AED v České republice diskutabilní a v legislativním řádu České republiky o poskytování první pomoci není jasné, jaké jsou k používání AED stanoveny podmínky (zákon č. 20/1966 Sb. – Zákon o péči a zdraví lidu).

Podle §9 odst. 4b tohoto zákona nadále platí, že každý spoluobčan je povinen poskytnout a zprostředkovat nezbytnou pomoc osobě, která je v nebezpečí smrti nebo jeví známky závažné poruchy zdraví. A pokud kdokoliv použije při záchráně lidského života prostředek, který může zachránit život (AED – pozn. autorů), pak tak učinit může, neboť se jedná o záchranu života v tzv. „krajní nouzi“. Rozebíráním definic různých pojmů tohoto typu (krajní nouze) bychom se dostali do začarovaného kruhu, takže se musíme zatím spokojit s až šarířickým a paradoxním vnímáním situace, že za použití AED ve snaze zachránit život by neodborníci trestáni být neměli.

AKTUALITY A NOVÁ DOPORUČENÍ PRO RESUSCITACI Z ROKU 2010

V říjnu 2010 vydal European Resuscitation Council (ERC) nové doporučené postupy v kardiopulmonální resuscitaci (CPR – cardiopulmonary resuscitation). Jednotlivé kapitoly těchto doporučení (*Adult basic life support and use of automated external defibrillators, Electrical Therapies: automated external defibrillators ...*, *Principles of education in resuscitation*) se věnují použití AED, rozšiřování a edukaci AED programu pro veřejnost a podporování pořádání instruktorských kurzů, stáží a školení v neodkladné resuscitaci za pomoci AED. Tradiční a nejrozšířenější formou výuky základní neodkladné resuscitace (BLS) s AED jsou kurzy probíhající s instruktorem (6). Nedávné studie potvrzují, že krátké video-instruktaže nebo počítačové kurzy pro „samouky“ s minimálním nebo dokonce žádným zásahem vyškoleného instruktora v kombinaci s praktickým nácvikem lze považovat za účinnou alternativu ke kurzům základní resuscitace vedené instruktorem (7–9). Doporučené roční opakování kurzu resuscitace z minulosti v rozsahu 2–4 hodin ročně v nových doporučeních již nenajdeme. Frekvence opakování kurzu se ponechává na individuálním rozhodnutí a potřebách každého jedince. Některé studie ale poukazují na fakt, že ke zhoršení teoretických vědomostí i praktických dovedností v KPR u školných laiků dochází během 3–6 měsíců (10, 11). Zajímavé zjištění je, že nebyly shledány významné rozdíly mezi užitím AED profesionálně školenými záchranáři a laickými osobami, pokud jsou AED vybaveny hlasovou nebo grafickou instruktaží. Studie na modelech porovnávala kvalitu provádění KPR u trénovaných a netrénovaných osob za pomoci hlasových instrukcí inkorporovaných do AED. Všichni netrénovaní dobrovolníci byli schopni vykonávat KPR s pomocí AED s kvalitou porovnatelnou jako u trénovaných jedinců (12). K žádným významným změnám v použití AED při resuscitaci oproti posledním doporučením z roku 2005 nedošlo. Základním předpokladem, tak jako u všech resuscitačních postupů, je i u KPR s použitím AED kladen důraz na okamžité zahájení kompresí hrudníku, jejich pokračování i při nabíjení přístroje a minimalizaci přerušování před i po defibrilačním výboji. V tomto smyslu se nesou i celá nová doporučení 2010: *The importance of early, uninterrupted chest compression is emphasized throughout these guidelines* (13). Podobně bychom dlouhodobě používaný model při resuscitaci „A-B-C“ (Airway – Breathing – Circulation/Compressions) mohli nově chápat obráceně jako „C-A-B“ (Compressions/Circulation – Airway – Breathing). Používání AED a inkorporace do BLS však není novinkou. Již v roce 2000 na prvním celosvětovém sjezdu od-

borných společností neodkladné resuscitace bylo důrazně doporučeno provádět defibrilaci za pomoci AED již na úrovni základní neodkladné resuscitace BLS prováděné vyškolenými a nacvičenými nezdravotníky (laickými záchranáři).

POUŽITÍ AED U DĚTÍ

Srdeční zástava (SCA – sudden cardiac arrest) je u dětí velice vzácná a výskyt v populaci je mnohem nižší než u dospělých. Incidence se pohybuje od 1 do 10 případů na 100 tisíc osob za rok (14–17). I když je toto číslo velice malé, důsledky vyplývající z náhlého úmrtí dětí jsou devastující pro rodinu i společnost. Prevence SCA u dětí a adolescentů je proto velmi důležitá a osvěta je na místě. Mnoho studií se zabývá použitím AED u dospělých, ale zkušenosti s použitím AED u dětí jsou minimální. Například Lofti et al. (18) retrospektivní analýzou sledovali školní systém v King Country a Seattlu v USA a zjistili, že ve školách dochází ročně jen k 0,4 % všech případů v dané lokalitě. V jiné 15leté studii bylo jen 12 případů srdeční zástavy mezi studenty, ostatní se týkaly personálu a dospělých ve školách (19). Z dalších studií stojí za zmínku studie ADAM (Automated Defibrillators in Adam's Memory) hodnotící úspěšnost programu BLS-AED v americkém státě Wisconsin. V tomto projektu bylo rozmístěno 700 přístrojů AED přibližně v 25 % škol a úspěšně zachráněné a defibrilované byly čtyři děti (20). V USA program umístění AED pokročil a je rozšířen i do škol. AHA doporučuje umístit přístroje AED ve školách s vyšší pravděpodobností SCA v průběhu 5 let, ve školách se studenty s kardiálním rizikem a ve školách s dojezdovou dobou záchranných složek více než 5 minut. Používání AED u dětí se považuje podle nových resuscitačních doporučení ERC za bezpečné, pokud dítě dosáhlo alespoň 1 roku života. Pod touto věkovou hranicí se použití AED nedoporučuje, i když je nutné poznamenat, že některé ojedinělé případy popisují úspěšnou defibrilaci i u dětí, které nedosáhly 1 roku života (21, 22). Speciální pediatrické adhezivní elektrody nebo software defibrilátoru dokážou snížit energii přístroje na 50–75 J a jsou doporučeny pro použití u dětí ve věku 1–8 let. Pokud není k dispozici snížená energie výboje, je možné použít AED pro dospělé bez dalších úprav. Atkins použil pro záchranu u 27 dětí ve věku 4,5 měsíce až 10 let AED vybavené pediatrickými elektrodami – v osmi případech detekoval fibrilaci komor u dětí. Všechny děti byly úspěšně defibrilovány. Na základě těchto výsledků a v souladu s novými výše uvedenými doporučeními lze bezpochyby tvrdit, že pokud jsou pediatrické elektrody k dispozici, jejich použití je na místě (23). Resuscitaci nedonošených a novorozeneckých dětí se věnuje samostatná kapitola resuscitačních doporučení 2010 *Resuscitation of babies at birth*.

DISKUZE

Problematika rozmístění, používání a financování AED je velmi složitá. Potencionální benefit a ekonomické důsledky rozmístění jsou neznámé. Praktické výsledky a zkušenosti s defibrilací na místě nehody jsou však velmi dobré a retrospektivní studie poukazují na to, že instalací AED na veřejných místech se zvyšuje šance přežití lidí, kterých postihla srdeční zástava (24, 25). Podle AHA je nejvyšší šance na přežití, pokud je AED přístroj dosažitelný v průběhu 3–5 minut po kolapsu postiženého (26). I když cena jednotlivých AED dosahuje 25–30 % manuálních defibrilátorů, je stále vysoká, a ke strategické predikci umístění a rozšiřování bylo hlavně v USA provedeno mnoho studií. Z jejich závěrů vyplývá, že umístit AED se vyplatí skutečně jen na místa s vysokým počtem pohybujících se osob a vysokou incidencí srdečních zástav. Nejlepší možností jak určit toto místo jsou retrospektivní analýzy. Podle ERC a AHA lze toto místo definovat jako

lokalitu, ve které dochází k zástavě srdeční minimálně jednou za 2, resp. 5 let (27). Za velice prospěšné se považuje umístění AED do rehabilitačních ústavů, léčebny dlouhodobě nemocných a ústavů s dlouhodobou péčí o chronické pacienty (30), a to z důvodů jak velkého počtu srdečních zástav, tak z ekonomické efektivity (viz tab. 1). Existují však i kontroverzní názory a výsledky analýz spíše určují místa, kde by bylo umístění AED finančně neefektivní – podle některých to jsou golfové hřiště a hotely, i když samotná přítomnost přístroje na viditelném místě v této lokalizaci podporuje AED projekt a informovanost veřejnosti (28). S distribucí přístrojů AED do míst s nižší incidencí srdečních zástav (venkov) se zatím nepočítá. Jednalo by se o špatnou investici a finanční prostředky by bylo lépe investovat účelněji do léčby koronárních nemocí než do prevence v podobě AED (29, 30). Podle některých retrospektivních studií ale místo s vyšším rizikem srdeční zástavy objektivně predikovat nelze (31).

Starší literatura popisuje i možnost diagnostického omylu u jemnovlnné fibrilace, kterou může AED přístroj mylně považovat za asystolii; při interferenci s chodem kardiostimulátoru nebo při lapavém terminálním dýchání – gaspingu (32). Velkou roli při selhání AED hraje nepochybně lidský faktor. Charakteristikou moderních defibrilátorů je vysoká 96–100% senzitivita schopná rozpoznat srdeční rytmus a prakticky 100% (97,6–99,9%) specifická k vyloučení nesprávně indikovaných výbojů (33, 34). Ale ani tak bezpečné a jednoduché přístroje nedokážou odstranit neúspěch, paniku a nepředvídatelné lidské chování, které pramení z ne zkušenosti, strachu ze selhání či nemoci anebo neochoty provádět základní neodkladnou resuscitaci. K vyhodnocování účinnosti a správného používání by měl každý moderní AED přístroj obsahovat software pro retrospektivní hodnocení dat – EKG s možností vyvolání a zhodnocení záznamu. V České republice vznikla v květnu 2010 **Česká resuscitační rada (ČRR)** a jedním z plánovaných dlouhodobých projektů této instituce je registr automatizovaných externích defibrilátorů s online propojením na software operačních středisek zdravotnických záchranných služeb (www.resuscitace.cz). Cílem celého projektu je častější používání AED. **Počty AED v České republice již dosahují několika set, ale i podle předsedy ČRR je jejich praktické použití zcela výjimečné (35)!** Podpora a koordinace výuky neodkladné resuscitace v souladu s novými doporučeními ERC včetně AED a vytváření standardizovaných vzdělávacích programů pro širokou veřejnost bude v časech finanční nestability a nejasné legislativy velmi těžký úkol, který si ČRR dává taktéž za cíl. Dalším úkolem a metou do budoucnosti výzkumných týmů a výrobců AED bude snaha objevit způsob, jak určit pomocí procesoru uloženého v AED přítomnost fibrilace komor bez přerušení KPR.

ZÁVĚR

Fibrilaci srdečních komor může odstranit jedině okamžitý, rychlý, léčebný defibrilační výboj. Správné použití AED jednoznačně zvyšuje šanci na přežití u lidí s maligní fibrilací komor před příjezdem záchranných složek. Problematika rozmístění, počtu, kontroly funkčnosti jednotlivých AED a celkové financování celého projektu je však nadále otevřena a nevyjasněna. Bude nutné také doplnit mezery z legislativního hlediska a ochranu osob poskytující základní neodkladnou resuscitaci.

Zkratky

AED	– automatizovaný externí defibrilátor
AHA	– American Heart Association
BLS	– základní neodkladná resuscitace (basic life support)
CPR	– cardiopulmonary resuscitation
ČČK	– Český červený kříž
ČRR	– Česká resuscitační rada

EKG	– elektrokardiogram
ERC	– European resuscitation council
ILCOR	– International Liaison Committee on Resuscitation
KPR	– kardiopulmonální resuscitace
PAD	– defibrilace přístupná veřejnosti
RLP	– rychlá lékařská pomoc
SCA	– sudden cardiac arrest
ZZS	– zdravotnická záchranná služba

LITERATURA

1. **Klener P, et al.** Vnitřní lékařství. Praha: Galén 2001.
2. **Larsen R.** Anestezie. Praha: Grada Publishing 2004.
3. **Larsen MP, et al.** Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1652–1658.
4. **Waaljewingh RA, et al.** Survival models for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation from the perspectives of the bystander, the first responder, and paramedic. *Resuscitation* 2001; 51: 113–122.
5. **Alem van AP, et al.** Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial. *BMJ* 2003; 327: 1312–1317.
6. **Hoke RS, Chamberlain DA, Handley AJ.** A reference automated external defibrillator provider course for Europe. *Resuscitation* 2006; 69: 421–433.
7. **Roppolo LP, et al.** Prospective, randomized trial of the effectiveness and retention of 30-min layperson training for cardiopulmonary resuscitation and automated external defibrillators: The American Airlines Study. *Resuscitation* 2007; 74: 276–285.
8. **Einspruch EL, et al.** Retention of CPR skills learned in a traditional AHA Heartsaver course versus 30-min video self training: a controlled randomized study. *Resuscitation* 2007; 74: 476–486.
9. **Lynch B, et al.** Effectiveness of 30-min CPR self-instruction program for lay responders: a controlled randomized study. *Resuscitation* 2005; 67: 31–43.
10. **Abella BS, et al.** Untrained Volunteers Perform High Quality CPR When using an Automatic External Defibrillator with a CPR Voice Prompting Algorithm. *Circulation* 2007; 116 (2): 437.
11. **Mosesso VN Jr, et al.** Effects of AED device features on performance by untrained laypersons. *Resuscitation* 2009; 80(11): 1285–1289.
12. **Lichter PA, et al.** System to improve AED resuscitation using interactive CPR coaching. *Conf. Proc. IEEE. Eng Med Biol Soc* 2009; 6755–6760.
13. **Nolan JP, et al.** European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010; 81: 1220.
14. **Rothmier JD, Drezner J, Harmon JG.** Automated external defibrillators in Washington State high schools. *Br J Sports Med* 2007; 41: 301–305.
15. **Meredith M.** Sudden cardiac arrest in Tennessee high schools. The American Academy of Pediatrics National Conference and Exhibition, Boston 2008.
16. **Kämäräinen A.** Out-of-hospital cardiac arrests in children. *J Emerg Trauma Shock* 2010; 3(3): 273–276.
17. **Parck CB, et al.** Pediatric out-of-hospital cardiac arrest in Korea: A nationwide population-based study. *Resuscitation* 2010; 81(5): 512–517.
18. **Lofti K, et al.** Cardiac arrest in schools. *Circulation* 2007; 116: 1374–1379.
19. **Berger S.** Cardiopulmonary resuscitation - automated external defibrillation programs for children and adolescents: Is public access defibrillation directed at our youth justifiable? *Paediatr Child Health* 2009; 14(3): 183–184.
20. **Berger S, et al.** Cost-effectiveness of Project ADAM: A project to prevent sudden cardiac death in high school students. *Pediatr Cardiol.* 2004; 25: 660–667.
21. **Bar-Cohen Y, et al.** First appropriate use of automated external defibrillator in an infant. *Resuscitation* 2005; 67: 135–137.
22. **Divekar A, Soni R.** Successful parental use of an automated external defibrillator for an infant with long-QT syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: 526–529.
23. **Atkins DL, Jorgenson DB.** Attenuated pediatric electrode pads for automated external defibrillator use in children. *Resuscitation* 2005; 66(1): 31–37.

24. Journal Article. Automated external defibrillation by first-responders. *Prescrire Int* 2010; 19(107): 126–129.
25. **Hanefeld C.** A first city-wide early defibrillation project in a German city: 5-year results of the Bochum against sudden cardiac arrest study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010; 15: 18–31.
26. **Winkle RA.** The effectiveness and cost effectiveness of public-access defibrillation. *Clin Cardiol* 2010; 33(7): 396–399.
27. **Folke F, et al.** Location of cardiac arrest in a city center: strategic placement of automated external defibrillators in public locations. *Circulation* 2009; 11; 120(6): 510–517.
28. **Foutz RA, Sayre MR.** Automated external defibrillators in long-term care facilities are cost-effective. *Prehosp Emerg Care* 2000; 4(4): 314–317.
29. **Pell JP, Walker A, Cobbe SM.** Cost-effectiveness of automated external defibrillators in public places. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22(1): 5–10.
30. **Portner ME, et al.** Out-of-hospital cardiac arrest locations in a rural-community: where should we place AEDs? *Prehosp Disaster Med* 2004; 19(4): 352–355.
31. **Frank RL, et al.** The locations of nonresidential out-of-hospital cardiac arrests in the City of Pittsburgh over a three-year period: implications for automated external defibrillator placement. *Prehosp Emerg Care* 2001; 5(3): 247–251.
32. **Larsen R.** Anestezie, 7. přepracované a rozšířené vydání. Praha: Grada Publishing 2004.
33. **Truhlář A.** Kde je umístěn automatizovaný externí defibrilátor? *Urg med* 2010; 2: 6.
34. **Einay S, Weissman C, Kark J.** Future shock: automatic external defibrillators. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18(2): 175–180.
35. **Truhlář A.** Česká resuscitační rada – nová organizace založena s podporou ČSARIM a ČSIM. *Čas Anesteziologie a intenzivní medicína* 2010; 6: 385.

ZPRÁVY Plánované akce odborných složek ČLS JEP

■ ZÁŘÍ

- 1. ZÁŘÍ 2011**
Racionální antibiotická terapie v ordinaci PLDD
Místo: Lékařský dům Praha
Pořadatel: OSPDL ČLS JEP
- 15. AŽ 17. ZÁŘÍ 2011**
XLVIII. dny nukleární medicíny
Místo: Hradec Králové
Pořadatel: ČSNM ČLS JEP, Oddělení nukleární medicíny FN Hradec Králové
- 16. AŽ 17. ZÁŘÍ 2011**
19. severočeská imunologická konference
Místo: Ústí nad Labem
Pořadatel: ČSAKI ČLS JEP
- 21. ZÁŘÍ 2011**
83. přednáškové odpoledne pro pediatry a dětské sestry
Místo: Pardubice
Pořadatel: Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice, a.s.
- 29. ZÁŘÍ AŽ 1. ŘÍJNA 2011**
VII. hradecké vakcinologické dny
Místo: Hradec Králové
Pořadatel: Česká vakcinologická společnost ČLS JEP
- 30. ZÁŘÍ AŽ 1. ŘÍJNA 2011**
Brněnské dny praktického lékařství
Místo: Brno
Pořadatel: SVL

■ ŘÍJEN

- 3. AŽ 7. ŘÍJNA 2011**
Kurz hypnózy pro lékaře a klinické psychology
Místo: Psychiatrická léčebna v Kroměříži
Pořadatel: Psychiatrická společnost ČLS, sekce pro hypnózu a Psychoterapeutická společnost, sekce pro hypnózu
- 6. ŘÍJNA 2011**
Vedlejší účinky aditivních látek v potravě
Místo: Lékařský dům Praha
Pořadatel: OS PDL ČLS JEP
- 12. AŽ 14. ŘÍJNA 2011**
15. česko-slovenský psychiatrický sjezd
Místo: Brno
Pořadatel: Psychiatrická společnost ČLS JEP a Česká psychiatrická společnost o. s.
- 15. ŘÍJNA 2011**
Civilizační choroby
Místo: Brno
Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP
- 18. AŽ 19. ŘÍJNA 2011**
IV. ostravské angiodyn 2011
Místo: Ostrava
Pořadatel: Česká angiologická společnost ČLS JEP a Vítkovická nemocnice a.s.

■ LISTOPAD

- 2. LISTOPADU 2011**
Kazuistiky z dětské endokrinologie
Místo: Praha 2, Lékařský dům
Pořadatel: OSPDL ČLS JEP
- 2. AŽ 5. LISTOPADU 2011**
28. česko-slovenská psychoterapeutická konference
Místo: Luhačovice, hotel Fontána
Pořadatel: Česká psychoterapeutická společnost ČLS JEP a Psychiatrická společnost ČLS JEP
- 5. AŽ 6. LISTOPADU**
Supervizní soustředění hypnoterapeutů (v návaznosti na 28. česko-slovenskou psychoterapeutickou konferenci)
Místo: Luhačovice, hotel Fontána
Pořadatel: Česká psychoterapeutická společnost ČLS JEP a Psychiatrická společnost ČLS JEP
- 11. AŽ 12. LISTOPADU 2011**
XVII. moravskoslezské pediatrické dny s mezinárodní účastí
Místo: Ostrava
Pořadatel: Spolek lékařů Ostrava ČLS JEP
- 25. LISTOPADU 2011**
Syndrom diabetické nohy
Místo: Praha 1, Autoklub, Opletalova 19
Pořadatel: Česká diabetologická společnost ČLS JEP

Důstojnost člověka a lékařská etika

Marta Munzarová

SOUHRN

Pojem lidská důstojnost a respekt k ní vzešly z rozličných zdrojů: filozofických, náboženských a kulturních. Text pojednává o myšlení některých filozofů (inherentní důstojnost versus přisuzovaná důstojnost), o myšlení náboženském (které vysvětluje důstojnost člověka tím, že byl stvořen k obrazu Božímu) a pojednává i o významných deklaracích, především o Univerzální deklaraci lidských práv. Tato deklarace (OSN, 1948) rozpoznává ve shodě jak s nejlepšími filozofickými tradicemi, tak i s biblickou vírou, inherentní důstojnost a hodnotu každé lidské bytosti (osoby); to je nejdůležitější zásada a nevyhnutelný základ všech lidských práv. V dnešní bioetické aréně je pojem lidská důstojnost živě diskutován; je však i zdrojem značného a nebezpečného matení. Někteří bioetikové implicitně a někdy i explicitně popírají důstojnost každé lidské bytosti (směšují inherentní a přisuzovanou důstojnost dohromady), jiní považují termín důstojnost za pojem neužitečný. V lékařské etice je respekt k lidské důstojnosti kamenem úhelným; bez něj by se celá tato disciplína stala etickou parodií. Je proto nutné vidět celou problematiku v širším kontextu a pevně stát na správné straně v rozepřích: na straně každého nemocného.

Klíčová slova: lidská důstojnost, lékařská etika, Univerzální deklarace lidských práv (OSN 1948).

SUMMARY

Munzarová M. Human dignity and medical ethics

The concept of human dignity and the respect to it have issued from various sources - philosophical, religious and cultural. The text deals with the thinking of some philosophers (intrinsic dignity versus attributed dignity), with religious thoughts (explaining the dignity of man as being created in God's image) and discusses the important declarations, especially the Universal Declaration of Human Rights. This declaration (UN, 1948) recognizes, in consent with both - the best philosophical tradition and biblical faith, the inherent dignity and worth of every human being (person); it is the first principle and the inescapable grounding for all human rights. The term human dignity is hotly debated in the present bioethics arena; nevertheless it is the source of considerable and dangerous confusion as well. Some bioethicists deny implicitly or even explicitly the dignity of every human being (they conflate intrinsic and attributed dignity), and others proclaim that dignity is a useless concept. But the respect to human dignity is the cornerstone of all medical ethics - this discipline will be changed into ethical parody without it. It is therefore necessary to see the problems in the broader context and to stand firmly on the right side of the dispute: on the side of each and every patient.

Key words: human dignity, medical ethics, Universal declaration of human rights (UN 1948).

Mu.

Čas Lék Čes 2011; 150: 499-501

ÚVOD

Pojmem důstojnost se v dnešní době hýří. Je však otázkou, představuje-li si každý pod ním totéž a zda si vůbec něco pod ním představuje. K zakotvení ochrany lidské důstojnosti (a ostatně i k zakotvení jiných důležitých zásad nejen v kontextu etiky lékařské) přispěly společnou měrou filozofické, náboženské a kulturní zdroje (1). Připomeňme si tedy nejprve zvažování alespoň některých filozofů, základy, na nichž staví důstojnost člověka myšlení náboženské, a uvedme významné mezinárodní dokumenty "politického" charakteru, které se týkají našeho tématu; ty se utvářely zcela demokratickou cestou - na základě dlouhých diskusí a následného hlasování o jednotlivých člancích.

RŮZNÉ POJÍMÁNÍ DŮSTOJNOSTI

Z oblasti **západního filozofického myšlení** je vhodné jmenovat římské stoiky. Marcus Tullius Cicero obsah pojmu dů-

stojnost (*dignitas*) definuje jako „autoritu osoby, která si zaslouží pozornost a veškerou úctu a která je hodná respektu; její postavení a pověst by měly být spojeny s vynikajícími vlastnostmi dané osobou“ (*De inventione* – 2, 3). Ve svém díle *De officiis* (O povinnostech) používá tento pojem v uvedeném smyslu (hodnota, zasloužilost, postavení, reputace). Současně však implicitně předpokládá určitou důstojnost každého člověka a lidskou vzájemnost: „... jestliže naše přirozenost žádá, aby člověk pomáhal člověku, ať jest to kdokoliv, jen právě proto, že to je člověk, musí být podle téže přirozenosti prospěch všech lidí věcí společnou. ... jsme všichni spojeni jedním a tímž přirozeným zákonem“ (4).

Pico della Mirandola propojuje důstojnost člověka s jeho svobodou vybrat si způsob své existence a s jeho zodpovědností za vlastní osud (2, 5).

Thomas Hobbes popisuje důstojnost jako jakousi hodnotu tržní. „Cena člověka nebo jeho hodnota je v tom, za čí stojí, tak jako je cena jiných věcí, to jest, kolik by se asi vyplatilo za užití jeho síly a moci. Není tedy naprostá, nýbrž závisí na potřebě a úsudku jiných ... A jako v jiných věcech, taktéž, jde-li o lidi, určuje cenu kupující a nikoliv prodávající. Lidé se většinou sami odhadují co nejvíce, ale jejich skutečná cena není o nic vyšší, než jak ji odhadnou jiní ... Veřejná vážnost, to jest čest někomu vzdávaná od jeho společnosti, se obecně nazývá důstojnost“ (6).

Immanuel Kant definuje důstojnost (*Würde*) jako respekt, který on sám chová k ostatním, nebo který jiní mohou chtít od něj; neexistuje žádný ekvivalent, za nějž by bylo možno tento objekt hodnocení vyměnit. V souladu s jeho učením

ADRESA PRO KORESPONDENCI:
prof. MUDr. Marta Munzarová, CSc.
emeritní profesorka LF MU, Brno
Heinrichova 25, 602 00 Brno
e-mail: mmunzar@med.muni.cz

můžeme důstojnost považovat za úctu vyžadující vnitřní hodnotu lidské bytosti vlastní. Každá lidská bytost je povinna přiznat důstojnost lidství každé jiné lidské bytosti; jde o důstojnost lidskosti samotné. A ostatně druhá formulace jeho kategorického imperativu zní: „Jednej tak, abys používal lidství jak ve své osobě, tak i v osobě každého druhého vždy zároveň jako účel a nikdy pouze jako prostředek“ (7). Rovněž tak Kantovo pojetí osoby v morálním kontextu, tj. praktické přisouzení statutu mravního subjektu sobě i všem ostatním, zrcadlí respekt ke každému člověku, a to jen proto, že je člověkem; vztahuje se na příslušnost k lidskému rodu (8–10).

V dnešních diskuzích se většinou spíše zdůrazňuje Kantův přístup k autonomii člověka – uznání autonomie lidské vůle na základě praktického mravního vědomí, svědomí a smyslu pro povinnost. Je však evidentní, že autonomie nemůže existovat odděleně od našeho lidství; její mravní síla tkví právě v inherentní důstojnosti, kterou máme proto, že jsme lidé. Dnes i teologové oceňují jeho učení: „Kant popíral, že by se Bůh dal poznat pouhým rozumem, ale zároveň představoval Boha, svobodu a nesmrtnost jako požadavky praktického rozumu, bez nichž podle něho nebylo možné jakékoliv mravní jednání. Nepřipomíná nám snad současná situace světa, že zřejmě měl pravdu?“ (11).

Jednotliví filozofové tedy vnímají důstojnost člověka rozdílně (2, 3). Někteří ji chápou jako hodnotu člověku přisuzovanou zvenčí, na základě mimořádných vlastností, schopností a postavení dotyčného (*attributed dignity* – příklad Hobbes). Jiní pojímají důstojnost jako vnitřní, vrozenou, přirozenou, inherentní hodnotu, která je lidské bytosti vlastní, kterou má každý člověk bez jakéhokoliv přisuzování (*intrinsic dignity* – příklad Kant). A ještě jiní vnitřní důstojnost implicitně předpokládají, oceňují však především rozvíjení takových vlastností, které si zaslouží úctu a které tuto vnitřní důstojnost vyjadřují a stvrzují (*derivative, inflorescent dignity* – příklad Cicero). Ostatně asi všichni občas některá jednání posuzujeme jako hodné nebo nehodné důstojnosti člověka.

I v jiných, zcela odlišných, kulturách byla důstojnost vnímána podobně. Tak například v konfuciánské tradici je chápána jednak jako vnitřní kvalita lidské bytosti, kterou nelze redukovat na autonomii, a dále jako kvalita, která se může a má rozvíjet a kultivovat (12).

Monoteistická náboženství – judaismus, křesťanství a islám – staví důstojnost člověka na víře, že Bůh jej stvořil k jeho obrazu a podobě (Genesis 1, 26–27: „Bůh řekl: »Učiňme člověka, aby byl naším obrazem podle naší podoby« Bůh stvořil člověka, aby byl jeho obrazem, stvořil ho, aby byl obrazem Božím ...“). Rozlišení mezi obrazem a podobou se neobjevuje v textu hebrejském, zde jde vlastně o »podobající se obraz«. V řeckém textu však přítomno je. A například Origenes a po něm velká část východní tradice používá toto rozlišení. Člověk dostal při svém prvním stvoření důstojnost obrazu, ale podobnost musí získat sám svým úsilím tím, že napodobuje Boha. Duchovní život se tedy pojímá jako postup od obrazu k podobnosti (13). Uvedené připomíná uvažování stoiků – získávání vynikajících vlastností a rozvíjení předem dané důstojnosti.

V křesťanství je důstojnost člověka ještě umocněna tím, že Bůh se stal člověkem. Ježíš Kristus se dokonce ztotožňoval s lidmi ubohými a nemocnými a maličká a nevýznamná dával často jiným za příklad.

Explicitně je důstojnosti člověka, např. v dokumentech římskokatolické církve, věnována mimořádná pozornost až v posledních desetiletích, v souvislosti s ohrožením vulnerabilních lidí ve světě, jenž si plete důstojnost člověka s jeho užitečností. Obsah pojmu důstojnost je vnímán v inherentním smyslu a je zdůrazňován princip vzájemné pomoci a vzájemné odpovědnosti – jeden z principů, na němž dosud stála naše kultura a naše civilizace.

MEZINÁRODNÍ ÚMLUVY A DEKLARACE

I významné mezinárodní úmluvy a deklarace navazují na uvedené tradice filozofického a náboženského myšlení (následují Kanta a nikoliv Hobbese). Základem je inherentní důstojnost člověka, na níž lze teprve stavět respekt k autonomii.

Univerzální deklarace lidských práv (OSN, 1948)

Již v preambuli je řečeno, že tato deklarace byla reakcí na »barbarské činy, které urážely svědomí lidstva«, v období nacismu a druhé světové války. Valné shromáždění Spojených národů ji přijalo v naději na nový obraz světa, v němž bude přiznána »inherentní důstojnost a stejná a nezcižitelná práva všem členům lidské rodiny«, jelikož toto je »základem svobody, spravedlnosti a míru ve světě«.

Článek 1. Všechny lidské bytosti se rodí svobodné a sobě rovné, pokud jde o důstojnost a práva ...

Článek 3. Každý má právo na život, svobodu a bezpečnost své osoby.

Článek 6. Každý má právo být všude uznáván jako osoba před zákonem.

Respekt k inherentní důstojnosti číší i ze všech dalších článků deklarace. Ačkoliv formulace těchto pravd má svoji kulturní historii, nejsou vlastnictvím žádné kultury a jejich všeobecné uznání dokládá společně vnímanou pravdu o člověku. Téměř všechny pozdější deklarace a úmluvy odkazují ve svých preambulích právě na tento dokument.

Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny (Rada Evropy, 1997) – viz i Sběrka mezinárodních smluv CR č. 96/2001

Článek 1. Smluvní strany budou chránit důstojnost a svébytnost všech lidských bytostí a každému bez diskriminace zaručí úctu k integritě jeho bytosti a ostatní práva a základní svobody při aplikaci biologie a medicíny ...

Ochrana lidských práv a důstojnosti smrtelně nemocných a umírajících (Parlamentní shromáždění Rady Evropy č. 1418/1999)

Dokument potvrzuje nedotknutelnost lidské důstojnosti ve všech obdobích života.

Deklarace o bioetice a lidských právech (UNESCO, 2005)

Zdůrazňuje na prvním místě důstojnost každého člověka; vnímá ji jako základ pro uznání všech lidských práv.

Helsinská deklarace (Světová lékařská asociace – novelizace říjen 2008, Seoul)

Týká se ochrany důstojnosti lidských subjektů v rámci lékařského výzkumu.

RESPEKT K DŮSTOJNOSTI DNES

Lze snadno rozpoznat, že mnohé organizace reflektují rozmáhající se morální relativismus a hrubý utilitarismus a snaží se chránit lidi nemohoucí. Vždyť i dnešní bioetická aréna je plná rozporů (14). Někteří její významní představitelé, zcela v protikladu k moudrým a závazným doporučením, zvažují, že nemá-li někdo schopnost autonomního rozhodování, nemá důstojnost, není osobou a může mu být odňato i právo na život. Lze jmenovat alespoň dnes již věhlasného Petera Singera a Johna Harrise. Obavy jsou patřičné a není divu, že lidé postižení mají strach a že vydávají prohlášení o bioetice a lidských právech (15 – zde uvedeny i doslovné citáty těchto a jiných autorů). Na tomto místě si můžeme připomenout, že ideje mají vždy své následky. I v Německu nedošlo ke změně myšlení směrem k hodnocení života jako nehodného žití (*lebensunwertes Leben*) přes noc. Byla pomalu ale jistě připravována po desetiletí. Jedině tak lze vysvětlit sociomorální

konsenzus s vybějením lidí neschopných autonomního rozhodování v nacistické akci eutanazie (16).

S důstojností člověka si proto nelze v dnešní době zahrávat – vždyť právě z této hodnoty vyvěrají lidská práva i status osoby. Výroky Ruth Macklin, že „důstojnost neznamena nic více než respekt k osobám anebo k jejich autonomii“, a že „v lékařské etice je pojem důstojnost zbytečný a může být vyrazen bez jakékoliv ztráty“ (17), byl podnětem k tomu, aby Rada presidenta USA pro bioetiku – The President's Council on Bioethics – PCBE, Washington, D. C. – vypracovala soubor pojednání, týkající se důstojnosti z nejrůznějších úhlů pohledu (18 – některé kapitoly jsou v seznamu literatury uvedeny i samostatně (3, 8, 19)).

Pro lékařskou etiku vždy platilo a platí, že jde o etiku normativní, která nesmí být vydána na pospas zcela náhodným módním proudům ve filozofii. Nechce-li sklouznout do jakési etické parodie, pak musí stát na pevných a nekymácejících se základech, v nichž úhelným kamenem je právě důstojnost člověka: Vnitřní (inherentní) důstojnost má každý člověk, a to jen proto, že je člověkem. Nemůže být totiž ani získána, ani ztracena, nemůže narůstat a nemůže se ani umenšovat. Nezáleží na schopnostech, výkonu, bohatství a moci, nezáleží na inteligenci, věku a zdravotním stavu. Z této důstojnosti pak vyvěrají lidská práva, rovnost všech lidí a stejné zacházení s každým jednotlivcem. Důstojnost přisuzovaná zvenčí záleží naproti tomu na vlastnostech, schopnostech a/nebo na postavení člověka. Je jisté, že tato důstojnost může být získána nebo naopak ztracena v důsledku hodnocení jiných lidí nebo i v důsledku hodnocení sama sebe. Těžká choroba a umírání je jistě útokem na tento typ důstojnosti.

Mezi dvěma odlišnými pojetími důstojnosti je třeba v kontextu lékařství přísně rozlišovat (19). Současně si však musíme uvědomovat, že vnímání nemocného, týkající se ztráty přisuzované důstojnosti, může výrazně přispívat k jeho utrpení. Stačí připomenout, že právě »pocit ztráty důstojnosti« stojí na čelném místě ve výčtu důvodů, proč nemocní v Holandsku žádají o eutanazii. Je to velice zvláštní – vždyť i studenti medicíny, kteří sice nejsou schopni důstojnost definovat a tento pojem »třídít«, vědí, že nemoc a umírání člověka o důstojnost připravit nemůže. Jsou si vědomi toho, že k pocitům ztráty důstojnosti může přispívat i okolí nemocného a že musí vždy jednat tak, aby k žádným takovým pocitům ani nedocházelo (20). Lékaři pracující v hospicích zase velmi dobře vědí, jak je možné nemocným pomáhat i v této oblasti.

Stojíme-li nad lůžky trpících, pak vždy jde nejen o ně, ale i o nás samotné. Jde o žitou zkušenost důstojnosti, a to i proto, že tato hodnota je nejen záležitostí »intrasubjektivní«, ale i »intersubjektivní« (19). Někteří filozofové (včetně bioetiků) mluví o člověku pouze v abstrakci (postižení, umírající, lidé v bezvědomí apod.); to pak vede k rozkladu vnímavosti a k přechodu do jakéhosi odpudivého vakua bez citlivosti, bez lásky, bez soucitu, bez vztahu. Mnohé jejich výroky pak svědčí o tom, že sterilní racionalita rozhodně není synonymem s moudrostí.

Důstojnost člověka je dnes paradoxně ohrožována i díky mimořádnému rozvoji znalostí a biotechnologických vymožeností (21, 22). Uvedme alespoň příklad pokusů s klonováním, které vedly k jednoznačným zákazům tohoto konání: ... „úmyslné vytvoření geneticky shodných lidských bytostí je v rozporu s lidskou důstojností a jako takové tedy zakládá zneužití biologie a medicíny ...“ (23). Musíme doufat, že dnes přísně zakázané postupy se časem nebudou tolerovat a že později nebudou považovány za dobré a ještě později dokonce za chvályhodné – a to za podpory a s požehnáním bioetiků.

Naše zamyšlení lze snad nejlépe zakončit citáty z dopisu lékaře, který reagoval na zmíněný názor (17), zpochybňující užitečnost pojmu důstojnost v lékařské etice. Krásně vyjadřuje žitou důstojnost člověka ve vzájemnosti, v uvedeném »intersubjektivním« pojetí: „Během třiceti let praxe si neustále uvědomuji lidskou důstojnost a doufám, že moje denní práce ji reflektuje ... Nejsem schopen důstojnost defino-

vat, ale poznávám ji, když ji vidím. Uvědomuji si ji, když mluvím s nemocnými a s jejich rodinami slovy, jimž, jak doufám, porozumí; když sděluji nemocnému, že bude muset trávit zbytek života na dialýze; když se jej snažím přesvědčit, že i když už bylo všechno řečeno a uděláno – život je stále hoden žití; když se snažím věnovat stejnou pozornost bohatému i chudému ... bělochu i černocho ... křesťanu, Židu i Muslimovi ... Pojem lidská důstojnost je základní a vše prostupující a zcela jistě to není »slogan«. Mám úplně jasno v tom, co znamená ... Je-li pojem důstojnost v lékařské etice neúčinný, potom bych já zpochybňoval užitečnost lékařské etiky“ (24).

LITERATURA

1. Council of Europe. The human rights, ethical and moral dimensions of health care. Strasbourg Cedex: Council of Europe Publishing 1998.
2. **Sulmasy DP.** The concept of human dignity. Zápis ze schůze PCBE, 2. února 2006. <http://www.bioethics.gov/transcripts/feb06/session2.html>
3. **Sulmasy DP.** Dignity and bioethics: history, theory, and selected applications. http://www.bioethics.gov/reports/human_dignity/chapter18.html
4. **Cicero MT.** O povinnostech. Praha: Melantrich 1940.
5. **Lebech M.** On the problem of human dignity. *Bioethics outlook* 2010; 21(4): 4.
6. **Hobbes T.** Leviathan. Praha: Melantrich 1941.
7. **Kant I.** Základy metafyziky mravů. Praha: Svoboda 1976.
8. **Shell SM.** Kant's concept of human dignity as a resource for bioethics. http://www.bioethics.gov/reports/human_dignity/chapter13.html
9. **Honnefelder L.** The concept of a person in moral philosophy. In: Bayertz K. (ed.) Sanctity of life and human dignity (Philosophy and Medicine, vol. 52). Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers 1996; 139–160.
10. **Slabý A, Slabý J.** Spor o status lidské osoby v bioetice. *Trendy v medicíně* 2000; 2: 107–112.
11. **Ratzinger J.** Evropa Benedikta z Nursie v krizi kultur. Kostelní Vydří: Karmelitánské nakladatelství 2006.
12. **Tao Lai Po Wah, J.** Dignity in long-term care for older persons: A Confucian perspective. *Journal of Medicine and Philosophy* 2007; 32: 465–481.
13. **Špidlík T.** Duchovní cvičení s Janem Pavlem II. Olomouc: Refugium Velehrad-Roma 2007: 22–23.
14. **Munzarová M.** Dignity, personhood and culture: reflections on bioethics of today. *Medicina e Morale (Roma)* 2010/4: 547–556.
15. **Munzarová M.** Towards the abolition of man: the voice of disabled persons cannot be ignored. *Bulletin of Medical Ethics (London)*. January 2002, 13–21.
16. **Daryl Charles J.** Lebensunwertes Leben: The devolution of personhood in the Weimar and pre-Weimar era. *Ethics & Medicine* 2005; 21: 41–54.
17. **Macklin R.** Editorial. Dignity is a useless concept. It means no more than respect for persons or their autonomy. *British Medical Journal* 2003; 327: 1419–1420.
18. The President's Council on Bioethics (PCBE), Washington, D.C. Human dignity and Bioethics: Essays commissioned by the President's Council on Bioethics, March 2008. Celé dostupné na http://www.bioethics.gov/reports/human_dignity/index.html
19. **Pellegrino ED.** The lived experience of human dignity. http://www.bioethics.gov/reports/human_dignity/chapter20.html
20. **Munzarová M.** K postojům studentů k otázce lidské důstojnosti. *Čas Lék čes* 1995; 134: 488–490.
21. **Kass LR.** Life, liberty and the defense of dignity. The challenge for bioethics. San Francisco: Encounter books 2002.
22. **Jordan MC.** Bioethics and "human dignity". *Journal of Medicine and Philosophy* 2010; 35: 180–196.
23. Dodatekový protokol k Úmluvě na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny o zákazu klonování lidských bytostí, Rada Evropy, 1997 - Sbírka mezinárodních smluv ČR č. 97/2001.
24. **Rapoport J.** Dignity a useless concept?? *bmj.com Rapid Responses for Macklin*, 327 (7429) 1419–1420, 22 December 2003.

Příprava 8. rámcového programu Evropské unie – priorita Health

Evropská komise připravuje návrh zaměření biomedicínského výzkumu s výhledem do roku 2020

Judita Kinkorová

Technologické centrum Akademie věd České republiky, v.v.i., Praha

SOUHRN

8. rámcový program na Evropské unie na roky 2014–2020 je ve fázi přípravy. Evropská komise stanovuje základní priority a připravuje dlouhodobý plán biomedicínského výzkumu a vývoje. Základem pro přípravu programu priority Health na toto období byly tři tematicky zaměřené workshopy, které organizovala Evropská komise a kam byli přizváni evropští i světoví odborníci v dané problematice; dále byli přizváni specialisté z průmyslové sféry, malé a střední podniky a představitelé grantových agentur. Ve výstupech workshopů byly pojmenovány hlavní problémy budoucího biomedicínského výzkumu v daných oblastech a byly formulovány základní teze vize do roku 2020.

Klíčová slova: 8. rámcový program, priorita Health, -omics, klinické studie, stratifikované biomarkery.

SUMMARY

Kinkorová J. Preparation of the Eighth Framework Programme of the European Union – Health Priority European Commission organizes proposal of aims in biomedical research prospecting to 2020

Eighth framework programme (FP8) of the European Union for years 2014–2020 undergoes the preparatory process. The overview presents current status of the programme preparation. European Commission organized three workshops (-omics in personalised medicine, 4D biology for health and disease, and Stratification biomarkers in personalised medicine) with the purpose to bring together experts from different fields to build a 2020 vision, and to identify the research needs for next years.

Key words: 8th framework programme, -omics, clinical trials, biomarkers.

Ki.

Čas Lék čes 2011; 150: 502–505

Základní teze 8. rámcového programu v prioritě Zdraví (priority Health) byly předneseny na programovém výboru 13. října 2010 v Bruselu. Výhled do roku 2020 v oblasti biomedicínského výzkumu je koncipován tak, že jeho ústřední a zastřešující myšlenkou je tzv. personalizovaná medicína (Personalised medicine).

V literatuře je mnoho definic personalizované medicíny, ta jednodušší a bližící se pojetí 8. rámcového programu je následující:

„Personalizovaná medicína směřuje k poskytování adekvátní zdravotní péče danému pacientovi v optimálním rozsahu a ve správný čas“ (1).

Evropská komise, generální ředitelství Health (Directorate General Health) uspořádalo tři workshopy zaměřené na vybraná témata, která byla identifikována jako zásadní s ohledem na současný stav chápání personalizované medicíny a budoucí zvyšující se požadavky a zvyšující se náklady na biomedicínský výzkum a zdravotní péči. Tématy workshopů

byly „-omics“ v personalizované medicíně, stratifikace biomarkerů v personalizované medicíně, klinické testy, nové technologie a nárůst množství biomedicínských dat a nutnost na tyto skutečnosti adekvátně reagovat.

Další důležitou a navazující událostí bylo Evropské zdravotní fórum (European Health Forum Gastein) s podtitulem „Creating a better future for health in Europe“, které se konalo ve dnech 6. až 9. října 2010 v Gasteinu, na němž byly formulovány zásadní otázky v oblasti zdraví a biomedicínského výzkumu, na něž bude v budoucích letech nutné vzhledem k měnící se situaci v Evropě reagovat. Těmi hlavními změnami budou: stárnoucí populace a s tím související financování zdravotních systémů, rostoucí náklady na zdravotní péči, zvýšená potřeba a zvýšené nároky na pracovní síly působící ve zdravotnictví a biomedicínském výzkumu. Dále bude nutné reagovat na zvýšenou migraci nejen uvnitř Evropy, ale i do Evropy z ostatních neevropských států. Biomedicínský výzkum a zdravotní péče budou maximálně využívat nové inovativní přístupy, jimž odpovídá tzv. personalizovaná medicína, využívající nejnovější výsledky biomedicínského výzkumu, který enormně akceleroval v poslední dekádě. Na všech úrovních v oblasti zdravotní péče bude třeba efektivně využívat nové technologie a také e-health bude nedílnou součástí zdravotní péče. Velký důraz bude kladen na prevenci, životní styl, aktivní život apod. Významně posílí takové aspekty zdravotní péče jako národní a mezinárodní koordinace, multidisciplinární přístup a mezesortní spolupráce.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.
Technologické centrum AV ČR
Ve Struhách 27, 160 00 Praha 6
fax: +420 234 006 251, e-mail: kinkorova@tc.cz

WORKSHOP -OMICS V PERSONALIZOVANÉ MEDICÍNĚ (2)

Workshop „Omics in personalised medicine“ se konal 29. a 30. dubna 2010 v Bruselu. Zúčastnili se ho experti z různých oborů: -omics, epidemiologie, farmakologie, experimentální medicíny, bioinformatiky, představitelé akademické sféry; dále byli přizváni specialisté z průmyslové sféry, malé a střední podniky a představitelé grantových agentur. Cílem workshopu bylo formulovat roli -omics technologií v budoucí struktuře personalizované medicíny a současný stav poskytování zdravotní péče.

Hlavním úkolem workshopu byla snaha o vytvoření vize do roku 2020, identifikovat výzkumné potřeby pro její implementaci a definovat v tomto procesu roli Evropské unie jako významného zdroje financování. Na workshopu byly stanoveny krátko- i dlouhodobé vize a hlavní směry.

Vize do roku 2020

Do roku 2020 by měl být na molekulární úrovni lépe definován stav „zdraví“ a „nemoci“ pomocí markerů, které by tyto stavy jednoznačně identifikovaly. Toho bude dosaženo studiem buněčných a molekulárních mechanismů obou stavů a vlivem faktorů životního prostředí populace, kterému je vystavena. Klasifikace nemocí na genetické, molekulární, buněčné a funkcionální úrovni umožní změny v léčbě chorob, jejich prevenci, jako je tomu nyní jen u několika málo chorob, jako např. léčbě některých forem rakoviny. Největším pokrokem bude objevení, evaluace a validace biomarkerů pro běžné choroby.

Znalost genetických, molekulárních a buněčných mechanismů běžných chorob je v současné době omezená a nedostatečná. Proto je potřeba podpořit studie zaměřené na výzkum mechanismu chorob, které povedou k objevům „omics based markerů“ a k vývoji spolehlivějších preklinických modelů nemocí. Některé -omics platformy jako např. analýzy nukleových kyselin jsou připraveny pro klinické aplikace, jiné jako např. proteomické, epigenomické a platformy buněčné funkcionální analýzy ještě vyžadují podporu výzkumu a vývoje, než budou moci být využity v klinických translačních studiích pro identifikaci a validaci biomarkerů. Stejně tak je potřeba podpořit vývoj nových technologií vhodných pro klinické studie, které povedou k objevu nových biomarkerů.

Personalizovaná léčba a personalizovaná prevence

Předpokládá se, že předpis léku a léčba povede u určitého pacienta v pravém čase ke zvýšení účinnosti poskytnutí/ování zdravotní péče a zároveň povede ke snížení nákladů na léčbu. Bude třeba doložit, že předpoklad snížení nákladů bude stimulovat zavádění tzv. personalizovaného lékařského předpisu. Omics-based biomarkery a vývoj nových neinvazivních diagnostických metod usnadní identifikaci rizikových skupin pacientů a umožní stratifikaci zdravotního screeningu a včasnou prevenci. To povede k výraznému snížení nákladů na zdravotní péči.

Nové -omics technologie by měly být co nejrychleji uvedeny do klinického testování. K identifikaci a validaci biomarkerů budou třeba kvalitně zpracované kolekce biologických vzorků získaných standardními postupy z relativně malých souborů stanovených buď podle věku, nebo podle nemocí strukturovaných kolekcí sdružených podle -omics a zobrazovacích fenotypových informací a o velkých populačních kohortách se základními fenotypovými informacemi.

Některé státy EU jsou na čelním místě při klinických aplikacích -omics technologií, např. při léčbě rakoviny. Jiné státy Evropské unie více či méně zaostávají. Do roku 2020 by ideálně měly mít všechny členské státy lokální laboratoře a klinické bioinformativní infrastruktury k poskytování personalizované zdravotní péče. Každý členský stát musí identifikovat „svá“ slabá místa v personalizované medicíně. Mezinárodní spolupráce, výchova a vzdělávání v této oblasti musí vést k překonání národních nedostatků. Bude to multidisciplinární vzdělávání, kde budou kromě -omics technologií získávány poznatky z oborů fyziky, matematiky, statistiky, informatiky apod.

Krátko- a střednědobá vize do roku 2015

Poznatky z oboru farmakogenomiky (zkoumá vztah účinku léku na úrovni celého genomu, resp. transkriptomu) mohou zlepšit účinnost současně užívaných léků, zlepšit „success rate“ při vývoji léků a mohou redukovat dopad negativních následků některých léků. Dosud chybí ekonomický důkaz možných pozitivních dopadů využívání poznatků farmakogenomiky.

Pokroku může být dosaženo u vzácných dědičných poruch, mnoho z nich je život ohrožujících nebo významně oslabujících. Dnes je známo mezi 6000–8000 těchto onemocnění a asi u poloviny z nich je znám jejich genetický základ. Tyto choroby významně zatěžují zdravotní systémy. Studium známých monogenetických poruch usnadní pochopení vlivu prostředí a vytvoří podmínky pro objevení, evaluaci a validaci nových biomarkerů. Objev genetického základu mendelovských forem dědičných poruch ve vztahu k běžným onemocněním umožní nový pohled na molekulární mechanismy chorob a mohou být identifikovány nové léky pro běžná onemocnění.

Dlouhodobé cíle do roku 2020

Vychází se z předpokladu, že kombinace znalostí různých -omics platform povede k lepší definici zdravého a alterovaného jedince na genetické, molekulární a buněčné úrovni. Objev nových biomarkerů vyžaduje jejich opakované evaluace a validace. Tento proces bude probíhat v centrech klinické excelence specializovaných na specifický translační výzkum určité choroby. V těchto centrech budou relativně malé kolekce vzorků, stratifikovaných podle věku nebo pohlaví v rozsahu do 1000 jedinců, kde si buď pacient se specifickou chorobou nebo zdravý jedinec budou moci požádat o klinickou fenotypovou analýzu spolu s -omics a jinými analýzami. Validace bude vyžadovat přístup k velkým populačním kohortám dat.

-omics

Přečtením lidského genomu v roce 2001 se otevřela nová éra systémové biologie označovaná jako „omics“. Omics posunuly studium buněčné biologie od studia jednotlivých genů nebo proteinů v určitém čase ke komplexnímu přístupu studia celého organismu/ů jako systému v souvislosti s jeho odpovědí na environmentální nebo terapeutické podněty včetně generování systémového (matematického) modelu pro simulaci a predikci dalších vlastností systému.

Termín omics označuje komplexní analýzu biologických systémů.

Omics nepovedou pouze k pochopení biologických procesů, ale přispějí k přesnější diagnostice a léčbě nemocí člověka.

Různé omics se začaly během posledních 10 let objevovat se svými vlastními instrumenty, technikami, softwary apod.

Příklady omics:

Genomics – věda zabývající se studiem genomu (úplného souboru genů každého organismu), tedy komplexní analýzou struktury a funkce DNA.

Proteomics – věda zabývající se komplexním studiem genetické informace na úrovni proteinů (proteomu) v organele, buňce, tkáni apod., tedy systematicky studuje proteiny za účelem zjištění jejich struktury, funkce a regulace biologických systémů.

Transcriptomics – věda zabývající se expresí genů celého genomu.

Role Evropské unie

Evropská unie bude podporovat:

- projekty, které prokážou proveditelnost a přinesou rychlou návratnost do zdravotního průmyslu, např. dědičné poruchy a vývoj nových léků,
- vysoce riskantní projekty s cílem vývoje nových -omics technologií pro aplikace v klinickém testování,
- nastartování klinické bioinformatiky,
- koordinaci multidisciplinárního vzdělávání a výchovy.

WORKSHOP 4D BIOLOGIE – ZDRAVÍ A NEMOC (3)

Workshop „4D biology for health and disease“ se konal 16. a 17. března 2010 v Bruselu a měl za cíl najít vhodné organizační principy pro přístup ke stávajícím rozsáhlým objemům dat (large-scale data): proteomickým, interaktomickým a datům strukturální genomiky a biologie, jako základu pro vizi do roku 2020 pro vysoko výkonnostní výzkum a zpracování rozsáhlého objemu dat v biologických a lékařských vědách.

Zdravotní péče je dnes v Evropě drahá a založená na léčbě spíše než na prevenci chorob. Vývoj nových léků je založen na principu „one size fits all“ (4), což je dlouhodobě nepřijatelný přístup a jen omezená část pacientů je léčena účinně, např. některé postupy při léčbě rakoviny. Biomedicínský výzkum stojí před úkoly, jak zlepšit chápání mechanismů nemocí a přenést je efektivně do klinické prognózy/diagnózy a prevence/léčby. Jedním z přístupů jsou pokročilé -omics technologie (viz „-omics“ workshop).

Dramatická redukce nákladů na tyto studie vyžaduje poskytnout základ pro přímější personalizované a prediktivní přístupy v medicíně, než jsou nyní možné například použitím kombinace sekvenování a tradičních diagnostických postupů. V nejbližší době musíme být schopni zpracovávat exponenciálně rostoucí množství nově generovaných dat a být schopni je přeměnit do formy využitelných znalostí.

Hlavní závěry workshopu

Neustále rostoucí množství biomedicínských dat vyžaduje vývoj nových technologií a přístupů k analýzám dat. K tomu je třeba využít moderní matematické, fyzikální, počítačové a technické nástroje a technologie daleko více než dříve v biologii a biomedicínském výzkumu: např. statistiku, non-lineární dynamiku, informační teorie, systémové teorie a systémové kontroly. Biofyzikální metody budou muset být zaměřeny tak, aby byly schopny překlenout časoprostorové rozlišení a charakterizovat struktury a kinetickou interakci. Významná role je v budoucnosti předpovídána elektronové mikroskopii, fluorescenční mikroskopii, elektronové tomografii, nanokrytalografii, tomografii, nanoskopii apod. Metody studující jednotlivé molekuly *in vivo* budou zvláště potřebné.

Korelační přístupy, které umožní studium jedince různými způsoby, jako korelační fluorescence, elektronová mikroskopie, kryoelektronová mikroskopie, která „smíří“ různé technologie a umožní simultánní multiparametrické analýzy. Korelativní fluorescence a elektronová mikroskopie může vyplnit existující rozlišovací „mezeru“ mezi světelným mikroskopem a elektronovým mikroskopem. Analogické kroky by měly být učiněny mezi strukturální a buněčnou biologií, proteomikou a buněčnou biologií a proteomikou a strukturální biologií.

Bude třeba výzkum komplexních kvantitativních systémů a *in vivo* dat pro to, aby bylo možno odpovědět na otázky: Kolik je určitých molekul a kde jsou v buňce v daném čase? Jak rychle takový jev nastane? Jak silná je interakce? *In situ* a *in vivo* metody musí být zdokonaleny k pochopení funkcí makromolekul a jejich interakcí.

Nové technologie vysokovýkonnostních studií produkují enormní množství souborů dat o mnoha různých typech bu-

nečných komponent v různých organismech a jejich vzájemných interakcích a funkčních stavech.

Jedním z přístupů k velkým souborům dat je rozdělení na tzv. „hard“ a „soft“ data. Nukleotidové sekvence a proteinové struktury jsou definovány jako „hard data“, jsou relativně jednoduše validovatelná, skladovatelná a jednoznačně popsatelná. „Soft data“ – jako např. protein-protein interakce, časové a prostorové změny v koncentracích proteinů nebo kinetice interakcí – vyžadují speciální přístupy, vzhledem k variabilitě informačního obsahu dat a metadat a jejich potenciálně variabilní kvalitě a opakovatelnosti a reprodukovatelnosti.

Příkladem přístupu k „hard“ datům je Worldwide Protein Data Bank (wwPDB) jako centrální zdroj „hard“ dat, kde jsou uloženy a zpřístupněny všechny experimentálně určené struktury proteinů a nukleových kyselin.

Množství informací představuje i množství překážek pro ty, kteří potřebují data interpretovat a na jejich základě odvozovat nové biologické teorie. Proto je třeba data integrovat, aby bylo možné získat komplexní modely biologických systémů, pochopit chování těchto systémů a jejich odpovědi na environmentální stimuly s cílem získat evoluční náhled a umožnit přenos nových aplikací do klinické praxe. Biologové musí profitovat ze souborů dat a ne jimi být zahlceni, data musí být přístupná pro interpretace formou „user friendly manner“.

Jednou z možných cest je tvorba 4D atlasů jako „Google cell“ portálu.

Výzkumné infrastruktury by měly hrát klíčovou roli při posílení multidisciplinárního výzkumu umožňující maximální interdisciplinární výměnu znalostí a přístup k různým technologiím. Infrastruktury by se měly stát technologickými platformami pro tvorbu biologických dat s odpovídajícími standardy, data administrovat, rozšiřovat a skladovat.

Pochopení chorob na molekulárním základě je předpokladem pro hledání nových biomarkerů. Počítačové simulace integrující znalosti o molekulárních, tkáňových a orgánových odpovědích napomohou priorizovat cíle a předpovídat účinky kombinovaných terapií a napomáhat tvorbě designu klinických testů. Systémový přístup slibuje zlepšení rozhodovacích procesů a ve farmaceutickém vývoji může prezentovat nové paradigma v hledání nových biomarkerů lidských chorob. Protože ceny vývoje nových produktů jsou vysoké, farmaceutický průmysl zřídka vstupuje do rizikového výzkumu nových léků. Z tohoto důvodu bude nutná větší spolupráce akademických pracovišť, průmyslu a zdravotnických zařízení již při raném stadiu vývoje nového léku.

Závěrem workshopu byla vyjádřena podpora využití obrovských možností inovativního/progresivního výzkumu a klinických aplikací v personalizované medicíně ustanovením nových technologií, sbíráním, skladováním a analýzami velkých souborů experimentálních dat (metadat) za účelem vývoje nových aplikací pro kliniku.

WORKSHOP BIOMARKERY PRO STRATIFIKACI PACIENTŮ (5)

Workshop „Stratification biomarkers in personalized medicine“ se konal v Bruselu 10. a 11. června 2010.

Účelem workshopu bylo objasnit význam a rozsah stratifikace biomarkerů a identifikovat bariéry, které brání nebo zpomalují proces od objevu nových biomarkerů ke klinickým testům až do lékařské praxe. Cílem bylo také přispět k formulaci vize 2020, identifikovat slabá místa, a vymezit roli Evropské unie ve finančně podporovaného výzkumu.

Výstupem workshopu byla formulace dvou definic:

Definice biomarkeru: Biomarker je biologická substance charakterizovaná jako molekulární, anatomická, fyziologická nebo biochemická, jejíž vlastnosti mohou být objektivně měřeny a evaluovány. Biomarkery působí jako indikátory normálních a patologických biologických procesů v organismu. Umožňují například posouzení farmakologické odpovědi při

určité léčbě. Biomarkery mají specifické fyzikální charakteristiky a jejich parametry jsou měřitelné v těle a informují o chorobě nebo specifických zdravotních podmínkách jedince. Podle závěrů workshopu jsou biomarkery klasifikovány jako: diagnostické, signalizující predispozici k určité nemoci, prognostické a prediktivní.

Definice stratifikace (rozvrstvení) v rámci personalizované medicíny: Stratifikace je rozvrstvení pacientů do skupin podle společných biologických charakteristik s použitím molekulárních, biochemických, zobrazovacích a diagnostických metod za účelem volby optimálního způsobu léčby a dosažení nejlepších možných výsledků.

Metodologie a přístupy pro novou stratifikaci biomarkerů

Genomika a další -omics technologie významně přispěly k výzkumu biomarkerů. Variabilita mezi jednotlivci (genotyp a genová exprese) jsou klíčovými elementy nového pojetí tzv. „personalizované medicíny“. Preklinické identifikace a stratifikace biomarkerů kombinují chápání nemoci a léků a mechanismů jejich společného působení s jedinečnými vlastnostmi jedince. Proto je důležité společně zahrnout vývoj stratifikovaných biomarkerů do konceptu prevence chorob a vývoje léků.

Hlavními oblastmi, kde je nejbližší budoucnost stratifikované medicíny jako logického předstupu personalizované medicíny, jsou: onkologie, diabetes, kardiovaskulární choroby a neurodegenerativní choroby, a to proto, že vývoj stratifikované medicíny významně závisí na identifikaci a kvalitaci vhodných biomarkerů. Bohužel jen několik studií biomarkerů se ukázalo být dostatečně průkazných k tomu, aby identifikovaly rozdíly mezi genetickými variantami a/nebo funkcemi genetických produktů.

Na workshopu byly identifikovány čtyři oblasti slabých míst ve výzkumu biomarkerů:

1. Technická proveditelnost, kvalita analyzovaných vzorků a biologické testy. Stávající znalosti -omics technologií umožňující identifikaci nových biomarkerů, které dokážou předpovědět reakci na účinky léku. Cesta od biomarkeru ke klinickým testům je stále příliš dlouhá, potenciální biomarker je podroben mnohastupňovému procesu, který bude třeba zjednodušit a zkrátit.

2. Přístup k biobankám. Vývoj testů biomarkerů vyžaduje přístup k zdrojům biologických vzorků a dokumentaci. Biobanky budou pracovat s velkým množstvím dat, určitými softwary a pro přístup a práci se vzorky z biobank nejsou dosud stanoveny jednotné standardizované přístupy.

3. Získávání dat, zacházení s nimi a analýzy dat. Stratifikovaná medicína je založena na analýzách dat a množství relevantních elektronicky dostupných biomedicínských dat v současné době velmi rychle roste. Data jsou však získávána různými způsoby, a proto existuje nekompatibilita mezi výzkumnými databázemi, elektronickými medicínskými záznamy, daty z laboratorních testů apod. Do budoucna je nutné vytvořit takové organizační a přístupové procesy, aby byla veškerá data využitelná. Cestou k tomuto cíli jsou otevřené standardizované databáze.

4. Nedostatečná spolupráce mezi akademickými pracovišti a průmyslovou sférou. Biomarkery jsou základním staveb-

ním kamenem stratifikované medicíny. Stejně jako pro každý nový medicínský produkt je výsledkem základního výzkumu, který se odehrává především v akademické sféře. V následujících fázích vstupuje produkt do preklinických a klinických testů a významnější a užší spolupráce zejména s farmaceutickým průmyslem by proces od objevu biomarkeru k finálnímu produktu pro pacienta významně zkrátila.

Hlavní závěry workshopu

Vývoj stratifikovaných biomarkerů je zásadní koncept, který má napomoci prevenci chorob a výzkumu a vývoji léků.

Význam genetických variací genových produktů musí být validován funkcionálními studiemi a je nezbytné podporovat sdílení dat a tvorbu koherentních datových souborů. Vznik evropské databáze biomarkerů by velmi urychlil výzkum a vývoj biomarkerů.

Je třeba podpořit vývoj preanalytických a analytických postupů vyžadujících „zlatý standard“ a standardizaci veškerých technických postupů.

Je třeba identifikovat statistické a bioinformativní nástroje.

Je důležité zapojit investory do výzkumných projektů, například farmaceutické firmy, diagnostické laboratoře, diagnostická pracoviště, a výzkumné organizace. Kolaborativní výzkum veřejných a soukromých partnerství bude Evropskou komisí zohledňován a finančně podporován.

Stratifikované biomarkery musí být identifikovány a přesně stanovovány v raných vývojových stádiích.

Stimulační pobídky jsou nutné, aby se stratifikovaná medicína stala realitou.

ZÁVĚR

Výše uvedené závěry tří workshopů iniciovaly přípravu 8. rámcového programu Evropské unie na roky 2014–2020. Otevřela se tak diskuze o dalším směřování biomedicínského výzkumu v Evropě, vize 2020, která reflektuje změny, kterým bude Evropa čelit v následujícím období. Výhled do roku 2020 je charakterizován personalizovaným přístupem, důrazem na nové technologie tzv. -omics, posílením výzkumu biomarkerů, multidisciplinárním přístupem k biomedicínskému výzkumu a v neposlední řadě náklady na zdravotní péči.

LITERATURA

1. www.ec.europa.eu/research/health/policy-issues-personalised-medicine_en.html
2. http://ec.europa.eu/research/health/pdf/summary-report-omics-for-personalised-medicine-workshop_en.pdf
3. **Abrahams JP, et al.** „4D Biology for health and disease“ workshop report. *New Biotechnology* 2011; 28(4): 291–293.
4. **Qing Yan.** Towards the integration of personalized and systems medicine: challenges, opportunities and approaches. *Personalized medicine* 2011; 8(1): 1–4; <http://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pme.10.77>
5. http://ec.europa.eu/research/health/pdf/biomarkers-for-patient-stratification_en.pdf

O Nobelových cenách, ale nejen o nich Nad knihou Erlinga Norrbyho: „Nobel Prizes-Life Sciences“

(World Scientific Publishing Co.Pte. Ltd., Singapore, 2010)

Vladimír Vonka

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

ÚVOD

Je jen málo událostí, které vzrušují vědeckou obec více, než je každoroční udílení Nobelových cen. Jsou to také ony vzácné okamžiky, kdy na předních místech sdělovacích prostředků se vedle politiků, sportovců, zpěváků a jiných obvyklých celebrit objeví jména vědců poctěných za svou badatelskou činnost tímto nejvyšším mezinárodním uznáním. Ke kouzlu Nobelových cen přispívá i jisté tajemno. Jména laureátů jsou do poslední chvíle přísně střežena a pro běžného vědeckého pracovníka (a tím spíše pro laika) je proces, který vrcholí předáním ceny švédským králem, naprosto neznámý.

Erling Norrby je nepochybně mimořádně kvalifikovaným, aby poodhrnul clonu tajemství, jež udílení Nobelových cen obklopují. Když v roce 1972 převzal po svém učiteli a ve své době předním světovém virologovi, profesorovi Svenu Gardovi, vedení Virologického ústavu při Karolinska Institutet, stal se přidruženým a později řádným členem výboru pro udílení Nobelových cen z oboru fyziologie a medicíny. V roce 1992 byl zvolen hlavou Královské švédské akademie věd, která udílí Nobelovu cenu za chemii a fyziku. Tuto funkci zastával 6 let. Tak byl více než 20 let přímo spojen v různých funkcích s Výborem Nobelovy nadace (VNN). Byl proto zasvěcen do všech procesů, které se týkají výběru kandidátů a jejich posuzování, ale také byl svědkem sporů, které předcházely jejich volbě, i reakcí samotných vyznamenaných a těch, kteří byli přesvědčeni o tom, že se měli na ceně podílet, ale na které se nedostalo. Mnohé z velkánů světové vědy Norrby osobně poznal, a tak svědectví, která o nich vydává, jsou autentická. Z titulu svých funkcí měl přístup do archivů Výboru Nobelovy nadace. Jedinou limitací, která jeho výpověď doprovází, je doba: Archivy VNN jsou 50 let tajné. A tak popisy pozadí udílení Nobelových cen končí rokem 1960. Nicméně fakta, úvahy a komentáře, které prezentaci doplňují, dokonale dokreslují atmosféru kol Nobelových cen do současné doby. Navíc Norrby popisuje své dojmy a zkušenosti ze setkání s některými novodobými laureáty, s nimiž se blízce spřátelil. Na několika místech pak odbočuje od vlastního tématu a předkládá čtenáři úvahy o vědě jako takové a snaží se podat charakteristiku nejen několika vybraných vědců, ale i vykreslit obecný profil laureáta Nobelovy ceny.

ADRESA PRO KOREPONDENCI:

prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2
e-mail: vladimir.vonka@uhkt.cz

ZROZENÍ NOBELOVÝCH CEN

Knihy je rozdělena do osmi kapitol, které nejsou zcela souhrnné. Je to důsledkem toho, že jejich texty vycházejí z autorových předchozích statí, které o Nobelových cenách napsal a publikoval v různých časopisech v posledních několika letech. Některé údaje se proto opakují, což však není na závadu, protože jsou prezentovány v různém kontextu. *První kapitola* je věnována Alfredu Nobelovi. Podává stručný přehled života tohoto podivuhodného muže. Popisuje jeho trnitý vývoj k úspěšnému vynálezci a podnikateli, na jehož vrub se připsalo neuvěřitelné množství 353 patentů. Z nich nejvýznamnější a nejproslulejší se týkal vynálezu dynamitu. Za tento objev byl v roce 1868 poctěn Zlatou medailí Královské švédské akademie věd (KŠAV), a později byl zvolen jejím členem. Chybí však jakýkoliv doklad, že by se kdy zasedání Akademie zúčastnil a že by navázal nějaké kontakty s jejími členy. Určitě k tomu přispělo to, že Nobel žil tvale v Paříži. Nicméně všeobecně se soudí, že jeho členství v KŠAV sehrálo velkou roli při jeho pozdějším rozhodnutí pověřit právě tuto instituci nejdůležitější rolí při udílení Nobelových cen. Svou poslední vůli, která určila udílení Nobelových cen, sepsal v roce 1895. V ní odkázal většinu svého velkého majetku KŠAV na ceny za průkopnické objevy a teoretické práce na poli vědy, které významně prospěly lidstvu. Z formulace poslední vůle vyplynulo, že se ceny ve fyzice, chemii a medicíně nemají udílet za celoživotní dílo, ale za jednotlivý objev s dalekosáhlým významem. Ceny za literaturu a za mír se měly udělovat za díla a činy s idealistickým zaměřením osobám, které přispěly ke sbratření mezi lidmi. V poslední vůli bylo určeno, že ceny za chemii a fyziku udílí KŠAV, ceny za fyziologii a medicínu Karolinska Institutet, ceny za literaturu pak Švédská akademie a ceny za mír norský parlament. Norrby přináší i další vhledy do Nobelova života. Tak se dovídáme, že Nobel miloval literaturu, o které věřil, že je s to učinit svět lepším, že se sám neúspěšně pokoušel psát básně a že dokonce napsal drama s názvem *Nemesis*. Když zemřel, dala jeho rodina všechny výtisky této hry zničit. Zachoval se jediný, na jehož podkladě byla hra nedávno poprvé uvedena ve Stockholmu, zřejmě bez velkého úspěchu. Nobel prý věřil, že jeho vynález silné výbušniny, odradí lidstvo od budoucích hrůz válek. Jak se mýlí!

Málo se ví také o tom, s jakými překážkami se setkávalo naplnění poslední vůle Alfreda Nobela a jak mnoho bylo třeba udělat, než nabyly procedury kolem udílení cen soudobé podoby. Tak například v době Nobelovy smrti neexistovaly organizační struktury, jež by se úkolu mohly ujmout. Právních nejasností využili Nobelovi příbuzní a dva roky po jeho smrti poslední vůli napadli. Výjimkou mezi nimi byl synovec Emanuel, který se ujal realizace záměru svého strýce. Činil tak naprosto důsledně, protože se dokonce dostal do sporu s králem Oskarem III., kterému se nelíbilo, že by ceny měly být

udělovány i cizincům. Teprve v roce 1900, čtyři roky po Nobelově smrti, byla založena Nobelova nadace. Nobelovy ceny jsou udělovány od roku 1901. Během 20. století se procedury jejich udílení vyvíjely. V činnosti VNN postupně došlo k řadě organizačních změn, které si do značné míry vynutila měnící se povaha vědecké práce, ale i skutečnost, že některé pokyny nebyly v Nobelově poslední vůli detailně vysvětleny. Tak například jeho přání, aby ceny byly udíleny za objev učiněný v předchozím roce, je nyní interpretováno tak, že se oceňuje objev, jehož význam byl *plně oceněn* v předchozím roce. Další odchylkou od Nobelova záměru udílet cenu mladým vědeckým pracovníkům, kterým mělo sloužit jako podpora jejich bádání v příštích 20 letech, je současné udílení cen zralým vědcům. To byl jistě šťastný počín, protože právě to učinilo z Nobelovy ceny nejprestižnější ocenění. Přes tyto úpravy se Nobelovy základní instrukce respektují. V rámci ŠKAV, tělesu o 350 členech, existují dva pětičlenné výbory, které hrají klíčovou roli při udílení cen za fyziku a chemii. Cenu za fyziologii a medicínu uděluje padesátičlenné Nobelovské shromáždění, zřejmě sbor profesorů lékařské fakulty při Karolinska Institutet, které ve svém rozhodování vychází z doporučení vlastního pětičlenného Nobelovského výboru. Ne vždy je však respektuje. Každá z institucí má právo přizvat si jako poradce pomocníky vybírané podle povahy činnosti vědce, který má být vyznamenán. Cenu za literaturu uděluje i nadále osmnáctičlenná Švédská akademie a Cenu za mír norský parlament, v němž existuje pětičlenný Nobelovský výbor.

Zásadní význam mají navrhovatelé. Kdo jím může být? Hlavní kohortu tvoří profesori skandinávských univerzit a předchozí laureáti Nobelových cen. Krom toho výbory vyzývají k předložení návrhů jednotlivé osoby s vysokou vědeckou prestiží z celého světa. Celkový počet oslovených může dosáhnout několika tisíc a počet jimi navrhovaných kolísá zpravidla mezi 300–500 osobami. Návrhy musí být vždy podány do konce ledna. Procedura výběru je dlouhá, probíhá po dobu desíti měsíců. Vrcholí hlasováním ve výborech. Jak uvádí autor na jiném místě, několik cen bylo uděleno bez externích navrhovatelů tak, že příslušný podnět vyšel od předsedy Výboru, či některého z jejich členů. Také se dovídáme, že doba mezi podáním prvních návrhů a udělením ceny v minulosti kolísala mezi 0 a 16 roky, s průměrem 6 roků. Pouze 11× byla cena udělena po první nominaci, ve dvou extrémních případech byl interval od prvního návrhu 29 a 30 let. Rozhodnutí jsou konečná a neodvolatelná a striktně se dodržuje zásada, že na případné stížnosti se neodpovídá.

Od roku 1960 se uděluje též Nobelova cena za ekonomii. O té nebyla v Nobelově závěti zmínka. Je hrazena z peněz, které poskytuje *Sverige Rijsbank*, a je předávána současně s dalšími cenami ve výroční den Nobelovy smrti, tj. 10. prosince.

VĚDA A NÁHODA

Náhodě při vědeckých objevech je věnována *druhá kapitola*. Autor jí připisuje téměř rozhodující roli při zrodu velkých objevů, z nichž mnohé byly odměněny Nobelovou cenou, ale zdůrazňuje Pasteurův výrok, že náhoda přeje jen připravené mysli. Cituje i výrok I. Langmuira, že objev se nedá napláňovat, ale že se dají napláňovat práce, jež k němu vedou, jinými slovy, vytvoření atmosféry a podmínek pro objev. Další korekci svého důrazu na náhodu dodává výrokem Newtona, který o sobě prohlásil, že, aby viděl do dálky, musel stát na ramenech předchozích velíků. Roli náhody Norrby dokumentuje na řadě příkladů z oblasti fyziky a astrofyziky, ale i na objevech, které jsou přírodovědcům nejbližší, jako jsou Flemingův objev penicilinu, Domagkův objev protibakteriálního účinku sulfonamidů (který byl důsledkem chybné výchozí koncepce), Baruchův objev Australského antigenu (který vedl k identifikaci viru hepatitidy B a posléze k vývoji účinné vakcíny proti této nemoci), ale zmiňuje i starší událost – Woeh-

lerovu syntézu močoviny. V souvislosti s tím se obsáhle zabývá termínem „serendipity“ odvozeným od románového označení pro Ceylon. Definuje jej později jako událost, jež skýtá příjemné překvapení. Koriguje hodně rozšířený názor, že původcem tohoto neologismu je anglický spisovatel a politik 18. století Horace Walpole, tím, že ukazuje na starší kořeny jeho vzniku. Popisuje epidemické rozšíření tohoto slova v anglickém písemnictví v posledních desetiletích. Domnívám se, že termín, který nemá obdoby v jiných jazycích, se v brzké době začne do nich z angličtiny šířit, a to jak pro svou expresivitu, tak i pro svou zvukomalebnost a snadnost vyslovení.

Po popisu serendipity následuje hlubokomyslná a podle mne originální úvaha (i když její hlavní momenty asi tkví v podvědomí většiny vědeckých pracovníků) o povaze vědecké práce. Norrby dělí vědu na *horizontální*, která má svou hodnotu, ale nedovoluje velké skoky vpřed, a *vertikální*, kterou bychom mohli ztotožnit s označením „věda revoluční“, tak, jak ji v minulosti popsal Thomas Kuhn. Podle autora se vertikální věda vyznačuje kvalitami, z nichž pouze některé jsou definovatelné. Tato činnost je hazardním podnikem a právě to jí dodává zvláštní kouzlo. Serendipické události se nedají napláňovat. Učitelé vědy by měli trvat na tom, aby si jejich mladí spolupracovníci osvojili základní vědomosti, ale s upozorněním, že ne vše, čemu se naučí, musí být pravda, že si by si měli udržet otevřenou mysl a neměli by se bát formulovat výstřední hypotézy, pokud jsou experimentálně testovatelné. Prostě, vědecké všetečnosti by měla být maximálně popuštěna uzda. Logická pak je Norrbyho pobídka grantovým agenturám, aby podporovaly i výzkum, který se ubírá nekonvenčním směrem, a část svých prostředků věnovaly projektům, které se na prvý pohled zdají být excentrické či dokonce „bláznivé“ (užívá slova „crazy“). Domnívám se, že to je něco, co by drtivě většinou grantových agentur bylo nepřijatelné, a proto je z pragmatických důvodů asi nutné pečlivě zabalit intuitivní, neortodoxní hypotézy do projektů horizontálně vědeckých. Norrby kritizuje nekorektní povahu vědeckých publikací, které prezentují výsledky tak, aby byl čtenář ujistěn o tom, že od svého počátku se postupovalo přímočaře a logicky, že popsaná sekvence událostí věrně a neosobně popisuje cestu, jakou se došlo k objevu. Domýšlí se, že daleko instruktivnější a pro čtenáře i zábavnější by bylo popsat omyly a slepé uličky, které jsou nevyhnutelnou součástí procesu poznávání, ale i šťastné, náhodné a nepředvídatelné okolnosti, bez nichž by se objev nedostavil. Snad je vhodné uzavřít povídání o této kapitole výrokem amerického vědce Josepha Henryho, prvního šéfa slavného Smithsonian Institute, který Norrby cituje na jiném místě svého textu: „Zárodky velkých objevů neustále krouží kolem nás, ale osloví pouze mysle, jež jsou dobře připraveny je přijmout.“

NOBELOVY CENY A VIROLOGIE

Kapitola třetí se zabývá virologií a cenami udělenými za objevy v této vědní disciplíně. Jde o téma autorovi, který je sám virologem, nepochybně nejbližší. Vycházejí z toho, že většina čtenářů se ocitá v oblasti pro ně cizí, zahazuje stať krátkým kurzem o historii virologie a povaze virů. Teprve pak popisuje sérii 15 Nobelových cen, které byly uděleny za objevy v oblasti virologie. Ta začíná roce 1946 udělením ceny J. H. Northropovi a W. M. Stanleyemu za krystalizaci viru tabákové mozaiky a prozatím končí cenami udělenými H. zur Hausenovi za objev etiologického vztahu mezi papillomaviry a karcinomem děložního čípku a F. Barré-Sinoussiové a L. Montagnierovi za objev viru HIV-1, původce AIDS. Snad stojí za zmínku, že první dvě ceny za virologii byly uděleny za objevy v oblasti chemie, teprve další jako ceny za fyziologii a medicínu. Jen šest z udělených cen se týká virů, které jsou původci onemocnění člověka, čtyři genetických studií s bakteriofágy a pět obecných, molekulově biologických studií s různými živočišnými a rostlinnými viry. Velký podíl cen udělených za vý-

zkum virů přikládá autor jejich mimořádné užitečnosti jako nástrojů studia a odkryvání základních přírodních jevů. Od roku 1948 začala být virologie trvale reprezentována mezi pěti členy Nobelovského výboru na Karolinska Institutet. Velmi důležitou roli při udělení Nobelovy ceny M. Theilerovi za vývoj vakcíny proti žluté zimnici a J. Endersovi, T. Wellerovi a F. Robbinsovi za objev, že se viry dětské obrny množí v mimonervových tkáních, sehrál Norrbyho učitel, profesor S. Gard. Z textu se dovídáme, že cesta vyznamenaných k vysokému ocenění nebyla snadná. Cenu pro Enderse et al. doslova probojoval výborem S. Gard, který jejich objev pokládal za největší v dějinách virologie. Skutečným rekordmanem mezi oceněnými virology byl P. Rous, který za izolaci prvního viru, jenž u živočichů vyvolal solidní nádory, dostal Nobelovu cenu 55 let po svém objevu, ve věku 87 roků. Norrby se nevyhýbá kritice některých udělení. Tak například uvádí, že v případě Stanleyho došlo ke střetu zájmů, protože jak on, tak i jeho posuzovatelé T. Svedberg a A. W. K. Tiselius byli částečně závislí na podpoře z Rockefellerovy nadace. (Teprve později byla přijata opatření, která konfliktu zájmu zabraňovala.) Navíc Stanleyho vytýká, že ve svých preparátech přehlédl přítomnost RNA a, jak se dovíme později, že negativně ovlivnil pozdější úvahy o tom, která struktura je nositelem genetické informace. Nicméně uznává, že právě Stanley byl zdrojem mnoha nových poznatků o struktuře virů, a že výrazně stimuloval další výzkumnou činnost. Kritizuje též udělení Nobelovy ceny M. Delbrückovi, jednomu za zakladatelů molekulové biologie, s tím, že neudělal žádný převratný objev. Popisuje rovněž kontroverze při pokusech udělit cenu za objev bakteriofágů F. Twortovi a F. d'Herellovi. Jednomyslné rozhodnutí Nobelovského výboru udělit cenu d'Herellovi v roce 1926 bylo zvráceno sborem profesorů při Karolinska Institutet. Ani jeden z nich později cenu nedostal.

Závěr kapitoly věnuje Norrby úvahám o povaze virů, které nejsou prosty spekulací. Je v nich několik zajímavých míst a málo známých skutečností. Z nich uvádím popis paradigmatického posunu zájmu virologů od bílkovin k nukleovým kyselinám a zmínku o tom, že v 1 ml povrchové mořské vody je cca 10^6 bakterií a desetkrát více virových částic. Dokládá, že všude, kde jsou buňky, tam jsou i viry, což vyjadřuje parafrází „ubi cellula, ibi virus“. Na každý druh mikroorganismu, rostliny či živočicha připadá 10–100 virových druhů, u člověka je jich známo více než 1000. Nakonec si klade kardinální otázku, která rozděluje virologickou obec po desítky let: Jsou viry živé či neživé? Namítá, že otázka není správně položena, protože by bylo třeba nejprve jasně definovat, co je život. Připomíná definici vytvořenou pro předpokládaný mimozemský život, totiž, že „život je samo se udržující systém podléhající darwinistické evoluci“. Uvádí pak slavný výrok T. Dobzhanského, že „Nic v biologii nedává smysl mimo světlo evoluce“. Když si pak položí otázku, zda se viry účastní evoluce, jeho odpověď je kladná. Viry mohou podle něho být jejími primárními hybateli. S trochou lítostí pak konstatuje, že takový pohled je zakrýván našim soustředěním se na viry, které vyvolávají onemocnění.

ŽLUTÁ ZIMNICE

Další, v pořadí *čtvrtá kapitola*, je věnována žluté zimnici (ŽZ) a vývoji očkovací látky proti ní, jediné vakcíně, která byla odměněna Nobelovou cenou. Tu obdržel Max Theiler, kterého Norrby popisuje jako podivínského muže, který málo cestoval a publikoval a vůbec nepokládal za nutné, aby získal vědeckou hodnost Ph.D. Čtenář se v úvodu doví hodně o žluté zimnici, jednom z největších zabijáků člověka. Tak například jen při stavbě panamského průplavu na ní zemřelo 22 000 dělníků, což dočasně jeho stavbu přerušilo. Virus ŽZ byl prvním virem izolovaným od člověka. Dnes je řazen do čeledi *Flaviviridae*, jejíž jméno je odvozeno od latinského slova „flavus“ (= žlutý). Nicméně virovou povahu onemocnění světová vě-

decká veřejnost dlouho odmítala přijmout. Boj proti ŽZ byl poznamenán mnoha ztrátami v řadách vědců, kteří se jej zúčastnili. Bohužel, jména hrdinů, kteří zemřeli při práci v terénu a později při laboratorním výzkumu, jsou dnes většinou zapomenuta. Jen v Rockefellerově ústavu v New Yorku onemocnělo při práci s virem 20 pracovníků, z nichž šest zemřelo. Theiler, který si vydobyl uznání svými předchozími pracemi s Listeriemi, se pustil do práce s virem ŽZ koncem dvacátých let 20. století. První úspěch slavil, když se mu podařilo nahradit drahé opice, do té doby výhradně používané pro výzkum viru ŽZ, laboratorními myši. Posléze začal pěstovat virus na kulturách z kuřecích embryí. Projevil při tom obdivuhodnou vytrvalost. Virus, který takto udržoval, ztratil mezi 89. a 114. pasáží jak neurotropní, tak i viscerotropní vlastnosti a jak ukázaly další pokusy, oslabený virus, označený 17D, zůstal geneticky stabilní. Theiler sám byl první, kdo se takto oslabeným virem naočkoval. Po terénní prověrce v Brazílii se vakcína začala široce používat a do dnešního dne jí bylo naočkováno přes 400 milionů lidí. Její aplikace nebyla bez problémů. Jako stabilizátor se k vakcíně přidávalo lidské sérum, které bylo v několika případech kontaminováno viry hepatitidy. Důsledky byly devastující. Ze šesti milionů spojeneckých vojáků, kteří byli za 2. světové války očkováni proti ŽZ, jich hepatitidou onemocnělo na 300 000! Když byl identifikován zdroj kontaminace, lidské sérum bylo nahrazeno jiným stabilizátorem. Dnes je virus 17D považován za jednu z nejspolehlivějších vakcín.

Přes obrovský úspěch Theilerovy vakcíny zůstával její tvůrce širší veřejnosti málo znám. Přispělo k tomu jistě i to, že málo publikoval a že se zřídka objevoval na veřejnosti. K jeho vysokému ocenění se váže historika, kterou Norrby uvádí. Když mu byla v roce 1951 udělena Nobelova cena – stalo se tak na návrh S. Gardy, který znal Theilera a jeho práci z doby svého vlastního působení v Rockefellerově ústavu koncem třicátých let 20. století – volal viceprezidentovi Rockefellerovy nadace rozčilený editor *New York Times* s tím, jak je možné, že Nobelovu cenu dostal někdo, kdo není zahrnut v *Who's Who* ani v *American Men of Science*.

V dalším textu Norrby podává přehled vývoje vakcín proti virovým chorobám. Znovu pak uvažuje nad tím, co je to objev, a pídí se po úloze, kterou sehrály intuice a štěstí v Theilerově práci. Z poněkud dlouhé a nepřehledné definice objevu uváděné ve Websterově slovníku pokládá za nejvýznamnější „nalezení či zjištění něčeho dříve neznámého nebo nepoznaného“.

DĚTSKÁ OBRNA

Virovým chorobám je věnována i *pátá kapitola*. Ta se zabývá poliomyelitidou, onemocněním, které budilo hrůzu do konce padesátých let 20. století, ale se kterým se lékaři, kteří dokončili svá studia po roce 1960, už nesetkávají. V textu je popsána historie poznání této choroby, jejího virového původu a boje proti ní. Za milník označuje objev Enderse a jeho spolupracovníků, že se viry poliomyelitidy pomnožují v kulturách z mimonervových buněk primátů. Až do konce čtyřicátých let byly totiž viry poliomyelitidy považovány za striktně neurotropní, přičemž hlavní důkazy pro to poskytl svou experimentální prací A. Sabin, který se o kultivaci viru v tkáňových kulturách pokoušel coby pracovník Rockefellerova ústavu o 10 let dříve. Neuspěl, protože měl smůlu. Ke své práci použil virus, který byl dlouhodobě pasážován v opičích mozcích a ztratil svou schopnost množit se v buňkách, které nebyly nervového původu. Je paradoxem, že se s touto neočekávanou komplikací setkal muž, který později přispěl k eradikaci poliomyelitidy v rozvinutých zemích více než kdokoli jiný.

Velký Endersův objev vznikl, jak uvádí autor, rovněž náhodně či při nejmenším neplánovaně. Hlavním záměrem jeho laboratoře byla kultivace virů parotitidy *in vitro*. Pro test,

zda by v tkáňových kulturách rostly viry poliomyelitidy, byly použity kultury, které náhodou zbyly. Úspěch Endersův byl světovou senzací. Gard, dobře obeznámený s problematikou poliomyelitidy, byl mezi prvními, kteří pochopili, že se objevem otevírají dveře pro vývoj vakcíny. Příležitosti se chopil J. Salk, který připravil první šarže inaktivované vakcíny, jejíž úspěch v skvěle provedené terénní studii byl ohromující. Vzpomínám na tehdejší komentář pana profesora Patočky, zakladatele moderní české mikrobiologie. Označil úspěšné očkování proti poliomyelitidě za jeden z největších výdobytků lidského umu. Téměř současně H. Koprowski, A. Sabin a další zahájili práce na vývoji živých oslabených virů dětské obrny, byvše inspirováni úspěchem Theilerovým, popsáním v předchozí kapitole. Nejúspěšnější byl A. Sabin, ale popravdě nutno přiznat, že prvním, kdo se atenuací poliovirů začal systematicky zabývat, byl H. Koprowski.

Nicméně začátkem padesátých let nebyly perspektivy boje proti poliomyelitidě tak jasné, a jak už zmíněno, Gardovi dalo nemalou práci, aby v roce 1954 udělení ceny Endersovi et al. prosadil. Podle archivů, k nimž měl Norrby přístup, kandidátem prozrazovaným Nobelovským výborem byl tehdy V. du Vignard (za svůj objev struktury oxytocinu a vazopresinu). S nominací uspěl Gard až v profesorském sboru, v tzv. Nobelovském shromáždění při Karolinska Institutet, které má v případě cen za fyziologii a medicínu konečné slovo.

Norrby se také zamýšlí nad otázkou, proč nebyla udělena Nobelova cena za vývoj vakcín proti poliomyelitidě, které jsou nepochybně jedním z největších úspěchů lékařského výzkumu ve 20. století. Zdůrazňuje, že rozhodující slovo při tom měl S. Gard, který byl přesvědčen, že zásadní a nejdůležitější pro její vývoj byl objev Enderse et al. Navíc měl Gard zásadní výhrady k některým teoretickým aspektům práce Salkovy a jako důsledný zastánce inaktivované očkovací látky měl řadu vědeckých neshod se Sabinem, jejichž střetům jsem sám byl opakovaně přítomen. Gard byl důsledný. Když byl sám navržen na Nobelovu cenu za svou práci ve výzkumu poliomyelitidy, a to společně se Salkem, Sabinem a Koprowskim, návrh zamítl. Domnívá se, že v neudělení Nobelovy ceny za vývoj vakcín proti poliomyelitidě sehrály svou roli i osobní nevráživosti.

NEOBVYKLÉ CENY V OBLASTI BIOMEDICÍNY

Zcela odlišný ráz má *kapitola šestá*. To plyne již z jejího názvu „Neobvyklé Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu“. Je pestrá a méně sourodá než kapitoly předchozí. Nelze zmiňovat všechny laureáty, uvedu jen některé, kterými se autor zabývá nejobsáhleji. Prvním je kontroverzní A. Carrel, postava u nás známá z překladu jeho knihy a z několika populárně vědeckých knížek, které ho, pokud si vzpomínám, prezentovaly téměř vždy jako zakladatele pěstování živočišných buněk *in vitro*. Nobelovu cenu však obdržel v roce 1912 za svou práci chirurga, za své příspěvky k řešení problémů vaskulárních anastomóz a transplantací. Tkáňovým kulturám se začal systematicky věnovat až po první světové válce. Současně se při tom oddal filozofii a politice. Stal se nadšeným stoupencem eugeniky, byl spiritistou a koketoval s fašismem a nacismem. V roce 1939 byl propuštěn z Rockefellerova ústavu. Vrátil se do rodné Francie se snem vybudovat *Ústav člověka*, který se mu však nepodařilo uskutečnit. Spolupracoval s vichistickým režimem a měl asi štěstí, že zemřel před koncem války. Norrby soudí, že Carrell neměl Nobelovu cenu nikdy dostat. Jiným nesprávně oceněným byl podle něho J. Fibiger, který byl Nobelovu cenou poctěn za objev, který nebyl nikdy potvrzen. Bohužel, autor neuvádí, o co šlo.

Jinou zajímavou postavou je A. S. Krogh, který dostal Nobelovu cenu v roce 1920 za své objevy týkající se funkce kapilár. Hodný pozoru je proto, že byl po I. Mečnikovovi prvním nelékařem, který byl oceněn za svou práci v oboru fyziologie a medicíny, a že účinně zasáhl do práce Nobelovských výborů

v následujících letech. Kontroverzemi bylo provázáno udělení ceny za objasnění zásadních pochodů týkajících se fyziologie svalů v roce 1922. Navrzeni byli A. Hill, O. Mayerhof a G. Embden, ale ocenění byli jen první dva, navzdory názorům některých navrhovatelů, že příspěvek G. Embdena byl nejdůležitější. Ten byl v následujících letech navržen ještě 8×, ale Nobelovu cenu nikdy nedostal. V roce 1933 byli Nobelovou cenou poctěni C. S. Sherrington a E. D. Adrian za objevy týkající se funkce neuronů. První z nich byl navržen celkem 134× a od jeho první nominace uplynulo 30 let.

Hodně místa je věnováno Nobelově ceně za objev inzulinu, která byla udělena v roce 1923, a jejímiž nositeli se stali F. G. Banting, prozatím nejmladší laureát Nobelovy ceny (32 roků), a J. R. MacLeod. Je jisté, že si objev inzulinu zasloužil ocenění NC. Norrby však zpochybňuje zahrnutí MacLeoda a popisuje spory, které provázely udělení ceny. Zdá se být nesporné, že MacLeod, Bantingův šéf, neměl v rozhodující fázi výzkumné práce s inzulinem mnoho společného. Teprve po potvrzení jeho klinické účinnosti přeorientoval laboratoř na výzkum nově objeveného hormonu a poskytl Bantingovi dva mladé asistenty C. Besta a J. R. Collipa. Z textu vyplývá, že důležitou roli pro zahrnutí MacLeoda sehrál zmíněný A. S. Krogh, který se před tím s MacLeodem těsně spřátelil a později úspěšně podnikal při výrobě inzulinu. Banting proti spoluudělení ceny svému šéfovi rozhořčeně protestoval. Rozhodl se dát polovinu částky svému čtyřadvacetiletému spolupracovníkovi Bestovi, kterého pokládal za skutečného spoluobjevitele. Na to reagoval MacLeod tím, že stejný podíl ze své části ceny věnoval Collipovi, který významně přispěl purifikaci inzulinu. Ostrý osobní spor měl své důsledky. Ani Banting ani MacLeod se k převzetí ceny nedostavili a své nobelovské přednášky proslovili odděleně až v roce 1925. Zajímavý je další osud hlavních aktérů. Banting žádný další velký objev neučinil, i když požíval velké vážnosti v době 2. světové války byl pověřen kanadskou vládou, aby koordinoval vojenský vědecký výzkum, a zahynul v jejím průběhu při leteckém neštěstí. Disgustovaný MacLeod, s nímž se Banting nikdy nesmířil, opustil Kanadu a vrátil se do Velké Británie. Oba jejich mladí spolupracovníci – Best a Collip – však později vynikli jako vědeckí pracovníci. Best převzal po MacLeodovi místo profesora fyziologie na torontské univerzitě a Collip se stal profesorem biochemie na prestižní montrealské McGillově univerzitě. Oba byli za svou vědeckou práci opakovaně navrženi na Nobelovu cenu, ale nikdy ji nedostali.

Za zmínku asi též stojí, že H. C. P. Dam a E. A. Doisy, kteří dostali Nobelovu cenu za své studie s vitamínem K v roce 1944, ji převzali v New Yorku, kde žili za války jako emigranti. Hodně místa je věnováno P. Müllerovi, objeviteli DDT, látky, která byla přijímána po desítky let s otevřenou náručí, a to pro svou vysokou účinnost, stabilitu a snadnost přípravy, a která sehrála veledůležitou roli při potlačení mnoha nemocí přenašených hmyzem. Její užití je dnes značně omezeno pro potenciální karcinogenní účinky a vzhledem k poznání, že se v důsledku svého lipotropismu hromadí v organismu. Z Müllerovy Nobelovské přednášky Norrby opět cituje výrok, že bez velké dávky štěstí je obtížné učinit velký objev.

Mezi dalšími zmiňovanými je Nobelova cena za objev penicilinu, udělená v roce 1945 A. Flemingovi, E. Chainovi a H. Floreymu. Historie objevu a jeho uvedení do praxe jsou vzhledem k jejich všeobecné známosti popsány jen stručně. Méně známé je, že po prvním dramatickém klinickém úspěchu penicilinu, jemuž se dostalo široké mediální publicity, vznikla řevnivost mezi St. Mary Hospital v Londýně, kde byl preparát prvně klinicky použit, a Oxfordskou univerzitou, na jejímž pracovišti byl preparát pro klinické využití připraven. Přiměřeně místa je věnováno udělení ceny v roce 1950 E. Kendallovi, T. Reichsteinovi a P. Henchovi za objev adreno-cortico-tropního hormonu (ACTH) a jeho účinku při léčbě revmatoidní artritidy. Čtenáře zaujmou spory o to, jak měla být cena rozdělena, a také skutečnost, že poslední z jmenovaných, klinický lékař, předpověděl existenci hormonu na základě svých klinických pozorování.

V roce 1958 byla udělena Nobelova cena G. W. Beadlovi, E. L. Tatumovi a J. Lederbergovi za objev, že „geny působí tak, že regulují určité chemické události“. Nejvíce autora zaujal J. Lederberg, druhý nejmladší laureát NC (33 let), který s bezprecedentní brílancí vstoupil na pole molekulové biologie. Norrby uvádí z návrhu děkana Harvardovy univerzity G. P. Berryho *in extenso* skvělý stručný přehled výtěžků molekulové biologie tak, jak se jevíly koncem padesátých let 20. století. Ocení ho všichni, kdo se zabývají historií této metodologie, jež dokázala vyvolat revoluci v biologii i medicíně.

Závěr kapitoly je věnován vývoji procedur při udílení NC v padesátých letech. Autor vysvětluje pojem „fyziologie a medicína“ a zdůrazňuje, že je mu třeba rozumět v kontextu zlepšení lidského zdraví. Zatímco v prvních obdobích byl udělován téměř výhradně lékařům, časem převládlo mínění, že je třeba zahrnout i teoretické biologické vědy. Reflekovalo to postupující poznání, že různé formy života jsou si bližší, než se do té doby soudilo, ale též zjištění, že nové zásadní poznatky o životních procesech se dají snáze a přesněji získat na jednoduchých organismech. To se projevilo jednak tím, že mezi významnými v kategorii „fyziologie a medicína“ začalo přibývat nelékařů, jednak pak tím, že začal narůstat počet kandidátů, jimž mohla být udělena cena buď za fyziologii a medicínu či za objevy v chemii. Opět se pak Norrby vrací k pojmu „objev“, který se pořád nikomu nepodařilo jasně a nekonfliktně definovat, a poukazuje na jistý nedostatek konzistence v práci Nobelovských výborů (cena za objev či za objev a jeho využití?). Vyjadřuje se k systému udílení NC a pochvaluje si, že je v rukou dvou malých zemí, tj. Švédska a Norska, a nikoliv velmocí. Domnívá se, že díky tomu se podařilo zachovat nezávislost a objektivnost při jejich udělování. K tomu bych doplnil, že velkou roli při tom sehrála i neutralita Švédska v obou světových válkách, která zaručila nepřerušovanou kulturní tradici a umožnila nenarušené fungování demokratické společnosti.

NOSITELÉ DĚDIČNOSTI

Kapitola sedmá se zabývá NC, udělenými za práci s nukleovými kyselinami. Norrby ji nazval dramatem o pěti dějstvích, což byl i název jeho nedávné pražské přednášky. Text kapitoly se s ní silně překrývá, ale je – pochopitelně – obsažnější. Popisuje asi nedramatičtější období moderní biologie. Uváděná fakta jsou poučná i pro toho, kdo je jakžtakž v problematice orientován. Kapitola začíná Norrby citátem z knihy J. Monoda (která byla nedávno přeložena do češtiny), jež označuje jako čtyři nejdůležitější milníky ve vývoji biologie Darwinovu teorii evoluce, Mendelovo poznání pravidel dědičnosti, Averyho objev DNA jako nositelky dědičnosti a objasnění struktury DNA Watsonem a Crickem. Páteří kapitoly je vylíčení změn nazírání na úlohu nukleových kyselin a bílkovin v dědičnosti. Výklad začíná popisem práce švýcarského chemika F. Mieschera, který v poslední čtvrtině 19. století izoloval z buněčných jader substanci, bohatou na fosfor, kterou nazval „nuclein“, a jehož hlavní součástí jsou nukleové kyseliny, kterýžto název pochází od německého patologa R. Altmana. Po objevení mitózy a chromozomů německý zoolog O. Hertwig v roce 1885 napsal, že Miescherův nuclein je substancí odpovědnou netoliko za fertilizaci, ale též za přenos dědičných vlastností. Významnou roli při chemické charakterizaci nucleinu sehrál A. Kossel, který obdržel Nobelovu cenu v roce 1910. Postupně byly popsány dva druhy nukleových kyselin, DNA a RNA. Dalšími významnými poznatky byla zjištění, že základem struktury jsou cukry spojené fosfátovými můstky a že stavebními kameny jsou 4 báze. Zrodily se pro ně názvy *puriny* a *pyrimidiny*. Po několik desetiletí pak byly nukleové kyseliny přijímány jako nositelky dědičnosti. Obrat znamenal objev Stanleyův, jemuž se podařilo, jak již zmíněno, připravit virus tabákové mozaiky v krystalické formě, o které se dlouho soudilo, že je tvořena jen bílkovinami. A tak pře-

vládl názor, že nositelem dědičnosti jsou proteiny. Uvažovalo se následovně. Proteiny jsou tvořeny 20 aminokyselinami, což dává daleko větší možnost kombinací, než umožňují poměrně jednoduché, málo proměnlivé nukleové kyseliny. Navíc proteiny jsou s to tvořit velké molekuly. Teprve o hodně později se zjistilo, že podobnou vlastnost mají i nukleové kyseliny. A tak ve „druhém dějství“ převládlo mínění, že nositeli dědičnosti jsou bílkoviny. Otfes této koncepci způsobil nejprve E. Chargraff, když ukázal, že relativní výskyt čtyř bází se liší v závislosti na studovaném materiálu. Skutečně převratný byl však objev O. Averyho v roce 1944, kdy se jemu a jeho spolupracovníkům podařilo přenést povrchové vlastnosti mezi kmeny pneumokoků pomocí jejich DNA. Interpretoval své nálezy opatrně, ale naznačil, že DNA by mohla být aktivním principem dědičnosti. Nicméně jeho výklad nebyl obecně přijat. Kritici argumentovali tím, že testovaný materiál mohl být kontaminován bílkovinami a použité enzymy jinými enzymy. Na druhé straně rychle přibývalo důkazů, že Avery má pravdu. Byl opakovaně navržen na Nobelovu cenu, nominován byl celkem 46x, ale návrhy troskotaly na konzervatismu profesorů na Karolinska Institutet, kteří se zabývali dědičností. Když konečně situace pro udělení ceny uzrála, mělo se tak stát v roce 1955, Avery zemřel, Nobelovské výbory neuznaly zásluhy jeho spolupracovníků za tak významné, aby se stali jejich nositeli. A tak jeden z největších objevů všech dob zůstal neoceněn.

Následující prudký vývoj genetiky reflektovalo i udělení NC. Připomeňme, že první ceny za genetiku byly uděleny v roce 1933 slavnému T. H. Morganovi a o 13 let později H. J. Mullerovi. V padesátých letech je následovala řada dalších za práce v oblasti molekulové biologie. O některých jsme se zmínili již dříve. V roce 1957 dostal Nobelovu cenu Lod (A.R.) Todd za práci o nukleotidech a o rok později S. Ochoa a A. Kornberg za objasnění biologické syntézy DNA a RNA. (Za zmínku stojí, že NC dostal později i Kornbergův syn, R. Kornberg za významné rozšíření poznatků o replikaci DNA). V roce 1954 rozluštili F. H. Crick, J. Watson a M. Wilkins strukturu DNA, za což jim byla udělena Nobelova cena v roce 1962. Velice jim v jejich práci pomohla metoda označovaná jako krystalografie pomocí paprsků X, jež umožnila studovat trojrozměrné struktury bílkovin a nukleových kyselin. Následovalo rozluštění genetického kódu, poznání jeho univerzálnosti a mechanismů realizace genetické informace. Za tyto úspěchy byli odměněni NC v roce 1968 R. W. Halley, H. G. Horana a M. W. Nirenberg, který jako první vytvořil systém syntézy proteinu mimo buňku. Dalšímu vývoji přispěly studie virů, zejména jejich replikace a struktury, při nichž se významně uplatnily nové postupy elektronové mikroskopie (negativní barvení) a průkaz infekčnosti virové RNA. Stalo se tak poprvé v roce 1959, ale trvalo dalších 5 let, než se podařilo prokázat infekčnost DNA. Když v roce 1962 Crick se spolupracovníky formuloval tak zvané centrální dogma o tom, že genetická informace plyne od DNA prostřednictvím RNA k proteinům, už téměř nikdo nepochyboval, že nukleové kyseliny jsou nositelkami dědičnosti. Současně byly úspěšně vyvíjeny metody, které umožnily sekvenování nukleových kyselin, čili, jak se obzvláště říká, čist knihu života Hlavní zásluhu má o to anglický chemik F. Sanger, který se vyznamenal už v minulosti určením aminokyselinové sekvence bílkovin, za což dostal NC v roce 1958. O 22 let později dostal druhou NC, společně s W. Gilbertem za vyřešení problému sekvenování nukleových kyselin. (Brzy na to zanechal Sanger vědy, aby se věnoval své zahradě a stavbě člnu.) Strategům molekulové-genetického výzkumu se stalo zřejmým, že základní jevy budou nejlépe studovány na nejjednodušších systémech. Tak se stal předmětem intenzivního zájmu červ *Caenorhabditis elegans*, který zaměstnává výzkumníky do dnešních dnů. Do molekulové biologických studií jej zavedl S. Brenner, který pak společně s H. R. Horwitzem a J. E. Sultonem dostali NC v roce 2002 za své objevy týkající se regulace vývoje orgánů a programované smrti buňky (apoptózy). Jakmile byla sekvence genomu poznána, stalo se možným syntetizovat celé geny, případně celé genomy. To se v roce 2003 podařilo H.

O. Smithovi, poctěným Nobelovou cenou v roce 1978, ve spolupráci s bývalým Sangerovým spolupracovníkem C. A. Hutchinsonem III. a v současné době velmi proslulým J. C. Venterem. Ze syntetických polynukleotidů se jim podařilo konstruovat DNA fága ϕ X174, která měla schopnost transfekovat bakterie a vyvolat tvorbu nového potomstva. A v minulém roce se jim podařilo vytvořit funkční genom mnohem většího organismu, jakým je *Mycoplasma mycoides*. Postupně přibývá organismů, jejichž genom je zcela rozsekvenován. Nepochybným vrcholem tohoto snažení je nedávné přečtení celého genomu člověka, což ovlivní zásadním způsobem lékařské vědy a lékařskou praxi v příštích desetiletích.

Jako další dvě dějství dramatu označuje Norrby poznání, že nezměrné úsilí věnované úloze nukleových kyselin, poznamenané mnoha geniálními objevy, nedává ani zdaleka úplný obraz přírodních jevů. Ukázalo se totiž, že – v dodatku ke genům, které kódují proteiny – se v buňce nachází množství RNA molekul, které mají jinou funkci než přenos genetické informace z DNA do bílkoviny. V roce 1989 byla udělena NC dvěma americkým vědcům S. Altmanovi a T. R. Cechovi (který má české předky) za objev enzymatických vlastností RNA. Tyto molekuly jsou označovány jako *RNA, která nekóduje bílkoviny*. A jejich existence se stala podkladem hypotézy, že život vznikl ve světě RNA, a že dvouzávitnicové molekuly DNA, zajišťující stabilnější formu uložení informace, vznikly teprve později. Další velkou událostí byl objev sestříhu transkribované RNA R. J. Robertsem a P. A. Sharpem, který zpochybnil Beadlem a Tatumem raženou koncepci „jeden gen – jeden protein“.

V roce 2006 byli Nobelovou cenou odměněni A. Z. Fire a C. C. Mello za objev interference zprostředkovávané RNA, tj. umlčování genů, kterému přechází složité úpravy původně dvouzávitnicové RNA. Díky tomu dnes víme, že transkriptů z DNA je daleko více, než jsme si mysleli, a že musíme změnit donedávna téměř obecně přijímaný pohled na expresi genů a její regulaci. Jde o daleko složitější proces, než se předpokládalo. V lidském genomu je tak mnohem více genů než 23 000 genů kódujících proteiny. Tím se znovu otevírá diskuze o tom, co je to gen. Z hlediska starších koncepcí se zdá být obtížným označit za gen sekvenci DNA kódující RNA o délce 20 nukleotidů. Jedno se však zdá být jistým. Definice genu založená na Beadlově a Tatumově formulaci pozbývá smyslu.

Závěr kapitoly patří epigenetice, která díky novým poznatkům nabývá na aktuálnosti a vnaší do problémů přenosu genetické informace nové prvky. Autor připouští, že na dlouho odsuzované koncepci J.-B. Lamarcka o vlivu prostředí na dědičné vlastnosti může být trochu pravdy, i když nepochybuje o tom, že absolutní většina mechanismů evoluce je darwinistických.

Kromě úvah o povaze genu a o epigenetice se v textu porůznu objevuje několik dalších autorových zamyšlení a komentářů. Zaujal mne jeho názor, že v důsledku nových zjištění je velmi obtížné porozumět homeostáze, díky níž se udržuje fyziologická rovnováha organismu. Též se domnívá, že individuální rozdíly mezi lidmi, ale též rozdíly mezi člověkem a primáty jsou daleko větší, než jsme si donedávna mysleli, a že náhle se objevivší složitost exprese genů zbrzdí zavádění genomové medicíny (má asi na mysli personalizovanou medicínu). Zabývá se také problémem metagenomiky. Nedávno se totiž podařilo podstatně zvýšit počet známých genů, které za přirozených podmínek kódují proteiny. Funkce většiny z nich zůstává neznámá. Nové biotechnologie však umožňují studovat organismy, které nelze kultivovat v laboratoři, čímž se otevírá možnost vytvořit inventář všech forem života. Když diskutuje přínos studia virů zrodou molekulové genetiky, Norrby konstatuje, že původ virů v evoluci zůstává nejasný a vyslovuje kacířskou myšlenku, která se mi však líbí, že různé viry mohou mít různý původ.

PRIONY

Závěr knihy tvoří *kapitola osmá*. Ta se výrazně odlišuje od předchozích. Při jejím psaní nebyl autor odkázán na archivy,

ale na vlastní kontakty se dvěma velikány světové vědy, s nimiž se blízce spřátelil a kteří obohatili lékařskou vědu převratnými objevy. Jde o D. C. Gajduska (jehož rodiče přišli do USA ze Slovenska) a S. B. Prusiner. Gajdusek dostal NC společně s B. Blumbergem v roce 1976 za objevy nových mechanismů původu a šíření infekčních chorob a S. B. Prusiner v roce 1997 za objev prionů. Norrby se oběma osobnostmi obšířle zabývá. Jeho vyprávění připomíná proslulé knihy Paul de Kruifa, které tak silně ovlivnily mou generaci.

Každý člověk je jedinečný, ale o Gajduskovi autor praví, že byl jedinečnější než ostatní. Byl posedlý touhou léčit nemoci, které byly pokládány za nevléčitelné. Zřejmě byl okouzlen dílem právě zmíněného de Kruifa *Lovci mikrobu*, protože jména hrdinů tohoto díla byla namalována na schodech jeho domu, každé jméno na jednom schodě. Gajdusek byl fanatikem práce, ale současně nacházel čas pro své koníčky, jimiž byla kanoistika, horolezectví a cestování. Dojmy ze svých cest zachycoval v pečlivě psaných denících, které překročily svým rozsahem 100 000 stran. Na Harvardské univerzitě graduoval ve věku 22 let a v následujících letech pracovně navštívil několik laboratoří vedených laureáty NC, v nichž se mu zřejmě dostalo skvělého tréninku. Při pobytu na Nové Guinei ho zaujala nemoc označovaná domorodci jako *kuru*. Gajdusek ji popsal v ruce 1957. Vystopoval její souvislost s rituálním kaniibalismem a vyslovil podezření na její infekční povahu. Kuru byla patologie popsána jako spongiformní encefalopatie, podobná Creutzfeldt-Jakobově chorobě (CJCh). Jiní pak upozornili na její nápadnou podobnost s nemocí ovcí označovanou jako *scrapie*, která byla známa na britských ostrovech již od 18. století, ale jejíž infekční povaha byla prokázána francouzskými vědci až v roce 1938. V polovině šedesátých let se podařilo Gajduskovi vyvolat u šimpanzů nemoc připomínající kuru materiály získanými jak od těch, kteří zemřeli na tuto chorobu, tak i od obětí CJCh. Vzhledem k dlouhé inkubační době se pro původce zmíněných chorob vžil termín *pomalé viry*. Postupně se stalo vysoce pravděpodobným, že CJCh, která se čas od času objevovala po transplantaci rohovky (celkem 196 případů) a po léčbě růstovým hormonem extrahovaným ze směsi hypofýz odebraných zemřelým na nejružnější nemoci (206 případů) byly vyvolány podobným infekčním činitelem. Zjistilo se též, že vzácně se CJCh přenesla transfuzí a také transplantací dura mater. Norrby podává svědectví o skvělé Gajduskově nobelovské přednášce, kterou uchvátil publikum, ale také o problémech, které vznikly s ubytováními několika desítek dětí, které podivínský, geniální vědec adoptoval na Nové Guinei a v Mikronesii a jež přivezl do Stockholmu s sebou. Závěr Gajduskova života byl smutný. Byl usvědčen z pedofilie a byl odsouzen a uvězněn. Po propuštění z vězení žil v Evropě, kde pracoval a přednášel v několika zemích. Několikrát pobýval v Číně. Zbytek svého dramatického života prožil převážně v osamění v malém městě v severní části Norska. Když byl jeho popel podle jeho přání rozptýlen na pobřeží atlantického oceánu, podle svědků se roztrhly mraky, vysvitlo slunce a nad člunem přeletěl velký mořský orel. Je asi vhodné zakončit vyprávění o Gajduskovi slovy jednoho z jeho spolupracovníků, jež Norrby cituje: „Jako mnozí geniální mužové a ženy byl větší než život, s většími touhami, vášněmi, ctnostmi a chybami než ti, kteří ho obklopovali.“

Druhou velkou postavou poslední kapitoly je S. B. Prusiner. Vystudoval nejprve chemii a pak medicínu. Jeho cílem bylo purifikovat a identifikovat původce scrapie, který se dal přenést na myši a křečky. Po tom, co zjistil, že infekčnost je spojena s bílkovinou frakcí, přišel s kacířským názorem, že nemoc není vyvolaná virem, ale bílkovinou, kterou označil akronymem *prion*. Příslušný prionový protein označil jako PrP. Za svou teorii byl zuřivě napadán, ale v diskuzích nezůstával svým oponentům nic dlužen. Jeho vystoupení prý vynikala pichlavostí a agresivitou. Kritický pokus ukázal, že prion je produktem normálního genu. To činilo pochopitelným, proč není nemoc provázena zánětem a proč nedochází k imunitní odpovědi vůči infekčnímu činitele. Dalším krokem vpřed bylo zjištění, že myši, u kterých byl přirozený gen vyřazen („knock-out“

myši), se staly rezistentními vůči čelenži infekčním materiálem scrapie. Zvířata takto ošetřená vytvořila proti injikovanému prionu protilátky. Podařilo se též prolomit druhovou bariéru. Priony od různých živočišných druhů vykazují totiž značnou, i když nikoliv absolutní druhovou specifiku. O tom nás ostatně poučila nedávná epidemie nemoci šílených krav. Na druhé straně scrapie není zřejmě přenosná na člověka a lidskými priony od pacientů s CJCh se nepodařilo vyvolat nemoc na myších. Transgenní myši, u kterých byl nahrazen gen pro PrP jeho lidským analogem, se staly vnímavými k lidským prionům. To pak umožnilo analyzovat mutace PrP u pacientů s CJCh. Bylo jich nalezeno více než 40. Za objev prionů byl Prusiner poctěn Nobelovou cenou v roce 1996.

Na popis základních pokusů, které odhalily existenci infekčních proteinů navazuje Norrbyho úvaha, jakými mechanismy se mění zdravý protein v nemocný. I když je známa konformace nemocného proteinu, který vykonává své zhoubné dílo, přesný mechanismus, jakým ji nabývá, není prozatím objasněn. Pouze se předpokládá, že „infekce“, smějí-li ji tak označit, se šíří v organismu lavinovitým způsobem a zřejmě za pomoci jiných proteinů. Formy špatně zprohýbaných proteinů tvoří agregáty označované patologie jako amyloid, tj. hmotu připomínající škrob. Norrby pak vyslovuje podezření, že i jiné formy amyloidózy mají podobný původ. Funkce proteinu PrP, který chorobu způsobuje, není známa, existuje pouze několik více či méně silně doložených hypotéz. Shoda je však v tom, že má kritický význam pro přežití buňky. Pozoruhodné jsou výsledky nedávných pokusů na kvasinkách, které naznačují význam prionů pro dědičnost. Jde o odolnost vůči stresu. Tato forma dědičnosti má nemendelovský charakter a způsobu, jakým dochází k výměně informací, zatím nerozumíme. Norrby uzavírá, že Prusiner otevřel nové pole vědy s mnohem větším významem, než původně zamýšlel.

Závěr kapitoly a tím i celé knihy je pokusem o konstrukci archetypu úspěšného vědce. Nejprve autor vypočítává jeho základní vlastnosti: zvědavost, nadšení pro věc, smysl pro dobrodružství, sklon ke kacířskému myšlení atd. Zamýšlí se pak nad nobelisty, které osobně poznal, a zjišťuje, že sdílejí urči-

té společné rysy. Kromě vysoké intelektuální kapacity je to posedlost svým vlastním výzkumným úsilím. Vyžadují proto prostor pro svou osobnost v profesionální, ale též v sociální oblasti. Pokoření není situací, kterou by byli schopni unést. Jednají tak, jako by věděli, že mají zvláštní poslání, a jejich život se zaměřuje na jejich vlastní osobnost. Jejich sebestřednost je patrná v mnoha ohledech. Autor uvádí své pokusy o diskuzi s Gajduskem, který se rychle proměňoval v jednostranný monolog s nekontrolovatelným rozšiřováním tématu. Pro zpestření uvádí několik historek, kdy se laureáti Nobelových vzájemně obviňovali z podobné nectnosti. Zde si dovoluji tak trochu protestovat. S několika laureáty NC jsem setkal během svého života. Blíže jsem se seznámil se dvěma, s jedním z nich jsem se dokonce těsně spřátelil – a modelu vykresleném Norrbym neodpovídá ani jeden z nich. Ale možná, že jsem měl štěstí.

ZÁVĚR

Co říci závěrem? Jde o neobyčejně poutavé, i když trochu nesourodé dílo. Ale snahou autora nejspíš ani nebylo něco takového vytvořit. Šlo mu spíše o to poskytnout zájemcům informace o tom, jak se rodí laureát Nobelovy ceny a co předchází jeho stvoření. Pro drtivou většinu vědecké veřejnosti jsou tyto informace novinkou. Český čtenář zalituje, že o J. Heyrovském, prozatím jediném Čechovi, který byl poctěn Nobelovou cenou za vědeckou práci, je jen kratičká zmínka. Mimovolným přínosem knihy je to, že skýtá obraz o vývoji biomedicíny ve 20. století, který, byť s několika zaškobrtnutími, udílení NC věrně reflektuje. Autor, sám vynikající vědec, využívá příležitost, která se mu naskytla, aby prezentoval své názory na vědu a vědeckou práci, ale také na některé z klíčových problémů současné biologie. Myslím, že se nenajde čtenář, který by se při četbě Norrbyho knihy nudil.

VÝZVA REDAKCE

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

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

Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

Extraezofageální refluxní choroba – mezioborový konsenzus

¹Petr Brandtl, ²Karel Lukáš

Česká gastroenterologická společnost

³Jarmila Turzíková

Česká společnost dětské pneumologie

⁴Jan Chlumský, ⁵Václav Sedlák

Česká pneumologická a fizeologická společnost

⁶Jitka Vydrová, ⁷Karol Zeleník

Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku

⁸Jana Vojtíšková, ⁸Bohumil Seifert

Společnost všeobecného lékařství

¹Gastroenterologická ambulance, Praha 4

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, IV. interní klinika VFN

³Dětská pneumologická ambulance FN Bulovka, Praha

⁴Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Pneumologická klinika FTNsP

⁵Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Plicní klinika FN

⁶Hlasové a sluchové centrum Medical Healthcom s.r.o., Praha

⁷Otorinolaryngologická klinika FN, Ostrava

⁸Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav všeobecného lékařství

Recenze: doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc., doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

Čas Lék čes 2011; 150: 513–518

ÚVOD

Vzhledem k tomu, že stoupá incidence a prevalence refluxní choroby jícnu (RCHJ), stoupá i incidence a prevalence extraezofageální refluxní choroby (EERCH). Vznikla naléhavá potřeba stanovit přístup k těmto pacientům na mezioborové úrovni. Materiál vychází z již vypracovaných a aktualizovaných standardů pro RCHJ (1).

DEFINICE

Extraezofageální reflux (EER) je stav, kdy dochází k průniku (duodeno)gastrického obsahu nad úroveň horního jícnového svěrače (HJS).

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Karel Lukáš, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: klukas@vfn.cz

Extraezofageální refluxní choroba (EERCH) je stav, kdy reflux působí obtíže a/nebo komplikace v laryngu, faryngu, respiračním traktu a ústní dutině.

V případě poruch srdečního rytmu a v některých případech astma bronchiale a kašle neproniká refluxát nad úroveň horního jícnového svěrače. Jde o podráždění větve n. vagus a jedná se tedy o **extraezofageální projevy** RCHJ.

Synonyma používaná pro termín extraezofageální reflux: laryngofaryngeální reflux, faryngeální kyselý reflux, ORL reflux, atypický reflux, supraezofageální reflux,

INCIDENCE A PREVALENCE

Incidence a prevalence RCHJ stoupá, a proto stoupá zřejmě i incidence a prevalence EERCH. Důvodem vyššího výskytu EERCH je pravděpodobně i to, že se na EER jako příčinu potíží a komplikací více pomýšlí všeobecně i v jiných oborech než v gastroenterologii. Důležitou roli hraje i zpřesnění diagnostiky (jícnová impedance). Přesná prevalence EERCH není známa; jedná o nehomogenní skupinu pacientů s kolísavou závažností příznaků. Znaky a příznaky EERCH

jsou v USA zaznamenány u 4–10 % pacientů přicházejících do ORL ordinací (2).

ETIOPATOGENEZE

Etiopatogeneze EERCH se podstatněji neliší od RCHJ. Stupeň poškození závisí na převaze faktorů agresivních nad defenzivními. Za nejdůležitější příčinu se považuje nedomykání HJS. Tento svěrač je označován jako horní část jícnu a je kríko-faryngeální částí dolního jícnového svěrače. Důležitým patogenetickým faktorem je chemické složení refluxátu a délka jeho expozice na sliznici jednotlivých orgánů. Roli může hrát i spánkový reflux (3, 4).

Rozdíly v patogenezi EERCH a RCHJ jsou následující:

1. U EERCH je připisován větší význam **kombinaci** faktorů (pepsin a kyselina chlorovodíková a duodenální obsah) zodpovědných za poškození sliznice než jen kyseliny chlorovodíkové samotné. Hovoří se o toxickém synergismu (5).
2. Podstatnou úlohu hraje **pepsin**, který si zachovává svoji stabilitu a aktivitu i v průběhu slabě kyselých EER epizod (weakly acid tj. pH mezi 4,0–6,9).
3. **Sliznice** v extraezofageální oblasti je mnohem citlivější na agresivní složky refluxátu v porovnání se sliznicí jícnu, takže na vyvolání slizničního poškození stačí jen několik EER epizod. V experimentu je prokázáno poškození sliznice laryngu již při třech refluxních epizodách za 24 hodin, zatímco 50 refluxních epizod za 24 hodin je u jícnové sliznice považováno ještě za normu (6–8).
4. Kromě poruchy dolního jícnového svěrače (DJS) bývá porušena i funkce **horního jícnového svěrače** (9).
5. Ve vzdálenějších oblastech (středouší, paranazální dutiny, plíce) se předpokládá i úloha **aerosolových refluxů**.
6. EER často působí v souvislosti s **dalšími vlivy**, např. s porušenou imunitou (10–21).
7. U astma bronchiale se uplatňuje buď mechanismus přímého dráždění vagových vláken a ezofago-tracheo-bronchiální reflex nebo mikroaspirace, která indukuje bronchiální hyperreaktivitu. U astmatu a některých dalších plicních nemocí dochází ke zvýšení tlakového gradientu mezi břišním a hrudním prostorem. Negativní vliv má i antiastmatická léčba (beta-2-mimetika, methylxantiny), která snižuje tonus dolního jícnového svěrače.

SYMPTOMATOLOGIE A NEMOCI DÁVANÉ DO SOUVISLOSTI S EXTRAEOFAGEÁLNÍM REFLUXEM PODLE JEDNOTLIVÝCH ORGÁNŮ

Cílená řádná podrobná anamnéza je vždy základem. Typické příznaky RCHJ jako pálení žáhy a regurgitace mají obrovské rozpětí (6–43 % pacientů s ORL potížemi, 40–60 % pacientů s astmatem a 25–57 % pacientů s kašlem). Pokud chybí typické příznaky RCHJ, je reflux označován jako asymptomatický – němý (2, 20–22).

Mimojícnová symptomatologie dle lokalizace

1. Mimojícnová **symptomatologie** v možné souvislosti s EER **v ústech a horních dýchacích cestách (v „ORL oblastí“)**:
 - chronický kašel (souvislost s RCHJ je odhadován na 20 %),
 - chraptot,
 - bolesti v krku,
 - nadměrná produkce hlenu v horních cestách dýchacích,
 - časté pokašlávání (odkašlávání),
 - pocit sucha v krku,
 - globus (pocit cizího tělesa v krku),

- dysfonie,
- tzv. zadní rýma (postnasal drip),
- poruchy kmitání blanité části hlasivek.

2. Mimojícnová **symptomatologie** v možné souvislosti s EER **v ústech (ve „stomatologické oblasti“)**:

- zvýšená kazivost zubů,
- zápach z úst (halitóza, foetor ex ore),
- pálení v ústech,
- pocit hořkosti v ústech,
- pachutě v ústech (dysgeuzie).

3. Mimojícnová **symptomatologie** v možné souvislosti s EER **v dolních dýchacích cestách a plicích (v „pneumologické oblasti“)**:

- kašel,
- dušnost,
- paroxysmální laryngospasmus.

4. Mimojícnová **symptomatologie** v možné souvislosti s EER – **obtíže ve spánku**:

- **syndrom obstrukční spánkové apnoe** (obstructive sleep apnea syndrome – OSAS)
 - EER může zhoršovat syndrom obstrukční spánkové apnoe chronickým drážděním kořene jazyka s jeho následnou hypertrofií.
 - Je prokázáno, že v průběhu apnoických příhod dochází ke snížení nitrohruďního tlaku, a tím se zvyšuje riziko refluxu.
 - Častý vzájemný výskyt EER syndromu obstrukční spánkové apnoe může být jen koexistencí dvou samostatných klinických jednotek s podobnými rizikovými faktory bez další vzájemné souvislosti (23–25).
- **Poruchy spánku všeobecně** jsou mimojícnovým projevem. Mnohdy se nedaří přesně rozlišit, zda příčinou potíží je RCHJ či EER nebo obojí. Ze všeobecných poruch spánku jsou ve vztahu k EER vyčleňovány noční respirační potíže u pacientů s bronchiálním astmatem (Nocturnal Respiratory Symptoms) (4).

Mimojícnová symptomatologie v možné souvislosti s RCHJ – vliv na srdeční rytmus

- sinusová arytmie (20, 26).

Onemocnění v možné souvislosti s EER dle lokalizace

1. **Hrtan, průdušnice, plíce**
 - zadní (refluxní) laryngitida,
 - chronická laryngotracheitida,
 - subglotická a laryngální stenóza,
 - leukoplakie,
 - karcinom laryngu,
 - hyperkinetická dysfonie,
 - hlasivkové uzlíky,
 - granulomy laryngu,
 - kontaktní vředy,
 - astma bronchiale,
 - chronická bronchitida,
 - plicní fibróza,
 - chronická obstrukční choroba bronchopulmonální,
 - obliterující bronchiolitida (u pacientů po transplantaci plic),
 - bronchiektázie,
 - recidivující bronchopneumonie.
2. **Hltan**
 - chronická faryngitida,
 - linquální tonsilitida,
 - hyperplazie kořene jazyka,
 - syndrom obstrukční spánkové apnoe,
 - karcinom hltanu (27).
3. **Nos a vedlejší nosní dutiny**
 - chronická rinitida,

Tab. 1. Index symptomů refluxu (reflux symptom index) podle Belafskyho (28, 29)

Měj jste v posledních měsících některý z následujících příznaků?	0 – bez těžkostí, 5 – závažné problémy					
chraptot nebo jiný problém s hlasem	0	1	2	3	4	5
odkašlávání hlenu, pokašlávání	0	1	2	3	4	5
nadměrné zahlenění nebo sekrece z nosohltanu	0	1	2	3	4	5
obtížné polykání potravin, tekutin nebo tablet	0	1	2	3	4	5
kašel po jídle nebo ulehnutí	0	1	2	3	4	5
dechové obtíže a pocity dušení	0	1	2	3	4	5
obtěžující nebo namáhavý kašel	0	1	2	3	4	5
pocit cizího tělesa, knedlíku v krku	0	1	2	3	4	5
pálení žáhy, bolesti na hrudi, pocit netrávení, stoupání kyselosti do krku	0	1	2	3	4	5

recidivující sinusitidy,
chronická rinosinusitida,
chronická epifaryngitida (postnasal drip).

4. Ucho

chronická sekretorická otitida,
recidivující akutní otitida,
chronická otitida.

5. Zuby

dentální eroze (účinkem kyseliny chlorovodíkové na sklovinu).

DIAGNOSTIKA

Ke stanovení diagnózy EERCH neexistuje jednoduchá a specifická diagnostická metoda. Vnímání obtíží je u různých pacientů rozdílné, je dáno i rozdílným prahem bolesti. Někdy minimální EER a malé změny na sliznici způsobují výrazné subjektivní obtíže a naopak někteří pacienti s výraznými změnami v hrtanu žádné problémy nemají. Stejně jako u RCHJ není korelace mezi tíží příznaků a tíží onemocnění.

Anamnéza

Dotazník pro pacienta ke zjištění „Indexu symptomů refluxu“ (ISR) podle Belafskyho usnadní odebrání základní anamnézy. Pacient má k jednotlivým příznakům přiřadit číslo 0–5 podle závažnosti potíží v posledních měsících. Pokud je ISR (tj. součet bodového ohodnocení jednotlivých položek) větší než 13, je velká pravděpodobnost, že obtíže jsou způsobeny EER (tab. 1) (28, 29).

Vyšetření

Posloupnost a priorita jednotlivých vyšetření se řídí odborností pracoviště nebo lékaře, ke kterému se pacient dostává primárně.

1. Ezofagogastroduodenoskopie

Pokud je prvním navštíveným lékařem gastroenterolog – je jako základní vyšetření využita ezofagogastroduodenoskopie.

- Zcela jistě by měla být ezofagogastroduodenoskopie provedena u pacientů s déletrvajících příznaky refluxní nemoci jícnu (pyróza, reflux, dysfagie, odynofagie, bolest na hrudi, globus) nebo s příznaky alarmujícími (hubnutí, anémie, hemateméza, meléna), u pacientů nereagujících dostatečně na léčbu, u pacientů před zvažovanou laparoskopickou fundoplikací.
- Při dlouhodobých potížích dáváných do souvislosti s EER je vhodné endoskopii provést před nasazením inhibitorů protonové pumpy (IPP).
- Endoskopie může být případně doplněna o histologické

Tab. 2. Skóre nálezů refluxu (reflux findings score – RFS) podle Belafskyho

Hodnocený nález	Bodové hodnocení
subglotický otok = pseudosulcus	0 – nepřítomen 2 – přítomen
obliterace Morganského ventrikulu	2 – částečná 4 – úplná
erytém/hyperémie	2 – pouze arytenoidní hrboly 4 – difuzní
otok hlasivek	1 – mírný 2 – střední 3 – těžký 4 – polypoidní degenerace
difuzní otok hrtanu	1 – mírný 2 – střední 3 – těžký 4 – obstruující
hypertofie zadní komisury	1 – mírná 2 – střední 3 – těžká 4 – obstruující
granulom/granulace hrtanu	0 – nepřítomny 2 – přítomny
hustý hlen v hrtanu	0 – nepřítomen 2 – přítomen

Jednotlivé nálezy se hodnotí při videolaryngoskopickém vyšetření. Pokud je celkové RFS větší než 7, je podle Belafskyho jisté na 95 %, že nález v hrtanu je způsoben EER (28, 29).

vyšetření biopsie z jícnu (vhodné u neerozivní refluxní choroby jícnu (NERCHJ) k průkazu mikroskopické ezofagitidy).

- Při endoskopii je nutné věnovat zvýšenou pozornost i proximálnímu jícnu, kde se asi u 5 % endoskopovaných pacientů se nachází ektopická žaludeční sliznice, která může být v příčinné souvislosti s ORL potížemi pacienta (globus). Je nutné též vzít v úvahu být nepatrnou produkci kyseliny chlorovodíkové v této ektopické žaludeční sliznici. Napomůže úzkopásmové zobrazení (narrow band imaging – NBI) zobrazení a diagnózu je potřebné potvrdit odběrem bioptických vzorků.

2. Laryngoskopie, videokymografie, videolaryngoskopie

- nejlépe ve vysokém rozlišení (HD) (event. v NBI zobrazení)
- Nález v tzv. „ORL oblasti“ není specifický.
- Nejčastěji je nacházena refluxní laryngitida. Je přítomno zarudnutí, edém nebo hypertrofie zadní komisury, zarudnutí arytenoidních výběžků, difuzní otok hrtanu a pseudosulcus a porucha kmitání hlasivek.
- Jsou nacházeny i granulomy hlasivek, subglotická a tracheální stenóza. Ke zhodnocení závažnosti slizničních změn v hrtanu bylo Belafským vyvinuto osmipoložko-

vé „Reflux finding score“, které umožňuje nálezy standardizovat, porovnávat a hodnotit efekt léčby (tab. 2) (28, 29).

3. Laboratorní vyšetření

- vyšetření tekutiny získané bronchoalveolární laváží (BAL)
 - Přítomnosti tzv. lipofágů (lipid laden alveolar macrophages – LLAM), které bývají ve zvýšeném počtu prokazovány jako nespecifický marker aspirace (30).
 - Vyšetření pepsinu, žlučových kyselin a pH v BAL, kondenzátu vydechovaného vzduchu a ve slinách, se zatím běžně neprovádí.
 - Tato vyšetření mohou diagnózu EER podpořit, na jejich standardizaci se v současnosti teprve pracuje.

4. 24hodinová dvoukanálová pH-metrie

Uplatňuje se v diagnostice *kyselých extraezofageálních refluxních* epizod. Je dobře tolerována většinou pacientů a její senzitivita je kolem 85 %. Pro průkaz EER je důležité prokázat epizody refluxů dosahující až nad úroveň HJS. Proximální senzor dvoukanálové sondy má být nad úroveň HJS umístěn pod přímou kontrolou laryngoskopem, ev. flexibilním endoskopem. Jednokanálová pH-metrie není vhodná pro průkaz EER. Při jednom senzoru totiž není jasné, je-li pokles pH způsoben refluxem nebo příjmem tekuté nebo pevné potraviny s nízkým pH. Pokud jsou dva senzory, jasně zachytí pokles nejprve v oblasti dolního senzoru a poté horního.

5. **24hodinová impedance** (multi-channel intraluminal impedance – MII), při které je možné monitorovat i oblast HJS. Dokáže sledovat i refluxy slabě kyselé (weakly acid) a „nekysele“ (non-acid, tzn. s pH zásaditým či neutrálním) a rozliší charakter refluxátu (tekutina, vzduch). Umožní prokázat výšku propagace refluxátu do jícnu a rozliší jeho směr pohybu (polykání vs. reflux).

6. „**High resolution**“ manometrie (HRM) (multikanálové snímání motility jícnu pomocí 20–36kanálové manometrie)

7. **RTG vyšetření** (polykací akt, RTG vyšetření jícnu a žaludku a duodena s kontrastní látkou), zejména při nemožnosti provedení ezofagogastroduodenoskopie.

8. Měření pH v oblasti orofaryngu – Restech Dx-pH systém

Restech Dx-pH systém měří pH v kondenzátu ve vydechovaném vzduchu v oblasti hltanu. Senzor sondy je zaveden do úrovně uvuly. Vysoká citlivost zařízení umožňuje měřit pH nejen tekutiny, ale i drobných kapek aerosolu. Data jsou přenášena bezdrátově do záznamového zařízení. Metoda se provádí zatím jen na některých specializovaných pracovištích.

9. Peptest™ (detekce pepsinu pomocí „lateral flow device“)

Detekuje pepsin (reakcí s vysoce specifickými monoklonálními protilátkami) ve vzorcích slin, sputa, středoušní tekutiny a v dalších. Lze detekovat 16 ng pepsinu v 1 ml. I tato metoda se provádí jen výjimečně na některých specializovaných pracovištích.

10. Terapeutický test (též diagnosticko-terapeutický test) s inhibitory protonové pumpy

Je prováděn po zhodnocení anamnézy a eventuálních dostupných vyšetření. Spočívá v nasazení inhibitoru protonové pumpy (IPP) v dostatečné dávce (lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg) 2× denně po dobu 6 týdnů. Diagnosticko-terapeutický test má nízkou specifitu (20) a malou compliance pro nutnost dlouhodobého a pravidelného užívání, obzvláště při počáteční mírné terapeutické odpovědi (20, 31, 32).

Schéma vyšetřování EER lékaři prvního kontaktu. Lékaři prvního kontaktu se řídí následujícím plánem: Pokud je nemocný mladší 45 let a jeho obtíže jsou epizodické a nemají chronický charakter, somatický nálezy, je normální a ne-

jsou žádné alarmující příznaky (hubnutí, hemateméza, meléna, anémie, dysfagie, odynofagie), pak nejsou invazivní vyšetření považována za nezbytná. Pracovní diagnóza je stanovena na základě typické symptomatologie. Přímou je možné zahájit léčbu, pozitivní terapeutický test diagnózu podporuje. Pokud potíže trvají déle než 6 týdnů, nebo nebyla dosažena odpověď na adekvátní léčbu, nemocný je starší 45 let, nebo je patologický fyzikální nálezy, případně alarmující příznaky, jsou třeba další vyšetření.

Dále je možné využít ve zcela výjimečných případech: 11. **endosonografii**, 12. **bronchoskopii**.

PRŮBĚH

Nemoc probíhá stejně jako RCHJ, tzn., může se jednat jen o **izolované epizody**, nebo je průběh chronický, stacionární, popřípadě může **progredovat** a probíhat s komplikacemi.

LÉČBA

Musí být komplexní a sestává z následujících kroků.

Režimová opatření

Režimová opatření jsou stejná jako u RCHJ a představují základní součást léčby:

1. omezení činnosti zvyšující nitrobřišní tlak,
2. zákaz kouření,
3. redukce tělesné hmotnosti.

Dietní opatření

Dietní opatření jsou identická jako u RCHJ a představují podstatnou součást léčby, ale je nutné brát v úvahu individuální vyvolávající a zhoršující příčiny:

1. omezení potravin a nápojů snižujících tonus dolního jícnového svěrače, prodlužujících evakuaci žaludku a zvyšujících žaludeční sekreci (např. čerstvé pečivo, tuky, čokoláda, cibule, česnek, máta, mák, alkohol, coca-cola, čaj, kyselé džusy, káva) a
2. zároveň vyloučení potravin vyvolávajících subjektivní potíže.

Medikamentózní léčba

1. Antacida

Antacida působí krátkodobou symptomatickou úlevu.

Algináty – váží pepsin a žlučové kyseliny ze žaludečního sekretu, čímž se vysvětluje pozitivní účinek u pacientů s EER (28). Alginát nemá systémové účinky, a proto jej lze užívat během těhotenství a kojení. Lze kombinovat s IPP. Dosud nebyly hlášeny žádné lékové interakce. Doporučená medikace: 3× denně po jídle a 4. dávku na noc.

2. Prokinetika

Při mimojícnových projevech je vhodné přidávat prokinetikum, protože prokinetika jsou nesporně – z hlediska mechanismu účinku – nejlogičtější léčbou. Působí cíleně – příčinou RCHJ je porucha motility. Nyní je užíván zejména itoprid v dávce 3× 50–100 mg (33–36). Ale naopak je uváděno, že metoklopramid jako monoterapie nebo podpůrná terapie u pacientů s RCHJ nebo s podezřením na EER není účinná, nebo převažují nežádoucí účinky nad prospěšností (33).

3. Inhibitory protonové pumpy

Z této léčby profituje část pacientů s převahou kyselých refluxních epizod. Léčba musí být pravidelná, dostatečně dlou-

há (3–6 měsíců) a v dostatečné dávce, podávaná 2× denně. Nemocní s EER, zvláště pacienti s NERCHJ, mohou na tuto léčbu odpovědět jen nevýrazně (36). Nízká compliance a nevíra v původ potíží v EER je častým důvodem „neúčinné“ léčby inhibitory protonové pumpy. Důležitá je jejich správná aplikace (na lačno, 30–60 minut před jídlem) a pravidelné užívání v dostatečných dávkách!

Větší pravděpodobnost efektu léčby EERCH mají pacienti se současnými projevy refluxní choroby jícnu (pyróza, regurgitace).

4. Adsorbenty žlučových kyselin

Literární údaje považují adsorbenty žlučových kyselin za nesporně prospěšnou léčbu při alkalickém refluxu; jako racionální se pak jeví i kombinace s prokinetiky – itopridem. K vazbě regurgitovaných žlučových kyselin je používáno s nepříliš velkým efektem např. calcium carbonicum praecipitatum, s daleko větším úspěchem je podáván cholestyramin (35), v současnosti u nás dostupný mimořádným dovozem.

5. Chirurgická léčba

V přítomnosti je míněna chirurgickou léčbou EER prakticky jen laparoskopická fundoplikace, která připadá v úvahu až po vyčerpání všech konzervativních možností léčby. U pacientů s NERCHJ a bez brániční hernie je třeba nabádat ke větší zdrženlivosti. Indikaci k laparoskopické fundoplikaci je třeba opírat o výše uvedená vyšetření včetně manometrie a 24hodinové dvoukanálové pH-metrie (nejlépe impedance). V indikaci k laparoskopické fundoplikaci u EER lze vycházet ze standardů pro RCHJ, kde jsou indikace následující:

- selhání maximální kombinované konzervativní léčby (inhibitory protonové pumpy + prokinetikum v dostatečných dávkách podávané dostatečně dlouhou dobu),
- vývoj a progresse komplikací – Barrettův jícen, stenóza,
- trvalá symptomatologie jícnová i mimojícnová,
- přetrvávající objektivní nálezy,
- nemocní, kteří odmítají dlouhodobou konzervativní léčbu, nebo upřednostňují chirurgické řešení, zejména ti s perspektivou dlouhodobé léčby,
- nemocní, kteří mají anatomické, chirurgicky napravitelné odchylky – skluzné a smíšené hiátové hernie (skluzná hiátová hernie bez refluxu není indikována k chirurgické léčbě), nemocní s proběhlými nebo tvajícími komplikacemi.

Akutní projevy RCHJ včetně komplikací nejsou indikací k chirurgické léčbě (1).

6. Endoskopická léčba

Zatím u RCHJ nespĺnila očekávání v ní kladená, osvědčuje se u Barrettova jícnu.

7. Hlasová reedukace a kognitivně behaviorální léčba

ZÁVĚR

Extraezofageální reflux je stav, kdy dochází k průniku (duodeno)gastrického refluxátu nad úroveň HJS a kdy reflux žaludečního obsahu působí obtíže a/nebo komplikace v laryngu, faryngu, respiračním traktu a ústní dutině.

Etiopatogeneze extraezofageální refluxní choroby se podstatněji neliší od refluxní choroby jícnu. Stupeň poškození závisí na tom, do jaké míry agresivní faktory překonají obranné mechanismy. Za nejdůležitější příčinu je považováno nedomykání HJS.

Typické příznaky refluxní choroby jícnu, jako jsou pálení žáhy a regurgitace, se objevují jen u části nemocných s extraezofageální refluxní chorobou (u 6–43 % pacientů s ORL potížemi, u 40–60 % pacientů s astmatem a u 25–57 % pacientů s kašlem).

Stanovení diagnózy extraezofageální refluxní choroby není jednoduché a neexistuje specifická diagnostická metoda.

Léčba musí být komplexní a sestává z opatření režimových a dietních. V medikamentózní léčbě hrají roli antacida, prokinetika, inhibitory protonové pumpy a v určitých případech i adsorbenty žlučových kyselin. Laparoskopická fundoplikace je indikována ve specifických případech až po neúspěchu léčby konzervativní.

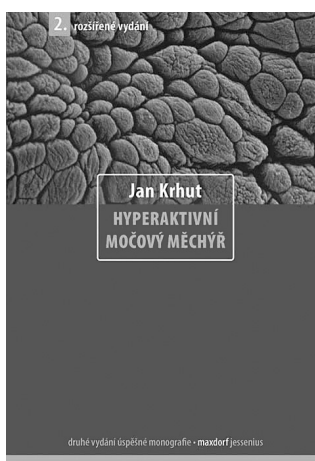
Zkratky

BALT	– bronchoalveolární laváž
DJS (LES)	– dolní jícnový svěrač
EER	– extraezofageální reflux
EERCH	– extraezofageální refluxní choroba
ERCHJ	– erozivní refluxní choroba jícnu (erosive gastroesophageal reflux disease) – makroskopicky zjištělné poškození sliznice jícnu (eroze)
HJS (UES)	– horní jícnový svěrač
HD	– vysoké rozlišení (high-definition)
IPP	– inhibitor protonové pumpy
LLAM	– lipid laden alveolar macrophages
NBI	– úzkopásmové zobrazení (narrow band imaging)
NERCHJ	– neerozivní refluxní choroba jícnu (non-erosive gastroesophageal reflux disease) – bez makroskopicky prokazatelného poškození sliznice
NOC	– noční respirační potíže (nocturnal respiratory symptoms)
RFS	– skóre nálezu refluxu (reflux finding score) (podle Belafskyho)
RSI	– skóre příznaků refluxu (reflux symptom index)

LITERATURA

1. REFLUXNÍ CHOROBA JÍCNU. Standardy České gastroenterologické společnosti – aktualizace 2009, <http://www.cgs-cls.cz>.
2. **Sataloff RT, Castell DO, Katz PO, Sataloff DM.** Reflux laryngitis and related disorders. Third edition. San Diego, California: Plural Publishing Inc 2006; 52–53.
3. **Orr WC.** Sleep-related gastro-oesophageal reflux as a distinct clinical entity. Aliment Pharm Therapeutics 2010; 31: 47–56.
4. **Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al.** Effect of Esomeprazole 40 mg Once or Twice Daily on Asthma: A Randomized, Placebo-controlled. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 1042–1048.
5. **Koufman JA.** The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24 hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. Laryngoscope 1991; 101(Suppl 53): 1–78.
6. **Ford CN.** Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA 2005; 294(12): 1534–1540.
7. **Franchi A, Brogelli B, Massi D, Santucci M, DeCampa E, Gallo O.** Dilation of intercellular spaces is associated with laryngo-pharyngeal reflux: an ultrastructural morphometric analysis of laryngeal epithelium. Eur Arch Otorinolaryngol 2007; 264(8): 907–911.
8. **Johnston N, Bulmer D, Gill GA, et al.** Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. Ann Otol Rhinol Laryngol 2003; 112(6): 481–491.
9. **Torricco S, Kern M, Aslam M, et al.** Upper esophageal sphincter function during gastroesophageal reflux events revisited. Ann J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000; 279(2): G262–G267.
10. **Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA, et al.** A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold. J Gastrointest Surg 2009; 13: 1422–1429.
11. **Gill GA, Artur C, Hampson F, Dettmar PW, Moorgham M, Pignatelli M.** Characterisation of acid and pepsin damaged laryngeal and oesophageal mucosa. Gastroenterology 2002; 122(4 Suppl): A415.
12. **Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, et al.** Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. Laryngoscope 2007; 117: 1036–1039.

13. **Johnston N, Wells CW, Samuels TL, et al.** Pepsin in nonacidic refluxate can damage hypopharyngeal epithelial cells. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 2009; 118: 677–668.
14. **Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, et al.** Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *The Annals of Otolaryngology & Laryngology* 2006; 115: 47–58.
15. **Koufman JA.** Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear, Nose & Throat Journal* 2002; 81: 7–9.
16. **Ludemann JP, Manoukian J, Shaw K, Bernard C, Al-Jubab A.** Effects of simulated gastroesophageal reflux on the untraumatised rabbit larynx. *J Otolaryngol* 1998; 27(3): 127–131.
17. **Samuels TL, Johnston N.** Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 559–563.
18. **Weiner GJ, Tsukashima R, Kelly C, et al.** Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolised supraesophageal gastric reflux. *J Voice* 2009; 23: 498–504.
19. **Zeleník K, Komínek P, Stárek I, et al.** Extraesofageální reflux (1. část) Epidemiologie, patofyziologie a diagnostika. *Otorinolaryngologie a Foniatrie* 2008; 57: 143–150.
20. **Vaezi MF.** Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Cornerstone* 2003; 5(4): 32–38.
21. **Sataloff RT.** Gastroesophageal reflux – related chronic laryngitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136(9): 914–915.
22. **Altman KW, Irwin RS.** Cough: An interdisciplinary Problem. *Otolaryngol Clin N Amer* 2010; 43: 1–13.
23. **Mamede RCM, De Mello-Filho FV, Vigário CL, et al.** Effect of gastroesophageal reflux on hypertrophy of the base of the tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 607–610.
24. **Payne RJ, Kost KM, Frenkiel S, et al.** Laryngeal inflammation assessed using the reflux finding score in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 836–842.
25. **Wise SK, Wise JC, DelGaudio JM.** Gastroesophageal reflux and laryngopharyngeal reflux in patients with sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 253–257.
26. **Poelmans J, Tack J.** Extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2005; 54(10): 1492–1499. doi: 10.1136/gut.2004.053025.
27. **Ei-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, et al.** Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2013–2018.
28. **Belafsky CP, Postma GN, Amin RM, Koufman JM.** Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear, Nose & Throat Journal* 2002; 81(9): 10–13, 18.
29. **Belafsky CP, Postma GN, Koufman JM.** The validity and reliability of the reflux finding score. *Laryngoscope* 2001; 111: 1313–1317.
30. **Sweet MP, Patti MG, Hoopes C, Hays SR, Golden JA.** Gastroesophageal reflux and aspiration in patients with advanced lung disease. *Thorax* 2009; 64(2): 167–173.
31. **AGA medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease.** *Gastroenterology* 2008; 135(4): 1383–1391.
32. **Zeleník K, Kopřivová H, Stárek I, Schwarz P, Komínek P.** Reflux finding score. *Otorinolaryngologie a Foniatrie (Prague)* 2010; 59(1): 28–31.
33. **Strugala V, Avis J, Jolliffe IG, et al.** The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids – key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2009; 61: 1021–1028.
34. **Kim YS, Kim TH, Choi CS, et al.** Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4210–4214.
35. **Lukáš K, Žák A.** Léčba refluxní choroby jícnu – současný stav. *Vnitř Léč* 2009; 55(10): 949–954.
36. **Galmiche JP.** Non-erosive reflux disease and atypical gastro-oesophageal reflux disease manifestations: treatment results. *Drugs* 2006; 66(Suppl 1): 7–13.



HYPERAKTIVNÍ MOČOVÝ MĚCHÝŘ

2. rozšířené a přepracované vydání

Jan Krhut

Maxdorf 2011, 176 str., edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-240-7

Cena: 595 Kč

Formát: 160 x 236 mm, vazba pevná V8

Hyperaktivní močový měchýř je medicínský problém, kterým podle současných průzkumů trpí asi 16 % dospělé evropské populace. Sestává se ze symptomů urgencye, frekvence, urgentní inkontinence a zpravidla i nykturie. Trpí jím obě pohlaví, známá je vzrůstající prevalence v závislosti na věku. Teprve v současnosti tento problém přestává být tabu, zejména v souvislosti s novými možnostmi farmakologické léčby. Kniha stručným a přehledným způsobem shrnuje současné poznatky o patogenezi, diagnostice a léčbě hyperaktivního měchýře do dostatečné hloubky a s důrazem na použitelnost v každodenní praxi.

Publikace je určena urologům, gynekologům a praktickým lékařům.

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

Hygiena ženy III Druhá polovina 17. století a 18. století

Alexandra Surá

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav dějin lékařství a cizích jazyků

V polovině 17. století se Evropa vzpamatovává z třicetileté války a jejích následků. Dobová hygiena odpovídala pohnutým létům. Strach z vody jako potenciálního zdroje nákazy chorob měl dopad hluboko do 18. století.



Obr. 1. Francouzský módní list

Zhruba od šedesátých let 17. století začíná módní tón v oblékání, způsobu líčení, úpravy vlasů a používání různých kosmetických prostředků udávat Paříž. Za účelem informovat

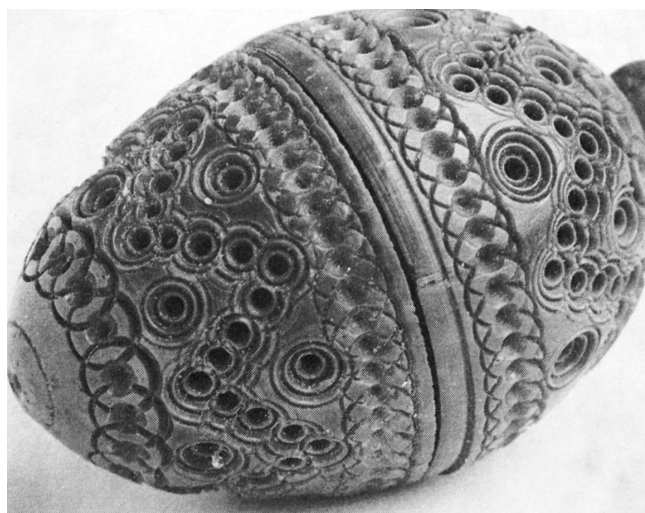
ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Alexandra Surá
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2
e-mail: alexandraf@seznam.cz



Obr. 2. Bourdalou s motivem květin

o aktuálním dění ve světě módy vycházejí ve Francii různé módní časopisy (obr. 1). Do Anglie, Německa, Itálie a Ruska jsou z Francie zaslány figurky tzv. *pandory* oblečené podle poslední módy. Na dvoře Ludvíka XIV. se začíná v šedesá-



Obr. 3. Lapač na blechy ve tvaru vajíčka (8)

tých letech 17. století, v době, kdy se Ludvík již sám ujal vlády (do roku 1661 vládla jako regentka jeho matka Anna Rakouská) vznikat módní styl, který se stal vzorem pro ostatní evropské státy, a Francie si začala upevňovat dominantní postavení na poli módy. Vliv francouzské módy je patrný na vyobrazeních českých šlechticů už v roce 1661. Za vlády Ludvíka XV. se na královském dvoře objevují nové módní kreace, které velmi rychle zdomácněly v širších společenských vrstvách a překračují hranice Francie. Francouzský dvůr udává módní tón i za vlády Ludvíka XVI. Jeho manželka Marie Antoinetta našla v módě nemalé zalíbení. Objevuje se ve stále nových a velmi nákladných róbách a se složitými účesy. Zná-

má je také svým zájmem o různé hygienické a kosmetické novinky.

Živůtek ženského šatu se v oblasti pasu začíná čím dál tím více zužovat. Ženy nosí korzet, který pomáhá tělo držet v požadovaném tvaru. Objemnou sukni podepírala krinolína, kterou tvořily kovové obruče spojené voskovým plátnem. Krinolína neumožňovala svým nositelkám přílišnou volnost. Těžko se v ní pohybovalo, sedělo, dokonce vykonání „potřeby“ nebylo nikterak lehké. *Bourdalou* – dámskou urinační nádobku používaly ženy v situacích, ve kterých bylo obtížné si dojít na „malou stranu“, zejména při cestování a různých ceremoniích. Nádobka se nenápadně, nejčastěji za asistence druhé osoby (komorné) zasunula na patřičné místo, a dáma tak mohla vykonat svojí potřebu. Tyto nádoby tvarem připomínající omáčník, byly převážně vyrobeny z porcelánu (obr. 2), dochovaná je také nádobka zhotovená z kůže. V domácnostech byly urinační nádoby ukládány do nočních stolků, během cest do speciálních pouzder.

K mytí bylo možné použít jak soupravu skládající se z umyvadla a konvice, tak umyvadlo se závěsnou nádrží na vodu upevněnou na stěně nebo závěsném ramínku. Barokní a rokoková umyvadla nebyla nikterak objemná, zato byla bohatě zdobená, oblíbenými motivy byly mytologické výjevy. Vany byly kovové nebo dřevěné. Díky přístupu, který byl v tomto období k osobní hygieně, bylo třeba svádět nelehký boj s obtížnými cizopasnými. K lapání blech sloužily krabičky s malými dírkami (obr. 3), do kterých se jako vábidlo vkládaly tchoří, lasiččí nebo kuní kožešinky, od 18. století medová kulička. Krabičky se nosily zavěšené na těle pod šaty. V zámeckých depozitářích jsou také k vidění bohatě zdobené dózičky, do kterých bylo možné odhodit polapený hmyz.

Účesy procházely různými proměnami. Pro vytvoření jednotlivých účesů se vlasy kadeřily, tupírovaly, sepínaly v drdoly, pudrovaly. Pokožke hlavy neprosplávaly ani neprodyšné paruky. Na jejich výrobu se kromě pravých vlasů používaly koňské žíně, vlna nebo kozí vlas. Na paruky a vlasy se nanášel parfémovaný vlasový pudr. Pro jeho rovnoměrné rozložení se v domech zřizovaly speciální komory, ve kterých se pudr rozprašoval o strop a poté se snášel na paruky, nebo pravé vlasy. Tvář si žena chránila maskou a oděv zakryla speciálním pláštěm. Kromě bílého pudru se používají pudry barevné: modrý, žlutý, černý nebo hnědý. Drbátko umožňovalo podrbání pokožky hlavy, aniž by se poškodil složitý účes či pohnula naaranžovaná paruka. Skládalo se z dlouhé rukojeti, na jejímž konci byla ručička zhotovená ze slonové kosti, drahých kovů nebo želvoviny. Ženy se líčily a česaly u stolku, na jehož desce bylo zpravidla umístěno zrcadlo, hřeben a kelímky s líčidly. Spodní regály, ve kterých byly umístěny ostatní (méně vzhledné) hygienické potřeby, zakrýval závěs. Líčení se skládalo z nanesení pudru, který se vyráběl z rýžové mouky, na rty se používala růž, která se dodávala v porcelánových kelímcích, tváře se malovaly červení. Nad horní ret, tvář, dekolt, ale i na šíji si ženy umísťovaly *mušky* – drobné ozdoby různých tvarů (srdíčko, kolečko, květ, půlměsíc), které se zhotovovaly z černého hedvábí nebo papíru. Tyto ozdůbky fr. mouche si ženy nalepovaly už v 17. století, ale ve století 18. se staly doslova módním hitem.

Významnou úlohu hrály v tomto období vůně, jejichž používání patřilo k dobrým mravům (překrytí tělesného pachu) a určité společenské prestiži. Nejvíce byly ceněny drahé, nejlépe francouzské parfémy. Za zmínku stojí jméno významného francouzského „voňavkáře“, kterým byl Jean François

Houbigant, jehož podnik se kromě parfémů specializoval na výrobu pudrů a vonných rukavic. Traduje se, že Marie Antoinetta před svým nezdařeným útekem (v době revoluce) nechala poslat několik prázdných flakonů k Houbigantovi, aby je doplnil její oblíbenou vůní. Vonné esence, které tvořily základ parfémů nebo toaletních vod, se získávaly z rostlin destilací nebo technikou *enfleurage*, kdy se květy nakládaly do oleje nebo tuku a ten vůni absorboval. Ve Francii se tato metoda používala od 17. století především u jasmínu. Při výrobě parfémů se používaly nejčastěji květy růže, jasmínu a levandule, v malém množství se používaly i živočišné přísady: ambra, pižmo. Parfémují se rukavice, vějíře, polštáře, podušky, paruky, mýdla, ručníky, pudry. Velice oblíbená byla růžová voda, které se přisuzovaly léčivé účinky. O její blahodárnosti se píše v Matthioliho herbáři, jenž byl součástí měšťanských knihoven: „voda růžová chladí srdce a vnitřních orgánů svou vůní posilňuje a omdlávání brání“.

Je třeba připomenout význam českého sklářství, které se od 17. století zasloužilo o výrobu flakonů, ve kterých se uchovávaly jak parfémy, tak vonné vody. Ovzduší interiérů bylo provoňováno sušenými vonnými bylinami nebo aromatickými tektinami, které se uchovávaly ve zdobených porcelánových, nebo kovových nádobkách s dírkovaným víkem. Na cesty byly určeny neceséry – kufříky, do kterých se ukládaly hygienické a kosmetické potřeby: dámská urinační nádoba, klystýrová stříkačka, umyvadlo, flakony s parfémy a trychtýřek na jejich přelévání, zrcadlo, hřeben, dózy na líčidla a drbátko. Od druhé poloviny 18. století se vyskytují neceséry v podobě kapsních pouzder a nosí se zavěšené na řetízku kolem krku nebo pasu. Tyto neceséry obsahovaly čistítko uší a nehtů, párátko, nůžky, malou lžičku na líčidlo, pudr, růž na rty, pinzetu a zrcátko. Neceséry byly vyráběny nejčastěji ze dřeva, kůže, perleti nebo různých kovů a jejich hlavním producentem byla Francie.

Revoluce, kterou Francie zakončila 18. století, představuje také změnu v oblasti módy. V Čechách k této proměně dochází pozvolna, ale již od roku 1795 ženy v celé Evropě nosí *chemise* – volný šat na způsob antického oděvu, který se stane jedním z atributů empíru.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Kybalová L.** Dějiny odívání: barok a rokoko. Praha: Lidové noviny 1997; 9, 15–24, 61, 83, 95, 104–106, 114–120, 124–127, 130, 147–148, 170–172.
2. **Kybalová L.** Dějiny odívání: od empíru k druhému rokoku. Praha: Lidové noviny 2004; 75.
3. **Skarlantová J, Zárecká J.** Základy oděvního výtvarnictví. Praha: Státní pedagogické nakladatelství 1978; 86–88.
4. **Groom N.** Průvodce parfémy. Příručka pro znalce. Praha: Fortuna Print 2000; 13–15, 17–19, 115.
5. **Dufková L.** Osobní hygiena na šlechtických sídlech. Katalog výstav. Brno: Národní památkový ústav, územní odborné pracoviště v Brně 2003; 5–10.
6. **Ruizová L.** Realie k dějinám hygieny. Kolekce nádob osobní hygieny z fondů hradů a zámků. Praha: Národní památkový ústav 2008; 32–34, 51–52.
7. **Petr Odnřej Matthioli, Tadeáš Hájek z Hájku.** Herbář jinak bylinář velmi užitečný. Praha: Odeon 1982; 80–82.
8. **Vokáčová V.** Lavabo-flakon (hygienické a toaletní náčiní pěti století). Praha: Mír 1979; 12, 22–32, 37, 42–44.
9. **Maurois A.** Dějiny Francie. Praha: Lidové noviny 1994; 168, 174–175, 206, 456.

45. česko-slovenské dny dětské neurologie

Plzeň, 26.–28. května 2011

Ve dnech 26. až 28. května 2011 byly v prostorách hotelu Angelo v Plzni pořádány 45. česko-slovenské dny dětské neurologie. Pořadatelem kongresu byla Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni ve spolupráci s Českou společností dětské neurologie ČLS JEP a Slovenskou neurologickou společností – sekci dětské neurologie J. E. Purkyně. Předsedkyní organizačního výboru byla MUDr. Jitka Rokytová z plzeňské Neurologické kliniky, která zabezpečila velmi úspěšný průběh kongresu. Předsedkyní vědeckého výboru byla doc. MUDr. Hana Ošlejšková, PhD., předsedkyně České společnosti dětské neurologie, a MUDr. Miroslav Murgaš za sekci slovenské dětské neurologie. Organizační zabezpečení kongresu zvládl bezchybně Mgr. Martin Horna.

Hlavními tématy kongresu byly: 1. neurologické komplikace v novorozeneckém období, 2. epileptické syndromy dětského věku a 3. dětská mozková obrna. V průběhu necelých 3 dnů bylo předneseno více než 50 odborných sdělení, uskutečnila se schůze výboru společnosti s ustavením nového výboru i plenární schůze členů společnosti dětské neurologie.

V oblasti neonatologie přednesli úvodní přednášku plzeňští autoři, pozornost byla dále věnována sledování dětí po těžké perinatální asfyxii léčených celotělovou hypotermií i celé řadě neurologických i neurochirurgických komplikací novorozeneckého období včetně poranění brachiálního plexu a komplexního pohledu na léčbu hydrocefalu.

Úvodní přednáška v oblasti epileptických syndromů dětského věku byla věnována chirurgické léčbě epilepsie (Centrum pro epilepsii, Praha-Motol), dále zazněly příspěvky o nových možnostech diagnostiky i terapie některých

geneticky podmíněných metabolických poruch, jejichž součástí jsou epileptické projevy a řada dalších sdělení včetně kazuistických prezentací psychogenních neepileptických záchvatů.

Dětská mozková obrna je typickým onemocněním, u kterého je nezbytná široká multioborová spolupráce – dětských neurologů, rehabilitačních lékařů, ortopedů a zpravidla i psychologů a speciálních pedagogů. Pozornost byla proto věnována nejen terapeutickým efektům botulotoxinu, ale i možnosti intratekální baclofenové pumpy a rehabilitačním postupům. Dopolední sekce byla věnována i diferenciální diagnostice a nejčastějším diagnostickým omylům, které dětskou mozkovou obrnu provází.

Varia byla věnována některým nervosvalovým onemocněním, diagnostice genetických syndromů, bolestem hlavy, cévním mozkovým příhodám i některým neurovývojovým a systémovým onemocněním centrálního nervového systému.

46. česko-slovenské dny dětské neurologie se uskutečnily ve dnech 24. až 26. května 2012 v Bratislavě, organizátorem je doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc. a hlavními tématy budou 1. autoimunitní onemocnění, 2. leukodystrofie a metabolické poruchy a 3. epilepsie.

*prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.
předsedkyně České společnosti dětské neurologie ČLS JEP
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 00 Praha 2
e-mail: snevsi@lf1.cuni.cz*

XXXIII. pracovní dny sekce radiofarmacie

Rožnov pod Radhoštěm, 1. až 3. června 2011

Pracovní dny pořádala Sekce radiofarmacie České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP spolu s Klinikou nukleární medicíny Fakultní nemocnice Ostrava. Jednání bylo zaměřeno na oblast radiofarmak pro diagnostiku a terapii z hlediska jejich výzkumu, vývoje, výroby, přípravy a klinického použití ve zdravotnických zařízeních. Větší část odborného programu se zabývala kontrolními metodami radiofarmak a otázkami radiací ochrany pracovníků při přípravě radiofarmak a v nukleární medicíně. Odezněly i zajímavé přednášky cílené na klinické použití radiofarmak. Diskutovaly se některé metodické a legislativní aspekty přípravy radiofarmak v kontextu Správné radiofarmaceutické praxe a požadavků radiací ochrany.

Pracovních dnů se zúčastnilo 114 odborníků z České a Slovenské republiky z pracovišť nukleární medicíny zdravotnických zařízení zabývajících se přípravou, kontrolou a aplikací radiofarmak pro diagnostiku a terapii, dále z pracovišť výzkumu, vývoje, výroby a distribuce radioaktivních léčiv, z akademických pracovišť a z oblasti státní správy.

V průběhu pracovních dnů odeznělo 23 přednášek zaměřených na uvedenou problematiku a osm odborných prezentací firem, které rovněž vystavovaly nabídku sortimentu jednotlivých radiofarmak, měřících přístrojů a zařízení pro manipulaci s radioaktivními látkami. Abstrakta přednášek jsou zveřejněna v časopisu Česká a slovenská farmacie 2011; 60(3): 144–152 a rovněž jsou dostupná na internetových stránkách České společnosti nukleární medicíny (www.csnm.cz).

Pro zájemce o výše uvedenou problematiku uvádíme seznam přednášek vybraných z programu prezentované akce:

- **Některé aspekty sentinelové uzliny z pohledu nukleární medicíny**

Kraft O. (KNM FN Ostrava)

- **Radiofarmaka v kardiologii a jejich přínos pro pacienty s chronickým srdečním selháním – nové možnosti**

Bakala J, Bernátek J, Krajčová M. (Oddělení nukleární medicíny KNTB, Zlín)

- **Značení dendritických buněk a jejich příprava k aplikaci**

Krajčková M, Vránová A, Táborská K. (Radiofarmaceutická laboratoř KNME FN Motol, Praha)

- **Zkušenosti se značením leukocytů ^{99m}Tc -HMPAO na ONM v Ústí nad Labem**

Kopáček R, Mauxová M. (ONM KZ a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem)

- **Virtuální exkurze na pracoviště radiofarmak KNM FN v Ostravě**

Pekárek J, Tydláčková H, Bajgerová P, Stará P. (KNM FN Ostrava)

- **Harmonizace plnění požadavků atomového zákona a zákona o léčivech při přípravě a rozplňování radiofarmak**

Vrána V, Králík P, Moša M. (Ústav nukleární medicíny VFN v Praze)

- **Současné možnosti získání specializované způsobilosti v přípravě radiofarmak**

Komárek P. (IPVZ, Praha)

- **Hodnocení expozic odborných pracovníků při sledu úkonů při přípravě radiofarmak**

Pekárek J, Ullmann V, Tydláčková H, Bajgerová P, Puchálková Z. (KNM FN Ostrava)

- **Radiační ochrana v nukleární medicíně a dávky pracovníků**

Pašková Z. (SÚJB Praha)

- **Vliv rozplnění ^{18}F -FDG na průměrné hodnoty efektivní dávky na pracovišti Ústavu nukleární medicíny v Praze**

Moša M, Vrána V. (ÚNM FVN v Praze)

- **Riziko ionizujícího záření**

Bezděková O, Ullmannová L. (Oddělení lékařské fyziky a hygieny FNO, Ostrava)

- **Radiačně-biologické účinky ionizujícího záření při vnitřní aplikaci radiofarmak (+ nové radiobiologické poznatky)**

Ullmann V. (KNM FN Ostrava)

- **Havárie jaderných reaktorů a perspektivy jaderné energetiky bez havárií a bez nebezpečných radiokativních odpadů**

Ullmann V. (KNM FN Ostrava)

- **Stabilita kyseliny mezo-2,3-bis(sulfanyl)butándiovej (DMSA) v uhličitanovom tlumivom roztoku**

Štaník R, Benkovský I. (Farmaceutická fakulta UK, Bratislava)

- **Kontrola jakosti radiofarmak v různých časových intervalech**

Žilková K, Brachtlová E. (KNM FN, Hradec Králové)

- **Jak provádět analýzu ^{99m}Tc -oxidronátu ve dvou chromatografických soustavách?**

Zahrádka F, Kopecká K, Raus K, Hrubá J, Loudilová K. (KC SOLID, spol. s r.o., ONM Oblastní nemocnice Příbram, CNM s r.o., Praha, Nemocnice Na Homolce, Praha)

- **Vývoj radiofarmak pro scintigrafi kostí**

Drymlová J, Koranda P. (KNM LF UP a FN Olomouc)

- **Techneций ^{99m}Tc a generátory Mo-99-Tc-99m od základního objevu až po současnost – historické poznámky se zaměřením na diagnostiku na KNM v Olomouci**

Hušák V, Drymlová J, Práček J, Fiala P. (KNM LF UP a FN Olomouc)

- **Výzkum radiofarmak v Ústavu jaderné fyziky AV ČR, v.v.i. – přehled řešených témat**

Beckord D, Eigner S, Eigner Henke K, Lebeda O, Ráliš J, Procházka L, Kropáček M, Seifert D, Vetrík M. (ÚJF AV ČR, v.v.i., Husinec-Řež)

- **Výhody zobrazování jodidem sodným (^{123}I) při vyšetření štítné žlázy**

Ráliš J, Lebeda O. (RadioMedic s.r.o., Husinec-Řež)

- **60 let radiofarmak v našem zdravotnictví**

Komárek P. (IPVZ, Praha)

- **Zkušenosti s použitím měřiče aktivity AtomLab® 500**

Štěpán J. (KNM FN a LF MU, Brno)

doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD.

Katedra farmaceutické technologie a kontroly léčiv IPVZ

Ruská 85, 100 05 Praha 10

e-mail: komarek@ipvz.cz

XXX. dny mladých internistů České a Slovenské republiky

Olomouc, 2. až 3. června 2011

Ve dnech 2.–3.června 2011 se v Olomouci konaly jubilejní XXX. dny mladých internistů České republiky a Slovenska. Tato konference probíhá pod záštitou České internistické společnosti (ČIS) ČLS JEP, Slovenskej internistickej spoločnosti (SIS), děkana LF UP Olomouc, ředitele FN Olomouc a Spolku lékařů JEP v Olomouci. Kongres organizovala III. interní klinika LF UP a FN Olomouc za pomoci Konferenčního centra UP Olomouc, garantem setkání byl přednosta kliniky prof. V. Ščudla, koordinátorem konference doc. P. Horák a za sekci mladých internistů ČIS se na organizaci setkání podílel MUDr. J. Václavík. Tato akce se koná každý rok vždy střídavě v Martině a v Olomouci.

XXX. dnů mladých internistů se aktivně účastnilo osmdesát mladých lékařů mladších 35 let s proporcionálním zastoupením účastníků z České republiky a Slovenska, organizační tým zpracoval po čtyřiceti příspěvcích za každého státu.

Abstrakta jednotlivých sdělení budou publikována v časopise Vnitřní lékařství a účastníci je dostali na CD nosiči při registraci. Odborný program byl rozdělen do jednotlivých bloků dle tematiky příspěvků a probíhal v malých posluchárnách Teoretických ústavů LF UP formou dvou paralelních sekcí. Tradičně silně byla zastoupena kardiologická, gastroenterologická a metabolická problematika, ale posílila také sekce nefrologie, revmatologie či pneumologie a hematologie.

Konference mladých internistů se zúčastnil předseda SIS prof. A. Dukát, čestný předseda ČIS prof. K. Horký, spolupředseda konference prof. M. Mokáň, prof. P. Galajda, doc. J. Sadloňová a prim. P. Makovický z I. interní kliniky JFN v Martině a doc. A. Martínek, děkan Lékařské fakulty Ostravské univerzity. Účastníci setkání měli po oba dny velmi náročný odborný program. Úroveň většiny příspěvků byla neobyčejně dobrá, prezentace byly dokumentovány kvalitní dataprojek-

cí. Předsednictví jednotlivých sekcí se zhostila mimo hostí také řada odborníků z I., II. a III. interní kliniky a kliniky pneumologie a kliniky HOK FN a LF UP Olomouc. Odborný program zpestřil společenský večer v restauraci Captain Morgan.

Na závěr pátečního programu proběhlo ocenění přednášek. Ceny předseů České a Slovenské internistické společnosti představovaly delegaci na Letní školu mladých internistů EFIM v Brightonu. Mimo tato ocenění byla udělena cena děkana LF UP Olomouc, cena přednosta III. interní kliniky, 2. a 3. cena Slovenské internistické společnosti.

Seznam ocenění

• Cena předsedy ČIS ČLS JEP

Mráz M, et al. – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha a Ústav tělovýchovného lékařství 1. LF UK, Praha

Expres prozánětlivých faktorů v podkožní tukové tkáni a periferních monocytech u pacientů s obezitou a diabetes mellitus 2. typu: vliv nízkokalorické diety

• Cena děkana LF UP Olomouc

Přeček J, et al. – I. interní klinika, Radiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Echokardiografická predikce funkčního a morfologického poškození pravé komory pomocí deformační analýzy myokardu u pacientů s akutním infarktem s elevací ST segmentu (STEMI) spodní stěny při uzavěru proximální a coronaria dextra

• Cena přednosta III. interní kliniky

Plášek J, et al. – Interní klinika, Ústav patologie, Anesteziologicko-resuscitační klinika, Radiodiagnostický ústav, Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí, LF OU a FN Ostrava

Náhlá respirační insuficience: Popis případu

• 1. Cena SIS

Jackuliak P, et al. – V. interná klinika LFUK a UNB, Bratislava, I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin
Je zvýšený BMI protektivní faktor osteoporózy?

• 2. Cena SIS

Čelovská D, et al. – II. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Klinika kardiologie UNsP J.A. Reimana, Prešov, Klinika kardiologie LF UPJŠ a Východoslovenský ústav srdcových chorôb, Košice

Klinický význam senzitivity baroreflexu u hypertonikov

• 3. Cena SIS

Dedinská I, et al. – I. interná klinika JLF UK a UN Martin
Metabolický syndrom a fajčenie

Byla rovněž oceněna vybraná sdělení v rámci jednotlivých sekcí: M. Pecková (Praha), I. Kajzrlíková (Frýdek Místek), A. Gregušová (Bratislava), A. Klimentová (Martin), K. Žamboch (Olomouc), J. Orság (Olomouc).

Setkání bylo uzavřeno předáním cen a hodnocením konference garantem setkání prof. V. Ščudlou a prof. K. Horkým, kteří ocenili dvoudenní setkání po odborné i společenské stránce i jako příležitost neformálního setkávání lékařů a vyzvedli vysokou úroveň přednášek. Vyjádřili rovněž poděkování spolupracovníků z III. interní kliniky za organizaci XXX. dnů mladých internistů. Prof. M. Mokán pozval účastníky na XXXI. dny mladých internistů, pořádané I. internou klinikou Jesseniovej LF UK v Martine v příštím roce. Lze konstatovat, že šlo po stránce organizační, odborné i společenské o zdařilé setkání mladých lékařů obou republik, které svým průběhem navázalo na tradici předcházejících ročníků.

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
III. interní klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc
e-mail: pavel.horak@fnol.cz

XXV. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí (OHD) – krátké ohlédnutí od historie po současnost

Letos je to 25 let od prvního Wiedermannova odpoledne, akce, kterou inicioval při příležitosti jeho nedožitého sedmdesátin jeho nástupce v roli přednosta Oddělení klinické hematologie FN Olomouc, profesor Karel Indrák. V rámci tohoto odborného programu jako první kromě něj přednášeli i prof. Ladislav Chrobák, prof. Marie Jarošová, prof. Ivo Krč a prof. Vlastimil Ščudla. Již této první akce se zúčastnilo 85 posluchačů – vedle hematologů z celého bývalého Severomoravského kraje a Zlína, Prostějova a Kroměříže i lékaři z FN a LF UP v Olomouci včetně děkana LF UP. Účast děkanky či děkana LF UP, ředitele FN v Olomouci a rektorky, rektora či prorektora UP při slavnostním zahájení OHD se posléze stala samozřejmostí.

Profesor Boleslav Wiedermann je zakladatelem olomoucké hematologické školy. Počátkem padesátých let 20. století vybudoval ve FN v Olomouci první hematologickou laboratoř. Klinickou hematologii intenzivně pěstoval a rozvíjel jako asistent, docent a posléze profesor a přednosta I. interní kliniky FN a v roce 1970 zde založil i oddělení klinické hematologie, jehož byl až do roku 1985 prvním přednostou. Prof. Wiedermann byl zakládajícím členem České hematologické společnosti, v letech 1967–1973 byl jejím místopřed-

sedou a v letech 1973–1981 jejím předsedou. Jeho zásadní práce byly věnovány problematice megaloblastických anémií, mnohočetného myelomu, vlasatobuněčné leukémie a rodinnému postižení hematologickými chorobami (sideroblastické anémie, Hodgkinova choroba). Letos by se prof. MUDr. B. Wiedermann, CSc. dožil 95 let.

Z původně půldenní regionální akce se brzy stala celodenní, dnes již všeobecně uznávaná celostátní konference, která je nejdéle trvající odbornou akcí České hematologické společnosti ČLS JEP. V roce 1992 byl Wiedermannův hematologický den, na podnět vedení FN a LF UP, přejmenován na Olomoucký hematologický den s mezi-



Prof. MUDr. Boleslav Wiedermann, CSc. – zakladatel Olomoucké hematologické školy



Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc. – iniciátor tradice OHD a prezident sjezdu

pro úspěšnou organizaci OHD však mají všichni pracovníci Hemato-onkologické kliniky, kteří k této akci vždy přistupují s maximální zodpovědností a nasazením a výsledkem je, jak vždy potvrzují všichni účastníci a jejich stále stoupající účast, vynikající organizace a maximální pohostinnost, které spolu s historickými krásami Olomouce vytvořily onen pověstný „genius loci“, který z OHD udělal největší hematologickou akci v České republice. OHD byly brzy doplněny i o satelitní sympozia, výstavy farmaceutických firem a firem zastupujících výrobce laboratorní techniky. Odborné sekce zdravotních sester (organizované vrchní sestrou HOK paní Janou Ščudlovou) a laborantů (organizované vedoucí laborantkou HOK paní Jarmilou Indrákovou), které byly začleněny do odborného programu před 15 lety, se v roce 2006 a 2007 osamostatnily jako Konference ošetřovatelství a zdravotních laborantů. Od roku 2009 se pod odborným vedením prof. Marie Jarošové a doc. Vladimíra Divokého pořádá anglicky vedené „Symposium on Advances in Molecular Hematology“, kterého se účastní řada špičkových českých i zahraničních vědců.

V roce 1990 byly plánovány IV. Wiedermannovy dny, které se ale neuskutečnily – jako prezident sjezdu jsem byl na ročním „fellowship“ pobytu v USA. V roce 1999 se, s cílem srovnat počty ročníků OHD s roky od zahájení konference, konaly v Olomouci akce dvě – v pravidelném červnovém termínu XII. OHD s mezinárodní účastí a v září jsme v Olomouci organizovali Česko-slovenský hematologický a transfuziologický sjezd, na kterém byla zahájena tradice Wiedermannových přednášek (tab. 1). První Wiedermannova přednáška v roce 1999 na tomto sjezdu reprezentovala i XIII. OHD. Největší počet účastníků – 1310 – se zaregistroval v roce 2006 na XX. OHD, a to především díky zájmu středně zdravotnických pracovníků z různých medicínských oborů, kteří se zde snažili získat nově předepsané kreditní body postgraduálního vzdělávání. V dalších letech byla proto z organizačních důvodů účast středně zdravotnických pracovníků omezena pouze na pracovníky zaměřené na problematiku hematologie a transfuzního lékařství. V posledních pěti letech se OHD pravidelně účastní 700 až 850 účastníků především z České republiky a Slovenské republiky – na XXV. OHD se zaregistrovalo 763 účastníků. Konference byla původně pořádána v budově Teoretických ústavů LF UP na Hněvotínské ulici. Když zdejší prostory přestaly postačovat, organizátoři OHD v roce 2006 „přestěhovali“ do Regionálního centra Olomouc a využili pro satelitní sympozia i prostory Konviktu UP. Od roku 2010 jsou OHD pořádány v kongresovém centru NH Congress Olomouc.

Cílem OHD je dosáhnout kvality standardní mezinárodní konference. Proto organizátoři vybírají od roku 2007 pro větší objektivitu volby abstrakta pro orální prezentace, prezentace formou posterů, práce, které budou jen publikovány ve sbornících, a práce, které jsou v důsledku nižší kvality odmítnuty, formu anonymního hodnocení v odborných komisích. Ty jsou složeny vždy nejméně ze tří odborníků v příslušné

národní účasti (OHD), který se v roce 1995 stal dvou-denní konferencí s téměř 300 účastníky a 64 přednáškami, z nichž 7 bylo prezentováno odborníky ze zahraničí. Od počátku probíhala celá organizace OHD na rozdíl od ostatních odborných konferencí jen v režii zaměstnanců Hemato-onkologické kliniky. Prezidentem sjezdu je od jejího počátku prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc., předsedou organizačního výboru je doc. prim. MUDr. Tomáš Papajík, CSc., a předsedou vědeckého výboru doc. MUDr. Edgar Faber, CSc. Významnou roli

tematicke z celé České republiky i ze Slovenska. Vědecký výbor se při hodnocení řídí jasnými pravidly preferujícími originalitu a původnost prací. Ke zvýšení kvality konference a povzbuzení mladých hematologů k aktivní účasti se organizátoři snaží účastníky stimulovat odměňováním nejlepších přednášek. V roce 1993 bylo poprvé vyhodnoceno nejlepší sdělení – přednáška RNDr. V. Divokého o molekulární biologii hemoglobinopatií. S počtem různě zaměřených sekcí se počet hodnocených sdělení zvyšoval, takže nyní jsou standardně odměňováni nejlepší přednášející v sekcích experimentální hematologie, klinické hematologie, ošetřovatelství a zdravotních laborantů; od roku 2003 je hodnocen i nejlepší souhrn a od roku 2004 je odměňován mladý autor nejlepšího posteru. Účastníci této soutěže – lékaři a VŠ nelékaři – nesmí být starší 35 let a musí být členy České hematologické společnosti. K tradici OHD patří, že při příležitosti jejich konání jsou významným hematologům z České republiky či LF UP udělována ocenění České hematologické společnosti ČLS JEP nebo UP při příležitosti dosažení mimořádných výsledků či životních jubileí a ceny za nejlepší publikace v domácích či zahraničních časopisech. Abstrakta konference byla nejprve publikována jen formou sborníků, roku 2008 byla publikována jako Supplementum Vnitřního lékařství a od roku 2009 jako Supplementum časopisu Transfuzie a hematologie dnes. OHD jsou od roku 2005 akreditovány Evropskou hematologickou asociací v systému CME ECAH (Continual Medical Education of European Council for Accreditation in Hematology). Vysokoškolsky vzdělaní účastníci OHD tak mohou hodnotit nejen kvalitu konference, ale mohou za účast získat body, které se už v některých státech Evropy standardně používají k verifikaci postgraduálního vzdělávání v hematologii. Kreditním systémem jsou hodnoceny i přednášky oboru ošetřovatelství a zdravotních laborantů. Každé OHD se vždy snaží přinést nějakou organizační novinku s cílem zvýšení kvality konference. Změnou pro letošní rok bylo zvýšení důrazu na diskuzi u posterů, která byla poprvé organizovaná, což se rozhodně osvědčilo, a řada zajímavých posterů si našla i daleko širší publikum a jejich autoři měli možnost s dalšími odborníky své výsledky u posterů detailně diskutovat.

Profesora Wiedermannu stále připomíná název nejdůležitější edukační přednášky – Wiedermannova přednáška. První Wiedermannovu přednášku proslavil prof. L. Chrobák z Hradce Králové, dlouholetý přítel a spolupracovník profesora Wiedermannu. Tématem bylo i jedno z odborných témat, které oba přátelé a vědce spojovalo – vlasatobuněčná leukemie. O rok později se proslavení Wiedermannovy přednášky ujal profesor Robert A. Kyle z Mayo Clinic v Rochestru, USA, přední světový odborník v problematice mnohočetného myelomu a legenda světové hematologie. Prof. R. A. Kylemu byl při této příležitosti udělen jako mimořádnému odborníkovi i čestný doktorát Univerzity Palackého. Je symbolické, že letos bylo Wiedermannově přednášce věnováno stejné téma jako v roce 2000, ale řečník tentokrát pocházel přímo z Olomouce. Byl jím profesor Vlastimil Ščudla, čestný předseda České myelomové skupiny, který je jedním z žáků a pokračovatelem profesora Wiedermannu na poli problematiky mnohočetného myelomu a paraproteinemií. Symbolické bylo i to, že i letos byl významnému hostovi XXV. olomouckých hematologických dnů udělen čestný doktorát UP za mimořádný přínos k od-



Prof. MUDr. Ladislav Chrobák, CSc. – první vyzvaný přednášející v rámci Wiedermannovy přednášky

Tab. 1. Seznam přednášejících Wiedermannovu přednášku

Rok	Přednášející a název přednášky
1999	Chrobák L. (ČR): Vlasatobuněčná leukémie
2000	Kyle RA. (USA): Multiple myeloma – a state of art
2001	Klener P. (ČR): New directions in the diagnostics and treatment of NHL
2003	Amadori S. (Itálie): Therapy of AML in the elderly: from no therapy to targeted therapy
2004	Gratwohl A. (Švýcarsko): Evolution of hematopoietic stem cell transplantations in Europe
2005	Labar B. (Chorvatsko): East-west comparison of BMT results
2006	Hehlmann, R. (Německo): CML, ELN recommendations
2007	Kralovics R. (Rakousko): JAK2 mutation in pathogenesis of MPD
2008	Prchal J. (USA): Hepcidin, DMT1, and other newly discovered participants of iron metabolism. how this new knowledge change the practice of hematology
2009	Bloomfield D. Clara (USA): Recent advances in classification of AML and therapeutic implications
2010	Bain J. Barbara (Anglie): Myelodysplastic syndromes: diagnosis and classification
2011	Ščudla V. (ČR): Mnohočetný myelom na prahu 3. tisíciletí

halení molekulární podstaty řady chorob způsobených poruchami kvetvorby a za zásluhy o rozvoj spolupráce s olomouckými hematology. Tímto hostem byl profesor Josef T. Prchal, význačný vědec, profesor vnitřního lékařství (hematologie), genetiky a patologie na University of Utah v Salt Lake City v USA a mimořádný profesor Ústavu patologické fyziologie 1. LF UK v Praze. Prof. J. T. Prchal dlouhodobě spolupracuje s českými hematology. Od roku 1990 spolupracuje i s řadou vědců z LF UP a přispívá tím k jejich odbornému růstu.

Sametová revoluce umožnila začít zvát do Olomouce významné zahraniční hematology z celého světa a českým hematologům tak, hlavně v prvních porevolučních letech, nabídla nové mezinárodní kontakty a spolupráci. Tito odborníci k naší radosti s velkou vstřícností a bez zvláštních finančních požadavků ochotně přijímali naše pozvání. Velmi často byli, především zpočátku, překvapeni úrovní české hematologie, o které mnoho nevěděli (publikovat v časopisech s IF bylo v době socialismu pro Čechy či Slováky téměř nemožné a velký problém to byl ještě i v devadesátých letech 20. století, takže naše hematologie nebyla na „západě“ známá), i krásami naší země a brzy začali vyplňovat program nově vzniklé edukační sekce OHD. K prvním zahraničním hostům na OHD patřil právě profesor Josef T. Prchal, Čechoameričan, který se Olomouckých hematologických dnů zúčastnil opakovaně. Během celé historie OHD přednášelo v Olomouci více než 70 zahraničních odborníků z více než 20 zemí z celého světa. V roce 2000 byl výběr zahraničních přednášejících poprvé monotematický – všechny prezentace byly věnovány problematice CML. Od té doby se organizátoři snaží vybrat alespoň jedno hlavní téma pro edukační sdělení a jemu pak podřídit výběr hostů ze zahraničí. Nejčastěji přednášejícím odborníkem byl profesor Thomas Lion z Vídně, který v Olomouci přednášel šestkrát, následován profesorem Josefem T. Prchalem, který přednášel pětkrát, a profesorkou Iwonou Wlodarskou, která přednášela čtyřikrát. Dvakrát do Olomouce zavítali Ama Rohatiner, Kimmo Porkka, Satu Mustjoki, Jan Hastka a Robert Kralovics.

Hlavním edukačním tématem letošních hematologických dnů (22.–25. června 2011) byl mnohočetný myelom, v rámci kterého přednesli dva zahraniční autoři „state of art“ sdělení o genových změnách a jejich významu v patogeneze mnohočetného myelomu a také o roli nových léků a nových postupů v léčbě tohoto závažného hematologického onemocnění. Mnohočetnému myelomu byla také věnována jedna ze sekcí IV. mezinárodního sympozia o pokrocích v molekulární hematologii, v níž zazněly dvě přednášky autorů z USA a prezentace profesorky Iwony Wlodarské z Belgie, která v posledních letech přijíždí přednášet do Olomouce pravidelně. Další členové České myelomové skupiny prezentovali své



Přeplněná velká posluchárna – Wiedermannova přednáška na XX. OHD, přednáší prof. Kyle (USA), který získal při této příležitosti i čestný doktorát UP v Olomouci

zajímavé výsledky v dalších dvou sekcích věnovaných problematice mnohočetného myelomu.

V sekci o pokrocích v molekulární hematologii věnované regulaci kvetvorby vystoupili dva vědci ze Severní Ameriky, kteří získali svými výsledky světové renomé. Oba ve svých edukačních přednáškách prezentovali témata jim nejbližší. Profesor Přemysl Poňka z Montrealu se věnoval metabolismu železa a profesor Josef Prchal mutacím způsobujícím polycytémie.

Organizátoři OHD pevně věří, že jubilejní XXV. olomoucké hematologické dny po všech stránkách naplnily očekávání všech účastníků, a doufají, že tradice i význam OHD budou i nadále pokračovat a dále se rozvíjet.

*doc. MUDr. Edgar Faber, CSc.
a prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 00 Olomouc
e-mail: karel.indrak@fnol.cz*

Autoři fotografií: archiv HOK a V. Kajaba

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 ČLS 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/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 redakci posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak NTS objednávku neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtuta.

Na stejné [www stránce](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc) (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 *Cas 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, nepožadujte však do 8 dnů od data odeslání z redakce.** Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international 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.**

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

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

V původním dopisu při zaslání rukopisu vedoucímu redaktorovi je nutné přesně uvést, **kteří 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 právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.**

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace 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, Žáček P. Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiolo-

chirurgu) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.

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

3. Dunovský J. Umluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: *Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech*. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 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?no-de=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 ©). Vyzádejte 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.

PRÁVO K UVEŘEJNĚNÝM PŘÍSPĚVKŮM

Česká lékařská společnost má k uveřejněným příspěvkům výlučné nakladatelské právo. Za informování autorů v tomto smyslu zodpovídá vedoucí redaktor.

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 redakci přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlém recenzním řízení a 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 VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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

Redakce nepřijme práce: které neodpovídají uvedeným požadavkům; které byly nepříznivě posouzeny recenzenty; jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala; není-li v záměru redakce a posílání 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.

1. 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 1969 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři američtí zakladatelé molekulární biologie – fyzik Max Delbrück, biochemik Alfred Day Hershey a lékař Salvador Edward Luria.

MAX LUDWIG
HENNING DELBRÜCK

(1906–1981)

Max Delbrück se narodil 4. září 1906 v Berlíně jako nejmladší ze sedmi dětí historika válečnictví, profesora na Berlínské univerzitě Hanse Delbrücka a jeho ženy Caroliny rozené Thierschové. Strýc Max Delbrück byl vynikajícím průmyslovým chemikem, strýc Adolf von Harnack předním německým teologem. Děd Carl Thiersch prokázal proti Virchowově doktríně epiteliální původ rakoviny, zavedl sterilizaci kyselinou karbolovou a metodiku transplantace obohatil vynálezem „Thierschova štěpu.“ Praděd Justus von Liebig stanovil koloběh hmoty v živé a neživé přírodě, formuloval teorii minerální výživy rostlin, vypracoval metodiku základní analýzy organických látek a položil základy organické chemie.

Rodina žila v berlínském Grünewaldu a malý Delbrück kradl třešně na zahradě tvůrce kvantové teorie Maxe Plancka. Nebylo mu ještě osm, když začala válka, tři roky nato padl v Řecku bratr Waldemar. To už měl gymnazista Max nad postelí podobiznu Johannese Keplera a na balkoně hvězdářský dalekohled. O Keplerovi mluvil i ve slavnostní řeči na rozloučenou s gymnáziem v roce 1924. Zapsal se na Tübingenské univerzitu, nedařilo se mu však zakotvit. Ve druhém semestru už to zkoušel v Berlíně, pak v Bonnu a znovu v Berlíně, než se v roce 1926 zabydlil na Göttingenské univerzitě a rozepsal doktorskou práci o novách. Jenže astronomii mu z mysli vytěsnila teoretická fyzika, kterou tu přednášel Max Born. Delbrück publikoval matematický důkaz teorému kolegy Eugena Paula Wignera (Ergänzung zur Gruppentheorie der Terme. Z Phys 1928; 51: 181–187) a vysloužil si nabídku asistentury od Borna i radu od jeho asistenta Heitlera, aby místo hvězd řešil raději otázku, proč je kovalentní vazba mezi atomy lithia mnohem slabší než mezi atomy vodíku. Delbrück Heitlera poslechl (Quantitative zur Theorie der Homöopolaren Bindung. Leipzig: J. A. Barth 1930).

V roce 1929 získal grant na studijní pobyt na Bristolské univerzitě u Johna Edwarda Lennarda-Jonese, objevitele Lennard-Jonesova potenciálu pro interakci dvou neutrálních atomů nebo molekul, přesně stanovitelného u netečných plynů, což bylo zadáním i pro Maxovu bristolskou studii (The Interaction of Inert Gases. Proc R Soc Lond 1930; 129: 686–698). Po nezdaru v göttingenské doktorské ústní zkoušce z te-

oretické fyziky v prosinci 1929 uspěl na druhý pokus o rok později. V létě 1931 využil stipendia Rockefellerovy nadace k půlročnímu pobytu v Ústavu teoretické fyziky Nielse Bohra v Kodani, další půlrok strávil v Curychu u Wolfganga Pauliho, který po objevu „vylučovacího principu“ matematicky předpověděl existenci neutrina. V Kodani řešil Max s teoretickým fyzikem Georgijem Antonovičem Gamovem problém radioaktivního rozpadu (Übergangswahrscheinlichkeiten von angeregten Kernen. Z Phys 1931; 72: 492–499; s Gamovem), načež Georgij (ve světě George Gamow) zamířil k astrofyzice a „velkému třesku“ a Maxovi se život proměnil 15. srpna 1932 v 10 hodin dopoledne na mezinárodním fototerapeutickém kongresu, když Niels Bohr v přednášce „Light and Life“ představil svou teorii komplementarity, podle níž vlnová a kvantová teorie vyjadřují odlišná hlediska fyzikální skutečnosti, a vyjádřil názor, že tento paradox fyziky lze vztahovat i na biologické jevy. Od té chvíle patřil Delbrückův badatelský zájem biologii.

V září 1932 byl Max v berlínském Ústavu císaře Viléma pro chemii přijat do výzkumné skupiny Otto Hahna jako asistent profesorky experimentální jaderné fyziky Lise Meitnerové, která s Hahnem objevila protaktinium. Při práci na knize o struktuře atomových jader (Der Aufbau der Atomkerne, Natürliche und künstliche Kernumwandlungen. Berlin 1935; s Meitnerovou) měl čas i pro genetika Nikolaje Vladimiroviče Timofejeva-Resovského (v neruských publikacích Timofeěff-Ressovsky) a radiologa Karla Güntera Zimmerera, k jejichž studii genetických účinků ionizujícího záření na octomilku přispěl jako autor teoretické části o genech jako trvale stabilních molekulách, které se na metabolismu podílejí jen katalyticky (Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur. Nachr Ges Wiss Göttingen 1935; 13: 190–245; s Timofejevem-Resovským a Zimmererem). Mezitím se Hitler stal kancléřem, Einstein odešel do USA a Max Born do Anglie. Delbrück napsal v roce 1937 Thomasi Huntu Morganovi, že by u něho v Kalifornském technologickém institutu („Caltech“) v Pasadeně rád studoval genetiku octomilky. Dostal Rockefellerovo stipendium na rok a Hahn s Meitnerovou mu zaručili znovupřijetí po návratu do Berlína.

V Pasadeně pracoval od října s oblíbenou muškou, vadila mu však její složitost. Biolog Emory Leon Ellis ho pak seznámil s bakteriofágy a nadšený Delbrück je nazval „atomy biologie“. S Ellisem vyvinul experimentální metody pro zkoumání bakteriofágů a matematický systém pro analýzu výsledků experimentů. Průkopnická práce srovnávající množení fága v jednotlivých buňkách bakterie *Escherichia coli* v jednodukovém růstovém experimentu zahájila novou éru výzkumu virů

(The Growth of Bacteriophage. J Gen Physiol. 1939; 22: 365–384; s Ellisem). Rockefellerova nadace zvažovala, přísluší-li teoretickému fyzikovi zkoumat vi-ry, ale Morgan jeho práci pochválil a Max využil další rok v Caltechu ke studiu kinetiky adsorpce fágových částic k bakterii a úlohy její lýzy v uvolnění fágového potomstva. Zatím v Berlíně objevila Meitnerová štěpení jádra, ale jako poloviční Židovka přišla o místo a emigrovala do Švédska. V červnu 1939 požádal Max raději nadaci o další pomoc a po skončení stipendia žil v Pasadeně tři měsíce z posledních úspor.

Jedinou institucí ochotnou Delbrücka zaměstnat našla nadace ve městě Nashville ve státě Tennessee: Vanderbiltova univerzita mu nabídla místo „instruktora“ fyziky od 2. ledna 1940. Max okamžitě přijal a v prvních letech vyučoval do úmoru, chtěl však také navázat na pasadenskou práci s fágy, a když dostal laboratorní místnost s jedním mikroskopem, Petriho miskami a pipetami (autokláv a inkubátor měli sousedé), konal tam docela sám všechny své nashvillské pokusy. V roce 1941 se na kongresu fyziků ve Filadelfii setkal se Salvadorem Luriou, o šest let mladším Italem zkoumajícím bakteriofágy na Kolumbijské univerzitě v New Yorku, okamžitě si porozuměli a zahájili spolupráci. Dne 2. srpna 1941 se Max oženil se čtyřadvacetiletou Mary Adeline („Manny“) Bruceovou. Dvě dcery a dva synové přišli na svět v letech 1947–1962.

V přípravě pokusů s interferencí mezi fágy T1 a T2 napadnuvšími tutéž buňku *E. coli* izoloval Luria T1-rezistentní varianty bakterie expozicí přirozené T1-senzitivní *E. coli* nadbytku fága T1 a chtěl vědět, zda jsou tyto varianty indukované stykem přirozené *E. coli* s fágem (pak by relativní frekvence rezistentních variant byla konstantní), nebo zda vznikají spontánně a fágem jsou pouze selektovány (pak by jejich relativní frekvence stoupala). Nálezy od kultury ke kultuře značně kolísaly. Max vypracoval „fluktuální test“ hypotéz o původu mutací, jímž statisticky potvrdil spontánní původ T1-rezistentních variant a s Luriou tak prokázal, že rezistenci vůči fágu získává bakterie nikoli adaptací, nýbrž mutací, a rovněž prokázal, že mutace mohou vznikat náhodně a nezávisle na vnějším prostředí (Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance. Genetics. 1943; 28: 491–511; s Luriou). Touto studií Delbrück s Luriou položili základ bakteriální genetiky a vytvořili standard pro analýzu a prezentaci experimentálních výsledků v genetickém výzkumu.

Tehdy měl v nashvillském univerzitním klubu přednášku o dva roky mladší biochemik Alfred Day Hershey zkoumající bakteriofágy na saintlouiské Washingtonově univerzitě. Zakrátko se vrátil s pozváním pro Maxe a ten vyjednal

i Luriou spoluúčast. Tak se v dubnu 1943 v Saint Louisu uskutečnila „první fágová schůzka“ a zrodila se „fágová skupina“, která ve „fágové smlouvě“ vyzvala všechny badatele, aby v zájmu srovnatelnosti experimentálních výsledků z různých laboratoří soustředili výzkum na sedm bakteriofágů infikujících kmen B bakterie *E. coli*. Čtvrtým členem skupiny se stal Thomas Foxen Anderson, autor první sady elektronmikroskopických snímků bakteriofágů *E. coli* s nečekanou hlavičkou a ocáskem (Electron Microscope Studies of Bacterial Viruses. J Bacteriol 1943; 46: 57–77; s Luriou a Andersonem).

Když v roce 1945 Erwin Schrödinger v podnětné knize *What is Life?* připomněl zapomenutý Timofejevův, Zimmerův a Delbrückův článek o povaze a struktuře genů, vstoupil Max, od února „assistant professor“ Vanderbiltovy univerzity, do povědomí mezinárodní vědecké obce. V srpnu vedl první z letních fágových kurzů v Cold Spring Harboru na Long Islandu ve státě New York. V roce 1945 se také stal občanem Spojených států amerických a postupně se dovídal o utrpení rodiny v Německu (berlínský dům v troskách, dva švagři popraveni nacisty, dva švagři zabiti Russy, bratr Justus vězněn nacisty a zemřel v sovětském lágru). Současně s Hersheyem a nezávisle na něm (spolu nepublikovali jediný článek) v roce 1946 Delbrück **objevil genetickou rekombinaci u bakteriofága** (Induced Mutations in Bacterial Viruses. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1946; 11: 33–37; s Baileyem).

Trvalá nouze o prostor i prostředky nutily Delbrücka k úvahám o odchodu z Vanderbiltu do Carnegieova ústavu ve Washingtonu nebo do anglického Manchesteru, blíže zbylým příbuzným v Německu. Koncem roku 1946 však neočekávaně dostal od George Beadlea nabídku profesury biologie v Pasadeně, přijal ji a v roce 1947 byl jmenován. Jako charizmatičtý intelektuální vůdce vnašející fyzikální a chemické pohledy do biologického studia **pozvedl Caltech na světové středisko výzkumu virů**. Vedení fágového kurzu předal po třech letech Marku Adamsovi z Newyorské univerzity, nadále pak vedl „fágovou skupinu“, na jejíž první oficiální schůzce v březnu 1947 se sešlo osm členů k formulaci základních úkolů. V roce 1949 byl zvolen do Národní akademie věd.

Že geny sestávají z DNA, potvrdili Alfred Hershey a Martha Chaseová v roce 1952. Když počátkem následujícího roku James Watson v dopise

Maxovi jako prvnímu svěděl podrobnosti struktury dvojité šroubovice DNA, rozloučil se Delbrück s hledáním výkladu genové replikace na principu komplementarity a obrátil pozornost k neurofyziologii, zejména k mechanismu, jímž smyslové receptorové buňky přeměňují podráždění viditelným světlem v chemické a elektrické signály. Hledal jednoduchý pokusný organismus a zvolil fototropní houbu *Phycomyces*. Vytvořil „fykomycetovou skupinu“, scházející se každé léto v Cold Spring Harboru. Houba se v následujícím čtvrtstoletí stala prakticky jediným objektem jeho prací (např. Photoreactions in *Phycomyces*: Growth and Tropic Responses to the Stimulation of Narrow Test Areas. J Gen Physiol 1959; 42: 677–695; s Cohenem), které přinesly důležité poznatky o mechanismu fototropismu, k pochopení přeměny světla v elektrické signály však nepřispěly, neboť fykomyceta je složitý organismus (ideálním „fágem smyslového převodu“ se ukázal být fotoreceptor obratlovců, specializovaný na jedinou funkci).

V rodném Německu stále ještě živily některé vědní obory, mezi nimi i genetika. Delbrück se přičinil o zřízení a jako hostující profesor v letech 1961–1963 i budování ústavu genetiky na univerzitě v Kolíně nad Rýnem. V roce 1969 přispěl k založení přírodovědecké fakulty nové univerzity v Kostnici (Konstanz) a vrátil se tam potom pravidelně jako hostující profesor.

Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu dostala v roce 1969 „za své **objevy týkající se mechanismu replikace a genetické struktury virů**“ trojice zakladatelů „fágové skupiny“. Na slavnosti ve Stockholmu 10. prosince 1969 řekl profesor Karolinského ústavu Sven Gard v prezentační řeči, že pocta náleží na prvním místě Delbrückovi, který proměnil výzkum bakteriofágů z mlhavého empirismu v exaktní vědu, analyzoval a definoval podmínky pro přesné měření biologických jevů a spolu s Luriou vypracoval kvantitativní metody a stanovil statistická měřítka pro vyhodnocování, což umožnilo následující pronikavé studie. Gard řekl, že silnou stránkou těch dvou je teoretická analýza, kdežto Hershey je především nesmírně zručný experimentátor, a všechny tři prohlásil za skutečné zakladatele molekulární biologie. Max Delbrück měl pak nobelovskou přednášku s názvem odkazujícím na vlastní článek z roku 1949 o biologii z pohledu fyzika (A Physicist's Renewed Look at Biology – Twenty Years Later. Science 1970; 168: 1312–1315).

V roce 1975 mu zjistili pokročilou koronární nemoc, téhož roku podstoupil operaci pro odchlípení sítnice. Od roku 1977 pokračoval v Caltechu ve studiu fykomycety jako „professor emeritus.“ Závěr vědecké dráhy věnoval shrnutí svých základních filozofických myšlenek (Mind from Matter? American Scholar 1978; 47: 339–353). Rutinní rentgen před plánovaným bypassem odhalil v dubnu 1978 mnohočetný myelom. Během vyčerpávající léčby však Delbrück našel ještě sílu pro poslední publikace o fykomycetě. Objednanou přednášku o osmé *Duinské elegii* Rainera Marie Rilkeho už v newyorském Středisku poezie nepřednesl. Zemřel v Pasadeně 10. března 1981 uprostřed práce na autobiografii.

LITERATURA

1. **Fischer EP.** Das Atom der Biologen: Max Delbrück und der Ursprung der Molekulargenetik. München: Piper-Verlag 1988.
2. **Garraty JA, Carnes MC. (eds.)** American National Biography. New York – Oxford: Oxford University Press 1999; 6: 386–388.
3. **Hayes W.** Max Ludwig Henning Delbrück 4 September 1906 – 10 March 1981. Biogr Mems Nat Acad Sci 1993; 62: 66–117.
4. **Kay LE.** Conceptual Models and Analytical Tools: The Biology of Physicist Max Delbrück. J Hist Biol 1985; 18(2): 207–246.
5. **Lagemann RT.** Max Delbrück at Vanderbilt. In: To Quarks and Quasars, A History of Physics and Astronomy at Vanderbilt University. Nashville: Vanderbilt Univ Dept of Physics 2000; 165–193.
6. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 1043–1051.
7. **McKaughan DJ.** The Influence of Niels Bohr on Max Delbrück. Isis 2005; 96(4): 507–529.
8. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 333–335.
9. **Stent GS.** Max Delbrück, 1906–1981. Genetics 1982; 101(1): 1–16.
10. **van Helvoort T.** The Controversy between John H. Northrop and Max Delbrück on the Formation of Bacteriophage: Bacterial Synthesis or Autonomous Multiplication? Ann Sci 1992; 49(6): 545–575.

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