

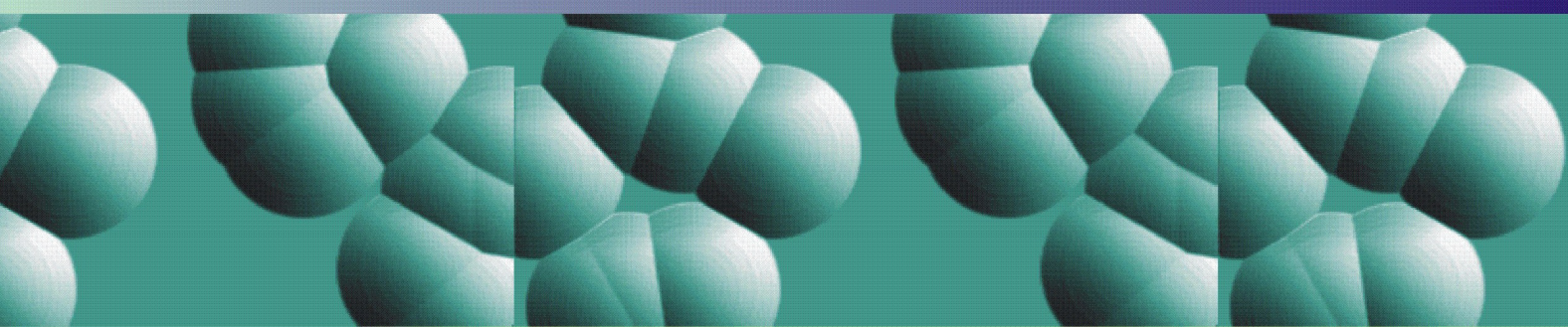
ZDRAVOTNÍCKE ŠTÚDIE

ROČNÍK I.
2008

ČÍSLO 1



ODBORNÝ ČASOPIS
FAKULTY ZDRAVOTNÍCTVA
KATOLÍCKEJ UNIVERZITY V RUŽOMBERKU



OBSAH

Květenský, J.: Predhovor	2
--------------------------------	---

PŮVODNÉ PRÁCE

Hanula, M. - Ružička, J. - Čombor, I. - Česáková, H.: Protónová terapia nádorov a možnosti jej zavedenia v SR <i>Proton Cancer Therapy and Possibilities Of Its Introduction In Slovakia</i>	3
Lacko, A. - Mokán, M. - Chalachánová, I. - Valko, P. - Květenský, J. - Kuberová, H.: Vyšetrenie mikrocirkulácie v podkoží a vo svalu pri diabetes mellitus metódou tkanivového klirensu Na 131I <i>Examination Of Subcutis And Muscle Microcirculation In Diabetes Mellitus By the Method of Tissue Clearance</i>	13
Lacko, A. - Mokán, M. - Straka, J. - Květenský, J. - Kadučáková, H.: Možnosti medikamentózneho ovplyvnenia mikrocirkulácie u diabetikov <i>Possibilities Of Medicamental Influence of Microcirculation In Diabetics</i>	16
Podoláková, Z. - Timko, J.: Epidemiológia infekcií prenášaných kliešťom obvyčajným <i>Epidemiology Of Tick-borne Infections</i>	22
Podoláková, Z. - Lesňáková, A. - Timko, J.: Klinický obraz, diagnostika a liečba infekcií prenášaných kliešťom obvyčajným <i>Diagnostics And Treatment Of Tick-borne Infections</i>	25

ODBORNÉ PRÁCE

Podhorský, D.: Meteorosenzitivita <i>Meteorosenzitivity</i>	30
--	----

Z PRAXE PRE PRAX

Lesňáková, A. - Púčať, P.: Akreditácia zdravotníckeho zariadenia a sledovanie nozokomiálnych nákaz <i>Accreditation Of Health Care Establishment and Monitoring Of Nosocomial Infections</i>	32
Púčať, P. - Lesňáková, A.: Hygiena v nemocničných zariadeniach <i>Hygiene In Hospital Establishments</i>	35
Ondrašíková, K. - Timko, J.: Princípy niektorých molekulárno-biologických diagnostických metód a možnosti ich uplatnenia v mikrobiológii <i>Principles Of Some Molecular Biology Diagnostic Methods and Possibilities Of Their Application In Microbiology</i>	39
Straka, J. - Stranovská, M. - Hruboň, A. - Urban, M. - Valko, P. - Chalachánová, I. - Bestvina, D. - Moravčíková, J. - Camberová, A. - Glóriková, M. - Holáková, D. - Lacko, A. : Rádionuklidové metódy v kardiologickej diagnostike <i>Radionuclide Methods In Cardilogic Diagnostics</i>	43

Z OŠETROVATELSKEJ PRAXE

Hudáková, Z. - Tkáčiková, E.: Informovanosť pacientov s T-Montgomeryho kanylou <i>T-Montgomery Cannula Patients Awareness</i>	48
--	----

RÔZNE

Fakulta zdravotníctva na cestách - Taliansko (Asissi, Rím, Loreta)	50
--	----



ZDRAVOTNÍCKE ŠTÚDIE

REDAKČNÁ RADA

Predseda:

doc. MUDr. Anton LACKO, CSc.

Vedecký sekretár:

prof. RNDr. Ján CHRAPAN, DrSc.

Šéfredaktor: Ing. Ján SVORAD

Tajomník: Ing. Karel KOMÁREK, PhD.

Členovia:

prof. RNDr. Ján CHRAPAN, DrSc.
prof. MUDr. Vladimír KRČMÉRY, DrSc.
prof. MUDr. Daniel BARTKO, DrSc., FAAN, FRSM,
FAHA, FESC
prof. MUDr. Aleš ROZTOČIL, CSc.
prof. MUDr. Marián MOKÁŇ, DrSc., FRCP Edin
prof. ThDr. Jozef JARAB, PhD.
prof. MUDr. Ladislav ŠOLTÉS, DrSc.
prof. zw. Dr. hab. n. med. Stanislaw GLUSZEK
prof. MUDr. Árpád PERESZLENYI, PhD.
prof. RNDr. Ján RUŽIČKA, DrSc.
doc. MUDr. Jozef KVĚTENSKÝ, CSc.
doc. Mgr. Katarína ŽIAKOVÁ, PhD. mim. prof.
doc. MUDr. Stanislav TOMÁŠ, PhD.
doc. MUDr. Stanislav FUNIAK, CSc.
doc. MUDr. Ivan SOLOVIČ, PhD.
MUDr. Igor ČOMBOR
MUDr. Dušan BESTVINA
MUDr. Jozef DOMENIK, PhD, MPH,
doc. MVDr. Branislav PEŤKO, CSc.
MUDr. Mgr. Ľubomír MICHŇA
PharmDr. Pavol PÚČAŤ

doc. MUDr. Ivan DÓCI, PhD.
MUDr. Anna LESŇÁKOVÁ, PhD.
MUDr. JÁN STYK, CSc.
Ing. Attila ZIEGELHÖFFER, DrSc.
doc. MUDr. Ľubomír JURGOŠ, PhD.
PhDr. Vladimír LITTVÁ, PhD.
PaedDr. Marián GAJDOŠ, CSc.
PhDr. Helena KUBEROVÁ, PhD.
PhDr. Helena KADUČÁKOVÁ, PhD.
PhDr. PaedDr. Viera SIMOČKOVÁ, PhD.
MUDr. Ľubomír JAVORKA, PhD.
MUDr. Eduard ČURILLA, PhD.
MUDr. Anna REMECKÁ, PhD.
PhDr. Zuzana HUDÁKOVÁ
PhDr. Katarína MALÍKOVÁ
Mgr. Janka MORAVČÍKOVÁ
Mgr. Alena CAMBEROVÁ
PhDr. Eva MORAUČÍKOVÁ
PhDr. Marcela DŽUMELOVÁ
PhDr. Mariana MAGERČIAKOVÁ
PhDr. Mária LEHOTSKÁ

Vydavateľ Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity v Ružomberku

Redakcia Edičné oddelenie Fakulty zdravotníctva Katolíckej univerzity v Ružomberku

ul. gen. Miloša Vesela 21, 034 01 Ružomberok

tel., fax: +421 44 438 29 31

Tlač Tlačiareň P+M Turany, www.p-mtlac.sk

E-mail: svorad@fzdrav.ku.sk

ISSN 1337-723X

Vychádza 2x ročne

© Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity v Ružomberku

Predhovor

Každá vysoká škola a iné podobné inštitúcie majú záujem podať správy o svojej činnosti, vedecko-výskumných a pedagogických aktivitách. Tieto informácie je možno predkladať vo forme odborných prednášok na rôznych kongresoch, seminároch, či iných odborných zhromaždeniach.

Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity v Ružomberku aj keď je inštitúciou mladou sa snaží taktiež prispieť k odbornej diskusii v problematike, ktorú rieši. Za dobu svojej existencie uskutočňuje každý rok vedecko-odborné akcie, na ktorých sa autori snažia predložiť širokej verejnosti niektoré výsledky svojej činnosti.

Hlavnou úlohou Fakulty zdravotníctva KU je vychovávať vysokoškolsky vzdelanú sestru a pôrodnú asistentku. Na fakulte zdravotníctva pracujú vysoko odborne vzdelané lekárske tímy a špecializované pracoviská. Tieto súčasti nemôžu vyvíjať činnosť bez sestier. Celú vedecko-výskumnú časť našej činnosti, ale aj pedagogickú činnosť venujeme na získavanie a overovanie nových poznatkov v odbornej činnosti, kde úzko spolupracuje lekár a sestra. Obe zložky z tejto spolupráce profitujú. Získali sme rad zásadných poznatkov aj výskumnou aktivitou, o ktorých sa domnievame, že by bolo vhodné s nimi zoznámiť všetkých záujemcov. Je škoda, že do karentovaných časopisov sa s podobnou tematikou preniká obtiažne. Preto sme začali pripravovať vydávanie vlastného odborného časopisu. Dnes predkladáme k posúdeniu prvé číslo. Časopis by mal mať ciele informačné, ale mal by mať aj edukačné ciele.

Čakáme články od lekárov, sestier, pôrodných asistentiek, či ďalších záujemcov. Chceli by sme, aby publikácie v našom časopise prispeli k zlepšeniu činnosti zdravotníkov v oblasti zdravotníckej starostlivosti o našich občanov. Radi si vypočujeme názory, kritiku a návrhy na ďalšie rozvíjanie úrovne časopisu. Veríme, že časopis prijme zainteresovaná spoločnosť pozitívne a veríme, že za spolupráce našich priateľov sa podarí kvalitu časopisu trvale zlepšovať.

doc. MUDr. Josef Kvätenský, CSc.



Protónová terapia nádorov a možnosti jej zavedenia v SR

M. Hanula¹, J. Ružička²
I. Čombor³, H. Česáková³

¹Národný onkologický ústav,

Klenová 1, Bratislava, Slovenská republika

²Úrad pre normalizáciu, metrológiu a skúšobníctvo SR,

Štefanovičova 3, Bratislava, Slovenská republika,

Fakulta matematiky fyziky a informatiky UK, Bratislava,
Slovenská republika

³Ústredná vojenská nemocnica SNP, ul. gen. M. Vesela .21,
Ružomberok, Slovenská republika

Súhrn

V liečbe onkologických ochorení sa okrem iného uplatňuje aj ožarovanie nádorov zväzkom ionizujúcich častíc. V súčasnosti je vo svete aj u nás štandardom liečba zväzkom fotónov a elektrónov. Tieto častice vykazujú exponenciálny pokles dávky v tkanive. To má za následok ožarovanie veľkého objemu zdravých tkanív, ktoré sa nachádzajú "v ceste" zväzku. Práve radiotoxicita zdravých tkanív je limitujúcim faktorom v rádioterapii. Protóny sa vyznačujú tým, že najviac energie strácajú na konci svojej dráhy. Dolet protónov je pritom možné regulovať vhodnou voľbou ich počiatočnej energie. Vďaka týmto vlastnostiam je možné pri ožarovaní zväzkom protónov dosiahnuť menšiu dávku v zdravých tkanivách, čo vytvára priestor pre zvyšovanie dávky v nádore. Platí, že čím väčšia je dávka v nádore, tým vyššia je úspešnosť liečby. Protónová terapia predstavuje moderný a veľmi efektívny nástroj v boji proti onkologickým ochoreniam. Doterajšie klinické výsledky v zahraničí jednoznačne poukazujú na prínos protónovej terapie vo zvyšovaní úspešnosti liečby. Slovensko má v súčasnosti vytvorené podmienky na zavedenie hĺbkovej protónovej terapie rámci projektu Cyklotrónové centrum SR v pomerne krátkej dobe.

Summary

Besides other modalities irradiation of tumours with a beam of ionizing particles is applied in the treatment of cancer. Currently treatment with photon and electron beams is a standard worldwide and in Slovakia as well. These particles exhibit exponential falloff in tissues. This results in the irradiation of large volume of healthy tissues, which are located in the beam's path. Radiotoxicity of normal tissues is the limiting factor in radiotherapy. Protons are characterized by losing the most of their energy at the end of their path. The range of protons can be controlled by the proper selection of their initial energy. These properties of protons make it possible to achieve lower doses to the healthy tissues thereby allowing escalation of dose to the tumour. Higher doses to the tumour result in higher effectiveness of the treatment. Proton therapy represents a modern and highly effective tool in the struggle against cancer. The present clinical outcomes have proved the benefit of the proton therapy for the

improvement of the treatment successfulness. Slovakia has created conditions allowing implementation of the depth proton therapy within the frame of the Cyclotron centre of the SR project in a relatively short period of time.

Každoročne je na Slovensku diagnostikovaných viac ako 20 000 nových prípadov zhubných nádorových ochorení. V rebríčku príčin úmrtnosti figurujú nádorové ochorenia na Slovensku i vo svete na druhom mieste hneď za kardiovaskulárnymi ochoreniami. Navyše ich incidencia neustále rastie, čo pravdepodobne súvisí jednak s civilizačnými faktormi a jednak s kvalitnejšou diagnostikou. Vďaka moderným diagnostickým prístrojom je možné rakovinu zachytiť vo včasnom štádiu, čo zlepšuje šance pacienta na vyliečenie.

Popri chirurgii, chemoterapii a ďalších liečebných modalitách má v liečbe rakoviny nezastupiteľné miesto aj rádioterapia. Tá je založená na poznatku, že nádorové bunky sú citlivejšie na ionizujúce žiarenie ako bunky zdravých tkanív. Cieľom rádioterapie je aplikovať na nádor letálnu dávku pri čo najmenšom poškodení zdravých tkanív. Prekročenie tolerančných dávok môže mať za následok vážne a nevratné poškodenie zdravých tkanív. Preto je potrebné venovať veľkú pozornosť plánovaniu rádioterapie. V dnešnej dobe je už plánovanie rádioterapie založené na výpočtovej technike, ktorá umožňuje pomerne presne vypočítať dávku ionizujúceho žiarenia v ľubovoľnom bode pacientovho tela. Na základe toho je možné pripraviť optimálny ožarovací plán.

V súčasnosti sa na terapiu ionizujúcim žiarením používajú predovšetkým fotóny a elektróny s energiou niekoľko MeV produkované komerčne dostupnými lineárnymi urýchľovačmi. Tie sú skonštruované v súlade so zdravotníckymi požiadavkami. Dávka pre tieto typy žiarenia klesá s hĺbkou v tkanive exponenciálne. To znamená, že maximum dávky nemusí korelovať s lokalizáciou nádoru v hĺbke. Okrem toho určitú dávku dostanú aj orgány ležiace za nádorom. Takto sa zbytočne ožaruje často pomerne veľký objem zdravých tkanív. Hovoríme o vysokej integrálnej dávke mimo nádoru.

Iná je však situácia v prípade protónovej terapie. Vďaka fyzikálnym vlastnostiam týchto častíc dochádza k výraznému zvýšeniu konformnosti rádioterapie. Inými slovami, protóny umožňujú podstatne presnejšie zacieliť dávku na nádor. Tieto častice totiž strácajú najviac energie na konci svojho doletu, ktorý je funkciou ich počiatočnej energie. Ide o jav známy ako Braggovo maximum. Vhodnou voľbou energie možno docieľiť, aby Braggovo maximum ležalo priamo v nádore. Je dokázané, že integrálna dávka v zdravých tkanivách je pri ožarovaní protónmi 2-3 krát nižšia ako pri použití fotónov. Vďaka tomu je možné zvyšovať dávku do nádoru bez prekročenia tolerančných limitov zdravých tkanív.

Protónová terapia predstavuje veľký krok vpred v liečbe onkologických pacientov. Jej prínos v podobe vyššej percentuálnej úspešnosti liečby a nižšieho výskytu komplikácií spojených s ožarovaním je už dnes pri niektorých nádorových ochoreniach preukázaný. V ostatnom čase nastáva vo svete „boom“ protónovej terapie. Existujú indície, že tento typ liečby môže postupne nahradiť konvenčnú rádioterapiu. Počet nemocničných zariadení s protónovou terapiou v zahraničí z roka na rok rastie. Brzdou masového rozvoja sú zatiaľ vysoké náklady na výstavbu takýchto centier. Ukazuje sa však, že existuje aj zjednodušená a výrazne lacnejšia alternatíva, ktorá približuje protónovú terapiu na dosah aj malým krajinám ako je Slovensko.

Plánovanie rádioterapie

Predtým ako onkologický pacient začne chodiť na ožarovanie, je potrebné pripraviť individuálny ožarovací plán, tj. plán „šitý na mieru“. Ide o proces pozostávajúci z niekoľkých krokov. V prvom rade musí ošetrojúci lekár – radiačný onkológ určiť či je vôbec daný pacient vhodným adeptom na rádioterapiu. Ak áno, stanoví sa dávka žiarenia, typ a energia žiarenia, ožarovacia technika a samozrejme oblasť, ktorá má byť ožarovaná. Pod ožarovacou technikou sa rozumie počet a priestorová orientácia tzv. ožarovacích polí, tj. zväzkov žiarenia. V rádioterapii existujú určité štandardné techniky, napr. technika dvoch protiahlych polí (vzájomne pootočených o 180°) alebo „box“ technika (dve predozadné a dve bočné polia). Dôvodom pre používanie viacerých polí je snaha dosiahnuť homogénne rozloženie dávky v ložisku ako aj zabezpečiť, aby neboli prekročené tolerančné dávky v zdravých orgánoch. Moderné lineárne urýchľovače (obr. č. 1) používané v konvenčnej rádioterapii umožňujú ožarovanie elektrónmi a fotónmi s rôznou energiou. Elektróny sa používajú na ožarovanie tumorov uložených v hĺbke do niekoľkých cm (koža, hrudná stena po operácii prsníka,...). Hlbšie uložené tumory vyžadujú použitie fotónov. V praxi sa najčastejšie stretávame s energiou fotónov 6 MV a 18 MV. Označenie 6 MV znamená, že maximálna energia fotónov je 6 MeV. Nakoľko ide o fotóny brzdného žiarenia, je spektrum spojité, pričom maximum leží asi v jednej tretine maximálnej energie fotónov.

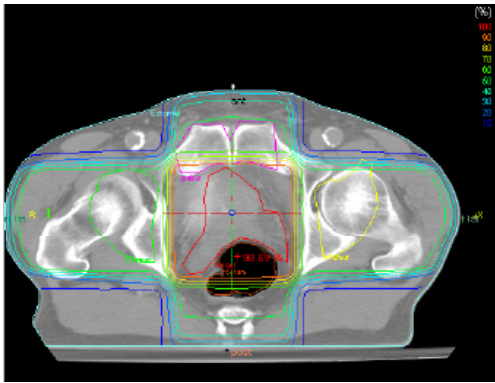
Potom ako radiačný onkológ rozhodne o indikácii rádioterapie, je pacient odoslaný na tzv. simulátor, čo je prístroj simulujúci ožarovacie podmienky (odtiaľ jeho názov). Simulátor je vybavený RTG trubicou pripevnenou na otočnom ramene, čo umožňuje pozrieť sa do pacientovho „vnútra“. Počas simulácie leží pacient na ožarovacom stole v takej polohe, v akej bude neskôr ožarovaný (simulátor samotný nie je určený na ožarovanie pacienta). Na kožu pacienta sa zakreslia značky podľa laserov, aby mohol byť neskôr pacient nastavený do rovnakej polohy. Správne



Obr. 1 Lineárny urýchľovač. V popredí je ožarovací stôl s ručným ovládačom

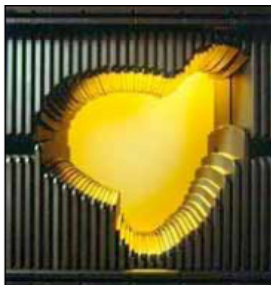
polohovanie pacienta hrá pri rádioterapii kľúčovú úlohu. Nejde pritom o jednoduchú záležitosť, pretože pacient nie je „tuhé teleso“. Telo pacienta ustavične vykonáva rôzne pohyby či už dýchacie alebo pohyby vnútorných orgánov (napr. peristaltické pohyby). Navyše pacient môže počas rádioterapie strácať hmotnosť alebo sa môže prejavovať samotný efekt žiarenia zmenšovaním nádoru. Všetky tieto pohyby a zmeny ovplyvňujú presnosť s akou je možné zaceliť žiarenie na nádor.

Ďalším krokom v procese plánovania rádioterapie je CT (počítačová tomografia) tej oblasti pacientovho tela, ktorá má byť ožarovaná. CT vyšetrenie má dvojaký význam. Služi jednak na lokalizovanie ochorenia a jednak na získanie relatívnej elektrónovej hustoty tkanív, na základe ktorej plánovací softvér počíta dávky žiarenia. Na obr. č. 2 je zobrazený transversálny rez v oblasti panvy s už vypočítanou dávkovou distribúciou vo forme izodózových kriviek. Ide o čiary, ktoré spájajú miesta s rovnakou dávkou. Úlohou radiačného onkológa je zakresliť na transversálnych CT rezoch tzv. cieľový objem (CTV - clinical target volume), ktorý zahŕňa samotný makroskopický nádor (tj. viditeľný, resp. hmatateľný nádor) a oblasť, v ktorej môže byť prítomné mikroskopické ochorenie (nádorové bunky). Na CT rezoch sa musia ďalej zakresliť aj tzv. kritické orgány ako sú miecha, obličky, pľúca a pod. v závislosti od ožarovanej oblasti. Okrem CT sa pri plánovaní rádioterapie často využívajú aj iné diagnostické modalitty, predovšetkým MRI (magnetická rezonancia) a PET (pozitronová emisná tomografia). Využitie viacerých diagnostických nástrojov vedie k presnejšej lokalizácii ochorenia a tým aj k zvýšeniu efektivity liečby.



Obr. 2 CT rez v oblasti panvy s izodózovými krivkami, tj. čiarami spájajúcimi body s rovnakou dávkou. Každá farba predstavuje určitú percentuálnu dávku. V strede je červenou kontúrou zakreslený cieľový objem.

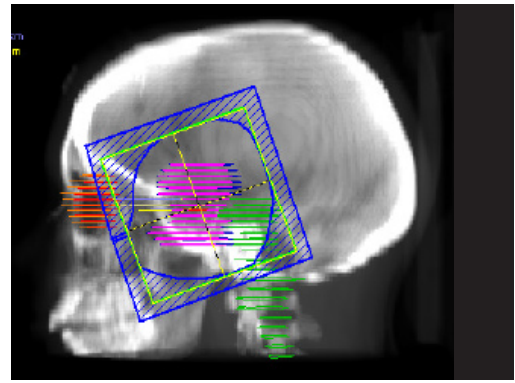
Na základe zakresleného cieľového objemu a požiadaviek lekára potom fyzik pripraví ožarovací plán. Jeho úlohou je nastaviť parametre polí (veľkosť polí, natočenie lineárneho urýchľovača a kolimátora pre každé pole, relatívny príspevok polí,...) tak, aby sa dosiahlo homogénne ožiarenie nádoru predpísanou dávkou a aby dávka v kritických orgánoch bola čo najmenšia. V súčasnosti je už štandardom konformná rádioterapia. Ide o využívanie vykrývacích blokov alebo mnoholamelového kolimátora (MLC, obr. č. 3) na zakrytie tej časti polí, ktoré neobsahujú cieľový objem.



Obr. 3 Pohľad na lamely mnoholamelového kolimátora – poloha jednotlivých lamiel definuje tvar ožarovacieho poľa

Tvar blokov, resp. poloha jednotlivých lamiel MLC sa nastaví v plánovacom systéme v režime BEV (beam's eye view), čo je pohľad na pacienta v smere zväzku. Táto funkcia býva štandardnou súčasťou moderných plánovacích systémov (obr. č. 4).

Po vypracovaní ožarovacieho plánu – často viacerých variant je úlohou radiačného onkológa schváliť plán, resp. vybrať spomedzi viacerých ten, ktorý považuje z hľadiska homogenity dávky v nádore a rozloženia dávky v kritických orgánoch za optimálny. Posledným krokom je kontrola ožarovacích podmienok na simulátore (vrátane polohy blokov, resp. lamiel MLC). Po úspešnej kontrole môže pacient absolvovať prvé ožiarenie.



Obr. 4 Beam's eye view – ožarovacie pole v oblasti spánkovej kosti je vyznačené žltou čiarou, modrá vyšrafovaná oblasť je zakrytá tieniacimi blokmi

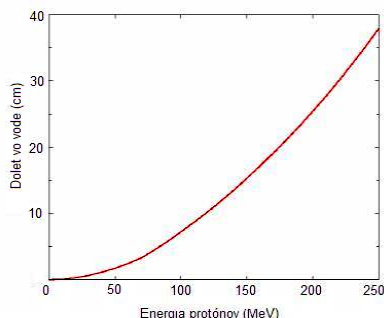
Od konvenčnej rádioterapie k protónom

Využitie protónov na liečbu onkologických ochorení navrhol po prvý krát Robert R. Wilson už v roku 1946. Myšlienka sa dočkala praktickej realizácie o niekoľko rokov neskôr, v roku 1954, teda pred viac než polstoročím a to v americkom Berkeley. V roku 1957 bola zahájená protónová liečba v Uppsale vo Švédsku a postupne sa pridávali ďalšie fyzikálne laboratória v Rusku, USA, Japonsku a iných krajinách disponujúce potrebným zariadením. Na liečbu sa využívali výlučne horizontálne zväzky protónov nakoľko v tejto dobe ešte neboli vyvinuté gantry. Prvé protónové centrá boli zamerané len na liečbu špecifických typov ochorení. Boli to predovšetkým ochorenia hypofýzy, arteriovenózne malformácie, očné melanómy a Parkinsonova choroba. Nádory oka sa ožarujú zväzkom protónov s energiou cca. 70 MeV. Liečebná technika bola vyvinutá v laboratóriách v Berkeley a v Harvarde a neskôr prenosená do Európy (PSI, Švajčiarsko). Pokrok v medicíne v oblasti diagnostiky v podobe CT, MRI a PET umožnil presnú lokalizáciu nádorov a plánovanie liečby. Vďaka tomu bola postupne protónová liečba rozšírená na ďalšie lokalizácie nádorových ochorení.

Napriek relatívne dlhej histórii protónovej terapie sa v súčasnosti celosvetovo počty pacientov liečených protónmi pohybujú iba v rádoch niekoľkých desiatok tisíc. Dôvodom bola dlhodobá absencia dedikovaných protónových centier. Protónová liečba bola desaťročia dostupná iba vo fyzikálnych laboratóriách a až v deväťdesiatych rokoch minulého storočia začali vznikať prvé nemocničné protónové centrá. Prvá dekáda nového storočia je charakteristická prudkým rozmachom protónovej terapie. V USA, Západnej Európe, Japonsku a ďalších krajinách počet protónových terapeutických centier z roka na rok rastie. V súčasnosti presiahol celosvetovo počet pacientov liečených protónovou terapiou 50 000. Protónová terapia prestáva byť doménou laboratórií a stáva sa komerčne dostupnou.

Fyzikálne vlastnosti protónov a ich interakcia s látkou

Protóny sú elektricky nabité častice s jednotkovým kladným nábojom. Z chemického hľadiska sú protóny kladné ióny vodíka, z čoho vyplýva aj spôsob ich získavania. Protóny pri prechode látkou strácajú postupne energiu až sa celkom zastavia. Vzdialenosť, ktorú prejdú v látke do úplného zastavenia sa nazýva dolet. Táto veličina závisí od počiatočnej energie častíc. Závislosť doletu pre protóny vo vode je zobrazená na obr. č. 5. Vidno, že s rastúcou energiou protónov rastie ich dolet rýchlejšie než lineárne.



Obr. 5 Závislosť doletu protónov vo vode od ich energie

Na energetických stratách nabitých častíc sa podieľa interakcia s obalovými elektrónmi atómov a molekúl (excitácia, ionizácia), jadrové reakcie a brzdné žiarenie. Najvýznamnejším spomedzi uvedených mechanizmov sú zrážky protónov s obalovými elektrónmi. Tieto majú za následok kontinuálny pokles energie protónov pozdĺž ich dráhy. Energetické straty možno popísať Bethe-Blochovou formulou, podľa ktorej sú straty na jednotku dĺžky dráhy častice úmerné kvadrátu elektrického náboja častice (z), atómovému číslu prostredia (Z), hustote atómov (N) a nepriamo úmerné kvadrátu rýchlosti (v):

$$dE/dx \sim z^2 \cdot Z \cdot N / v^2$$

Zo vzťahu vyplýva niekoľko dôležitých skutočností:

- 1) ťažšie ióny s väčším nábojom budú mať väčšie špecifické straty energie, teda vyššie LET
- 2) v hustejšom prostredí budú špecifické straty energie vyššie (teda napr. v kostiach budú vyššie ako v mäkkom tkanive)
- 3) čím sa častica pohybuje pomalšie, tj. čím má menšiu energiu, tým sú jej špecifické straty energie vyššie

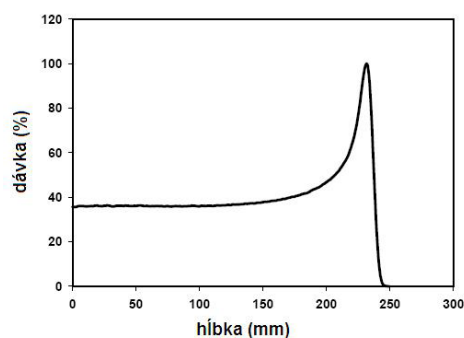
Podstatný vplyv na charakter protónového zväzku majú aj jadrové reakcie. Pri prechode tkaniva s hrúbkou 20 cm sa jadrových reakcií zúčastní až štvrtina všetkých protónov. Inelasticke jadrové reakcie majú za následok zníženie počtu primárnych protónov vo zväzku a vznik sekundárnych častíc (neutrónov, iónov, rádioaktívnych jadier). Energetické straty spôsobené brzdným žiarením sú pri energiách typických pre protónovú terapiu zanedbateľné.

Výhody protónovej terapie

Cieľom rádioterapie je aplikovať na nádor letálnu dávku ionizujúceho žiarenia pri minimálnom poškodení zdravých tkanív. Ideálny stav by nastal vtedy, keď by sme nádor ožiarili dostatočne vysokou dávkou a dávka mimo nádoru by bola nulová. To je však technicky nemožné. Snahou odborníkov pracujúcich v oblasti rádioterapie je čo najviac sa tomuto ideálnemu stavu priblížiť.

V poslednej dobe nastal pokrok vo zvyšovaní konformnosti konvenčnej rádioterapie zavedením IMRT, teda rádioterapie s modulovanou intenzitou. Táto metóda umožňuje znížiť dávku v kritických orgánoch nachádzajúcich sa v tesnom okolí cieľového objemu. Vďaka tomu je možné zvýšiť dávku v nádore a zlepšiť tak šance pacienta na vyliečenie. S príchodom IMRT sú však možnosti konvenčnej rádioterapie využívajúcej fotónové zväzky prakticky vyčerpané. Ďalší pokrok v rádioterapii je možné dosiahnuť iba prechodom na iný typ ionizujúceho žiarenia. V súčasnosti prebieha výskum na zväzkoch protónov, neutrónov, ťažkých iónov, piónov a iných častíc. Každému typu častice zodpovedá iný tzv. hĺbkový dávkový profil, tj. závislosť dávky od hĺbky v tkanive.

Výhoda protónovej terapie v porovnaní s konvenčnou rádioterapiou vychádza z odlišného spôsobu odovzdávania energie látke. Protóny odovzdávajú najviac energie na konci svojho doletu. Toto maximum je známe ako Braggovo maximum (obr. č. 6). Dávka za Braggovým maximumom ostro klesá až na nulu. Tým sa protóny výrazne líšia od fotónov, pri ktorých dávka klesá exponenciálne. Pri porovnávaní protónov s fotónmi sa preto často hovorí, že protóny majú inverzné rozloženie dávky s hĺbkou. Poloha Braggovho maxima závisí od energie protónov. Jej vhodnou voľbou možno preto docieľiť, aby bola maximálna dávka v nádore. Za nádorom bude dávka nulová (v skutočnosti nie presne nulová, avšak zanedbateľná). Túto výhodu možno naplno využiť v prípadoch, keď sa tesne za nádorom nachádza kritický orgán. Navyše pri ožarovaní protónmi je integrálna dávka v zdravých tkanivách 2 až 3 krát nižšia ako v prípade fotónov. Tým sa znižuje radiotoxicita liečby a vzniká priestor pre eskaláciu dávky v nádore. Už zvýšenie ložiskovej dávky o 10 % vedie k zvýšeniu TCP (pravdepodobnosti kontroly tumoru) o 15-20 %.



Obr. 6 Tvar Braggovho maxima pre protóny

Ďalšou prednosťou protónov je, že ide o elektricky nabitú časticu, vďaka čomu je možné riadiť ich pohyb magnetickým poľom. Táto vlastnosť sa využíva pri skenovaní nádoru úzkym zväzkom protónov, o čom bude pojednávané v ďalšom texte. Možnosť riadiť pohyb protónov sa taktiež využíva pri ich transporte od urýchľovača do ožarovní. Jeden urýchľovač môže pritom sekvenčne obsluhovať viacero ožarovní.

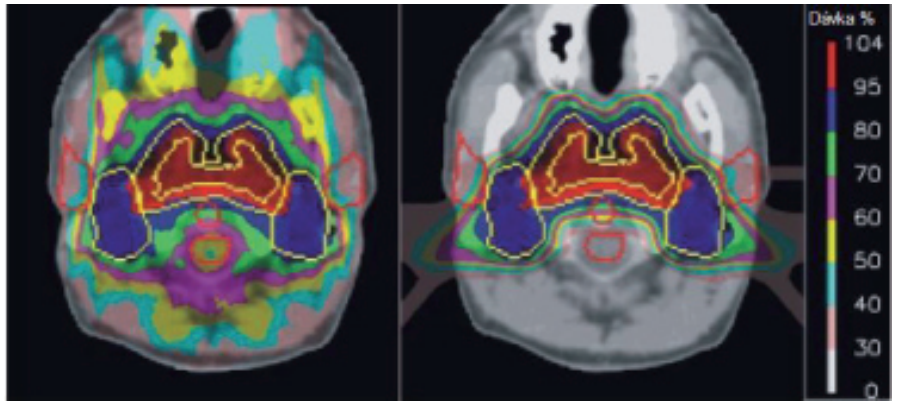
V porovnaní s fotónmi sa protóny vyznačujú menším bočným rozptylom a tým aj ostrejšim ohraničením zväzku. Pri interakcii protónov s látkou dochádza k jadrovým reakciám, pri ktorých sa uvoľňujú neutróny. Podiel neutrónov na celkovej dávke je však zanedbateľný. Produktom jadrových reakcií vyvolaných protónmi sú aj krátkožijúce rádionuklidy v tele pacienta. Tie je možné využiť na overenie toho, či je dávka aplikovaná presne na nádor a to s pomocou PET tomografu. Rádionuklidy nepredstavujú pre pacienta žiadne riziko.

Najlepšie je možné presvedčiť sa o výhodách protónovej terapie porovnaním konkrétnych ožarovacích plánov. Na obr. č. 7 je v ľavej časti zobrazený IMRT plán s použitím 9 fotónových polí a v pravej časti plán protónovej terapie so 4 poliami. Cieľový objem je vyznačený žltou kontúrou a kritické orgány červenou. V oboch prípadoch je najvyššia dávka aplikovaná s vysokou presnosťou na cieľový objem, avšak v prípade protónovej terapie je integrálna dávka mimo objemu výrazne nižšia ako v prípade IMRT.

Urýchľovače pre protónovú terapiu

Na prípravu terapeutického protónového zväzku je potrebný predovšetkým vhodný urýchľovač. Základné požiadavky kladené na takéto urýchľovače sú nasledovné:

1. *Energia protónov nastaviteľná v rozsahu 70 – 230 MeV.* Tento interval energií umožňuje ožarovanie nádorov lokalizovaných v ľubovoľnej časti tela. Pokiaľ je však urýchľovač určený len pre špecifické typy nádorov, napr. nádory oka, stačí ak je dolet protónov taký, aby pokryl daný typ nádorov (v prípade nádorov oka postačuje energia asi 70 MeV). Ak je urýchľovač schopný dosiahnuť energie až okolo 300 MeV, je možné zaviesť aj protónovú tomografiu.
2. *Prúd protónov rádovo niekoľko desiatok, resp. stoviek nA.* Táto podmienka sa odvíja od požiadavky, aby doba ožarovania počas jednej frakcie bola na úrovni niekoľko minút. Príliš dlhé ožarovacie doby sú nepohodlné pre pacientov a príliš krátke ožarovacie doby neposkytujú obsluhujúcemu personálu dostatok času, aby reagovali v prípade, že došlo k nejakému omylu.
3. *Vysoká spoľahlivosť, jednoduchá obsluha a dostup-*



Obr. 7 Porovnanie IMRT a protónovej terapie. Nádor sa nachádza v blízkosti spodiny lebečnej. Cieľový objem (tumor + lymfatické uzliny) je vyznačený žltou kontúrou, kritické orgány (slinné žľazy, mozgový kmeň) červenou kontúrou. Vľavo IMRT plán s použitím 9 fotónových polí.

Vpravo plán pre protónovú terapiu so 4 poliami

nost'. Medicínsky urýchľovač by nemal byť náročný na údržbu. Urýchľovač zvyčajne obsluhujú osoby bez detailných znalostí o funkcii jednotlivých komponentov, z ktorých je zložený. Preto by jeho obsluha mala byť čo najjednoduchšia.

V princípe je možné pre protónovú terapiu použiť buď cyklotrón alebo synchrotrón. Lineárne urýchľovače protónov sú totiž príliš rozmerné a drahé a preto sa na medicínske účely prakticky nevyužívajú.

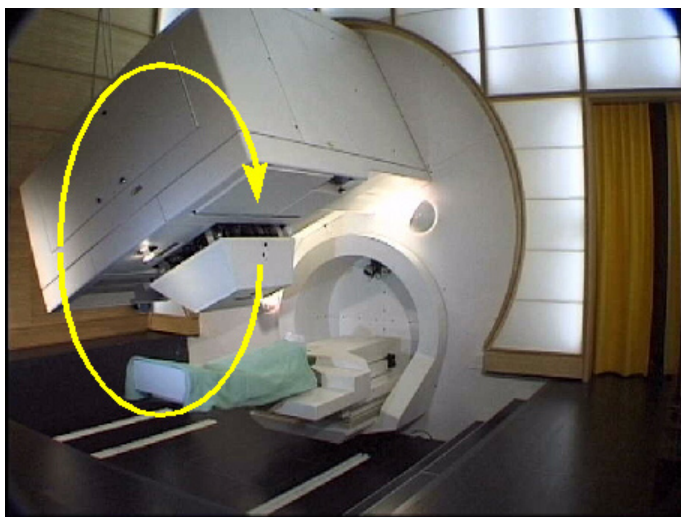
Výhodou cyklotrónu je predovšetkým jeho kompaktnosť. V dôsledku prítomnosti masívneho elektromagnetu majú však cyklotróny vysokú hmotnosť – rádovo niekoľko stoviek ton. Jadro cyklotrónu tvorí cylindrická vákuová komora umiestnená v sektorovom magnetickom poli orientovanom v smere osi komory (čo je zvyčajne vertikálny smer). Pole je vytvárané dvoma pólovými nástavcami umiestnenými nad a pod komorou. Urýchľované častice (protóny) sa pohybujú po špirálovej dráhe od stredu komory smerom k jej okraju. Cyklotrón môže byť buď izochrónny alebo synchrociklotrón. Navyše môže byť cyklotrón vybavený supravodivým magnetom, vďaka čomu sú takéto cyklotróny menšie a ľahšie. Isochrónny cyklotrón kompenzuje relativistický nárast hmotnosti urýchľovaných protónov postupným zväčšovaním indukcie magnetického poľa od stredu k okraju. Frekvencia urýchľujúceho elektrického poľa zostáva konštantná, vďaka čomu pracuje izochrónny cyklotrón v kontinuálnom režime. Synchrociklotrón má naopak konštantné magnetické pole a premenlivú frekvenciu elektrického poľa. Pracuje teda v impulznom režime. Nevýhodou cyklotrónu je fixná energia extrahovaných protónov (rovná maximálnej energii pre daný urýchľovač), čo si vyžaduje použitie absorbátora s premenlivou hrúbkou na zníženie energie protónov na požadovanú úroveň. V prípade použitia skenovacej techniky je rýchlosť skenovania

limitovaná rýchlosťou mechanického pohybu absorbátora. Prítomnosť absorbátora vedie navyše k neželanej aktivácii materiálu.

Synchrotrón má toroidálny tvar a magnetické pole je prítomné iba v samotnom prstenci. Typický priemer medicínskych protónových synchrotrónov je 6 – 8 m. Synchrotrón pozostáva z injektora (čo je obvykle malý lineárny urýchľovač), sústavy magnetických dipólov a kvadrupólov, VF systému a systému zabezpečujúceho vyvedenie zväzku. Magnetické dipóly slúžia na zakrivenie dráhy protónov a kvadrupóly na ich fokusáciu. Medzi dvoma dipólmi postupuje zväzok priamočiara. Na rozdiel od cyklotrónu sa častice v synchrotróne nepohybujú po špirále, ale po približne kruhovej dráhe s konštantným polomerom. Indukcia magnetického poľa v prstenci rastie úmerne s hybnosťou urýchľovaných častíc. Z toho vyplýva aj impulzný charakter činnosti synchrotrónu. Pri použití skenovacej techniky sa využíva pomalá extrakcia zväzku, ktorá rieši problémy spojené s impulznou prácou synchrotrónu. Pri pomalejšej extrakcii sa pri každom obehu vyvedie len malá časť zväzku, v dôsledku čoho sa zväzok stáva kvázi kontinuálnym. Typická doba pomalejšej extrakcie je na úrovni desiatin sekundy, čo je rádovo milión krát viac ako je doba potrebná na jeden obeh. Dôležitou prednosťou synchrotrónu je jeho schopnosť meniť počas ožarovania energiu protónov podľa potreby. Táto schopnosť sa využíva hlavne pri používaní skenovacej techniky.

Transport protónov z urýchľovača k pacientovi

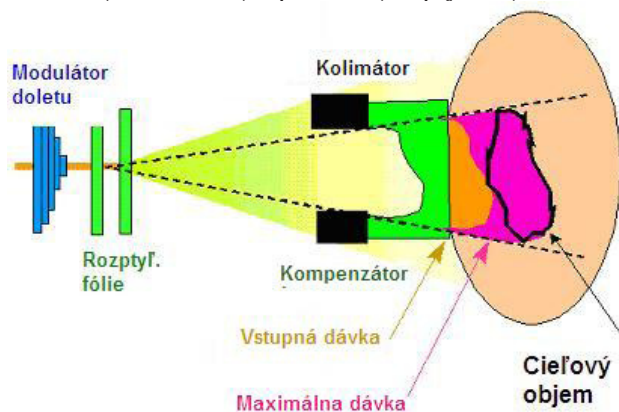
Lineárne urýchľovače používané v konvenčnej rádioterapii sú umiestnené priamo v ožarovni. Každá ožarovňa má pritom svoj vlastný urýchľovač. V prípade protónovej terapie sa používa jeden centrálny urýchľovač umiestnený mimo ožarovní, ktorý sekvenčne obsluhuje jednotlivé ožarovne. Transport zväzku od urýchľovača do ožarovní zabezpečuje transportný kanál. Zväzok môže byť buď fixný – horizontálny, alebo môže vychádzať z gantry. Veľké protónové centrá vo svete disponujú obvykle jedným až tromi gantry. Tieto zariadenia umožňujú podobne ako v prípade konvenčnej rádioterapie ožarovanie nádoru z rôznych smerov bez toho, aby sa pohybovalo pacientom. Protónové gantry sú však v porovnaní s elektrónovými omnoho väčšie a ťažšie. Ich polomer rotácie môže byť až 5 m, zatiaľ čo pre konvenčnú rádioterapiu je typický polomer rotácie gantry 1 m. Hmotnosť protónového gantry je cca. 100 t a jeho cena je porovnateľná s cenou samotného urýchľovača. Na obr. č. 8 je protónové gantry s neobvykle malým polomerom rotácie – iba 2 m v švajčiarskom PSI. Vidno iba časť gantry, zvyšok je ukrytý za panelom. Lacnejšou alternatívou ku gantry je fixný horizontálny zväzok v kombinácii s otočným kreslom.



Obr. 8 Protónové gantry v Paul Scherrer Institut vo Švajčiarsku

Metódy modifikácie protónového zväzku

Zväzok protónov vychádzajúci z urýchľovača je obvykle veľmi úzky a prakticky monoenergetický. Takýto zväzok nie je možné priamo použiť na terapiu. Existujú dve základné metódy modifikácie protónového zväzku – aktívna (skenovacia) a pasívna (rozptylová).



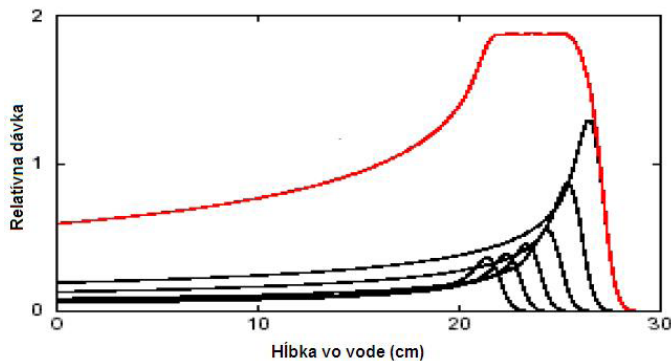
Obr. 9 Princíp rozptylovej techniky

Pri použití rozptylovej techniky musí zväzok najprv prejsť modulátorom doletu (obr. č. 9), ktorý natiahne Braggovo maximum tak, aby pokrylo celý nádor. Takto rozťahnuté Braggovo maximum sa v anglickej literatúre označuje skratkou SOB (Spread-Out Bragg peak). Na obr. č. 10 je zobrazené rozťahnuté Braggovo maximum, ktoré vzniklo superpozíciou protónových impulzov s rôznym doletom a rôznou váhou. Tieto parametre boli vybrané s cieľom dosiahnuť homogénne rozloženie dávky v ložisku. Modulátor doletu sa v praxi realizuje tak, že sa zväzku do cesty postaví materiál s premenlivou hrúbkou. Ak cez tento materiál preletí zväzok, bude obsahovať častice s rôznou energiou a teda aj doletom. Na rozťahnutie zväzku v laterálnom smere sa používajú rozptyľovacie fólie vyrobené

z materiálu s vysokým atómovým číslom (napr. olovo), v ktorých dochádza k viacnásobným coulombovským rozptylom. Ak sa použije iba jedna fólia, profil zväzku za fóliou bude gaussovský. Pridanie druhej fólie zabezpečí kvázi uniformnú fluenciu častíc. Nakoniec prejde zväzok cez kolimátor a bolus, ktoré prispôbia zväzok tvaru nádoru. Bolus a modulátor doletu musia byť vyrobené pre každého pacienta zvlášť, čo je náročné na čas.

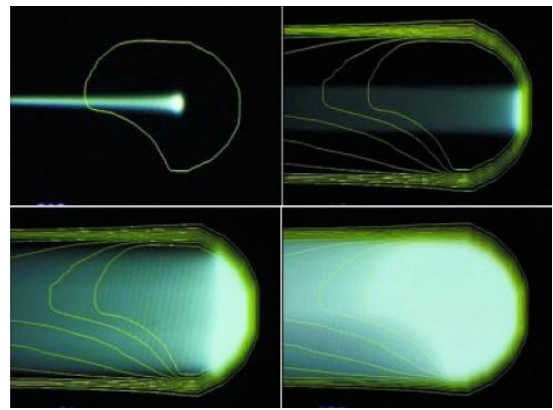
Táto tradičná a široko používaná technika má však určité nedostatky:

- Časová náročnosť spojená s výrobou bolusov a kolimátorov
- Energetické straty 10 – 20 MeV v rozptyľovacích fóliách
- Emisia sekundárnych neutrónov v rozptyľovacích fóliách
- Nie je možné použiť túto techniku pre protónovú terapiu s modulovanou intenzitou



Obr. 10 Roztiahnuté Braggovo maximum ako výsledok superpozície protónových impulzov s rôznym doletom a rôznou váhou. Parametre jednotlivých impulzov boli zvolené tak, aby výsledná dávková distribúcia bola v ložisku homogénna

Nedostatky rozptylovej techniky rozoberané v predošlej podkapitole vedú stále viac k preferovaniu aktívnej metódy modifikácie zväzku. Keďže protóny sú elektricky nabité častice, je možné usmerňovať ich pohyb magnetickým poľom. Na vychyľovanie zväzku protónov je potrebná sústava dvoch navzájom ortogonálnych magnetov. Ak cieľový objem rozdelíme na menšie časti – bunky (v počte rádovo $10^3 - 10^4$), môžeme nádor ožarovať postupne bunku po bunke úzkym zväzkom (s priemerom niekoľko mm) fokusovaným na aktuálnu bunku. Fokusácia v smere zväzku sa dosiahne moduláciou energie protónov. Najprv sa ožiaria bunky v rovine nachádzajúcej sa v najväčšej hĺbke. Potom sa energia protónov zníži o určitú hodnotu a ožiari sa postupne ďalšia rovina. Takto sa pokračuje až dovtedy, kým nie je ožiarený celý nádor. Princíp skenovacej techniky je zobrazený na obr. č. 11.



Obr. 11 Princíp skenovacej techniky. Úzky zväzok skenuje postupne jednotlivé vrstvy tak, že prechádza od najhlbšie uloženej vrstvy smerom k povrchu. Po každej dokončenej vrstve sa energia zväzku zníži

Intenzita žiarenia v každej bunke môže byť zvolená nezávisle. Ide o obdobu IMRT v klasickej rádioterapii, ale s tým rozdielom, že v prípade protónov prebieha skenovanie trojrozmerné (aj v „hlbkovom“ smere). Z toho dôvodu niektorí autori navrhujú pomenovanie RIMPT (Range-Intensity Modulated Proton Therapy) na zdôraznenie 3D charakteru protónovej terapie.

Protónový terapeutický komplex Cyklotrónového Centra Slovenskej republiky

Protónová terapia predstavuje moderný a vysoko efektívny nástroj v boji proti nádorovým ochoreniam. Dokazuje to stále rastúci záujem o túto liečebnú modalitu a pribúdajúci počet protónových centier po celom svete. Liečba protónmi sa v ostatnom čase presunula z fyzikálnych laboratórií do nemocníc a stala sa aj komerčne dostupnou. Po zavedení IMRT je to ďalší veľký krok vpred vo vývoji rádioterapie.

V súčasnosti sú v SR vytvorené podmienky umožňujúce v relatívne krátkej dobe 2-3 rokov vybudovať a uviesť do klinickej praxe protónový terapeutický komplex pre hĺbkovú protónovú terapiu onkologických ochorení. Slovensko sa môže stať prvou spomedzi nových členských krajín Európskej Únie, ktorá bude vlastniť a prevádzkovať túto špičkovú technológiu.

Cyklotrónové centrum Slovenskej republiky

Cieľom projektu Cyklotrónového centra Slovenskej republiky je zachytiť súčasné svetové prístupy a trendy v oblasti zvyšovania kvality života a zdravia obyvateľstva prostredníctvom progresívnej technológie – urýchľovača produkujúceho zväzky nabitých častíc vysokých energií.

Viaceré organizácie z oblastí spadajúcich do pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva SR, Ministerstva hospodárstva SR, Ministerstva obrany SR, Ministerstva školstva SR, Ministerstva životného prostredia SR, Ministerstva výstavby a regionálneho rozvoja SR, Úradu pre jadrový dozor SR, Slovenskej akadémie vied a Úradu pre normalizáciu, metrologiu a skúšobníctvo SR spojili svoje úsilie pri realizácii tohoto cieľa.

Činnosť Cyklotrónového centra Slovenskej republiky sa v oblasti zdravotníctva považuje za prioritnú. Je zameraná najmä na vytvorenie nových podmienok pre nukleárnu medicínu a rádioterapiu, zabezpečujúcich včasnú diagnostiku nádorových, mozgových a srdcových ochorení a umožňujúcich vytvorenie principiálne nových možností onkologickej liečby.

Existujúce pracoviská Cyklotrónového centra SR

V rámci projektu Cyklotrónového centra SR, ktorý má multidisciplinárny charakter s dosahom v zdravotníctve, priemysle, vzdelávaní a ďalších oblastiach, boli už ukončené viaceré dôležité etapy. Ďalšie zariadenia so širokým využitím v zdravotníctve sú v štádiu prípravy a plánovania. Súčasťou CCSR sú:

- 1) Pracovisko pozitronovej emisnej tomografie pri Klinike nukleárnej medicíny Onkologického ústavu sv. Alžbety a Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave
- 2) Pracovisko nukleárnej medicíny pri Internej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice v Ružomberku
- 3) Pracovisko mikro-PET pri Ústave experimentálnej endokrinológie Slovenskej akadémie vied v Bratislave
- 4) PET centrum Bratislava

Uvedené pracoviská vybudované so všetkými podmienkami rádiochemie, rádiofarmácie a rádiohygieny sú už zaradené do siete zdravotníckych zariadení. Umožňujú nielen včasnú diagnostiku nádorových, mozgových a srdcových ochorení modernými metódami pozitronovej emisnej tomografie, ale najmä vlastnú produkciu krátkožijúcich rádionuklidov a PET-rádiofarmák pre potreby nukleárnej medicíny na Slovensku a v blízkom zahraničí. Je zabezpečený aj ich výskum.

Ďalší vývoj Cyklotrónového centra SR

Súčasná etapa budovania Cyklotrónového centra SR je v oblasti zdravotníctva zameraná na vytvorenie nových možností pre onkologickú liečbu. Cyklotrónové centrum Slovenskej republiky umožňuje zavedenie nových progresívnych spôsobov liečby nádorov ako sú protónová terapia, zachytová neutrónová terapia a terapia rýchlymi neutrónmi.

Bázové zariadenie Cyklotrónového centra Slovenskej republiky – cyklotrón DC-72 (obr. č. 12), ktorého hlavné technické parametre sú nastavené tak, že umožňujú zavedenie všetkých vyššie uvedených progresívnych metód liečby, bol už skonštruovaný v Spojenom ústave jadrových výskumov v Dubne v Ruskej federácii a v blízkej dobe bude prevezený a inštalovaný na Slovensku.

Prioritne bude uvedená do prevádzky protónová terapia. Slovenská republika sa tým zaradí medzi vyspelé krajiny sveta, v ktorých sa už protónová terapia vykonáva. Navyše má Slovensko šancu stať sa lídrom v tejto oblasti v regióne strednej a východnej Európy.



Obr. 12 Cyklotrón DC-72 s maximálnou energiou protónov 72 MeV vyvinutý v Dubne pre Cyklotrónové Centrum Slovenskej republiky. Cyklotrón sa bude okrem iného využívať aj na protónovú terapiu oka.

Protónový terapeutický komplex Fyzikálno-technického centra Ústavu fyziky P. N. Lebedeva Ruskej akadémie vied

Výstavba protónového terapeutického komplexu a jeho uvedenie do prevádzky by umožnilo rozšíriť možnosti protónovej liečby na akúkoľvek časť ľudského tela. Komplex by sa mal stať súčasťou vojenskej nemocnice v Ružomberku, pričom je plánovaná výstavba novej budovy, v ktorej bude umiestnený.

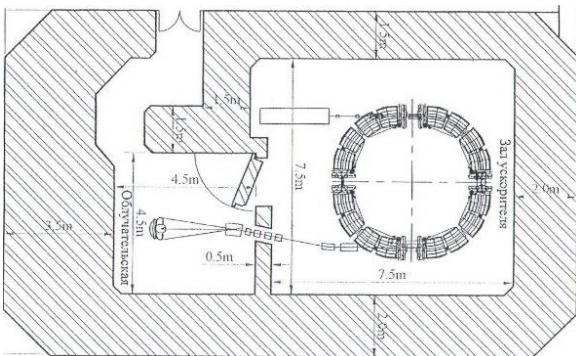
Protónové terapeutické centrá budované vo vyspelých krajinách sú finančne náročné a vyžadujú značné priestory, čo súvisí s umiestnením rozmerných gantry. Ich cena sa pohybuje okolo 2 – 3 miliárd Sk. Omnoho lacnejšou, no plnohodnotnou alternatívou je protónový terapeutický komplex na báze protónového synchrotrónu vyvinutý vo Fyzikálno-technickom centre Ústavu fyziky P. N. Lebedeva Ruskej akadémie vied (obr. č. 13, 14). Ide o kompaktný synchrotrón s priemerom iba necelých 5 m vyvinutý špeciálne pre medicínske účely. Systém je navrhnutý tak, že umožňuje aplikovať skenovaciu techniku a teda využívať

výhody vysoko konformnej protónovej terapie s modulovanou intenzitou. Parametre navrhovaného synchrotrónu sú nasledovné:

- Energia protónov 70 – 250 MeV $\pm$ 0,15 % s možnosťou meniť energiu počas ožarovania (energiu je možné zvýšiť až na 330 MeV v prípade zavedenia protónovej tomografie)
- Doba urýchlenia protónov na energiu 250 MeV – 1 s
- Pomalé vyvádzanie zväzku kontrolované počítačom. Doba vyvádzania – 0,1-10 s
- Efektívnosť extrakcie zväzku – cca. 90 %
- Rozmer sfokusovaného zväzku – 2-20 mm
- Typické trvanie jednej frakcie – 1-5 minút
- Príkon: maximálny 100 kW, priemerný 50 kW
- Celková hmotnosť – 15 t



Obr. 13 Pohľad na medicínsky protónový synchrotrón určený pre Slovenskú republiku, Protvino, Ruská Federácia



Obr. 14 Plán umiestnenia synchrotrónu a radiačnej ochrany

Priestorové nároky:

- Priestor s radiačnou ochranou – 8 x 13 m² (spolu s miestnosťou pre ožarovanie pacienta)
- Riadiaca miestnosť – 20 m²
- Miestnosť pre umiestnenie systémov chladenia a zdrojov napájania – 30 m²

Synchrotrón je vybavený zariadením na skenovanie zväzku s frekvenciou do 200 Hz vo vertikálnom smere a do 1 Hz v horizontálnom smere. Pacient môže byť ožaro-

vaný v polohe stojacej, v sede a ležmo. Polohovací systém umožňuje pohyb pacienta vo vertikálnom smere a rotáciu okolo vertikálnej osi. Pri polohe pacienta ležmo je možný iba vertikálny pohyb.

Ďalšie súčasti navrhovaného komplexu

K zariadeniu ďalej patrí:

- konzola operátora s kontrolou uskutočňovanou pomocou počítača a vizuálne na monitore.
- CT s priestorovým rozlíšením 1-2 mm umožňujúci vertikálne nastavenie pacienta. 3D obraz z CT môže byť použitý aj pri plánovaní liečby.
- RTG trubica s nízkou intenzitou žiarenia. Obraz sa zobrazuje na monitore počítača a automaticky sa porovnáva s tomografickým zobrazením uchovávaným v databáze. Ak sa obrázky významnejšie líšia, je upozornený operátor a ožarovanie nemôže pokračovať bez autorizovaného príkazu.
- Prístroje na monitorovanie parametrov protónového zväzku – energie, intenzity, polohy, aplikovanej dávky žiarenia,... Ak sa zaregistruje odchýlka týchto parametrov od plánu prekračujúca toleranciu, dôjde k prerušeniu ožarovania. Údaje z ožarovania sa automaticky zaznamenajú, čo umožní obnovenie ožarovania.
- Zariadenia na kalibráciu a kontrolu umožňujúce s pomocou fantómu správne nastaviť kalibráciu energie, systém na formovanie dávkového poľa a pod.
- Súbor náhradných dielov
- Monitorovacia služba cez internet. Pracovníci Ústavu sa budú pravidelne pripájať na kontrolnú databázu Protónového terapeutického komplexu, ktorá obsahuje špecifické údaje o aktuálnom stave zariadenia.

Protónový terapeutický komplex sa dodáva s 3 ročnou plnou garanciou. Počas tohoto obdobia všetky nevyhnutné opravy realizuje Ústav na svoje náklady. Projektovaná životnosť komplexu je najmenej 25 rokov.

Záver

Projekt zriadenia protónovej terapie v ÚVN SNP Ružomberok predstavuje rozvoj technológií plánovaných pre tento účel v Cyklotrónovom centre SR. Problematikou daného projektu sa dnes zaoberajú 3 rezorty vlády SR (MO SR, MZ SR, MH SR). Gestorom projektu je MH SR a užívateľom bude ÚVN SNP Ružomberok (MO SR). Sú vytvorené podmienky, ktoré umožňujú do konca roka 2010 vybudovať a uviesť do klinickej praxe Protónový terapeutický komplex pre hĺbkovú protónovú terapiu onkologických ochorení. Slovensko sa tak môže stať prvou z nových členských krajín Európskej Únie, ktorá bude vlastniť a prevádzkovať túto špičkovú technológiu.



Obr. 15 Vizualizácia novej budovy plánovanej pre umiestnenie Protónového terapeutického komplexu Cyklotrónového centra SR v ÚVN SNP Ružomberok

Cieľom projektu "Protónový terapeutický komplex Cyklotrónového centra SR v Ústrednej vojenskej nemocnici, Ružomberok" je zvýšiť úspešnosť a efektívnosť liečby onkologických pacientov novou rádioterapeutickou metódou RIMPT, znížiť nežiaduce účinky doteraz používaných metód a zlepšiť kvalitu života pacientov s onkologickým ochorením. Súčasne na podporu tohto cieľa využiť výsledky spoločného slovensko-ruského, výskumno-referenčného pracoviska pre rozšírenie novej terapeutickej metódy ako na Slovensku tak i v ďalších krajinách v EU.

Literatúra:

1. Paganetti, H., Bortfeld, T. Proton beam radiotherapy – The state of the Art www.aapm.org/meetings/05AM/pdf/18-4016-65735-22.pdf
2. Bussiere, M. R. Brochure "Northeast Proton Therapy Center" <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/ProtonBeam/NPTCbrochure.pdf>
3. Peggs, S. 2002. Proton Accelerators for Therapy & Imaging http://scipp.ucsc.edu/~hartmut/Radiobiology/IEEE_2002/nss_021113_Peggs.pdf Flanz, J. 2006. Beam Requirements for Particle Therapy <http://www.c-ad.bnl.gov/ffag-2006/presentations/Thursday/JFlanz.pdf>
4. Schippers, M., Anicic, D. et al. Commissioning of the new proton therapy facility – PROSCAN, PSI scientific report 2005, Vol. 1 http://atk.web.psi.ch/8800/2005/2005_1page98.pdf
5. Amaldi, U. Future trends in cancer therapy with particle accelerators. Zeitschrift für Medizinische Physik 14, 2004, 7-16 http://www.tera.it/ise/attach/Dfile/569/HUG_ZMP_Amaldi.pdf
6. Parisi, T. Proton proponents <http://www3.niu.edu/devrel/northernnow/Images1/proton.pdf>
7. Ternier, S. Proton therapy <http://www.protontherapyillinoisnews.com/Background/ProtonTherapyWhitePaper.pdf>
8. Schulte, R. W. Strategies for image-guided proton therapy of cancer <http://www.touchbriefings.com/pdf/2812/Schulte.pdf>
9. Pedroni, E. Latest developments in proton therapy <http://epaper.kek.jp/e00/PAPERS/WEXF102.pdf>
10. Watson, P. Use of proton therapy expands. Oncology Times, Vol. 28, No. 24 <http://www.oncology-times.com/pt/pt-core/template-journal/oncotimes/media/Watson-ProtonTherapy-OT-Dec252006.pdf>
11. Wampler, S. First compact proton therapy machine for cancer treatment enters development. Published on the web site of Lawrence Livermore National Laboratory: https://publicaffairs.llnl.gov/news/news_releases/2007/NR-07-06-06.html

Ďalšie informácie:

- <http://cerncourier.com/main/article/46/10/2>
- <http://cerncourier.com/main/article/46/10/16>
- <http://cerncourier.com/main/article/46/10/18>
- http://www.hmi.de/isl/att/att-i_en.html
- <http://www.mgh.harvard.edu/cancer/about/providers/radiation/proton/psrt.asp>
- http://en.wikipedia.org/wiki/Proton_therapy
- <http://www.massgeneral.org/cancer/about/providers/radiation/proton>
- www.ucsf.edu/radonc/treatment_programs/proton_ocular.html
- www.mdanderson.org/care_centers/radiationonco/ptc
- www.proton-therapy.org
- <http://ptcog.web.psi.ch>
- <http://p-therapie.web.psi.ch/e>
- <http://www.protontherapie-orsay.fr>
- <http://www.iba-worldwide.com>
- <http://cerncourier.com/main/article/46/10/2>
- <http://cerncourier.com/main/article/46/10/16>
- <http://cerncourier.com/main/article/46/10/18>
- www.aapm.org/meetings/05AM/pdf/18-4016-65735-22.pdf
- <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/ProtonBeam/NPTCbrochure.pdf>
- http://scipp.ucsc.edu/~hartmut/Radiobiology/IEEE_2002/nss_021113_Peggs.pdf
- <http://www.c-ad.bnl.gov/ffag-2006/presentations/Thursday/JFlanz.pdf>
- http://atk.web.psi.ch/8800/2005/2005_1page98.pdf
- http://www.tera.it/ise/attach/Dfile/569/HUG_ZMP_Amaldi.pdf
- http://www.hmi.de/isl/att/att-i_en.html
- <http://www.mgh.harvard.edu/cancer/about/providers/radiation/proton/psrt.asp>
- http://en.wikipedia.org/wiki/Proton_therapy
- <http://www.massgeneral.org/cancer/about/providers/radiation/proton>
- www.ucsf.edu/radonc/treatment_programs/proton_ocular.html
- www.mdanderson.org/care_centers/radiationonco/ptc
- www.proton-therapy.org
- <http://ptcog.web.psi.ch>
- <http://p-therapie.web.psi.ch/e>
- <http://www.protontherapie-orsay.fr>
- <http://www.iba-worldwide.com>

Výšetrenie mikrocirkulácie v podkoží a vo svalu pri diabetes mellitus metódou tkanivového klírensu Na¹³¹I

A. Lacko¹, M. Mokáň², I. Chalachánová¹,
P. Valko¹, J. Květenský¹, H. Kuberová

¹ Ústredná vojenská nemocnica Ružomberok

² I. interná klinika JLF UK a MFN Martin

Súhrn

Práca je zameraná na možnosť včasnej diagnózy diabetickej mikroangiopatie. Na výšetrenie mikrocirkulácie sa použila metóda tkanivového klírensu Na¹³¹I. V súbore 300 chorých na diabetes mellitus bola takto vyšetrená mikrocirkulácia na dolných končatinách v podkožnom tkanive a v lýtkovom svalu. Ako kontrolná skupina bolo vyšetrených 36 zdravých osôb. Zmenená mikrocirkulácia sa zistila u 75 % diabetikov 1. typu a u všetkých diabetikov 2. typu. Pri zmenenej mikrocirkulácii len u 23 % diabetikov 1. typu a u 17 % diabetikov 2. typu neboli prítomné orgánové prejavy diabetickej mikroangiopatie (t. j. retinopatia a nefropatia). Zdá sa teda, že zmenená resorbcia Na¹³¹I na dolných končatinách je skorším prejavom mikroangiopatického postihnutia ako orgánovo identifikovateľné zmeny.

Kľúčové slová: Diabetes mellitus. Mikroangiopatia. Mikrocirkulácia.

Summary

The work is focused on the possibility of early diagnosis of diabetic microangiopathy. The authors used examination of microcirculation by the method of tissue clearance of Na¹³¹I. In a group of 300 patients with diabetes thus the microcirculation of the lower extremities in the subcutaneous layer and the calf muscle was examined. A group of 36 healthy subjects served as control. An altered microcirculation was found in 75 % type 1 diabetics and all type 2 diabetics. In those with an altered microcirculation only in 23 % type 1 diabetics and in 17 % type 2 diabetics organ manifestations of diabetes microangiopathy (i.e. retinopathy and nephropathy) were lacking. It seems thus that altered Na¹³¹I absorption in the lower extremities is an earlier sign of microangiopathic affection than identifiable organ changes.

Key words: Diabetes mellitus. Microangiopathy. Microcirculation.

Úvod

U chorých na diabetes mellitus sa postupne vyvíjajú funkčné a morfológické zmeny cievneho systému v podobe mikrovaskulárneho a makrovaskulárneho postihnutia. Najcharakteristickejšími morfológickými zmenami

pri mikroangiopatii je zhrubnutie steny arteriol, kapilár a venúl v dôsledku abnormálnej syntézy hmoty bazálnej membrány (1,2). Pozorovania nasvedčujú tomu, že v dôsledku týchto morfológických zmien dochádza ku zmenám v mikrocirkulácii (3,4). Cieľom našej práce bolo posúdenie stavu mikrocirkulácie podkožného tkaniva a svalov končatín u chorých na diabetes mellitus metódou tkanivového klírensu Na¹³¹I.

Súbor vyšetrených a metódy výšetrenia

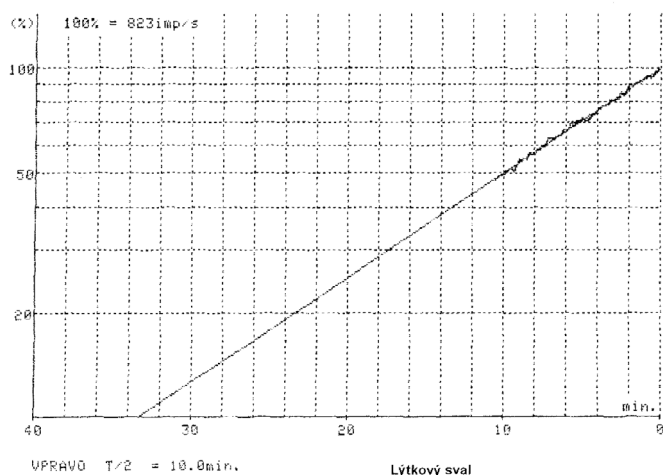
Súbor vyšetrených tvorí 336 jedincov. Z tohto celkového počtu išlo o 300 chorých na diabetes mellitus a o 36 členov kontrolného súboru. Priemerný vek chorých bol 43 rokov (v rozpätí od záchytu diabetes mellitus do 20 rokov trvania diabetu). Z 160 mužov a 140 žien tejto skupiny malo 150 chorých diabetes mellitus 1. typu (priemerný vek 35 rokov) a 150 chorých diabetes mellitus 2. typu (priemerný vek 55 rokov). Z celkového počtu 150 diabetikov 2. typu tvorilo 65 chorých noninzulíndependentnú podskupinu a 85 chorých sekundárne inzulíndependentnú podskupinu. U vybranej skupiny diabetikov neboli prítomné známky kardiálnej dekompenzácie, nebola zistená hypertenzná choroba, ochorenie štítnej žľazy, na dolných končatinách neboli prítomné varixy, ani známky venózne insuficiencie. Diabetes mellitus pri výšetrení bol v kompenzovanom štádiu. Kontrolnú skupinu tvorilo 36 klinicky zdravých ľudí vo veku od 20 do 60 rokov (priemer 35 rokov). Výšetrenie sa robilo vždy v ležiacej polohe, pri stálej teplote miestnosti, v dopoludňajších hodinách. Pred výšetrením sledované osoby pokojne ležali najmenej 15 minút.

Mikrocirkulácia sa vyšetřovala modifikovanou metódou tkanivového klírensu Na¹³¹I (5,6,7,8). Aplikovalo sa 4 uCi (1,48 kBq) Na¹³¹I v 0,1 ml izotonického roztoku NaCl. Miesto aplikácie pri výšetrení podkožného tkaniva bolo na ventrálnej strane distálnej tretiny predkolenia, pri výšetrení svalového tkaniva intramuskulárne cca 2,5 cm do hĺbky lýtkového svalu. Rádioaktivita nad miestom aplikácie sa merala kolimovaným scintilačným detektorom spojeným so zapisovacím zariadením. Detektor bol umiestnený v konštantnej vzdialenosti 10 cm nad miestom aplikácie.

Počet impulzov sa registroval od prvej minúty po aplikácii Na¹³¹I a zaznamenával sa po dobu 13 minút (graf 1, 2). Vyčíslením impulzov v semilogaritmických súradniciach v závislosti od času vzniká priamka, ktorej sklon je kvantitatívnu mierou schopnosti lokálnej cirkulácie resorbovať a odpustiť Na¹³¹I. Rýchlosť resorpcie Na¹³¹I je mierou lokálnej mikrocirkulácie vyšetřovaného tkaniva, čo je možné kvantitatívne hodnotiť jednak pomocou konštanty klírensu alebo polčasom resorpcie ($T_{1/2}$) v minútach.

U vybranej skupiny diabetikov po aplikácii rádiofarmaka sa nevyskytli žiadne komplikácie.

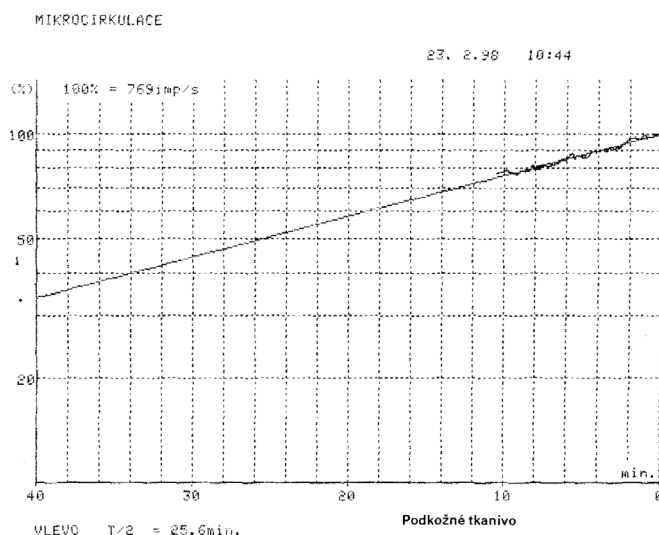
Graf 1 Příklad nezmenenej resorbcie rádiofarmaka v lýtkovom svalе



Tab. 1 Resorbcia Na^{131}I z podkožia zo svalu u chorých na DM

		DM 1. typ n = 150	DM 2. typ NID n = 65	DM 2. typ ID n = 85
		%	%	%
Podkožie	Zrýchlená resorbcia	0	0	0
	Spomalená resorbcia	71	69	22
Sval	Zrýchlená resorbcia	0	0	14
	Spomalená resorbcia	0	10	14
Podkožie a sval súčasne	Zrýchlená resorbcia	0	0	0
	Spomalená resorbcia	29	21	50

Graf 2 Příklad spomalenej resorbcie rádiofarmaka v podkoží



Klinické prejavy mikroangiopatie sa diagnostikovali vyšetrením očného pozadia. Kvantitatívne sa stanovila proteinúria za 24 hodín.

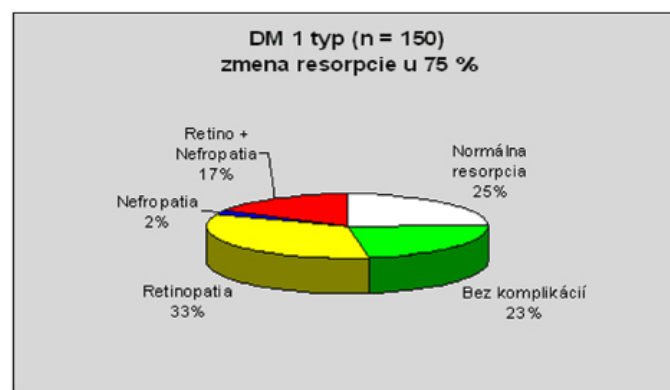
Výsledky

V kontrolnej skupine zdravých ľudí sa počas resorbcie Na^{131}I pohyboval v rozpätí od 9 do 18 minút s priemerom 14,7 minúty pri vyšetrení podkožia a s priemerom 11,9 minúty pri vyšetrení svalového tkaniva. U chorých na diabetes mellitus bola najčastejším nálezom spomalená resorbcia Na^{131}I , t.j. predĺžený čas resorbcie Na^{131}I , a to u oboch typov diabetu. Tento nález bol častejší v podkožnom tkanive (tab.1).

Vzťah orgánových prejavov diabetickej mikroangiopatie k zmenenej resorbcii Na^{131}I ozrejmuje graf 3 a 4.

U 25 % diabetikov 1. typu bola resorbcia Na^{131}I normálna (graf 3). Ani u jedného z týchto diabetikov neboli klinicky zjavné orgánové prejavy diabetickej mikroangiopatie. U zostávajúcich 75 % chorých bola spomalená resorbcia Na^{131}I . Z nich u 23 % taktiež neboli prítomné orgánové prejavy mikroangiopatie. U 52 % diabetikov sa súčasne so spomalenou resorbciou Na^{131}I vyskytovali orgánové prejavy mikroangiopatie v nasledujúcej frekvencii: retinopatia u 33 %, nefropatia u 2 %, retinopatia a nefropatia súčasne u 17 %.

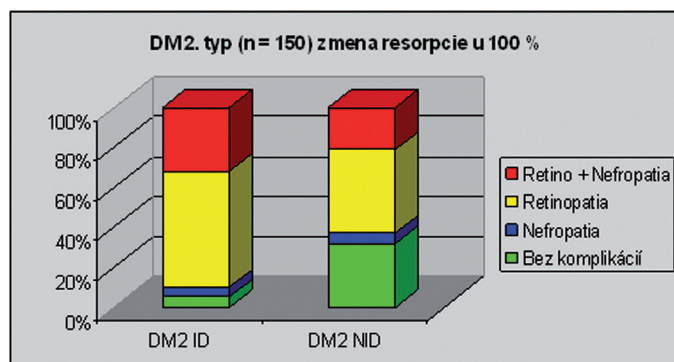
Graf 3 Porovnanie zmenenej resorbcie Na^{131}I s klinickými prejavmi mikroangiopatie u DM 1. typu



U všetkých diabetikov (t.j. 100 %) 2. typu bola resorbcia Na^{131}I spomalená. U diabetikov 1. typu prevažovala spomalená resorbcia Na^{131}I v podkožnom tkanive, u diabetikov 2. typu zasa spomalená resorbcia vo svalе (tab.1).

U 32 % diabetikov 2. typu noninzulíndependentnej podskupiny neboli prítomné orgánové komplikácie mikroangiopatie (graf 4). U ďalších 68 % diabetikov tejto podskupiny boli v nasledujúcom zastúpení: retinopatia u 42 %, nefropatia u 5 %, retinopatia a nefropatia súčasne u 21 %.

Graf 4 Porovnanie zmenenej resorbcie Na^{131}I s klinickými prejavmi mikroangiopatie u DM 2. typu, a to zvlášť u inzulindependentnej (DM2 ID) a noninzulindependentnej (DM2 NID) podskupiny



Len u 5 % diabetikov 2. typu inzulindependentnej podskupiny neboli prítomné orgánové komplikácie mikroangiopatie. U zostávajúcich 95 % diabetikov tejto podskupiny boli v nasledujúcej frekvencii: retinopatia u 58 %, nefropatia u 5 %, retinopatia a nefropatia súčasne u 32 %.

Diskusia

Metódu tkanivového klirensu Na^{131}I u nás použil a modifikoval Pecháň (1971). Vyšetroval mikrocirkuláciu pri hypertenznej chorobe, zisťoval možnosť farmakologického ovplyvnenia mikrocirkulácie (6).

Spáčil a Linhart (1979) vyšetrovali prietok krvi v podkoží a určovali stupeň závažnosti kožnej ischemie metódou klirensu Na^{131}I u chorých s ischemickou chorobou dolných končatín. Výsledky poukázali na citlivosť metodiky (9). Základným morfológickým substrátom diabetickej mikroangiopatie je zhrubnutie bazálnej membrány prekapilár, kapilár, venúl. Bazálna membrána má menšiu pružnosť a preto neumožňuje rozširovanie kapilár pri zvýšení prietoku. Zhrubnutie bazálnej membrány môže znamenať vzostup intrakapilárneho tlaku, a tým väčšiu priepustnosť kapilárnej steny (10,11,12).

Začiatkové štádiá zmien v mikrocirkulácii sú charakterizované zrýchlením prietoku krvi, zvýšením priepustnosti stien kapilár. Uvedené zmeny sa prejavujú zrýchlením resorbcie Na^{131}I . V našom súbore diabetikov sme nezaznamenali zrýchlenie resorbcie Na^{131}I v podkožnom tkanive. Zaznamenali sme zrýchlenie resorbcie Na^{131}I vo svalu.

Dôsledkom mikroangiopatických morfológických zmien (okrem zhrubnutia bazálnej membrány, aj proli-

ferácia endotelu, deskvamácia endotelia do lúmenu ciev, vznik mikroaneuryziem, perivaskulárna zápalová reakcia) je znížená mikrocirkulácia, ktorá sa prejavuje spomalením resorbcie Na^{131}I (13). V našom súbore chorých na diabetes mellitus bola u obidvoch typov diabetu najčastejším nálekom spomalená resorbcia Na^{131}I . U diabetu 1. typu tento nález bol prevažne pri vyšetrení podkožného tkaniva, kým u diabetu 2. typu s prevahou vo svalu. Nález zníženej mikrocirkulácie v podkoží svedčí pre ľahší stupeň mikroangiopatie na dolných končatinách. Spomalená mikrocirkulácia súčasne v podkoží a vo svalu svedčí pre závažnejšie mikroangiopatické zmeny na dolných končatinách. Pri tomto náleze sme častejšie nachádzali aj závažnejšie prejavy retinopatie a nefropatie. Jednoznačný dôkaz prítomnosti mikroangiopatie je možný histologickými metódami z excízie podkožného alebo svalového tkaniva. Domnievame sa, že zmenená mikrocirkulácia signalizuje včasné štádium diabetickej mikroangiopatie na dolných končatinách. Pred známami retinopatie a nefropatie je treba hľadať prejavy mikroangiopatie aj na iných orgánoch (14, 15, 16). Preto sme porovnávali zmenenú mikrocirkuláciu v podkoží alebo vo svalu na dolných končatinách s prítomnosťou orgánových prejavov diabetickej mikroangiopatie. U 23 % diabetikov 1. typu a u 17 % diabetikov 2. typu so zmenenou mikrocirkuláciou neboli orgánové prejavy diabetickej mikroangiopatie.

Záver

Z našich náleзов možno usúdiť, že zmenená resorbcia Na^{131}I je skorším prejavom mikroangiopatického postihnutia na dolných končatinách ako orgánovo identifikovateľné zmeny. Vyšetrením tkanivového klirensu Na^{131}I mohli by sa potom včas zachytiť jedinci ohrození touto diabeticou komplikáciou.

Literatúra

1. Hammes, H.P.: Patophysiological mechanisms of diabetic angiopathy. J. Diabetes Complications 17, 2003, No2, Suppl., s.16 - 19.
2. Singleton, J.R., Smith, A.G., Russell, J.W. et al.: Microvascular complications of impaired glucose tolerance. Diabetes, 52, 2003, s. 2867 - 2873.
3. Škrha, J.: Patogeneze vaskulárných komplikácií diabetu. In: Bartoš, V., Pelikánová, T.: Praktická diabetologie. Praha, Maxdorf, 2003, s. 211 - 218.
4. Mokáň, M.: Hypoglykémia. Martin, P+M Turany, 2005, 650s.
5. Kety, S. S.: Measurement of regional circulation by the

- local clearance of radioactive sodium. Amer. Heart J. 38, 1949, č.3, s. 321 - 328.
6. Pecháň, J.: Prekrvenie končatín pri hypertenznej chorobe. Folia Fac. med. Univ. Comenianae Bratisl. 9, 1971, č.2, s.149 - 213.
7. Gavorník, P.: Diabetická angiopatia. Bratislavské Lek. listy, 101, 2000, č.10, s. 569 - 576.
8. Gavorník, P.: Všeobecná angiológia. Bratislava, Univerzita Komenského, 2001, 268s.
9. Spáčil, J., Linhart, J. et al.: Prútok krvi v podkoží u nemocných s ischemickou chorobou dolných končatín a u kontrolných osob při pomalé chuzi. Vnitř. Lék. 26, 1980, č.1, s. 31 - 37.1.
10. Zatz, R., Brenner, B. M.: Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic View. Amer. J. Med. 80, 1986, č.3, s. 443 - 453.
11. McMillan, D. E.: The Microcirculation changens in diabetes mellitus. Mayo Clin. Proc. 63, 1988, č.5, s. 517 - 520.
12. Rendel, M. et al.: Microvaskular blood flow volume and velocity measured by laser Doppler techniques in IDDM. Diabetes 38, 1989, č.7, s. 819 - 824.
13. Jány, Z. et al.: Ultraštruktúrna morfológia mikrovaskulatury marginálnej gingívy diabetikov a hypertonikov. Bratisl. lek. Listy 85, 1986, č.5, s. 560 - 569.
14. Marre, M. et al.: Relations entre excrétion urinaire d'albumine et rétionopathie chez les diabetiques insulinodépendants. Presse méd. 15, 1986, č.32, s. 1621 - 1624.
15. Porta, M., Bandello, F.: Diabetic retinopathy – a clinical update. Diabetologia, 45, 2002, s. 1617 - 1634.
16. Nordwall, M., Bojestig, M. Rdquist, H.J. eEt al.: Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of type I Diabetes-the Linkoping diabetes complications study. Diabetologia, 2004, 47, s. 1266-1272.

Adresa autora:

doc. MUDr. Anton Lacko, CSc.

Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok

generála Miloša Vesela 21

034 26 Ružomberok

Možnosti medikamentózneho ovplyvnenia mikrocirkulácie u diabetikov

A. Lacko¹, M. Mokáň², J. Straka¹, J. Květenský¹,
H. Kadučáková

¹Ústredná vojenská nemocnica Ružomberok

²I. interná klinika JLF UK a MFN Martin

Súhrn

Práca je zameraná na diagnostiku včasného štádia diabetickej mikroangiopatie. Na vyšetrenie mikrocirkulácie sa použila metóda tkanivového klirensu Na¹³¹I. Niektoré lieky majú schopnosť ovplyvniť stav cievneho riečiska ako aj hemoreologické vlastnosti krvi. Medzi takéto lieky patrí glykosaminoglykan sulodexid, indobufen, antagonisti serotonínových receptorov naftidrofurylu, pentoxyphyllin, alprostadil. Cieľom našej práce bolo overiť ich účinok na prietok krvi kapilárnym riečiskom.

Kľúčové slová: Diabetes mellitus. Mikroangiopatia. Mikrocirkulácia. Tkanivový klirens Na¹³¹I.

Summary

The work is focused on the possibility of early diagnosis of diabetic microangiopathy. Authors used examination of microcirculation by the method of tissue clearance of Na¹³¹I. Some drugs can influence the status of vessels and haemoreological attributes of the blood. These drugs include glycosaminoglycane sulodexide, indobuphen, serotonin receptors antagonists, naphthidrophuryl, pentoxyphyllin, alprostadil. The aim of the study was to prove their influence on blood perfusion in capillary course.

Key words: Diabetes mellitus. Microangiopathy. Microcirculation. Tissue clearance of Na¹³¹I.

Úvod

U chorých na diabetes mellitus sa postupne vyvíjajú funkčné a morfológické zmeny cievneho systému v podobe mikrovaskulárneho a makrovaskulárneho postihnutia (1,2). Pozorovania nasvedčujú tomu, že v dôsledku týchto morfológických zmien dochádza k zmenám v mikrocirkulácii (3,4). Zmenené sú aj hemoreologické vlastnosti krvi. Niektoré lieky majú schopnosť tento stav v oblasti mikrocirkulácie ovplyvniť.

Fibrinolytický systém ovplyvňuje sulodexid, čo je prírodný glykosaminoglykan. Ovplyvňuje endoteliálnu dysfunkciu pôsobením na krvné elementy a na hemoreológiu. Je kombinovaným preparátom obsahujúcim z 80 % látku heparínovej povahy o nízkej molekulárnej hmotnosti a z 20 % dermatan sulfát, ktorý pôsobí na úrovni cievneho endotelu.

V oblasti trombogenézy sa ako protidoštičková látka najviac uplatňuje kyselina acetylosalicylová. Niektoré jej vlastnosti sú nevýhodné, preto sa hľadala účinná látka, ktorá by negatívne vedľajšie účinky mala nízke. Jednou z takýchto látok je indobufen. Indobufen selektívne inhibuje tromboxan (TXA₂) v doštičkách kompetitívnou inhibíciou cyklooxygenázy. Jeho pôsobenie je reverzibilné, doštičkové funkcie sa upravujú do 12 - 24 hodín po vynechaní prípravku.

Naftidrofuryl hydrogenooxalas pôsobí ako vazodilatans, hemoreologikum a antagonist serotonínových receptorov (blokuje serotonínové receptory – 5HT₂, ktoré sú prevažne v bunkách hladkého svalstva ciev, v membránach trombocytov aj erytrocytov). Účinok prípravku vyplýva teda z vlastností účinnej látky. V zúžených cievach inhibuje lokálny vazospasmus, pritom nepôsobí vazodilatačne na normálne cievy, nevyvoláva steal fenomén. V dôsledku toho neovplyvňuje krvný tlak, zvyšuje ponuku kyslíka tkanivám, v dôsledku čoho zlepšuje utilizáciu glukózy. Znižuje tvorbu laktátu, zvyšuje tvorbu ATP. Znižuje vaskulárnu permeabilitu, čím znižuje vonkajší útlak na cievy. Hemoreologický účinok spočíva v inhibícii agregácie trombocytov. Znižuje ich rigiditu, zabraňuje vzniku trombu. Endoteliálnu dysfunkciu ovplyvňuje aj inhibíciou proliferácie hladkých svalových buniek ciev, znižuje progresiu tvorby aterosklerotických plátov. V rámci pôsobenia na vasa nervorum regeneruje nervy, zlepšuje svalovú trofiku. Výsledkom jeho pôsobenia je zlepšenie prekrvenia tkanív, zlepšenie objektívnych symptómov a zmiernenie subjektívnych ťažkostí.

Pentoxifyllin patrí do skupiny hemoreologík. Zlepšenie reologických vlastností krvi je dané lepšou deformabilitou erytrocytov a leukocytov, výsledkom čoho je zníženie viskozity krvi. Súčasne je prítomný antiagregačný účinok, ovplyvnenie fibrinolýzy a vazodilatačný efekt. Výsledkom je zlepšenie mikrocirkulácie a vôbec zlepšenie prekrvenia tkanív, tým okysličenia a výživy postihnutých oblastí.

Alprostadil je syntetická obdoba prostaglandínu E₁. Na cievnu stenu má účinok vazodilatačný (relaxácia hladkej svaloviny ciev), hemoreologický (zvýšenie flexibility erytrocytov), antitrombotický (inhibícia agregácie trombocytov, zvýšenie fibrinolytickej aktivity plazmy, inhibícia aktivácie leukocytov, zníženie uvoľňovanie proteáz, cytokínov, toxických radikálov, zníženie akumulácie cholesterolu do cievnej steny), čo priaznivo ovplyvňuje mikrocirkuláciu (1,5).

Súbor vyšetrených

V skupine 15-tich diabetikov 2. typu (priemerný vek 62,2 rokov) sa podával preparát Vessel DUE F podľa doporučenej schémy (prvých 14 dní parenterálne, potom pe-

rorálne v dennej dávke 2 x 1 tbl) po dobu 5-tich mesiacov s rešpektovaním indikácií a kontraindikácií.

V skupine 19-tich diabetikov 2. typu (priemerný vek 53,9 rokov) sa počas 5-tich mesiacov podával Indobufen v dávke 400 mg denne.

V skupine 40-tich diabetikov (priemerný vek 65,1 rokov) sa podával preparát Enelbin retard v dennej dávke 400 mg. Liečba trvala 5 mesiacov.

V skupine 35-tich diabetikov 2. typu (priemerný vek 63 rokov) sa podával Trental v dennej dávke 800 mg.

V skupine 18-tich diabetikov 2. typu (priemerný vek 66,3 rokov) sa parenterálne aplikoval prípravok Alprostan podľa doporučenej schémy po dobu 14 dní s rešpektovaním kontraindikácií. Prípravok sa aplikoval u chorých so závažnými zmenami na periférnom cievnom systéme. U týchto pacientov pre kontraindikácie alebo z iných dôvodov nebolo vhodné stav riešiť chirurgicky.

Metódy vyšetrenia

U vyšetrených diabetikov neboli známky kardiálnej dekompenzácie, nebola zistená hypertenzná choroba, ochorenie štítnej žľazy, na dolných končatinách nemali varixy ani známky venózneho insuficiencie. Diabetes mellitus pri liečbe bol v kompenzovanom štádiu. Z laboratórnych vyšetrení sa sledovali aj hodnoty fibrinogénu, Quickovho testu, mikroalbuminúrie, lipidov. Kontrolnú skupinu tvorilo 36 klinicky zdravých ľudí vo veku od 20 do 60 rokov (priemer 36,9 rokov). Vyšetrenie sa robilo v ležiacej polohe, pri stálej teplote v miestnosti, so zákazom fajčenia.

U všetkých vyšetrených diabetikov pred zahájením liečby a po 5-tich mesiacoch liečby jednotlivými prípravkami (u Alprostanu po 14 dňoch liečby) sa vykonalo angiologické vyšetrenie ciev dolných končatín (DK) palpačne, reopletyzmograficky, sonograficky s meraním systolického periférneho tlaku nad cievami arteria dorsalis pedis (ADP), arteria tibialis posterior (ATP), arteria poplitea (AP) so stanovením tlakového gradientu. Reografické vyšetrenie umožňuje spoľahlivo odlišiť funkčné zmeny od organických. Presnú lokalizáciu najviac postihnutého tepenného úseku umožňuje ultrazvuková metóda (5,6,7).

Zmeny mikrocirkulácie môžeme ozrejmiť kapilaroskopiou, prietokovou fluxmetriou, transkutánnym meraním tenzie O₂, termometricky. Mikrocirkuláciu podkožného tkaniva predkolenia a lýtkového svalu sme vyšetrili metódou tkanivového klirensu Na¹³¹I (8,9). Nízkomolekulárne rádiofarmakum Na¹³¹I sa resorbuje z interstícia vyšetrovaného tkaniva (z podkožia, zo svalu) do krvi mikrocirkulačným rievčiskom. Rýchlosť resorpcie možno určiť z úbytku rádioaktivity meranej scintilačným detektorom nad príslušným miestom, ako tzv. polčas resorpcie (T_{1/2}). Čím je hodnota väčšia, tým je mikrocirkulácia pomalšia.

Používa sa nízka dávka Na¹³¹I (4 uCi Na¹³¹I) v 0,1 ml izotonického roztoku NaCl. Táto sa aplikuje subkutánne

pri vyšetrení podkožného tkaniva, intramuskulárne pri vyšetrení svalového tkaniva. Rádioaktivita nad miestom aplikácie sa meria scintilačným detektorom. Tento je spojený so spektrálnym analyzátorom a so zapisovacím zariadením. Počet implzov sa registruje od prvej minúty po aplikácii a sa zaznamenáva v priebehu 14-tich minút. Sklon priamky poukazuje na kvantitatívnu schopnosť lokálnej cirkulácie resorbovať a odpaviť rádiofarmakum. Rýchlosť poklesu rádioaktivity je mierou kapilárneho prietoku krvi.

Výsledky

V kontrolnej skupine zdravých ľudí počas resorpcie Na^{131}I sa pohyboval v rozpätí od 9 do 18 minút s priemerom 14,7 minúty pri vyšetrení podkožia a s priemerom 11,9 minúty pri vyšetrení svalového tkaniva. U chorých na diabetes mellitus bola najčastejším nálezom spomalená resorpcia Na^{131}I (predĺžený polčas resorpcie Na^{131}I).

U diabetikov so zmenenou resorbciou Na^{131}I po aplikácii jednotlivých prípravkov sme zistili zlepšenie resorpcie rádiofarmaka. Toto by svedčilo pre zlepšenie prietoku krvi kapilárnym riečiskom, teda pozitívne ovplyvnenie mikrocirkulácie (tabuľka 1, 2).

Tab. 1 Počet vyšetrených jedincov jednotlivými prípravkami

	Vessel Due F	Ibustrin	Enelbin	Trental	Alprostan
Počet vyšetrených	15	19	40	35	18
Mikrocirkulácia zlepšená	13	17	33	28	14
Mikrocirkulácia nezlepšená	2	2	7	7	4

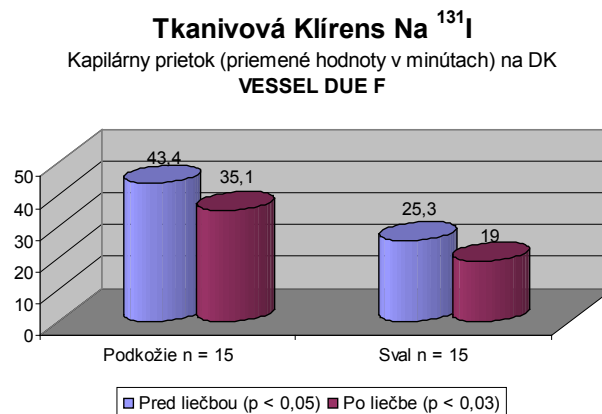
Tab. 2 Priemerné hodnoty $T_{1/2}$ v minútach v podkoží a v lýtkovom svalu, pred liečbou a po liečbe, pri aplikácii jednotlivých prípravkov

	Vessel Due F	Ibustrin	Enelbin	Trental	Alprostan
Podkožie $T_{1/2}$ pred liečbou	43,4	40,5	34,1	35,5	49,6
Podkožie $T_{1/2}$ po liečbe	35,1	29,1	20,6	25,2	36,1
Sval $T_{1/2}$ pred liečbou	25,3	28,3	21,6	21,9	27,9
Sval $T_{1/2}$ po liečbe	19,0	21,4	18,8	18,7	22,3

Po 5 mesačnej liečbe prípravkom Vessel DUE F sme zistili zlepšenie mikrocirkulácie v podkožnom tkanive predkolenia a v lýtkovom svalu u 13-tich diabetikov, u 2 diabetikov sa mikrocirkulácia nezmenila.

Priemerná hodnota $T_{1/2}$ v podkoží pred liečbou bola 43,4 minúty, po 5-tich mesiacoch liečby 35,1 minúty. V lýtkovom svalu priemerná hodnota $T_{1/2}$ pred liečbou bola 25,3 minúty, po 5-tich mesiacoch liečby 19,0 minút (graf 1).

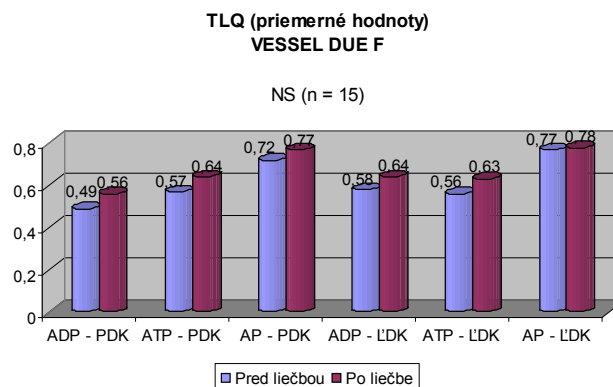
Graf 1 Priemerné hodnoty $T_{1/2}$ (min) v podkoží a v lýtkovom svalu pred liečbou a po 5-tich mesiacoch liečby Vessel Due F



(Zmeny sú štatisticky významné)

Pri reopletyzmografickom vyšetrení sme nezaznamenali podstatnejšiu zmenu morfológie krivky a matematických indexov reografickej krivky. Zlepšenie prekrvenia sa prejavilo zvýšením hodnôt tlakových kvocientov (TKQ) na cievach DK (ADP, ATP, AP), pri porovnaní hodnôt pred liečbou a po liečbe, aj keď tieto zmeny nie sú štatisticky významné (graf 2). Subjektívne zlepšenie (ústup parestézií, únavnosti, predĺženie klaudikačnej vzdialenosti) udávali 13 pacienti.

Graf 2 Hodnoty tlakových kvocientov (na ADP, ATP, AP) PDK a LDK pred liečbou, po 5-tich mesiacoch liečby Vessel Due F



(Zmeny nie sú štatisticky významné p > 0,05)

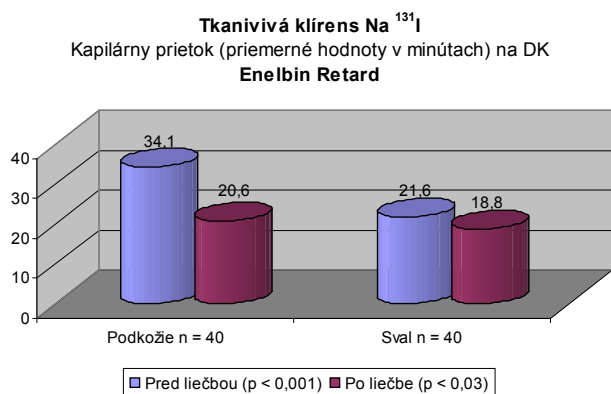
Z laboratórnych vyšetrení sme porovnali priemerné hodnoty Quickovho testu, fibrinogénu a lipidov pred liečbou a po 5-tich mesiacoch liečby. Zmeny sledovaných parametrov neboli štatisticky významné. U 15-tich diabetikov sa vyšetrila aj mikroalbuminúria. Po liečbe sa mikroalbuminúria znížila u 6 diabetikov. Priemerná hodnota pred liečbou bola 22,52 mg/min, po 5-tich mesiacoch liečby 20,08 mg/min. Tolerancia prípravku bola dobrá, nevyskytli sa závažnejšie vedľajšie účinky.

Pred zahájením liečby Indobufenom priemerná hodnota $T_{1/2}$ v podkoží predkolenia bola 40,5 minúty, po 5-tich mesiacoch liečby 29,1 minúty. V lýtkovom svalu bola hodnota $T_{1/2}$ pred liečbou 28,3 minúty, po 5-tich mesiacoch liečby 21,4 minúty. Zmeny sú štatisticky významné.

Reopletyzmografickým ani sonografickým vyšetrením, pri porovnaní nálezov pred liečbou a po liečbe, sme podstatnejšie zmeny na cievach DK nezaznamenali.

Pri vyšetrení mikrocirkulácie v podkožnom tkanive predkolenia a v lýtkovom svalu po liečbe Enelbin retard u 33 diabetikov sme zistili zvýšenie mikrocirkulácie, u 7 diabetikov sa mikrocirkulácia podstatnejšie nezmenila. Priemerná hodnota $T_{1/2}$ v podkoží predkolenia pred liečbou bola 34,1 minúty, po 5-tich mesiacoch liečby 20,6 minúty. V lýtkovom svalu priemerná hodnota $T_{1/2}$ pred liečbou bola 21,6 minúty, po 5-tich mesiacoch liečby 18,8 minúty (graf 3).

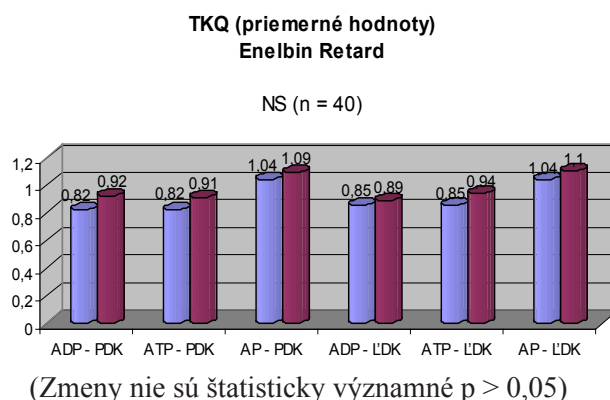
Graf 3 Priemerné hodnoty $T_{1/2}$ (min) v podkoží a v lýtkovom svalu pred liečbou a po 5-tich mesiacoch liečby Enelbin retard



(Zmeny sú štatisticky významné)

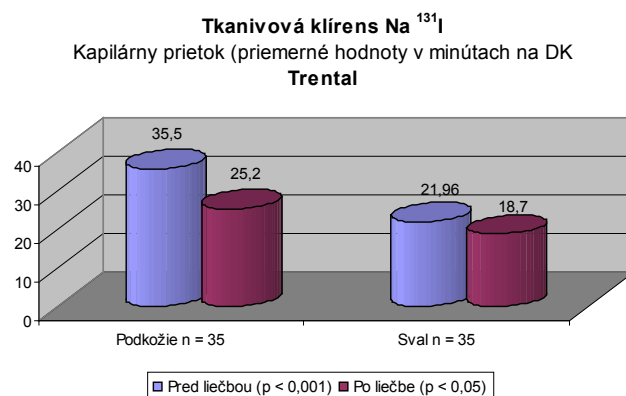
Zmena prekrvenia na dolných končatinách (ADP, ATP, AP) sa prejavila v zmene tlakových kvocientov pred liečbou a po 5-tich mesiacoch liečby (graf 4). Viacerí pacienti udávali subjektívne zlepšenie.

Graf 4 Hodnoty tlakových kvocientov (ADP, ATP, AP) na PDK a LDK pred liečbou a po 5-tich mesiacoch liečby Enelbin retard



Po 5-tich mesiacoch liečby prípravkom Trental sme zistili zlepšenie spomalenej mikrocirkulácie u 28 diabetikov. U 7 diabetikov sa mikrocirkulácia podstatnejšie nezmenila. Priemerná hodnota $T_{1/2}$ v podkoží predkolenia pred liečbou bola 35,5 minúty, po 5-tich mesiacoch liečby 25,2 minúty. V lýtkovom svalu priemerná hodnota $T_{1/2}$ pred liečbou bola 21,9 minúty, po 5-tich mesiacoch liečby 18,7 minúty (graf 5).

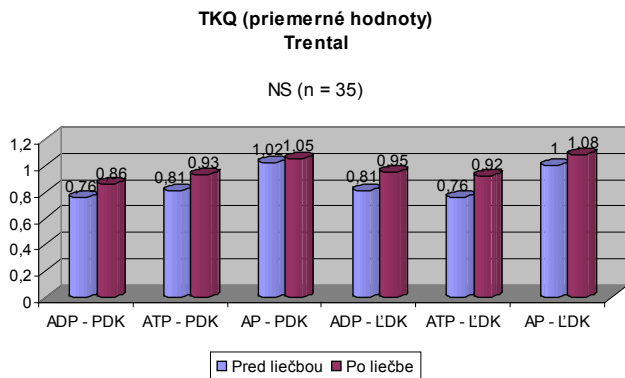
Graf 5 Priemerné hodnoty $T_{1/2}$ (min) v podkoží a v lýtkovom svalu pred liečbou a po 5-tich mesiacoch liečby prípravkom Trental



(Zmeny sú štatisticky významné)

Zlepšili sa hodnoty TKQ (graf 6). Subjektívne zlepšenie (ústup parestézií, únavnosti, predĺženie klaudikačnej vzdialenosti) udávala väčšina vyšetrených.

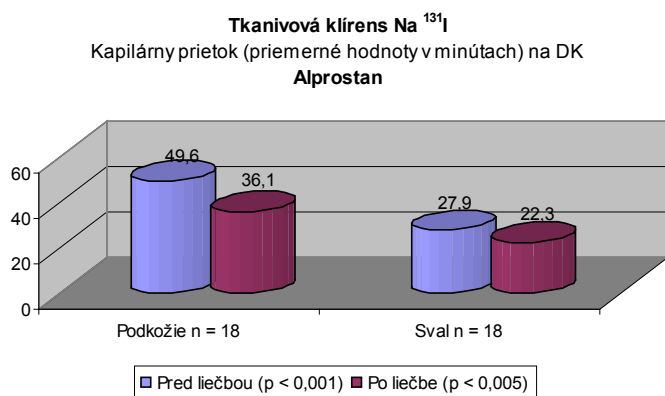
Graf 6 Hodnoty tlakových kvocientov (ADP, ATP, AP) pred liečbou a po 5-tich mesiacoch liečby prípravkom Trental



(Zmeny nie sú štatisticky významné $p > 0,05$)

Po jednej kúre Alprostanom sme zistili zlepšenie mikrocirkulácie v podkožnom aj vo svalovom tkanive u 14-tich diabetikov. U 4 jedincov sa mikrocirkulácia po liečbe nezmenila. Priemerná hodnota $T_{1/2}$ v podkoží predkolenia pred liečbou bola 49,6 minúty, po ukončení liečby 36,1 minúty. V lýtkovom svalu priemerná hodnota $T_{1/2}$ pred liečbou bola 27,9 minúty, po liečbe 22,3 minúty (graf 7). Pri kontrolnom vyšetrení za 1 mesiac boli hodnoty $T_{1/2}$ podobné ako pri ukončení liečby u 12 pacientov.

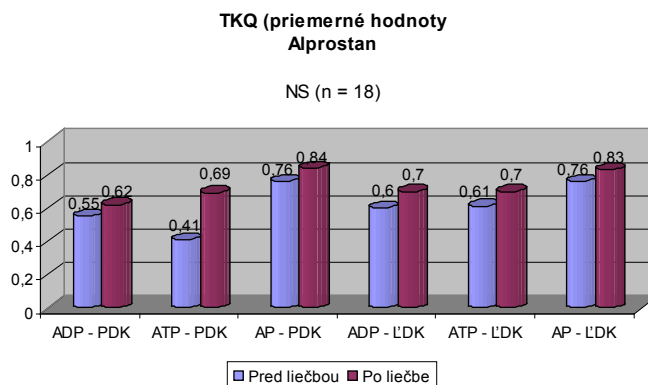
Graf 7 Priemerné hodnoty $T_{1/2}$ (min) v podkoží a v lýtkovom svalu pred liečbou a po 5-tich mesiacoch liečby prípravkom Alprostan



(Zmeny sú štatisticky významné)

Zmena prekrvenia sa prejavila v zmene tlakového kvocientu po ukončení liečby v porovnaní s hodnotami pred liečbou (graf 8). Subjektívne zlepšenie udávali 10 pacienti. U 2 pacientov v priebehu mesiaca musela byť vykonaná amputácia dolnej končatiny.

Graf 8 Hodnoty tlakových kvocientov (ADP, ATP, AP) pred liečbou a po 5-tich mesiacoch liečby prípravkom Alprostan



(Zmeny nie sú štatisticky významné $p > 0,05$)

Diskusia

Termín mikroangiopatia sa vyhradzuje pre špecifické zmeny v stene kapilár a prekapilár, teda v mikrocirkulačných oddieloch. Mikroangiopatické zmeny sú okrem zhrubnutia bazálnej membrány aj proliferácia endotelu, deskvamácia endotélia do lúmenu ciev, vznik mikroaneuriziem, perivaskulárna zápalová reakcia. Dôsledkom je zmenená mikrocirkulácia, a to vo včasnom štádiu ochorenia. Zmeny mikrocirkulácie môžeme ozrejmiť kapilaroskopiou, prietokovou fluxmetriou, transkutánnym meraním tenzie O_2 , termometricky, metódou tkanivového klirensu $Na^{131}I$ (10,11).

Metódu tkanivového klirensu $Na^{131}I$ u nás použil a modifikoval Pecháň (1971). Vyšetroval mikrocirkuláciu pri hypertenznej chorobe a možnosť farmakologického ovplyvnenia mikrocirkulácie (9). Na našom pracovisku uvedenú metódu využívame pri vyšetrení mikrocirkulácie u diabetikov od 1997 roku. Zhrubnutie bazálnej membrány môže spôsobiť vzostup intrakapilárneho tlaku a tým väčšiu priepustnosť kapilárnej steny. Začiatkové štádiá zmien v mikrocirkulácii sú charakterizované zrýchlením resorpcie $Na^{131}I$, zvýšením priepustnosti stien kapilár. Uvedené zmeny sa prejavujú zrýchlením resorpcie $Na^{131}I$. Dôsledkom ďalších mikroangiopatických zmien je znížená mikrocirkulácia, ktorá sa prejavuje spomalením resorpcie $Na^{131}I$. Jednoznačný dôkaz mikroangiopatie je možný histologickými metódami z excízie podkožného alebo svalového tkaniva ((3,10). Domnievame sa, že zmenená mikrocirkulácia signalizuje včasné štádium diabetickej mikroangiopatie na dolných končatinách. Po aplikácii jednotlivých medikamentózných prípravkov sme zistili štatisticky významné zlepšenie prietoku krvi kapilárnym riečiskom, teda pozitívne ovplyvnenie mikrocirkulácie. Tento pozitívny účinok môže byť navodený odstránením funkčných porúch, na-

príklad ústupom spasmu a tým rozšírením mikroriečiska. Môže ísť však aj o zlepšenie hemoreológie (12,13,14).

Makroangiopatia na dolných končatinách sa prejavuje aterosklerózou a mediokalcinózou (15). Histologické zmeny pri makroangiopatii sa podstatne nelíšia od aterosklerózy u nediabetikov. Dôvodom vymedzenia sú predovšetkým rozdiely v postihnutí podľa pohlavia a lokalizácie zmien. U diabetikov je typické postihnutie distálnych častí končatín. Makroangiopatiu na dolných končatinách sme diagnostikovali reopletyzmograficky a sonograficky. Reopletyzmografické vyšetrenie umožňuje spoľahlivo posúdiť kvalitu cievnej steny, dobre odlíšiť funkčné zmeny od organických. Presnú lokalizáciu najviac postihnutého cievneho úseku umožňuje ultrazvuková metóda.

Záver

U všetkých uvedených medikamentózných prípravkov sme zistili štatisticky významné zlepšenie prietoku krvi kapilárnym riečiskom, teda pozitívne ovplyvnenie mikrocirkulácie. Tento pozitívny účinok mohol byť navodený odstránením funkčných porúch, napríklad ústupom spasmu (rozšírením mikroriečiska). Mohlo ísť aj o zlepšenie hemoreológie.

Zlepšenie prekrvenia na dolných končatinách zistené hodnotením TKQ na cievach dolných končatín považujeme za pozitívny nález, aj keď zmeny nie sú štatisticky významné. Korelujú so zlepšením subjektívneho stavu pacientov. Je možné, že k zmenám mohlo dôjsť ústupom sprievodných spastických vplyvov, prípadne zlepšením kolaterálneho obehu. Ďalšie zlepšenie prekrvenia sa môže predpokladať pri dlhšej aplikácii prípravkov.

Literatúra

1. Bartoš, V., Pelikánová, T.: Praktická diabetológia. Praha, Maxdorf, 2003, 370s.
2. Boulton, A.J.: The diabetic foot: from art to science. Diabetologia, 2004, 47, s.1343 - 1353.
3. Hammes, H.P.: Patophysiological mechanisms of Diabetic angiopathy. Diabetes Comlocations, 2003, 17, No2, Suppl., p.16 - 19
4. Chittenden, S. J. Shami, S. K.: Microvascular investigation in diabetes mellitus. Postgrad. Med. J., 69, 1993, 812, s.419 - 428
5. Gavorník, P.: Všeobecná angiológia. Bratislava, Univerzita Komenského, 2001, 268s.
6. Mayfield, J.A., Reiber G.E., Sanders, L.J. et al.: American Diabetes Association. Preventive foot care in Diabetes. Diabetes Care, 2004, 27, Suppl. 1, s. S63 - S64 .
7. Mykkanen, L., Laakso, M., Pyörälä, K.: Asymptomatic hyperglycemia and atherosclerotic vascular disease in the elderly. Diabetes Care 1992, 15, s. 1020 - 1030.
8. Jaap, A. J., Hammerslay, M. S. et al.: Reduced microvascular hyperaemia in subjects at risk of developing type 2 Diabetes mellitus. Diabetologia, 37, 1994, 2, s. 214 - 216.
9. Pecháň, J.: Prekrvenie končatín pri hypertenznej choroba, Folia Fac. med. Univ. Comenianae Bratisl. 9, 1971, č.2, s. 149 - 213.
10. Le Selva, M., Beltramo, E., Porta, M.: The role of endothelium in the pathogenesis of diabetic microangiopathy. Acta Diabetol., 30, 1993, 4, s. 190 - 200.
11. Puchmayer, V., Roztočil K.: Praktická angiologie. Praha, Triton, 2000, 192s.
12. Mokán, M.: Hypoglykémia. Martin. P+M Turany, 2005, 650s.
13. Boulton, A.J., Jude, EB.: Therapeutic footwear in Diabetes: the good, the bad, and the ugly? Diabetes Care, 2004, 27, p. 1832 - 1833..
14. Rušavý, Z. et al.: Diabetická noha. Diagnostika a terapie v praxi. Praha, Galén, 1998, 189s.
15. Vinik, A.L., Maser, R.E., Mitchell, B.D., Freemann, R.: Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes care 26, 2003, s. 1553-1579.

Adresa autora:
doc. MUDr. Anton Lacko, CSc.
Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok
generála Miloša Vesela 21
034 26 Ružomberok

Epidemiológia infekcií prenášaných kliešťom obyčajným

Z. Podoláková, J. Timko

Ústav klinickej mikrobiológie ÚVN SNP Ružomberok

Súhrn

Článok sa venuje epidemiológii ochorení prenášaných kliešťom obyčajným, ktoré sa vyskytujú v našich podmienkach SR. Jedná sa o kliešťovú encefalitídu, lymskú boreliózu, ehrlichiozu, tularémiu a Q-horúčku. V úvode charakterizuje prenášača, t.j. vektora týchto ochorení - kliešťa obyčajného (*Ixodes ricinus*), jeho životný cyklus a výskyt.

Kľúčové slová: Kliešť obyčajný. Antropozoonózy.

Summary

The article deals with epidemiology of tickborne diseases that occur in different regions of Slovak Republic. This includes tickborne encephalitis, Lyme borreliosis, ehrlichiosis, tularemia and Q fever. At the beginning it defines the vector of these diseases – *Ixodes tick (Ixodes ricinus)*, especially its life cycle and occurrence.

Key words: *Ixodes ricinus*. Antropozoonoses.

Úvod

Antropozoonózy predstavujú širokú skupinu chorôb alebo infekcií, ktoré sa môže preniesť prirodzeným spôsobom zo zvierat na človeka. K ich prenosu je vždy potrebný vhodný vektor. V našich podmienkach k najvýznamnejším vektorom patrí kliešť obyčajný (*Ixodes ricinus*), ktorý prenáša niektoré závažné i menej závažné ochorenia - kliešťovú encefalitídu, lymskú boreliózu, ehrlichiozu, tularémiu, Q-horúčku. Pri týchto ochoreniach zohrávajú dôležitú úlohu, okrem vývojového cyklu kliešťa, prírodná ohniskovosť nákazy a vhodné bioklimatické faktory. Keďže v posledných rokoch bol zaznamenaný evidentný nárast výskytu kliešťov v Západných Karpátach, kde patrí i podhorská oblasť Liptovskej kotliny (Hrčková, 2006), zamerali sme sa v článku na stručnú epidemiologickú charakteristiku niektorých medicínsky významných nákaz prenášaných kliešťami.

Charakteristika vektora

Životný cyklus kliešťa

V našich podmienkach trvá životný cyklus *Ixodes ricinus* 2 roky. Z samičkou nakladených vajíčok sa liahnu larvy, ktoré sa po saní na jednom rezervoárovom zvierati po odpadnutí menia na nymfy. Tie znova vyhľadajú jedného hostiteľa a po nasatí sa menia na dospelého jedinca. Tí opäť nájdu vhodné rezervoárové zvieratá, na ktorom sajú. Samček po kopulácii skoro hynie, samička prežíva do nasledujúcej jari, kedy kladie vajíčka.

Pre kliešťa sú dôležité zmyslové orgány, ktoré slúžia pre vyhľadávanie hostiteľov. Tieto orgány reagujú na termický, chemický alebo fyzikálny stimul. Rezervoárom môžu byť drobné i väčšie cicavce, vtáky. Keď sa kliešť prisaje na človeka, jeho životný cyklus sa končí, lebo človek je slepým článkom reťazca. Pre prenos infekcie sú dôležité nielen dospelé jedince, ale aj larvy a nymfy. Vzhľadom na ich veľkosť sú veľmi často na koži človeka prehliadnuté. Pritom doba prisatia je u niektorých infekcií rozhodujúca.

Výskyt kliešťa

V strednej Európe má kliešť obyčajný charakteristickú krivku sezónneho výskytu s dvoma maximami - apríl - máj (väčší) a september - október (menší). Kliešte sa vyskytujú v tzv. endemických oblastiach, ktoré sú relatívne nemenné. Kliešte žijú predovšetkým na okrajoch zmiešaných listnatých a ihličnatých lesoch v nadmorskej výške 600 - 800 m. Ale vzhľadom na súčasné klimatické zmeny v strednej Európe sa ich hranica areálu posunula až cez 1000 m (Bullová a kol., 2007). Kliešte však možno nájsť aj v parkoch väčších miest, kam ich z voľnej prírody mohli preniesť vtáky, túlavé psy či mačky. Zachytávajú sa na trávach a koncoch listov prízemných rastlín. Pri prechode človeka sa prichytia sa na jeho telo alebo odev a odtiaľ sa presúvajú medzi stehná, pod prsníky alebo do podpazušných jamiek.

Prenos

K prenosu infekcií na človeka dochádza buď priamo po prisatí sa kliešťa alebo nepriamo perorálnym prenosom kontaminovanej vody a potravín, profesionálnym kontaktom s chorým zvieratkom a pod..

Kliešť obyčajný priamo prenáša lymskú boreliózu, ehrlichiozu a kliešťovú encefalitídu. Riziko prenosu nákazy stúpa s dĺžkou trvania sania kliešťa. K prenosu infekčného zárodka zvyčajne dochádza po 48 hodinách, ale nedá sa vylúčiť už po 24 hodinách. Nie je výnimočné, že uvedené ochorenia po priamom prenose kliešťom prebiehajú súbežne. A to najmä u rizikových skupín obyvateľstva, ktorými sú lesní pracovníci, pracovníci v poľnohospodárstve a oso-

by žijúce v endemických oblastiach so zvýšeným výskytom týchto ochorení.

Nepriamo, neupraveným kravským, kozím a ovčím mliekom alebo nedostatočne tepelne spracovaným mäsom, môže kliešť obýčajný prenášať tularémiu, Q-horúčku a kliešťovú encefalitídu. Vzhľadom k veľkej odolnosti pôvodcov tularémie a Q-horúčky voči vplyvom vonkajšieho prostredia, je možný nepriamy prenos týchto ochorení aj pri profesionálnom kontakte s chorým zvieratom. Väčšinou pri spracovaní kože a mäsa, alebo sekrétmi a exkrétmi chorých zvierat.

Prevenčia

Najspôhlivejšou prevenciou proti kliešťovej encefalitíde je očkovanie, ktoré je veľmi dôležité hlavne u osôb žijúcich v rizikových oblastiach, keďže liečba tohto ochorenia je iba symptomatická. Po 3-5 rokoch je však nutná revakcinácia.

Vakcína proti lymfkej borelióze pre Európu zatiaľ nie je k dispozícii. Prevenciou proti nej a ehrlichioze je predovšetkým ochrana pred možným uchytaním kliešťov počas pobytu v rizikovej oblasti, hlavne používaním vhodného ochranného odevu, prípadne repelentov. Odstránenie prisátého kliešťa do 24 hodín výrazne znižuje pravdepodobnosť infekcie. V prípade špecifikovaného rizika vzniku boreliózy je dôležitá včasná liečba antibiotikami, na ktorú v prvom štádiu ochorenia veľmi dobre reaguje až 90% pacientov.

Prevenciou nepriameho prenosu ochorení prenosných kliešťami, a to tularémiu, Q-horúčku, ako aj kliešťovej encefalitídy, je pasterizácia mlieka a mliečnych výrobkov, dostatočne tepelné spracovanie mäsa a dostatočná hygiena pri možnom profesionálnom prenose nákazy.

Kliešťová encefalitída

Kliešťová encefalitída patrí medzi najčastejšie hlásené aseptické neuroinfekcie. Jedná sa o akútne horúčkovité ochorenie, ktoré postihuje centrálny nervový systém. Toto ochorenie môže zapríčiniť smrť a trvalé následky (každý štvrtý prípad kliešťovej encefalitídy spôsobuje dlhodobé zdravotné problémy). Vo väčšine prípadov však ochorenie prebieha inaparentne a teda jeho skutočný výskyt je omnoho vyšší. Pôvodcom ochorenia je arbovirus z čeľade Flaviviridae.

Prevažná časť ochorenia je prenášaná kliešťami. Okrajovou cestou nákazy je perorálny prenos. Ochorenie môže byť prenášané aj neupraveným kravským, kozím a ovčím mliekom.

Výskyt nákazy je ohniskový, objavuje sa prevažne v oblasti riek. Na Slovensku je známych 33 endemických ohnisk kliešťovej encefalitídy. Najznámejšie prírodné

ohniská sú v okresoch Nitra, Komárno, Bratislava a Rožňava. Premorenosť kliešťov v ohnisku nákazy je 1 až 2 %. Kliešte po nasatí infikovanej krvi sú infekčné celý svoj život. Vírus sa prenáša prostredníctvom transovariálneho prenosu i na ich potomstvo.

Kliešťová encefalitída je medzinárodným zdravotníckym problémom, ktorého liečba je doteraz neznáma a liečia sa iba jeho príznaky. Zvláštnosťou ochorenia je výrazný sezónny charakter. Na Slovensku má kliešťová encefalitída maximum výskytu v neskorom lete. Počet ochorení v jednotlivých rokoch kolíše. Veková hranica hlásených prípadov ukazuje najvyšší výskyt u detí vo veku 10 až 14 rokov. Nad 60 rokov a je veľmi vzácna.

Lymfská borelióza

Lymfská borelióza (LB) je multiorgánové zápalové ochorenie známe len niekoľko rokov. V súčasnosti patrí k veľkým zdravotníckym, epidemiologickým, diagnostickým i ekonomickým problémom. A to vzhľadom k tomu, že borelióza postihuje množstvo orgánov, neexistuje proti nej vhodná očkovačná vakcína. Ďalej v niektorých prípadoch ochorenia je zložitá, nejednoznačná diagnostika a v neskorých štádiách infekcie je menej úspešná liečba, keďže asi u 30% dospelých, liečených v tomto štádiu LB, pretrvávajú problémy aj po liečbe.

Pôvodcom lymfkej boreliózy je komplex 3 patogénnych borélií označovaných ako *Borrelia burgdorferi sensu lato*, ktorý tvoria *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia afzelii* a *Borrelia garinii*. V jednotlivých druhoch nie je antigénna homogenita, čo komplikuje diagnostiku a výrobu očkovačnej vakcíny. Borélie sú špirálovité gramnegatívne baktérie. Obsahujú celý rad povrchových, bičkových alebo somatických antigénov. Z nich sú pre diagnostiku najdôležitejšie OspC a VlsE antigén. *Borrelia afzelii* je pôvodcom kožných foriem ochorenia, *Borrelia garinii* postihuje nervový systém a *Borrelia burgdorferi sensu stricto* má afinitu ku kĺbom.

K prenosu dochádza z veľkej väčšiny prípadov po prisatí infikovaného kliešťa. Jeho slinami sa borélie dostávajú poranenou pokožkou do krvi nakazenej osoby. Ojedinele môže byť nepriamym prenášačom i infikovaný lietavý hmyz. Bol tiež dokázaný prenos z matky na plod, ale *B. burgdorferi* nepatrí k významnému teratogénnemu agens. Raritný je prenos krvnou transfúziou, ktorá bola podaná v dobe bakteriémie (Petráček a spol., 2006).

V posledných rokoch sa táto infekcia stala najčastejšie kliešťami prenosným ochorením. Borélie infikujú v našich podmienkach asi 15-20 % kliešťov, pričom v ohniskách je jeho výskyt rádovo vyšší (Margetinová, Schwarzová, 2006).

Po prisatí kliešťa hrá významnú úlohu časový interval, po ktorom nie je kliešť odstránený. K prenosu dochádza

po 48 hodinách, ale nedá sa vylúčiť už po 24 hodinách. A aj keď premorenosť kliešťov a ich vývojových štádií je pomerne veľká, séropozitivita u človeka, ktorý mal prisať toho infikovaného kliešťa je malá, vyskytuje sa u 5 % ľudí. Z týchto ľudí sa u malého percenta objavia klinické príznaky. Ochorenie je rozšírené v rozsiahlych oblastiach sveta. Prisatie kliešťa, ktorý je spolu so svojimi dvoma vývojovými formami hlavným prenášačom borelií, uvádza cca 50% pacientov, u ktorých je diagnostikovaná lymská borelióza. Pričom u 70% pacientov sú hlásené kožné prejavy boreliózy. Erythema migrans sa vyskytuje u 97% pacientov s kožnými prejavmi boreliózy. Muskuloskeletálne prejavy boreliózy, zahrňujúce i časté a nápadné kĺbové postihnutia sú diagnostikované asi u 16 % pacientov a postihnutie nervového systému u 10% pacientov. Prejavy kardiologického rázu sú pozorované u 0,3 % prípadov (Bojar, 2002).

Inkubačná doba kolíše podľa jednotlivých štádií. Pohybuje sa v rozmedzí niekoľkých dní pri včasnej infekcii až po niekoľko rokov u neskorej infekcie.

Ehrlichioza (anaplazmóza)

Ehrlichioza tiež patrí k infekciám, ktorá bola objavená ako pred tým neznáma. Viacero autorov uvádza, že toto ochorenie nie je vzácné a niektoré ochorenia, ktoré pripomínajú lymskú boreliózu, by mohla byť ehrlichioza. Vzhľadom na to by sa mala venovať väčšia pozornosť jej možnej existencii, zvlášť u pacientov s anamnézou kontaktu s kliešťom, horúčkou a symptómami podobnými LB alebo po neúspešnej liečbe antibiotikami zvyčajne zaberaúcimi na LB.

Pôvodcom ehrlichiozy je obligátne intralulárna gram-negatívna kokovitá baktéria rodu *Ehrlichia*. A to buď *Ehrlichia chaffeensis*, pôvodca LME-ľudskej monocytárnej ehrlichiozy alebo *Anaplasma phagocytophilum*, pôvodce *Ehrlichia phagocytophila*, pôvodca LGE ľudskej granulocytárnej ehrlichiozy – anaplazmózy.

Ochorenie sa vyskytuje v USA a v Európe. Prvé prípady ľudskej ehrlichiozy boli zaznamenané v USA (1986-*E. chaffeensis*, 1994- *E. phagocytophila*). Zvýšený výskyt protilátok proti ehrlichii bol zistený aj v niektorých európskych štátoch. Rizikovými skupinami sú lesní pracovníci a pacienti s lymskou boreliózou. Vyskytuje sa súčasne až u 20 % pacientov s LB a niekedy prebieha spolu aj s kliešťovou encefalitídou (Kurzová a spol. 1999).

Infekcia je prenášaná kliešťom *Ixodes ricinus*, pričom *Ehrlichie* sú prítomné asi v desatine kliešťov. V endemických ohniskách sa zisťuje aj u hospodárskych (ovce) a domácich zvierat.

Tularémia

Tularémia, tzv. zajačia choroba patrí medzi zoonózy. Je to zriedkavé bakteriálne ochorenie, typické pre svoju prírodnú ohniskovosť. Pôvodcom ochorenia je gram-negatívna spóry tvoriaca baktéria *Franciscella tularensis*.

Na rozdiel od prechádzajúcich ochorení pri tularémii hrá kliešť pri prenose len okrajovú úlohu. Ochorenie je ľahko prenosné na domáce zvieratá ale aj na človeka. Hoci ochorenie postihuje mnohé druhy domácich zvierat, tularémia je najčastejšie prenesená na ľudí z infikovaných divých králikov a zajacov. Rezervoárom môžu byť aj kliešte, v ktorých prežije pôvodca aj roky. Baktéria bola dokázaná aj u domácich zvierat – kôň, pes, ošípaná, mačka, bažanty. K prenosu dochádza prenášačmi – kliešte, komáre, bodavé muchy, vši alebo alimentárnou cestou pri konzumácii kontaminovaného mäsa nedostatočne tepelne spracovaného alebo vody kontaminovanej výkalmi a pod. Ďalej pri priamom kontakte s chorým zvieraťom, pri spracovaní kože a mäsa (Roháčová, 2006).

Q-horúčka

Q-horúčka je celosvetovo rozšírená zoonóza s výrazným profesionálnym charakterom prenosu. Postihuje prevažne domáce zvieratá, a to hovädzí dobytok, ovce a kozy. Menší význam má u psov a mačiek. Pôvodcom ochorenia je baktéria *Coxiella burnetii*, z čeľade *Rickettsiaceae*.

Zvieratá i ľudia sa môžu nakaziť prevažne alimentárnou alebo vzdušnou cestou. Kliešť prenáša koxielu na zvieratá a z nich sa infekcia šíri do vonkajšieho prostredia. Nákaza sa šíri najmä sekrétmi a exkrétmi chorých zvierat, najvýznamnejším momentom diseminácie koxiel zo zvierat je potrat alebo pôrod. Mlieko, placenta, plodová voda, moč, výkaly sú najvýraznejším nebezpečenstvom pre ľudí. Infekcia je rozšírená po celom svete. Z epidemiologického hľadiska je dôležité, že koxiela je veľmi odolná voči vplyvom vonkajšieho prostredia. Najmä voči vysychaniu, čím sa vysvetľujú časté infekcie z prachu a z uskladnených srsti alebo koží zvierat. Mäso je infekčné najmenej 1 mesiac, maslo a syr 3 mesiace. Ochorenie zanecháva trvalú imunitu, avšak pretrvávanie zárodkov v organizme môže v určitých prípadoch vyvolať chronické prejavy choroby – zápal srdcového svalu, zápalu pečene alebo zápalu obličiek (Margetínova, Schwarzová, 2006).

Záver

Súčasnú klimatickú zmeny v našich oblastiach prispievajú k stúpajúcemu výskytu kliešťov, čo je predpokladom čoraz vyššej expozície človeka pôvodcami závažných zoonóz cirkulujúcich na Slovensku. Poznanie základných epi-

demologických zákonitostí o týchto chorobách, vrátane preventívnych opatrení, môže byť z tohto hľadiska rozhodujúce pri ochrane nášho zdravia.

Literatúra:

1. Bojar, M.: Neuroborrelióza – súčasné názory na patogenezi, diagnostiku a liečbu. Interní medicína pro praxi. 2002; 4: 154-160
2. Bullová E., Lukáš M., Peťko B.: Vertikálne rozšírenie kliešťov *Ixodes ricinus* fatransko-tetranskej oblasti Slovenska – predbežné výsledky. Ružomerské zdravotnícke dni 2007 – II. ročník, 9.-10.11.2007 Ružomberok, Zborník abstraktov ISBN 978-80-8084-232-1
3. Hrkľová G., Majláthová I., Derdáková M., Peťko B.: Liptovská kotlina ako prírodné ohnisko lyskej boreliózy. Ružomerské zdravotnícke dni 2006 – I. ročník, 10.-11.11.2006 Ružomberok, Elektronický konferenčný zborník, ISBN: 978-80-8084-126-3
4. Kurzová, Z.: Lidská ehrlichioza. Zprávy CEM. 1999; 8: 65-66
5. Margetinová, J., Schwarzová, K.: Infekčné ochorenia hospodárskych zvierat prenášané kliešťami. Internetový zdroj: www.foa.cz/files/texty/margetinova-infekcne-ochorenia.pdf
6. Petráček, J., Kotulková, M.: Lyská borelióza a její léčba. Farmakoterapeutické informace. 2006; 4: 1-3
7. Roháčová, H.: Onemocnění přenášená klíšťaty. Interní Med. 2006; 6: 280-283



Adresa autora:

Ing. Zuzana Podoláková
Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok
generála Miloša Vesela 21
034 26 Ružomberok

Klinický obraz, diagnostika a liečba infekcií prenášaných kliešťom obyčajným

Z. Podoláková¹, A. Lesňáková², J. Timko¹

¹Ústav klinickej mikrobiológie ÚVN SNP Ružomberok

²Infekčné oddelenie ÚVN SNP Ružomberok, FZ KU Ružomberok

Súhrn

Článok sa venuje klinickému obrazu, diagnostike a terapii ochorení prenášaných kliešťom obyčajným, ktoré sa vyskytujú v našich podmienkach SR. Jedná sa o kliešťovú encefalitídu, lyskú boreliózu, ehrlichiozu a okrajovo tularémiu a Q-horúčku.

Kľúčové slová: Kliešť obyčajný. Antropozoonózy.

Summary

The article deals with clinical pictures, diagnostics and therapy of some tickborne diseases that occur in regions of Slovak Republic. This includes tickborne encephalitis, lyme borreliosis, erlichiosis, tularemia and Q fever.

Key words: *Ixodes ricinus*. Antropozoonoses.

Úvod

Diagnostika antropozoonóz prenosných kliešťom obyčajným (kliešťovej encefalitídy, lyskej boreliózy, ehrlichiozy, tularémie, Q-horúčky...) sa okrem anamnestických údajov (pozitívna expozícia kliešťom) a klinického priebehu opiera hlavne o laboratórnu diagnostiku. V súčasnosti najmä o nepriamu mikrobiologickú diagnostiku - sérologický dôkaz protilátok proti danému agens. V praxi sa najčastejšie využívajú aglutinačné reakcie, potom KFR (komplement-fixačná reakcia), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) a konfirmačný test WB (western blot).

Prejavy uvedených infekcií sú rozmanité a často málo špecifické. I neuvážená antimikrobiálna terapia môže významne skresliť klinický obraz a oddialiť stanovenie konečnej diagnózy.

V tomto článku, okrem základnej charakteristiky klinického obrazu, popisujeme hlavne súčasnú diagnostiku a prehľadne i liečbu niektorých medicínsky významnejších nákaz prenášaných kliešťami.

Kliešťová encefalitída

Kliešťová encefalitída - je zápalové ochorenie mozgu, často aj mozgových obalov a miechy charakterizované dvojfázovým priebehom. Prvé štádium začína po uplynutí

inkubačnej doby, t.j. najčastejšie za 2 až 28 dní po prisatí kliešťa. V tejto fáze sa priebeh ochorenia podobá chrípke. K bolestiam hlavy a horúčke sa môžu pridružiť aj problémy s trávením, bolesti v kĺboch, chrbte či v končatinách. Táto fáza trvá 1-28 dní. Po počiatocnom zlepšení stavu (bezpríznakové obdobie trvá 1-20 dní) dochádza k rozvoju druhej fázy, ktorej priebeh býva podstatne závažnejší, pretože vírusy po masívnom rozmnožení prenikajú do centrálnej nervovej sústavy, kde poškodzujú nervové bunky. Toto štádium ochorenia sa už prejavuje silnými bolesťami hlavy, vracaním, vysokými horúčkami, poruchami vedomia alebo sa po určitom čase vyvinú obrny. Ľahší priebeh ochorenia spravidla sprevádza zápal mozgových blán (meningitída), pri liečbe ktorého pomerne rýchlo ustúpiť ťažkosti, pacient odchádza za 2-3 týždne a cíti sa celkom zdravý. Vo veľmi ťažkých prípadoch je postihnutie mozgu také závažné preto, lebo sú poškodené životne dôležité centrá a pacient napriek intenzívnej starostlivosti zomiera. Postihnutie miechy je vzácnejšie, väčšinou však vedie k vážnej obrne hornej končatiny s trvalými následkami.

Keďže pri diagnostike kliešťovej encefalitídy sú bežné laboratórne nálezy nešpecifické a pripomínajú skôr bakteriálnu infekciu (FW, CRP hodnoty sú vysoké), laboratórna diagnostika sa opiera najmä o sérologický dôkaz protilátok. A to prevažne dôkazom (párové vzorky) signifikantného, t.j. štvornásobného vzostupu špecifických protilátok (Žemla a spol., 1998).

Pre ochorenie svedčí nález IgM protilátok, napr. testom ELISA, ktoré sú detekovateľné už v druhom týždni ochorenia. Po nich nadväzuje tvorba IgG protilátok, ktoré sú pamäťové. Pretrvávajú dlhú dobu, ale nie vždy celoživotne. Pri akútnom ochorení sú pozitívne protilátky aj v likvore, ich nález v sére je však dostačujúci pre určenie diagnózy (Roháčová, 2006).

Pri kliešťovej encefalitíde sú v likvore dokázateľné stovky elementov, najmä lymfocytov a mierne zvýšené bielkoviny. Na začiatku infekcie je v likvore krátkodobá prevaha polymorfonukleárov (stovky až tisíce) so súčasnými zmenami zápalových parametrov (zvýšené FW a CRP, leukocytóza (Blechová, 2006).

Cielená antivírusová liečba neexistuje, nevyhnutná je komplexná podporná liečba.

Lymská borelióza

Lymská borelióza (LB) je progresívne multisystémové ochorenie, prebiehajúce v troch štádiách: včasné lokalizované štádium, včasné diseminované štádium a neskoré (chronické) diseminované štádium (Hupková H. a spol., 2004).

1. Včasné lokalizované štádium trvá týždeň a mesiace. Charakterizované je výskytom *erythema chronicum migrans*. Jedná sa o plošný erytém s veľkosťou asi 5

centimetrov v priemere, ktorá sa objaví niekoľko hodín až dní po prisatí kliešťa, okamžitý výskyt je skôr prejavom hypersenzitivity. Papulka alebo pustulka je spravidla prejavom infikovaného prístatia nie však boréliovej dermatitídy. Preliečenie erytému nechráni pred recidívami. Ďalšou manifestáciou sú chrípke podobné prejavy, môžu byť postihnuté i vnútorné orgány (pečeň, pľúca, slinné žľazy, pankreas).

2. Včasné diseminované štádium trvá mesiace, kde často dominujú reumatologické a neurologické prejavy. Pri niektorých formách, najmä kmeňov v USA, sa pozoruje boréliová artritída. Dominujúcim prejavom tohto štádia je nadmerná únavnosť (fatigue syndróm).

3. Neskoré diseminované štádium trvá mesiace až roky. Postihuje dva systémy: nervový a muskuloskeletárny systém.

Diagnostika LB u jasných klinických foriem, ako migrujúci erytém, nie je zložitá. Problémy môžu nastať u menej presvedčivých foriem. Vtedy je nutné zohľadniť klinickú symptomatológiu, epidemiologickú anamnézu, laboratórne nálezy a posudzovať ich súčasne. Bežné laboratórne nálezy sú nešpecifické, hodnoty krvného obrazu, zápalových parametrov, pečeňových testov sú normálne (Bojar, 2008).

Pri laboratórnej diagnostike sa využívajú priame a nepriame mikrobiologické vyšetrenia. Z priamych diagnostických metód je možné využiť vyšetrenie elektrónovým mikroskopom alebo PCR metódu detekujúcu genetickú sekvenciu aminokyselín baktérie z biologického materiálu pacienta.

Základom nepriamych vyšetrovacích metód je sérologická diagnostika ELISA, príp. CLIA (chemiluminescent immunoassay) testom na detekciu špecifických IgM a IgG protilátok proti *B. burgdorferi sensu lato*. Ich nevýhodou je však pomerne neskorá tvorba protilátok. IgM protilátky sa začínajú tvoriť až v 2.-4. týždni infekcie (aj to iba u 50-90 % pacientov) a IgG protilátky po 6 týždňoch od začiatku infekcie. Vrchol tvorby IgM protilátok je medzi 3.-8. týždňom a IgG protilátok po 6 mesiacoch (Petráček, Kotulková, 2006).

Pozitívny ELISA výsledok je nutné v niektorých prípadoch potvrdiť testom Western blot (WB), pri ktorom sú posudzované niektoré z imunodominantných antigénov borélie. Hlavným imunogénom včasnej IgM protilátkovej odpovede je povrchový OspC antigén (p21/22, p25) a tiež druhovo špecifický bičíkový antigén flagellin-FlaB (p41). Na druhej strane u pozitívity protilátok proti Fla-B je potrebné vylúčiť nešpecifickú reakciu možnej skríženej reaktivity protilátok (Ma et al., 1992).

Pre WB diagnostiku IgG protilátok je významný VlsE antigén (variable major protein-like sequence, expressed). Jedná sa o novo charakterizovaný povrchový lipoproteín

borélií, ktorý je súčasťou ich vonkajšieho povrchu (exprimovaná sekvencia podobná sekvencii hlavného variabilného proteínu). VIsE hrá kľúčovú úlohu v stratégii prežitia borélií, keďže po vniknutí do hostiteľského organizmu borélie neustále menia svoje povrchové exprimované VIsE, čím sa snažia uniknúť rozpoznaniu a eliminácii imunitným systémom. A až mŕtva baktéria borélie a teda kompletný VIsE proteín je prezentovaný imunitnému systému a hostiteľský organizmus tvorí protilátky proti konštantnej a variabilnej oblasti VIsE. Tento poznatok sa stal veľmi významný pre laboratórnu diagnostiku LB a VIsE antigén sa stal najvhodnejším markerom pre včasnú aj neskorú imunitnú odpoveď, s vysokou diagnostickou špecifitou a senzitivitou. Jeho pozitivita v ELISA a WB testoch je dokázateľná v 85 % prípadoch LB bez ohľadu na druh borélie. Prítomnosť protilátok proti VIsE antigénu môže byť i v prípade negativity proti ostatným antigénom WB. Čo zvyšuje účinnosť testu o 20 % oproti WB súprave neobsahujúcej VIsE antigén. U čerstvých infekcií sa odporúča paralelné vyšetrenie protilátok testom ELISA aj WB. U WB bývajú totiž niektoré slabé reakcie detekovateľné skôr ako pri ELISA teste (Schulte-Spechtel et al., 2003; Lupač, 2005; Lawrenz, et al., 1999).

Sérologické výsledky protilátok IgM a IgG sa musia vždy interpretovať v kontexte s anamnézou, klinickým nálezom a príznakmi. Izolovaný nález protilátok zo séra však nemusí znamenať aktívne ochorenie LB. Môže ísť o pretrvávajúce protilátky po liečbe, pamäťové protilátky, skrížennú sérologickú reakciu s nepatogénnymi boréliami, inými spirochétami a pod. Pozitívne protilátky sú detekovateľné aj u pacientov s pozitívnym reumatickým faktorom. Na druhej strane, falošne negatívne výsledky sa počas prvých 4 týždňov ochorenia vyskytujú až v 50 %.

Pri neuroborelióze dochádza k tvorbe nešpecifických IgM a IgG protilátok aj v likvore. Podmienkou pre potvrdenie neuroboreliózy je však dôkaz intrathekálnej produkcie, t.j. nervovým systémom vznikajúcich, tvorby špecifických protiboreliových protilátok (Bojar, 2002).

Dôležité je vyšetriť špecifické protilátky súčasne v sére a likvore ako párovej vzorke. Číselná hodnota indexu (pomery) medzi likvorom a sérom môže presne indikovať znaky intrathekálnej tvorby špecifických protilátok. Intrathekálna produkcia protilátok môže však pretrvávajúť aj roky po liečbe a nie je indikátorom aktivity ochorenia (Trnovec, Dzúrik a spol., 1998).

V diagnostike sporných a nejasných prípadov neuroboreliózy, prípadne pri postihnutí ďalších orgánov hrá stále väčšiu úlohu priamy dôkaz boreliovej DNA v likvore a v krvi metódou PCR (Bojar, 2002).

Kauzálna liečba je založená na podávaní antibiotík.

Základná stratégia laboratórnej diagnostiky *Borrelia burgdorferi sensu lato*

1. základný screening - ELISA (CLIA)
2. konfirmácia ELISA (CLIA) pozitívnych/reaktívnych výsledkov - WB
3. u čerstvých infekcií - ELISA a WB paralelne
4. neuroborelióza - intrahekálna produkcia špecifických IgM/G protilátok v likvore
5. sporné a nejasné prípady boreliózy - PCR: likvor, plazma a pod.

Pri väčšine manifestácií stačí p.o. podávanie ATB, len neurologické postihnutia a A-V blokády vyššieho stupňa vyžadujú i.v. terapiu. Liekom prvej voľby je doxycyklín. Na základe klinických skúseností americkí autori (Savelly, 2006) odporúčajú brať dávku 400-600mg/na deň, i keď niektorí pacienti majú na začiatku liečby žalúdočné problémy. **Štandardná liečba bola doteraz 200mg/deň po dobu 21 dní, ale výsledky terapie poukazujú na to, že táto dávka je nedostačujúca** (Nadelman et al., 2001). Kľúčom k správnej terapii je teda podať baktericidnú dávku a takú dávku, ktorá je schopná prejsť hematolikvorovou bariérou. Mozog má tenké kapiláry, ktoré nedovolia liekom s väčšou molekulou prechádzať a na týchto miestach dochádza k prežívaniu baktérií. V prípade, že sa neužíva dostatočná dávka, alebo sa preruší liečba, baktérie preniknú naspäť do tela. Doxycyklín je schopný preniknúť do mozgu a dávka 500mg/na deň prechádza hematolikvorovou bariérou a považuje sa za baktericidnú, nižšie dávky doxycyklínu sa považujú za bakteriostatické, čiže zastaví rast baktérie, ale nie je efektívna na ich eradikáciu. Spirochéty *B. burgdorferi*, ak sa dostanú do pre nich nevhodného prostredia (napr. pri užívaní antibiotickej liečby) sú schopné vytvoriť cystickú formu. Cysta nemôže byť penetrovaná imunitným systémom a normálnymi antibiotikami. Tieto „spiace“ baktérie sa môžu aktivovať akonáhle sa prestane s liečbou. Druhou voľbou je amoxycilín 500 mg a 8 hod., alternatívne cefuroxím-axetil 500 mg a 12 hod. príp. erytromycín 250 mg á 6 hodín. Pre i.v. formu je najvhodnejší ceftriaxon v dávke 2 g á 24 hod. resp. cefotaxím 2 g á 8 hod., prípadne kryštalický PNC v megadávkach (mil.m.j. á 6 hod.). U detí je liekom prvej voľby amoxycilín v dávke 50 mg/kg/d. Pri erythema migrans sa odporúča minimálne 3-týždenná liečba, pri postihnutí nervového systému a srdca 3-4 týždňová terapia. Pri artritidách sa efekt dostavuje pozvoľna, nezriedka až za 1-2 mesiace po liečbe. Ťažkosti u pacientov môžu pretrvávajúť aj po adekvátnej liečbe. Úprava ad integrum už nie je možná, ťažkosti zapríčiňuje nežiadúca imunitná reakcia, ktorá udržiava borélie prežívajúce v tkanivách. Titre protilátok sa často po liečbe paradoxne zvýšia a ťažko je rozhodnúť, či liečbu opakovať, alebo sa pokú-

síť o symptomatickú terapiu (analgetiká, antiflogistiká, príp. nootropiká), alebo tlmiť nežiadúce imunitné reakcie. Profylaktické podávanie ATB po poštípaní kliešťom nie je bežne indikované. Vakcína proti LB sa testuje, no zatiaľ nie je k dispozícii.

Ehrlichioza-anaplazmóza

Toto ochorenie, pokiaľ nie je liečené, môže mať závažné následky, zvlášť u ľudí so zníženou obranyschopnosťou. Baktéria *Anaplasma phagocytophila*, skôr nazývaná *Ehrlichia phagocytophila*, napáda biele krvinky a preniká do nich, čím znižuje ich obrannú funkciu a spôsobuje horúčnaté ochorenie nazývané ľudská granulocytárna ehrlichioza. Horúčnatý stav po poštípaní kliešťom, trvá 3-7 dní, často aj omnoho dlhšie. Sprievodnými príznakmi býva bolesť hlavy a svalov, len v 20 % sa vyskytuje vyrážka. Ehrlichiozu je ťažké diagnostikovať len podľa klinických príznakov.

Pri diagnostike ehrlichiozy hrá kľúčovú úlohu laboratórna diagnostika. Vykonáva sa sérologické vyšetrenie špecifických protilátok ELISA metódou (párové vzorky) alebo dôkaz DNA baktérie PCR metódou. Na ehrlichiozu je potrebné myslieť v prípade pozitívnej epidemiologickej anamnézy kontaktu s kliešťom, symptómoch podobných LB, tiež pri klinických príznakoch s anémiou, leukopéniou, trombocytopéniou a hepatopatiou (zvýšené hodnoty transamináz), horúčkou alebo po neúspešnej liečbe antibiotikami zvyčajne zaberajúcimi na LB (Sladká, 1998; Roháčová, 2006).

Pri ehrlichioze pozorujeme zápalové zmeny aj v krvore (monocytárna pleocytóza, zvýšená proteinorrachia), ktoré sú dôsledkom poškodenia CNS (Blechová, 2006).

Ehrlichioza je v skorých štádiách dobre liečiteľná. Najvhodnejšia je antibiotická liečba preparátmi obsahujúcimi doxycyklín alebo rifampicín. Na rozdiel od boreliózy je použitie penicilínových (beta-laktámových) alebo makrolidových antibiotík neúčinné.

Q-horúčka

- najčastejšie prebieha pod obrazom akútneho zápalu pľúc alebo chrípky, menej vo forme nehnisavého zápalu mozgových blán, alebo zápalu žalúdka a čriev. Ochorenie zanecháva trvalú imunitu, avšak pretrvávanie zárodkov v organizme môže v určitých prípadoch vyvolať chronické prejavy choroby – zápal srdcového svalu, zápalu pečene, alebo zápalu obličiek.

Diagnostika Q-horúčky tiež spočíva na sérologickom

dôkaze špecifických IgM a IgG protilátok. Z ostatných laboratórnych hodnôt býva zvýšená hladina CRP a FW.

K získaniu spoľahlivej sérologickej diagnostiky infekcie je nutné vyšetriť 2 vzorky séra odobraté vo vhodnom časovom odstupe a porovnať výšku titra protilátok. Pričom za pozitívny nález infekcie sa považuje signifikantný, t.j. najmenej štvornásobný vzostup medzi titrami špecifických protilátok. Prípadne sérokoverzia, t.j. negatívny nález vo vzorke prvej a dôkazný nález protilátok v vzorke druhej (Votava, 2004).

V liečbe sa podávajú širokospektrálne antibiotiká - doxycyklín, rifampicín, chinolóny, prípadne ich kombinácie. Pri chronickej forme je často nutná aj chirurgická liečba srdcových chlopní.

Tularémia

- infekčné ochorenie voľne žijúcich hlodavcov so smrteľným priebehom. Ochorenie sa môže prenášať na človeka a vyvolávať dva rozdielne obrazy choroby. Pri **vonkajšej forme** je pôvodca ochorenia prijatý kožou alebo sliznicami. Podľa miesta vstupu sa hovorí o ulceroglandulárnej forme, ak pôvodcovia ochorenia prenikli kožou, o okuloglandulárnej forme, pri vstupe cez sliznice oka a o oralglandulárnej forme, ak pôvodcovia boli prijatí ústnou sliznicou. Na mieste vstupu sa najprv utvára červený bolestivý uzlík, ktorý sa potom rozpadne na vred. Susedné lymfatické uzliny sú bolestivo napuchnuté a v ďalšom priebehu choroby môžu zhnisať a rozpustiť sa. Horúčka sa môže, ale nemusí vyskytnúť. **Vnútna forma** tularémie vzniká, keď sú pôvodcovia ochorenia vdýchnutí alebo krvnou cestou dosiahnu vnútorné orgány. Potom sa jedná o nebezpečné ochorenie s vysokou horúčkou. Rozlišuje sa **torakálna forma**, pri napadnutí orgánov hrudného koša, kedy sú prednostne postihnuté pľúca. Pri **abdominálnej forme** sú napadnuté orgány dutiny brušnej s obrazom ochorenia podobného brušnému týfusu. Pacienti sa sťažujú na bolesti brucha a hnačku, zisťuje sa zväčšenie pečene a sleziny.

Laboratórna diagnostika tularémie sa opiera väčšinou o sérologické vyšetrenie dôkazom viditeľného vzostupu aglutinačných protilátok, ktoré sa objavujú na konci druhého týždňa ochorenia. Tieto hladiny kulminujú medzi štvrtým a šiestym týždňom. Protilátky proti tularémii sa však objavujú až po dlhom intervale niekoľkých týždňov až mesiacov. Pri pozitívite sérologických reakcií na tularémiu je potrebné kvôli antigénnej príbuznosti u vylúčiť brucelózu (Roháčová, 2006).

Pre potvrdenie diagnózy je tiež potrebné vyšetriť párové vzorky séra a sledovať dynamiku titra protilátok vo

vhodnom časovom odstupe (Votava, 2004).

Liečba pozostáva v podávaní antibiotík. Najlepšie účinkuje streptomycín. Pôvodcovia sú však citliví aj na gentamicín, teracyklíny, erytromycín a chloramfenikol. Voči penicilínu a sulfónamidom sú však odolní.

Záver

Sérologické výsledky špecifických protilátok u antropozoonóz sa musia vždy interpretovať v kontexte s anamnézou, klinickým nálezom a príznakmi. Interpretácia sérologického nálezu z jednej vzorky séra je ťažká a niekedy až nemožná. Preto v niektorých prípadoch je možné diagnózu potvrdiť až retrospektívne po vyhodnotení titra protilátok 2 vzoriek séra odobratých po vhodnom časovom odstupe. Pričom za dôkaz práve prebiehajúcej infekcie sa považuje signifikantný, t.j. najmenej štvornásobný vzostup medzi titrami špecifických protilátok. Pripadne sa na overenie pozitívneho nálezu špecifických protilátok vykonáva konfirmačný test - western blot. Pri ktorom sa na dôkaz špecifických protilátok využíva hneď niekoľko imunodominantných antigénov patogénu.

Nevýhodou sérologických vyšetrení je pomerne neskorá tvorba protilátok. Počas prvých týždňov ochorenia sa môžu vyskytovať falošne negatívne výsledky.

Veľké nádeje sa v súčasnosti vkladajú i do diagnostických metód priameho dôkazu - stanovenie DNA agensu pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR-polymerase chain reaction) v likvore, krvi alebo inom klinickom materiáli.

Kliešťami prenášané ochorenia sú najčastejšie ochorenia prenášané vektormi v Európe. Dôkladná znalosť problematiky týchto ochorení by mohla viesť k čo najkvalitnejšej diagnostike, umožňujúcej včasnú, správnu a úspešnú liečbu.

Literatúra:

1. Blechová, Z.: Kliešťová meningoencefalitída a jiné svízele způsobené kliešťaty. *Pediatric pro praxi*. 2006; 4: 210-214
2. Bojar, M.: Lymeská borelióza a neuroborelióza – poznatky a diagnostice a léčbe. Seminár „Den laboratorní diagnostiky nejen lymeské boreliózy“, Praha 2008
3. Bojar, M.: Neuroborelióza – současné názory na patogenезi, diagnostiku a léčbu. *Interní medicína pro praxi*. 2002; 4: 154-160
4. Hupková H., Buran I., Pokorná G., Rusnáková Z.: Problematika diagnostiky lymeskej boreliózy v klinickej praxi. *Antibiotiká a rezistencia*. 2004;3:1,17-21
5. Lawrenz MB, Hardham JM, Owens RT, Nowakowski J, Steere AC, Wormser GP, Norris SJ. Human antibody responses to VlsE antigenic variation protein of *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol*. 1999 Dec;37(12):3997-4004
6. Lupač, J.: Western blot v diagnostice lymeské boreliózy. *Správy klinickej mikrobiológie*. 2005;SC: 31
7. Ma, B., Cristen, B., Leung, D., Vigo-Pelfrey, C.: Serodiagnosis of Lyme Borreliosis by Western Immunoblot. *J.Clin.Microbiol*. 1992; 2: 370-376
8. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, Welch P, Marcus R, Agüero-Rosenfeld ME, Dennis DT, Wormser GP; Tick Bite Study Group. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med*. 2001 Jul 12;345(2):79-84
9. Petráček, J., Kotulková, M.: Lymeská borelióza a její léčba. *Farmakoterapeutické informace*. 2006; 4: 1-3
10. Roháčová, H.: Onemocnění přenášená klíšťaty. *Interní Med*. 2006; 6: 280-283
11. Savely R. Ginger: Update on Lyme Disease. *Clinician Reviews* 2006 April, 16;4:45-50
12. Schulte-Spechtel U, Lehnert G, Liegl G, Fingerle V, Heimerl C, Johnson BJ, Wilske B. Significant improvement of the recombinant *Borrelia*-specific immunoglobulin G immunoblot test by addition of VlsE and a DbpA homologue derived from *Borrelia garinii* for diagnosis of early neuroborreliosis. *J Clin Microbiol*. 2003 Mar;41(3):1299-303
13. Sladká, J.: Infekce přenášené klíšťaty-borelióza, ehrlichioza. *Medicina*. 1998; 4: 19-21
14. Trnovec, T., Dzúrik, R. a spol.: Štandardné diagnostické postupy. Martin: Osveta, 1998, s.426-429
15. Votava, M.: Sérologická vyšetření a interpretace sérologických nálezů. *Pediatric pro praxi*. 2004; 2: 75-79
16. Žemla, J., Čiampor, F., Labuda, M.: Špeciálna virológia. Bratislava: SAP, 1998

Adresa autora:

*Ing. Zuzana Podoláková
Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok
generála Miloša Vesela 21
034 26 Ružomberok*

Meteorosenzitivita

D. Podhorský

Úrad pre normalizáciu, metrológiu a skúšobníctvo SR,
Bratislava

Súhrn

Článok sa venuje javu, ktorý je z lekárskeho hľadiska málo prepracovaný. Ale v súčasnosti je pre ľudstvo veľmi dôležitý. Opisovaný jav sa vyznačuje črtami subjektivismu a tak aj keď jeho prejavy majú dnes vážny ekonomický dopad, nevenuje sa mu vo vedeckých kruhoch dostatočný záujem.

Kľúčové slová: Meteorosenzitivita. Zdravotný stav. Adaptačná kapacita. Meteoropatológia.

Summary

This work deal with phenomenon, which is from doctor aspect few overworked. But at the time is for humanity very important. Is marked with subjective feature, end when it is economical important, scientists dedicated him insufficient attention.

Key words: Meteorosensitivity. Health condition. Life comfort. Meteoropathology.

V súvislosti s pojmom, ktorému sa mienim v tejto práci venovať, nehovoríme o poruche organizmu, ale o jeho vlnitosti, ktorá je daná interakciami organizmov s fyzikálnym prostredím, v ktorom sa nachádza a v ktorom sa od počiatku vyvíjal.

Vlastnosť organizmu reagovať na stav a zmeny atmosférického prostredia sa prejavuje v rôznych stupňoch.

Meteorosenzitivita je známa najmä u ľudí ako citlivosť na zmeny počasia.¹ No trpia ňou bez rozdielu všetky organizmy. Je známe, že od počasia závisí ich okamžitá vitalita a teda ich zdravotný stav. Na Slovensku sa tejto problematike venuje jediná slovenská biometeorologická RNDr. Zlata Čabajová, CSc. zo Slovenského hydrometeorologického ústavu v Bratislave, žiaľ v lekárskejších vedách si dosiaľ táto problematika miesto nenašla.

Za najnižší stupeň meteorosenzitivity sa považuje citlivosť na počasie. U vyšších organizmov a človeka sa

1 Počasie je stav atmosféry. Charakterizovaný je súhrnom hodnôt všetkých meteorologických prvkov a atmosférických javov na určitom mieste a v určitom čase. Viaz sa na najnestálejšiu, v dôsledku svojej nízkej hustoty najdynamickejšiu geosféru, ktorá rýchle reaguje na zmeny energie, takže je preň charakteristická veľká časová a priestorová premenlivosť. Viaz sa na najnižšiu vrstvu atmosféry, označovanú ako troposféra. Súvisí s oblačnosťou, teda slnečným svetlom, s teplotou atmosféry, atmosférickými zrážkami a smerom a rýchlosťou vetra.

prejavuje celkovými príznakmi, ako: únavou, malátnosťou, nechutenstvom, depresiou, nepokojným spánkom, poruchami koncentrácie, sklonom k nesprávnemu konaniu, zábudlivosťou, celkovým nepokojom a podráždenosťou. Pri dlhodobejšom pretrvavaní a nekontrolovanom opakovaní naruší komfort života.

Na vyššom stupni sa meteorosenzitivita prejavuje najmä lokálnymi pocitmi bolesti. Hovoríme, že ide o precitlivenosť na počasie. Sem patria bolesti hlavy, nepríjemné pocity tlaku a pichania v srdcovej krajine, bolesti v starých jazvách a i., čo môže neznaleho jedinca nútiť k vyhľadaniu lekárskej pomoci.

Tretím stupňom meteorosenzitivity je predčasná citlivosť na počasie. Takto zaťažený organizmus je schopný reagovať na zmenu počasia už 1 až 2 dni vopred. Názory na predčasnú citlivosť na počasie dnes nie sú jednoznačné. Vyskytuje sa obzvlášť u starších ľudí, pri niektorých ochoreniach, ako pri reumatickom ochorení kĺbov, chronickej progresívnej polyartritíde, traumách lebky a mozgu, endogénnych psychózach a neurotických prejavoch. V amputovaných končatinách sa zvyknú prejavovať tzv. fantómové bolesti.

Hodnota meteorosenzitivity, definovaná zhodne s fyzikálnym pojmom citlivosť, je daná podielom intenzity podnetu k veľkosti odozvy, ktorá je vždy determinovaná rozsahom adaptačnej schopnosti jednotlivca, jeho tzv. adaptačnej kapacity.

Ak je vonkajší podnet počasia pre organizmus veľmi silný, ako napríklad extrémny chlad, alebo extrémne vysoké teplo, môže prísť k poškodeniu aj v prípade organizmu s vysokou adaptačnou kapacitou. Ak je normálna adaptačná kapacita znížená napríklad chorobou alebo vekom, aj mierny podnet vyvolá preťaženie s následným zlyhaním organizmu.

Psychické poruchy vyvolávajú zvýšenú citlivosť na meteorologické vplyvy. Približne každý druhý neurotik, psychopat, pacient trpiaci depresiami, alkoholik, závislý od drog, ako aj každý tretí schizofrenik, sa pokladá za meteorosenzitívneho. Aj ich symptómy sú výraznejšie, ako u psychicky zdravého obyvateľa. Toto poznanie má veľký význam pri tzv. meteorologickej profylaxii samovrážd. Achmedžanov navrhol termín „meteoropatologická tolerancia“ človeka. Rozumie sa ňou individuálna hranica nepriaznivých meteorologických vplyvov, na ktoré ešte organizmus patologicky nereaguje. Zníženie tejto tolerancie vyvoláva u ľudí vznik meteoropatologických reakcií.

Z farmakologického hľadiska vymedzil V. Faust tri formy vnímavosti na počasie:

1. **syndróm únavy**, kedy sa v organizme zisťuje nízka koncentrácia katecholamínov a prejavuje sa hypotómia, únava, apatia, depresívne nálady, zmätenosť, znížená schopnosť koncentrovať sa,
2. **syndróm nespavosti** s príznakmi podráždenosti,

napätia, migrény, nespavosti, nevoľnosti, vracania. Objavujú sa skotómy, amblyopie, edémy, búchanie srdca, časté je vnútorné rozrušenie so striedavým potením a zimnicou, kýchaním, laryngitídou, závratmi, trasom, hyperperistaltikou,

3. **zmiešaná forma** – zmes symptómov prvej a druhej skupiny s typickými poruchami štítnej žľazy. Táto forma je typická zvýšenou citlivosťou na teplo a chlad, zvýšením tepovej frekvencie a látkovej premeny, potením, hnačkami, alergickými reakciami, sčervenením kože, výskytom akné, úbytkom hmotnosti pri zachovaní chuti do jedla a zvýšenou aktivitou.

V. Faust ďalej uvádza jednotlivé symptómy meteorosenzitivity, ktoré treba v praktickom živote brať do úvahy.

Sú to konkrétne: mrzutá nálada, nechúť k práci, tlak a bolesti v hlave, poruchy koncentrácie, nervozita, zvýšený výskyt chýb pri práci, zvýšená zábudlivosť, dekoncentrácia, závraty, búchanie srdca, angiózne stavy, nepokojný spánok, bolesti v miestach fraktúr a fantómové bolesti.

Meteoropatologické reakcie sú neobyčajne rôznorodé a sotva ich možno odvodiť z neuróz. Zasahujú obvykle z rôznych príčin narušené časti organizmu. Podľa stupňa výraznosti sa vymedzujú tri druhy meteoropatologických reakcií:

□ **Reakcie 1. stupňa:** Sú charakteristické najmä subjektívnymi symptómami bez prejavov intoxikácie a bez zvýšenia telesnej teploty. Bolesti nastupujú v oblasti hlavy, v hrudníku, svaloch, oblasti srdca. Spreádzajú ich poruchy spánku.

□ **Reakcie 2. stupňa:** Sú charakteristické objektívnymi príznakmi s prejavmi intoxikácie a subfibrilnej teploty počas 3 až 5 dní. Súvisia s nimi najmä interkurentné ochorenia, najmä z nachladnutia ako katar horných dýchacích ciest, či angína.

□ **Reakcie 3. stupňa:** Sú charakteristické zhoršením základného ochorenia, ako hypertenzná kríza, záchvaty stenokardie, zhoršenie ischemickej choroby srdca, status asthmaticus a pod.

Reakcie na zmenu počasia možno odlíšiť od príznakov iných chorôb. Sú predovšetkým nasledovné:

1. príznaky citlivosti na zmeny počasia v anamnéze,
2. neprítomnosť iných možných príčin zhoršenia zdravotného stavu,
3. náhle zhoršenie zdravotného stavu u väčšieho počtu pacientov zároveň,
4. časová zhoda nástupu zhoršenia zdravotného stavu a náhlych zmien počasia,
5. mnohotvárnosť a veľký počet príznakov zhoršenia zdravotného stavu, ktoré zobrazujú narušenie viacerých funkcií organizmu,

6. krátkodobé poruchy zdravotného stavu,
7. relatívna stereotypnosť prejavov porúch zdravotného stavu toho istého pacienta pri analogickej situácii.

Reakcia na meteorologické podnety závisí od:

- fázy biorytmu, v ktorej meteorologický podnet pôsobí,
- stupňa aklimatizácie,
- veku a pohlavia,
- predchorobia postihnutého jednotlivca.

Pri skúmaní vzniku meteoropatologických reakcií treba venovať pozornosť najmä nasledujúcim trom skutočnostiam:

1. U niektorých meteorolabilných jedincov vznikajú meteoropatologické reakcie dávno pred nastúpením zmeny počasia.
2. Meteoropatologické reakcie môžu nastúpiť aj po zmene počasia.
3. Patologické reakcie možno zaznamenať u meteorosenzitívnych jedincov aj vtedy, keď sa títo nachádzajú v miestnostiach, chránených pred priamymi účinkami vetra a náhlými zmenami teploty a vlhkosti. Účinkujúci faktor teda preniká cez pomerne hrubé vrstvy tuhých látok.

Preto, aby sme čo najúplnejšie a najobjektívnejšie vykreslili obraz interakcie organizmu a prostredia, treba zohľadniť celý rad okolností, ako:

- a) uvážiť, že vplyv má nielen faktor, ktorý práve skúmame, ale aj iné prejavy, ktoré sú s ním spojené a pôsobia buď zároveň s ním, alebo po ňom, alebo mu predchádzajú. Napríklad už pred prechodom atmosférického frontu pôsobia na organizmy impulzové elektromagnetické polia,
- b) aby sa reakcia organizmu viditeľne prejavila, treba aby uplynul určitý čas,
- c) určité fyzikálne procesy v atmosfére sa rozvíjajú na rozsiahlych geografických priestranstvách a to v časovom období, trvajúcom aj niekoľko dní, napríklad cyklóny, či tlakové fronty.

Podľa doterajších poznatkov sa meteoropatologické reakcie prejavujú u pacientov vtedy, keď v atmosfére prebiehajú cyklonálne procesy a vpád vzduchových mäs je spojený s kolísaním atmosférického tlaku, s vetrom, oblačnosťou, ochladením a ďalšími sprievodnými atmosférickými javmi. Citlivosť na ne sa prejavuje najmä u osôb u ktorých je výrazne narušená vyššia nervová činnosť a ktoré majú neplnohodnotné regulačné mechanizmy v dôsledku v minulosti prekonaných chorôb, z vyčerpania, z porušeného režimu práce a odpočinku.

Literatúra

Chrapan J, - Podhorský, D. – Komárek, K.: *Základy biofyziky II. časť*, FZ KU Ružomberok, 2008, 240 s. ISBN 978-80-8084-296-3.

Akreditácia zdravotníckeho zariadenia a sledovanie nozokomiálnych nákaz

A. Lesňáková¹, P. Púčať²

¹Infekčné oddelenie ÚVN SNP Ružomberok, FZ KU Ružomberok

²Oddelenie farmácie a zdravotníckej techniky ÚVN SNP Ružomberok, FZ KU Ružomberok

Súhrn

Rovnovážny stav medzi nákladmi a výsledkami zdravotnej starostlivosti sú cieľom nákladovo efektívnej medicíny. Táto rovnováha môže byť narušená mnohými komplikáciami. Medzi najvýznamnejšie patria nozokomiálne nákazy, ktoré spôsobujú nárast priamych aj nepriamych nákladov na liečbu.

Nozokomiálne nákazy a ich sledovanie patrí k významným ukazovateľom kvality nemocničnej starostlivosti.

Nozokomiálne nákazy boli, sú aj budú. Možno ale ovplyvniť ich počet a závažnosť a tým zákonite i finančné náklady, ktoré nás nozokomiálne nákazy stoja. Predpokladom úspechu na tomto poli je dobrá znalosť všetkých dostupných údajov a informácií o ich vzniku a šírení a štúdium podmienok, ktoré tento proces umožňujú a ovplyvňujú.

Kľúčové slová: Akreditácia. Nozokomiálne nákazy.

Summary

A balance between the costs and results of health care are the objectives of cost-effective medicine. This balance can be disrupted by many complications. Nosocomial infections, which cause a growth of both direct and indirect costs of medical treatment, belong to one of the most important complications.

Nosocomial infections and their monitoring is one of the most significant indices of hospital treatment quality.

Nosocomial infections are a problem of the past, present and the future as well. However, it is possible to influence their number and seriousness, which has a logical implication in decreasing financial costs connected with nosocomial infections. A precondition for successful work in this field is good knowledge of all available data and information on their origin and transmission and the study of the conditions which enable and influence this process.

Key words: Accreditation. Nosocomial infections.

Úvod

V súčasnej dobe dochádza k akcentácii potreby práce s indikátormi kvality nemocničnej starostlivosti. Väčšinou nejde o nové postupy, ale dochádza významne k zjednocovaniu definícií a pohľadov na vyhodnocovanie jednotlivých ukazovateľov.

Nozokomiálne nákazy (NN) a ich sledovanie patrí k významným ukazovateľom kvality nemocničnej starostlivosti. NN sa môže stať dôvodom k predĺženej hospitalizácii, prevádzaniu ďalších lekárskeho vyšetrení, pri ich

vzniku je častokrát potrebné začať, pokračovať alebo modifikovať antimikrobiálnu a inú liečbu a môžu byť zmarené aj výsledky mimoriadne nákladnej predchádzajúcej liečby. Logicky tak stúpa počet dní hospitalizácie a ekonomické náklady na liečbu (1).

Vzhľadom k tomu, že v zhruba 20-40 % možno NN predísť, je účelné venovať tejto problematike dostatočnú pozornosť (2).

Nedá sa však hodnotiť obyčajná prítomnosť či číselné hodnoty výskytu bez vyhodnotení ďalších súvislostí. Pre optimálne meranie hodnôt je potrebné brať do úvahy i postupnú kultiváciu prostredia a metodiky zberu dát v konkrétnej nemocnici. Je známym javom, že po zavedení nového systému zberu dát o NN dochádza v prvých rokoch k nárastu výskytu. Ten je daný učením skupiny v umení vykazovať a hlavne prekonávať v podvedomí prekážky k uverejňovaniu výsledkov. Preto musíme v rámci rozvíjajúceho sa systému sledovania a porovnávania ukazovateľov kvality brať do úvahy aj informácie o dobe, počas ktorej sa v danej nemocnici príslušný systém sledovania nozokomiálnych nákaz používa.

Nozokomiálne nákazy boli, sú aj budú. Možno ale ovplyvniť ich počet a závažnosť a tým zákonite i finančné náklady, ktoré nás nozokomiálne nákazy stoja.

Kvalita zdravotnej starostlivosti

Svetová zdravotnícka organizácia v roku 1966 definovala kvalitu ako súhrn výsledkov dosiahnutých v prevencii, diagnostike a liečbe, určených potrebami obyvateľstva na základe lekárskeho vied a praxe. Všeobecná definícia potom hovorí, že kvalita starostlivosti je „robiť správne veci správnym spôsobom“ (3).

Vyhodnocovanie kvality zdravotnej starostlivosti znamená meranie a posudzovanie technických a interpersonálnych aspektov starostlivosti.

Zaistenie kvality zdravotnej starostlivosti je proces, ktorý sa skladá z definovania kvality, určenia indikátorov, či kritérií štruktúry, procesov a výsledkov starostlivosti, špecifikácie štandardizovaných metód pre meranie indikátorov a kritérií, institucionalizácia a ustanovenie programov zaistenia kvality, monitorovanie činností, plánovanie a implementácia intervencií k riešeniu problémov, vyhodnotenie intervencií.

Akreditácia zdravotníckeho zariadenia

Akreditácia znamená oficiálne uznanie, že zdravotnícke zariadenie je spôsobilé (organizačne a technicky) poskytovať kvalitnú zdravotnú starostlivosť a má vytvorený funkčný a efektívny systém pre posudzovanie výkonnosti a pre kontinuálne zvyšovanie kvality poskytovanej starostlivosti.

Cieľom akreditácie je štandardizovať a zlepšovať kvalitu poskytovanej starostlivosti v rámci zdravotníckych inštitúcií a tým aj v celom systéme zdravotníctva a to na základe preukázateľne overených vedeckých poznatkov a skúseností a formálne tak završovať a overovať implementáciu sústavného riadenia a zlepšovania kvality a bezpečnosti poskytovanej zdravotníckej starostlivosti. Ako akre-

ditácia sama, tak najmä príprava na ňu, má predovšetkým vzdelávací, organizačne kultivačný, štandardizačný a overovací charakter.

Akreditácia motivuje nemocnice k implementácii nových prvkov riadenia kvality, založených na analýze a ďalšom rozvoji existujúcich štruktúr a pracovných procesov. Cieľom je dosiahnuť čo najlepšiu starostlivosť pre pacientov z hľadiska procesu a výsledku, za čo najlepších pracovných podmienok pre zdravotníckych pracovníkov.

Úlohou akreditácie je overiť splnenie štandardov. V termíne porovná inšpekčný tím (väčšinou lekár, zdravotná sestra) tieto požiadavky s realitou v ZZ. Pokiaľ je všetko v poriadku, obdrží ZZ platné vysvedčenie - certifikát, ktorý je platný 2-3 roky. Pokiaľ ZZ požiadavky nespĺňa, potom obdrží zoznam nedostatkov a termín, do ktorého majú byť tieto nedostatky odstránené.

Akreditácia JCIA (Joint Commission International Accreditation)

Akreditačné štandardy boli vytvorené JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Health Care Organization) s využitím medzinárodnej spolupráce 16 člennej skupiny (4). Akreditácia je dobrovoľná a poskytuje viditeľný záväzok organizácie zlepšovať kvalitu starostlivosti. Medzinárodné štandardy sú založené na konsenze a na princípoch JCAHO. Základná filozofia je založená na princípoch riadenia kvality a CQI (zlepšovanie kvality starostlivosti).

Nozokomiálne nákazy a akreditácia ZZ

Nozokomiálne nákazy a hlavne ich prevencia je jednou z najdôležitejších častí úspešného splnenia akreditačných podmienok ZZ. Je základným kameňom v ochrane pacienta pred nežiaducimi vplyvmi nemocničného prostredia (5).

Ukazovatele nozokomiálnych infekcií

Z hľadiska indikátorov kvality sa najviac uvažuje o nasledujúcich skupinách nozokomiálnych infekcií, ktoré by mohli byť použiteľné ako indikátory kvality. Jedná sa o:

- nozokomiálne infekcie krvného riečišťa („katéetrové sepsy“)
- infekcie v mieste chirurgického výkonu („ranné infekcie“)

Ostatné skupiny, napr.

- močové infekcie komplikované
- sekundárne infekcie krvného riečišťa,
- respiračné infekcie pri umelej pľúcnej ventilácii („ventilátorové pneumónie“) sú ako ukazovatele kvality menej vhodné, pretože u nich existuje viac metodických a interpretačných ťažkostí, než u prvých dvoch hore menovaných. Metodika sledovania respiračných infekcií pri umelej pľúcnej ventilácii je dlhodobo používaná na oddeleniach typu ARO.

Hodnotenie výskytu nozokomiálnych infekcií

Výskyt NI sa hodnotí ako jej prevalencia alebo incidencia, v podmienkach nemocničnej starostlivosti obyčaj-

ne ako frekvencia na počet prijatí do nemocnice, prípadne na počet ošetrovacích dní, niekedy tiež na počet dní expozície významnému rizikovému faktoru (napr. počet katéetrových infekcií krvného riečišťa na počet katetrizačných dní).

Datové zdroje, validácie zameraných údajov

Vyhľadávanie prípadov sa deje vyhodnocovaním existujúcich údajov, ktoré sú k dispozícii v nemocnici („administratívne dáta“, ale i špecializované informačné zdroje, ako sú výsledky mikrobiologických vyšetrení, indikácie antibiotickej liečby, febrilné epizódy, atď).

Týmto metódami sa zachytia suspektné prípady, ktoré musia byť validované (musia byť oddelené skutočne pozitívne od falošne pozitívnych výsledkov) podľa štandardných definícií NN (definíčný systém CDC). Absolútny počet prípadov zachytených v danom období sa váži vhodným denominátorom a výsledná hodnota incidence alebo prevalence ich hodnotí vo vzťahu k populácii pacientov v riziku, a to stratifikované podľa vhodného parametru (risk index).

Je treba mať na pamäti, že tak ako veľká časť ukazovateľov kvality majú aj ukazovatele zamerané na NN falošne negatívne výsledky. Preto by v ideálnom prípade každý ukazovateľ kvality – prv než sa doporučí k všeobecnému používaniu – mal mať zistenú špecifitu a senzitivitu. Zahraničné skúsenosti ukazujú, že ukazovatele založené na „administratívnych“ dátach (teda rutine k iným účelom zbieraných dát, akými sú u nás napríklad k-dávky pre zdravotné poisťovne) majú screeningový charakter a je treba veľké opatrnosti a zdržanlivosti pri ich interpretácii. V prípade NN budú pri tvorbe ukazovateľov hlavným smerom zisťovania založené na tzv. „dodatočne zbieraných“ dátach.

Potreba Risk Adjustment

Pre hodnotenie NN ako indikátorov kvality je podstatné, že musí byť populácia pacientov v riziku vzniku infekcie stratifikovaná podľa rizikových faktorov, čo predstavuje najväčší metodický, technický i organizačný problém (identifikácie rizikových faktorov, konštrukcie indexov pre kalkuláciu rizika, rutinnú dostupnosť potrebných údajov pre kalkuláciu rizika u pacientov s infekciou – nominátor, a najmä pacientov v riziku infekcie – denominátor).

Ako a kým majú byť merané NN

Merania o výskyte NN majú slúžiť k benchmarkingu. Majú byť teda prezentované tak, aby umožnili porovnávanie obdobných prevádzok, pacientov a postupov. Hlavným adresátom benchmarkingových meraní je zdravotníckej zariadenie resp. oddelenie, ktorého sa zistenie týka. Pokiaľ sa uvažuje o inom využití ukazovateľov než potreby poskytovateľa, má byť zaistená dostatočne dlhá doba medzi použitím interným a externým a to preto, aby:

- mohli byť odstránené odlišnosti pri evidovaní a zbere dát v rôznych zariadeniach
- mohla byť zlepšená metodika pre výpočet

- ukazovateľ, a, prípadne pre Risk Adjustment
- poskytovateľ starostlivosti mohol zareagovať na prípadné nepriaznivé nálezy

TYPY NOZOKOMIÁLNYCH NÁKAZ

NOZOKOMIÁLNE INFEKcie KRVNÉHO RIEČIŠŤIA

Do tejto skupiny patrí infekcia, ktoré sú z hľadiska definície charakterizované takto:

1. hemokultivačne preukázaná a klinicky významná bakteriémia alebo fungémia, ktorá vznikla v priamej súvislosti s interakciou nemocného so zdravotnou starostlivosťou, pričom nebol prítomný sekundárny zdroj infekcie mimo krvné riečište (plne validné prípady),
2. klinický obraz sepsy vzniknutý v priamej súvislosti s interakciou chorého so zdravotnej starostlivosti, pričom nebol prítomný sekundárny zdroj infekcie mimo krvného riečišťa. (prípady so zníženou validitou).

Táto definícia je zároveň návodom pre validáciu údajov.

Význam

Z hľadiska kvality starostlivosti je podstatné, že túto skupinu NN reprezentujú v prevažnej väčšine prípady spojené s používaním invazívnych vstupov do krvného riečišťa (cievnej katétry, stimulačnej elektródy, atď.), kedy je predchádzanie infekcie závislé na vysokej kvalite starostlivosti v zmysle bezpečného zavádzania a ošetrovania cievnych vstupov (táto skupina infekcií je vysoko preventabilná). Infekcie krvného riečišťa súčasne najzávažnejšie komplikujú zdravotný stav pacienta (vysoká mortalita) a významne ovplyvňujú dĺžku hospitalizácie a náklady na starostlivosť. Sledovanie vyžaduje JCIA v rámci akreditačných štandardov PCI, ideálny ako indikátor kvality (measures).

Existencie definíc

Všeobecne sa prijímajú definičné kritéria CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Presný a všeobecne prijatý systém kalkulácie rizika pre stratifikáciu nie je k dispozícii. Táto skutočnosť limituje možnosti hodnotenia trendov a benchmarking.

INFEKcie V MIESTE CHIRURGICKÉHO VÝKONU

Ide o infekcie, ktoré vznikajú v súvislosti s mikrobiálnou kontamináciou operačného poľa v súvislosti s chirurgickým výkonom. Sú klasifikované do troch skupín:

- povrchové rannové infekcie – najmenej závažná skupina,
- hlboké ranové infekcie,

- infekcie orgánov a telesných priestorov – prioritná skupina, najmenej častá (cca 30 % všetkých prípadov), ale s najväčším vplyvom na mortalitu, náklady i dĺžku hospitalizácie.

Význam

Tieto komplikácie majú vysokú preventabilitu (30-50 %), ich výskyt často súvisí s chybami v ich prevencii. Z tohto hľadiska môžu byť vhodným indikátorom kvality, pokiaľ sa sleduje adresne a sú reportované ako spätná väzba pre jednotlivých chirurgov, tímy, pracoviská i pre medzinemocničné porovnávanie. Sledovanie vyžaduje JCIA v rámci akreditačných štandardov PCI, ideálne ako indikátor kvality (measureu).

Existencie definíc

Všeobecne sa prijímajú definičné kritéria CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Kalkulácia rizika pre stratifikáciu sa prevádza prevažne NNIS risk indexom (zložený s hodnotenia miery mikrobiálnej kontaminácie rany ASA skóre a časového parametru pre hodnotenie dĺžky chirurgického výkonu. NNIS risk index nie je optimálny pre niektoré chirurgické disciplíny, pre ktoré sa hľadajú iné metódy kalkulácie rizika (kardiochirurgie). Sledovanie a vyhľadávanie prípadov vyžaduje nevyhnutne tzv. postdischarge surveillancie (sledovanie po prepustení z nemocnice, u výkonov bez implantácie cudzorodého materiálu 30 dní, s implantáciou najmenej rok).

Záver

Riadenie kvality predstavuje nikdy nekončiaci proces s ktorým úzko súvisia procesy spojené s prevenciou NN a otázkami hygieny a epidemiológie v nemocničných zariadeniach. Zdravotnícke zariadenia, ktoré sa pripravujú na akreditáciu musia kontrolu infekcií brať veľmi vážne. Nie je to cesta ľahká, ale blízka budúcnosť bude s touto situáciou konfrontovať všetky zdravotnícke zariadenia. Záleží na nás všetkých, ako rýchle dokážeme zmeniť svoje chovanie a prostredníctvom priznaných „pochybení“ skvalitníme zdravotnú starostlivosť.

Literatúra:

1. Šrámová H a kol. Nozokomiálne nákazy II. Praha: Maxdorf-Jessenius, 2001.
2. Maďar R, Štefkovičová M. a kol. Nemocničné infekcie, vybrané kapitoly, Banská Bystrica: Agentúra Dumas, 2004.
3. WHO and Quality Assurance. In: Vuori H. Quality assurance in health care. Oxford: Pergamon Press, 1982.
4. Mezinárodní akreditační standardy pro nemocnice. Komentovaný oficiální překlad. Praha: Grada Publishing, 2003.
5. Rozovsky FA, Woods JR. The handbook of patient safety compliance. San Francisco: Jossey-Bass, 2005.

Hygiena v nemocničných zariadeniach

P. Púčať¹, A. Lesňáková²

¹Oddelenie farmácie a zdravotníckej techniky ÚVN SNP
Ružomberok, FZ KU Ružomberok

²Infekčné oddelenie ÚVN SNP Ružomberok, FZ KU
Ružomberok

Súhrn

Zdravotnícke zariadenia predstavujú dôležité miesto pre vývoj antimikrobiálnej rezistencie. Rôzne typy programov na kontrolu infekcií sú zamerané na zníženie výskytu nozokomiálnych ochorení. Napriek zvýšenému úsiliu, ktoré sa venuje tejto činnosti, zníženie výskytu endemicky rezistentných kmeňov nie je významné. Často má len krátkodobé trvanie. V konečnom dôsledku preto prednostne volí použitie antiinfekčných látok ako prevencia.

Programy prevencie infekčných ochorení si vyžadujú širší pohľad. Dôležité je, aby sa vzali do úvahy všetky rizikové faktory ich prenosu. Je nevyhnutné podporovať nielen programy zamerané na izoláciu kmeňa, ale tiež programy zamerané na správu a riadenie zariadení a všetkých zložiek, ktoré sa podieľajú na procese starostlivosti o pacienta. Je dôležité zaviesť účinné programy na kontrolu infekčných ochorení ale tiež programy na výchovu a vzdelávanie a nácvik správnych činností.

Kľúčové slová: Prevencia. Nozokomiálne nákazy. Programy na kontrolu infekcií. Hygiena v zdravotníckych zariadeniach.

Summary

Healthcare settings represent important places for antimicrobial resistance development. Variety type of programmes for infection control are aimed for reducing frequency of the hospital acquired infections. In spite of enormous effort devoted to these practices reduction of the endemic resistance microorganisms is not evident. Many time it has only short-time existence. That why it finally flows to primarily antiinfective agents use than to the prevention.

Infection prevention programmes require wider approach. There is importance to take into evidence all components that influence transmission risks. It is necessary to support programmes not only for isolations but also for administrators and others categories involved to patient treatment. It is necessary to establish effective infection control programmes and educational and training programmes too.

Key words: Prevention. Hospital acquired infections. Infection control programmes. Healthcare settings hygiene.

Zdravotnícke zariadenia, hlavne zariadenia akútnej zdravotníckej starostlivosti, predstavujú dôležité miesta pre vývoj antimikrobiálnej rezistencie. Intenzita spotreby antimikrobiálnych prostriedkov spolu s vysoko citlivou populáciou na infekcie vytvárajú prostredie, ktoré zvyrazňuje nebezpečenstvo a prenos rezistentných organizmov.

Programy na kontrolu infekcií v zdravotníckych zariadeniach majú za cieľ znižovať frekvenciu nozokomiálnych nákaz.

Takéto programy sa považujú za dôležité prvky spoločnej stratégie pre kontrolu antimikrobiálnej rezistencie, hlavne prostredníctvom znižovania prenosu rezistentných mikroorganizmov medzi pacientmi.

Úspešnosť udržiavania antimikrobiálnej rezistencie v akútnych zdravotníckych zariadeniach vyžaduje tiež náležitú podporu laboratória klinickej mikrobiológie a prísne dodržiavanie programov pre používanie antimikrobiálne účinných látok.

Intervencia pri kontrole infekcií musí byť efektívna najmä pri prepuknutí epidémie alebo izolácii multirezistentných kmeňov na antimikrobiálne látky. Výskyt takýchto kmeňov sa stáva markerom, ktorý iniciuje intervenčný zásah do kontroly, izolácie a eradikácie epidémie.

Miera intervencie nie je nikdy rovnaká, závisí od rezistentného organizmu.

Bariérová prax vrátane izolácie pacienta, používania rukavíc, odevov, masiek je všeobecne doporučovaným postupom na kontrolu rozširujúcej sa endemickej rezistencie. Implementácia tejto praxe hlavne vo vysoko rizikovom prostredí (čisté priestory, jednotky intenzívnej starostlivosti), znižuje prenos niektorých rezistentných organizmov. Len samotná bariérová prax nemôže zabezpečiť úplnú prevenciu ani progres v rezistencii.

Súčasný svetový rozšírenie epidémií meticilín rezistentných *Safylokokov* (MRSA) a vankomycín rezistentných *enterokokov* (VRE) núti zdravotnícke zariadenia, aby ich zahrnuli do lokálnych programov kontroly, tak aby boli včas identifikované kmene pôvodcov ochorení a zabránilo sa ich ďalšiemu rozširovaniu.

Správne používanie profylaktických antiinfekčných látok môže zabezpečiť prevenciu niektorých nozokomiálnych infekcií. Avšak každé použitie profylaktických antiinfekčných látok, hlavne u vysoko rizikových pacientov, prispieva k selekčnému tlaku antimikrobiálnych látok a k nebezpečenstvu vzniku rezistentných mikroorganizmov. V tomto prípade činnosť na kontrolu infekcií vedie k podpore vzniku rezistencie.

Niektoré programy na kontrolu infekcií plnia svoju úlohu najmä po izolácii rezistentného kmeňa. Niektoré programy vedú ku zníženiu prenosu rezistentných kmeňov medzi citlivými pacientmi. Stáva sa, že intenzifikácia činností na zníženie prenosu rezistentných kmeňov má len krátkodobú účinnosť a nevedie k skutočnému poklesu en-

demicky rezistentných kmeňov, takže nakoniec nesprávne ústí skôr do primárneho použitia antiinfekčných látok ako do prevencie.

V prípade, že zodpovednosť za kontrolu infekcií je ponímaná tak, že zahŕňa skôr kontrolu prenosu a kontrolu izolácie rezistentných kmeňov ako pokles infekcií, musia byť použité ďalšie zdroje a ďalšia zvýšená činnosť.

Je potrebné systematické hodnotenie účinnosti programov kontroly, zberu dát o rezistentných kmeňoch na antiinfekčné látky najmä v zdravotníckych zariadeniach s poskytovaním akútnej zdravotnej starostlivosti. Toto hodnotenie by zahŕňať štúdium nedávnej minulosti a dopad na vývoj rezistencie v konkrétnom zdravotníckom zariadení, účinnosť použitých metód kontroly a intervencie pri vzniknutých infekciách. Malo by tiež obsahovať ekonomické zhodnotenie a náklad na vynaložené prostriedky a úsilie pri použití jednotlivých metód pri intervencii špecifických infekcií.

Preventívna hygienická a epidemiologická činnosť

Preventívne opatrenia v zdravotníckych zariadeniach a prevádzkach

- bežný hygienický režim pri všetkých činnostiach jednotlivých zdravotníckych oddelení ambulantných, lôžkových, jednotiek intenzívnej starostlivosti, operačných sál, zákrokových sál, diagnostických oddelení, laboratórií a farmácie pri plnení štandardných pracovných úloh, pri absencii kmeňov multirezistentných na antiinfekčné látky alebo endemických epizód
- sprísnený hygienický režim zabraňujúci zvýšenému riziku rozširovania obzvlášť virulentných nákaz, alebo pri preukázaných kmeňov multirezistentných na antiinfekčné látky, alebo pri prebiehajúcich epidémiách

Preventívne opatrenia v nezdravotníckych prevádzkach

- bežný hygienický režim príslušných prevádzok zabezpečujúcich technickú a prevádzkovú činnosť zdravotníckeho zariadenia najmä: stravovanie pacientov a personálu, dodávanie vody, vzduchotechnika, klimatizácia, upratovanie, triedený zber a likvidácia odpadu, doprava, pranie bielizne
- sprísnený hygienický režim počas prebiehajúcich epidémií a po nich

Preventívne opatrenia pri zriaďovaní nových prevádzok, stavebných úpravách a rekonštrukciách

- konzultácie, poradenská činnosť a vypracovávanie zásadných pripomienok k výstavbe, stavebným úpravám priestorov a výstavbe nových priestorov z hľadiska súladu s platnou legislatívou a požiadavkami praxe v hygienicko-epidemiologickej problematike

- konzultácie a poradenská činnosť pre vybavenie zdravotníckych a podporných pracovísk nezdravotníckeho charakteru
- zásady pre stavebnú činnosť v príslušných miestach s nepretržitou prevádzkou poskytovania zdravotníckej starostlivosti
- doporučená pre obmedzenie prevádzky a zdravotníckych výkonov

Preventívne opatrenia pre bezpečnú prácu personálu

- posudzovanie miery rizika jednotlivých faktorov pracovného prostredia
- analýza výsledkov získaných kontrolou pracovných podmienok a zdravotného stavu zamestnancov pre vytváranie zdravých pracovných podmienok a ochranu zdravia pri práci
- analýza prípadov zhoršeného zdravotného stavu zamestnancov vo vzťahu ku konkrétnej profesionálnej záťaži
- analýza výskytu chorôb z povolania pre účely vypracovania preventívnych opatrení
- účasť na kontrolách BOZP
- nariadenia pre používanie osobných ochranných pracovných prostriedkov

Preventívne opatrenia pre prácu personálu v oblastiach so zvýšeným epidemickým rizikom

- podrobné monitorovanie a vedenie epidemiologickej analýzy na základe výskytu infekčných ochorení, výsledkov kultivácie a rezistencie voči antiinfekčným látkam
- rýchla detekcia potenciálnych problémov a analýza ich príčin za účelom včasného varovania, optimálneho opatrenia na eradikáciu a následného overenia
- vytváranie zásad pre lekársku a ošetrovateľskú starostlivosť, pohyb personálu, pacientov, návštev, usmerňovanie výberu a používania materiálov pre ošetrovanie, osobnú hygienu, hygienu pacienta, hygienu a sanitáciu prostredia vrátane lôžka, zabezpečenie odpadov

Preventívne opatrenia pre prácu personálu v čistých priestoroch

- podrobné monitorovanie čistoty prostredia z hľadiska výskytu živých organizmov a prachových častíc
- monitorovanie čistoty ventilačného, klimatizačného systému, vodných zdrojov a odpadov
- používanie osobných ochranných prostriedkov a bariér
- vytváranie zásad pre pohyb personálu a pacientov v čistých priestoroch
- vytváranie zásad pre zdravotnícku logistiku, používanie prístrojov, nástrojov a pomôcok určených pre čisté priestory, pohyb materiálov
- vytváranie zásad pre dekontamináciu, dezinfekciu a udržiavanie čistých priestorov

Intervenčná hygienicko-epidemiologická činnosť

Kontrolná činnosť

- plánované, náhodné a cielené inšpekcie zamerané na dodržiavanie vnútorných hygienicko-epidemiologických smerníc na jednotlivých pracoviskách
- analýza súvislostí dôkazu mikrobiologického nálezu a čistoty prostredia, predmetov a pomôcok, vrátane doporučení pre jeho ozdravenie
- odborný dohľad nad sústredenými sterilizačnými centrami, kontrola kvality sterilizácie
- kontrola kvality postupov pri vyššom type dezinfekcie
- kontrola funkčnosti a účinnosti sterilizátorov a umývačiek a germicídnych žiaričov
- kontrola uplatňovania určených dezinfekčných prostriedkov
- monitoring a náhodné kontroly nakladania s biologickým a nebezpečným odpadom
- monitoring mikrobiálnej bezpečnosti vodných zdrojov (pitná voda, TUV, čistená voda, demineralizovaná voda, bazénové vody)
- monitoring kvality vnútorného prostredia nemocnice, dozor nad dodržiavaním parametrov pre priestory s definovanou čistotou ovzdušia
- monitoring kvality prania nemocničnej bielizne, bezpečnej manipulácie s prádlom, prepravy, dekontaminácie priestorov a dopravných systémov, distribúcie bielizne, čistých mopov pre upratovanie
- monitoring režimu upratovania všetkých priestorov
- monitoring kvality prípravy stravy, priestorov, distribúcie stravy, nakladania so zbytkami jedál, výdaja jedál pre zamestnancov a monitoring stravovacích priestorov

Programy na optimálnu kontrolu a prevenciu infekcií

1. Programy na sledovanie výskytu nozokomiálnych nákaz a analýza príčin vzniku
2. Programy na kontrolu a vyšetrovanie opakovaného a viacnásobného výskytu infekčných ochorení
3. Aktivity na zlepšovanie, spätné vyhodnocovanie a zosúladňovanie programov pre
 - izoláciu mikrobiálneho agens
 - hygienu rúk
 - sterilizáciu/dezinfekciu zdravotníckych pomôcok a vybavenia pracovísk
 - upratovanie
 - pranie bielizne
 - stravovanie
 - odpadové hospodárstvo
 - dopravu a distribúciu materiálov

4. Programy zamerané na ochranu zamestnancov pred infekciami, používanie prostriedkov osobnej a bariérovej ochrany (rukavice, plášte, zástery, okuliare, štíty, bezkontaktné pomôcky), správne používanie dezinfekčných prostriedkov pre dosahovanie ich účinnosti, dodržiavanie zásad BOZP
5. Programy vzdelávania personálu, pacientov, návštevníkov v oblasti hygieny, dodržiavania protiepidemických nariadení, postupov a opatrení, správnych postupov dekontaminácie, dezinfekcie a sterilizácie

Štruktúra a hlavné oblasti pracovného zamerania komisie na kontrolu infekčných ochorení v ÚVN SNP Ružomberok

1. Organizačná štruktúra

- Určenie komisie, kompetencie, povinnosti
- Zásady pre prácu komisie
- Systém riadenej dokumentácie

2. Nozokomiálne nákazy

- Definícia
- Systém sledovania a hlásenia NN, zásady pre kontrolu
- Programy prevencie

3. Posúdenie rizík

- Štruktúra zdravotníckeho zariadenia z hľadiska rizika infekcie
- Štruktúra zdravotníckeho zariadenia z hľadiska rizika pracovných činností
- Strategické ciele pre redukciu výskytu NN
- Strategické ciele pre redukciu rizík pracovných činností
- Kontrola určených rizikových oblastí

4. Dezinfekcia a sterilizácia

- Zásady pre dezinfekciu priestorov a predmetov
- Zásady pre vyšší stupeň dezinfekcie zdravotníckych pomôcok
- Zásady pre sterilizáciu zdravotníckych pomôcok
- Organizácia vykonávania sterilizácie
- Organizácia a vykonávanie kontroly účinnosti systémov a procesov sterilizácie

5. Upratovanie

- Zásady pre upratovanie, čistenie, sanitáciu
- Organizácia vykonávania upratovania
- Vykonávanie kontroly upratovania

6. Pranie a manipulácia s bielizňou

- Zásady pre manipuláciu s použitou a čistou bielizňou
- Organizácia pracovne a procesov prania, triedenia, dovozu a distribúcie bielizne

- Vykonávanie kontroly účinnosti prania a priestorov

7. Odpadové hospodárstvo

- Definícia druhov, určenie charakteru rizík a množstvo odpadov
- Zásady pre triedenie, zber, uloženie a odvoz odpadov
- Organizácia činností v odpadovom hospodárstve
- Kontrola dodržiavania zásad pre prácu s odpadom

8. Manipulácia s biologickým materiálom

- Zásady pre prácu s biologickým materiálom
- Program prevencie prenosu infekčných a iných ochorení pri poranení, kontaminácii kože a slizníc (HIV, hepatitída, prióny)
- Program prevencie pri kontaminácii prostredia
- Kontrola dodržiavania zásad pre manipuláciu s biologickým materiálom

9. Manipulácia so stravou, stravovanie

- Zásady hygienicko-epidemiologických postupov pri príprave, uchovávaní, distribúcii a výdaji stravy pre pacientov a pre personál
- Opatrenia na zamedzenie šírenia alimentárnych nákaz
- Kontrola dodržiavania zásad pre manipuláciu so stravou a stravovanie

10. Prevádzky so zvlášť vysokým rizikom

- Zásady pre prácu na pracoviskách používajúcich otvorené žiariče
- Program prevencie kontaminácie osôb a priestorov
- Zásady pre prácu na pracoviskách používajúcich zvlášť nebezpečné chemické látky (jedy, horľaviny, organické rozpúšťadlá, chemoterapeutiká)

11. Čisté priestory

- Definícia, rozdelenie a určenie priestorov z hľadiska ich čistoty
- Zásady pre pohyb osôb v čistých priestoroch (operačné sály, čistá časť sterilizácie, príprava sterilných liekov a zdravotníckych pomôcok)
- Monitoring a kontrola čistých priestorov, ventilačných, klimatizačných jednotiek, filtrov

12. Priestory a prevádzky s vysokým pravdepodobným rizikom vzniku a prenosu infekčných ochorení

- Definícia štruktúra pracovísk s prioritou ochrany pacienta (Jednotky intenzívnej starostlivosti, pooperačné jednotky, popáleninové jednotky, jednotky na liečbu imunosupresívnych pacientov)
- Definícia štruktúra pracovísk s prioritou ochrany pacientov a personálu (infekčné oddelenie, oddelenie pľúcnych chorôb, kožné oddelenie)
- Zásady pre prácu
- Monitoring a kontrola

13. Hrozba mimoriadne nebezpečných infekcií

- Manažment pri výskyte hromadných a endemických ochorení, zvlášť nebezpečných infekcií, rýchlo sa šíriacich infekcií a infekcií zapríčinených multirezistentnými pôvodcami

Záver

Zdravotnícke zariadenia predstavujú dôležité miesto pre vývoj antimikrobiálnej rezistencie. Rôzne typy programov na kontrolu infekcií sú zamerané na zníženie výskytu nozokomiálnych ochorení. Napriek zvýšenému úsiliu, ktoré sa venuje tejto činnosti, zníženie výskytu endemicky rezistentných kmeňov nie je významné. Často má len krátkodobé trvanie. V konečnom dôsledku preto prednostne volí použitie antiinfekčných látok ako prevencia.

Programy prevencie infekčných ochorení si vyžadujú širší pohľad. Dôležité je, aby sa vzali do úvahy všetky rizikové faktory ich prenosu. Je nevyhnutné podporovať nielen programy zamerané na izoláciu kmeňa, ale tiež programy zamerané na správu a riadenie zariadení a všetkých zložiek, ktoré sa podieľajú na procese starostlivosti o pacienta. Je dôležité zaviesť účinné programy na kontrolu infekčných ochorení ale tiež programy na výchovu a vzdelávanie a nácvik správnych činností.

Literatúra:

1. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infections Agents in Healthcare Settings, June 2007 <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>
2. Podstatová R, Maďar R, Oddělení nemocniční hygieny ve střední a malé nemocnici – organizační struktura a náplň činnosti, Nozokomiálne nákazy, Roč. 5 (2006)
3. Lindsay E. Nicolle, Infection control programmes to contain antimicrobial resistance, WHO 2001 <http://www.who.int/emc>
4. Practical Guideline for Infection Control in Health Care Facilities, Environmental Management Practices, WHO 2004 <http://www.wpro.who.int/sars/docs/practicalguidelines/dec2004/chapter4.pdf>
5. Vyhláška Ministerstva zdravotníctva SR č. 553/2007 ktorou sa ustanovujú podrobnosti o požiadavkách na prevádzku zdravotníckych zariadení z hľadiska ochrany zdravia

Adresa autora:

PharmDr. Pavol Púčať

Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok
generála Miloša Vesela 21
034 26 Ružomberok

Princípy niektorých molekulárno-biologických diagnostických metód a možnosti ich uplatnenia v mikrobiológii

K. Ondrašíková, J. Timko

Ústav klinickej mikrobiológie ÚVN SNP Ružomberok

Súhrn

V posledných rokoch nachádzajú molekulárne metódy čoraz častejšie uplatnenie v mikrobiologických laboratóriách. Tento článok podáva krátky prehľad všeobecných princípov molekulárnych diagnostických metód (izolácia DNA, separačné metódy, stanovenie sekvencie nukleotidov, hybridizácia DNA, polymerázová reťazová reakcia) a možnosti ich aplikácie v mikrobiologickej diagnostike. Predstavuje výhody a nevýhody týchto metód v porovnaní s tradičnými mikrobiologickými metódami a poukazuje na perspektívy uplatnenia týchto metód v klinických a diagnostických laboratóriách.

Kľúčové slová: DNA. Izolácia. Hybridizácia. Amplifikácia. Polymerázová reťazová reakcia.

Summary

Molecular methods are increasingly implemented in the praxis of microbiological laboratories during the past years. This article gives short account of general principles of molecular diagnostic methods (DNA isolation, methods of DNA separation, determination of nucleotide sequences, DNA hybridisation, polymerase chain reaction) and their applications in microbiological diagnosis. It presents advantages and disadvantages several methods in comparison with classic microbiological methods and draws attention to the perspective application of these methods in clinical and diagnostic laboratories.

Key words: DNA. Isolation. Hybridisation. Amplification. Polymerase chain reaction

Úvod

Nukleové kyseliny sú biologické informačné makromolekuly s výnimočným postavením medzi ostatnými biologickými makromolekulami. Ich primárna štruktúra (sekvencia nukleotidov) obsahuje genetickú informáciu živého organizmu, ktorá determinuje sekvenciu aminokyselín v bielkovinách.

Univerzálnou funkciou nukleových kyselín je uchovávanie a prenos genetickej informácie. Okrem toho sú podstatnou zložkou najdôležitejších bunkových organel (jadro, ribozómy, mitochondrie) a podmieňujú autoreprodukciiu a metabolizmus.

Experimentálnym overením tzv. centrálnej dogmy molekulárnej biológie a rozlúštením genetického kódu vznikli nové možnosti preniknúť hlbšie do molekulárnej podstaty dedičnosti a využiť ju v praxi.

Klonovanie prokaryotických a eukaryotických génov, chromozómových fragmentov a štúdium molekulárnej štruktúry klonovaných génov položilo základy metódam, ktoré sa stali prelomom v poznaní štruktúry a funkcie génu a zároveň sú výrazným prínosom k skvalitneniu diagnostiky infekčných aj neinfekčných ochorení. Molekulárnymi princípmi týchto metód sú dávno známe vlastnosti nukleových kyselín: autoreplikácia (schopnosť vytvárať identické kópie na základe komplementarity báz), denaturácia a opätovná reasociácia (hybridizácia).

Aplikáciou metód molekulárnej biológie vznikol odbor diagnostická molekulárna patológia, ktorý sa zaoberá využitím tzv. sond pri diagnostike a štúdiu patogenézy ochorení (1). Nové poznatky získané prostredníctvom sond sa týkajú aj tých úsekov nukleových kyselín, ktoré kódujú vlastnosti významné z hľadiska interakcie mikroorganizmu a hostiteľa.

Základným predpokladom analýzy DNA je izolácia dostatočného množstva neporušených molekúl DNA. Tie možno po primeranej úprave buď sekvenovať (identifikovať sekvenciu nukleotidov) alebo podrobiť hybridizácii so sondou s konkrétnou sekvenciou nukleotidov, resp. po amplifikácii (zmnožení) identifikovať elektroforézou sekvenciu, ktorá v pozitívnom prípade dá odpoveď na prítomnosť určitého génu, faktora virulencie, resp. potvrdí identitu organizmu.

Izolácia DNA

Izolácia čistej DNA klasickým postupom je niekoľko-stupňový proces:

1. mechanické rozbitie buniek (ultrazvukom, tlakom, trením s abrazívnou látkou) alebo pôsobením detergentov
2. odstránenie zvyškov buniek centrifugáciou
3. vyzrážanie rozpustných bielkovín fenolom alebo chloroformom
4. vyzrážanie nukleových kyselín etanolom (v zmesi sú molekuly DNA uvoľnené po degradácii chromozómov, molekuly plazmidovej a mitochondriálnej DNA a molekuly RNA)
5. separácia fragmentov podľa veľkosti – najčastejšie elektroforézou v polyakrylamidovom alebo agarózovom géli (2).

V posledných rokoch vedci vypracovali množstvo ďalších izolačných postupov a ich modifikácií, umožňujúcich získať pre analýzu dostatočné množstvo čistej DNA menej prácnym spôsobom v kratšom čase s menším počtom krokov a vyšším výťažkom. Izolá-

ciu DNA možno urobiť v priebehu dvoch hodín. Prvým krokom je enzýmová lýza buniek. Lyzovaná vzorka sa potom naniesie na kolónku s membránou, na ktorej sa pri premývacích a čistiacich krokoch zachytí len DNA, ktorá sa v poslednom kroku z nej vymyje do extrakčného roztoku a použije sa na ďalšiu analýzu alebo sa uchováva (3). Novinkou je jednostupňový proces izolácie čistej DNA termostabilným enzýmom s aktivitami degradujúcimi všetky zložky reakčnej zmesi okrem DNA (4).

Separácia DNA

Separácia molekúl DNA je podmienkou postupov, v ktorých sa vyhľadáva a identifikuje konkrétna sekvencia. Pri separácii molekúl DNA sa využíva schopnosť denaturácie a reasociácie nukleových kyselín.

Denaturácia je proces, v ktorom z dvojreťazcových molekúl DNA vzniknú jednoreťazcové. Najjednoduchší a najšetrnejší spôsob denaturácie je dostatočné zvýšenie teploty. Pri pomalom zahrievaní je dvojzávitnicová DNA v určitom teplotnom rozmedzí stabilná. Pri ďalšom zahrievaní vznikajú postupne sa zväčšujúce denaturované úseky. Teplota, pri ktorej sa to deje, („melting point“) závisí od percentuálneho zastúpenia nukleotidových párov, pH, zloženia a iónovej sily roztoku.

Reasociácia (hybridizácia) DNA je obnovenie pôvodnej dvojzávitnicovej konformácie, ktoré nastane po znížení teploty za vhodných podmienok. Jednotlivé lineárne molekuly sa najprv náhodne stretávajú a komunikujú prostredníctvom krátkych komplementárnych úsekov – hybridizujú sa. Rýchlosť reasociácie, resp. hybridizácie, je určená prvou – pomalou fázou, ktorej priebeh závisí od koncentrácie DNA, veľkosti fragmentov a zastúpenia sekvencií vo vzorke DNA.

V laboratórnej praxi sa používajú tri spôsoby reasociácie:

1. reasociácia v roztoku, pri ktorej možno získať údaje o dĺžke a počte opakovaní rôznych sekvencií v analyzovanej vzorke DNA. Po fragmentácii DNA na 300-500-nukleotidové úseky a tepelnej denaturácii sa zníži teplota, čo umožní reasociáciu. Jej priebeh sa sleduje spektrofotometricky (jednoreťazcová DNA vykazuje hypochrómny efekt) alebo filtráciou na hydroxiapatitovom stĺpci, na ktorom sa zachytia dvojreťazcové molekuly, ale jednoreťazcové prejdú, alebo nukleázami, ktoré selektívne štiepia jednoreťazcovú DNA.
2. reasociácia v roztoku s reasociačnou sondou. Testovaná DNA je v prebytku v porovnaní s množstvom DNA sondy a reasociuje so ňou rýchlejšie ako s vlastnými molekulami, pokiaľ obsahuje úsek homologický s DNA sondou.
3. reasociácia DNA na povrchu pevnej fázy neumožňuje síce sledovanie kinetiky, ale je praktická

a možno ňou spracovať niekoľko vzoriek naraz. Denaturovaná DNA sa zakotví na povrchu nitrocelulóзовého filtra, ostatné miesta sa vysýtia napr. albumínom a po vysušení sa pridá DNA sondy obvykle rádioaktívne značená a sleduje sa množstvo naviazaných molekúl (2).

Modifikáciou týchto základných postupov vznikla technika Southern blotting, po ktorej sa izolovaná DNA poštičená na menšie fragmenty restriktívnymi endonukleázami rozdelí elektroforézou v agarózovom géli a podrobí sa alkalickému denaturácii. Fragmenty sa preniesú na nitrocelulóзовú membránu, ktorá sa inkubuje so sondou. Počas inkubácie dochádza k hybridizácii komplementárnych fragmentov DNA za vzniku stabilnej dvojvláknovej štruktúry.

Grunsteinova-Hognessova modifikácia je v princípe hybridizácia in situ. Z kolónií bežným spôsobom vykultivovaných mikroorganizmov sa urobí odtlačok na nitrocelulóзовú membránu, bunky sa zlyzujú a DNA sa podrobí alkalickému denaturácii. Za zvýšenej teploty sa denaturovaná DNA ukotví na membráne a po ponorení do hybridizačného roztoku s príslušnou sondou komplementárne úseky hybridizujú. Po premytí a vysušení membrány sa identifikujú miesta s naviazanou sondou. Porovnaním lokalizácie kolónií na pôvodnej Petriho miske a miest s naviazanou sondou sa identifikujú kolónie s hľadanou vlastnosťou.

Rovnakým spôsobom možno urobiť tzv. vzorkový blotting. Vzorka, ktorou môže byť moč, sérum, likvor, tkanivový rez, sa naniesie na platňu, inkubuje za bežných podmienok, baktérie sa odtlačením preniesú na membránu a ďalej sa pokračuje ako pri predošlej modifikácii.

Sekvenčná analýza DNA

Izolovaná vzorka DNA je obvykle zložená z príliš veľkých molekúl, ktoré možno analyzovať (sekvenovať – stanoviť poradie nukleotidov) len po štiepení na 100-300-nukleotidové úseky. Na stanovenie poradia nukleotidov sa využívajú rôzne modifikácie dvoch od seba nezávislých postupov.

Maxamova-Gilbertova metóda využíva špecifické enzýmy, ktorými sa molekula DNA označí rádioaktívnym fosfátom na tzv. 5' konci a štiepiacimi a denaturačnými postupmi sa získajú rôzne fragmenty, ktoré sa separujú v polyakrylamidovom géli a detekujú sa na základe rádioaktívnych značiek. Metóda poskytuje informácie o dĺžke fragmentov, skombinovaním získaných informácií sa napokon dá odčítať poradie nukleotidov v označenom koncovom úseku DNA.

Sangerova terminačná metóda využíva polymerázu EcoR1 pochádzajúcu z *Escherichia coli*. Je schopná syntetizovať nové vlákno za účasti tzv. primeru komplemen-

tárnemu k úseku pôvodnej molekuly DNA. Pripraví sa rôzne varianty zmesi, v ktorých prebieha syntéza. Výsledkom je vznik rôzne dlhých fragmentov DNA s rovnakým začiatkom, ktorý tvorí primer. Fragmenty sa napokon rozdelia v polyakrylamidovom géli a vyhodnotia sa.

Tieto základné metódy a ich dokonalejšie modifikácie umožnili zostavenie génových máp. Postup pri ich získavaní predstavuje izoláciu DNA, získanie sekvencií náhodných fragmentov, riadené sekvenovanie konkrétnych úsekov a postupné odhaľovanie génov („po krokoch – gene walking“).

Hybridizačné sondy

Hybridizácia, t.j. reasociácia DNA na princípe komplementarity úsekov DNA sa stala základom na vytváranie hybridizačných sond (jedno-alebo dvojlákových sekvencií nukleotidov pochádzajúcich z chromozómu, plazmidu alebo syntetizovaných de novo). SONDY majú niektorý nukleotid značený rádioizotopom, fluorochrómom, antigénom, hapténom alebo enzýmom. Princípom použitia sond je špecifická interakcia komplementárnych sekvencií tých úsekov génov, ktoré kódujú určitý produkt alebo vlastnosť, alebo charakterizujú určitý organizmus. Toto sa využíva pri diagnostike pomocou hybridizačnej sondy, ktorá spolu s amplifikáciou molekúl vyšetrovanej DNA predstavuje vysoko citlivú metódu na dôkaz prítomnosti DNA konkrétnej baktérie, vírusu, mikroskopického huby alebo parazitického organizmu v biologickom materiáli alebo v kultúre.

Pri príprave sondy treba vziať do úvahy účel použitia, t.j. identifikáciu rodu, druhu, sérovaru, resp. faktora patogenity alebo virulencie. Sekvencia sondy potom bude pochádzať buď z génu lokalizovaného na chromozóme alebo na plazmide a bude rozoznávať DNA rodov, druhov a kmeňov, alebo bude rozpoznávať prítomnosť extrachromozomálnej DNA podmieňujúcej rezistenciu na antibiotiká, tvorbu toxínov a pod.

Sondami je možné zachytiť rôzne faktory patogenity (termostabilné a termolabilné enterotoxíny – verotoxíny, shiga-like toxíny, invazívne a enteroadherenčné antigény). Dôkaz faktorov patogenity môže okrem diagnostiky ako takej podať dôkaz o lokalizácii génu na plazmide alebo chromozóme. SONDY z črevných patogénov môžu poslúžiť aj pri analýze kontaminácie životného prostredia, potravinárskych výrobkov, vody a pod. Perspektívne by teda, namiesto niekoľko dní trvajúceho kultivačného vyšetrenia, bolo možné získať informáciu o prítomnosti konkrétneho patogénu, resp. faktora patogenity, za niekoľko hodín – samozrejme s neporovnateľne vyššími nákladmi.

V praxi sa začali používať aj zložené sondy, ktoré okrem primárnej sondy, t.j. komplementárneho úseku, obsahujú aj sekvenciu pre hybridizáciu sekundárnej sondy zosilňujúcej detekčný signál.

Amplifikačné metódy

Hybridizačné metódy vykazujú vysokú špecifitu. Na to, aby sa molekulárno-biologická metóda mohla použiť na diagnostiku, však musí byť splnená podmienka, že v rámci genómu organizmu je známa sekvencia, ktorá sa správa ako konzervatívna, t.j. nepodlieha bodovým mutáciám. Ak sa na hybridizáciu použije mikrobiálna kultúra, táto podmienka je splnená. Ak sa však má dokázať infekčný agens napr. v tkanive, je nutné na „zmnoženie“ materiálu určeného na analýzu použiť niektorú z amplifikačných metód.

Najznámejšia a v praxi najpoužívannejšia je polymérazová reťazová reakcia (PCR, Polymerase Chain Reaction). Je to amplifikačná metóda, ktorá umožňuje znásobiť množstvo špecifickej (hľadanej) sekvencie DNA (konzervatívneho úseku) na úroveň detekcie dotyčného génu, t.j. amplifikuje špecifickú sekvenciu, od ktorej očakávame komplementaritu s hybridizačnou sondou.

V amplifikačnom procese prebiehajú tri operácie:

denaturácia – pri teplote okolo 90°C DNA denaturuje. Po uvoľnení vodíkových mostíkov jednovláknová DNA predstavuje matrix na syntézu nového reťazca

1. pripojenie primerov – annealing – je enzýmový proces, pri ktorom sa za zníženia teploty na 37 – 55°C pripoja jednovláknové DNA primery (obvykle synteticky pripravené oligonukleotidy) so sekvenciou komplementárnou k sekvencii, ktorá sa má amplifikovať
2. polymerizačná reakcia pomocou DNA polymerázy pri teplote okolo 70 °C, výsledkom ktorej je dvojláknová DNA, tzv. amplikón. Amplifikujú sa oba reťazce, teda z každej molekuly vznikajú dva amplikóny.

Tento trojstupňový proces sa opakuje, do nových cyklov vstupujú novosyntetizované sekvencie. Takto počas 30 cyklov vznikne až 1 073 741 824 amplikónov. Riziko chýb pri amplifikácii závisí od dĺžky amplifikovaného úseku a od percentuálneho zastúpenia GC párov. 500-nukleotidový produkt sa napr. amplifikuje 2.5 – 6.4 minúty.

Amplifikačný profil, t.j. počet cyklov, časové a teplotné údaje, rýchlosť teplotných zmien a stabilizačné teploty sa určujú empiricky. Amplikóny sa ponechávajú v dvojláknovej forme alebo sa denaturujú na jednovláknovú formu s následnou hybridizáciou so zachytnými sondami (5).

Amplifikácia prebieha v termocykléri. Amplifikačné skúmanky obsahujú reakčnú zmes, v ktorej sú:

1. primery (15–30 nukleotidové úseky komplementárne k sekvenciám na 3' konci templátu)
2. nukleotidy vo forme trifosfátov
3. Taq polymerázu ako kľúčový faktor PCR

4. pufer s Mg^{2+} iónmi

Systém musí byť zabezpečený proti kontaminácii mikroorganizmami a inhibítormi (škrob, talok, heparín).

V praxi sa využíva množstvo rôznych modifikácií PCR (RT-PCR, nested PCR, multiplex PCR) s možnosťou identifikovať viac ako jednu sekvenciu, všetky sú však založené na vyššie uvedenom princípe.

Aplikácia PCR

Využitie polymerázovej reťazovej reakcie má široké uplatnenie v praxi, predovšetkým

1. v štúdiu funkcie a štruktúry genómu somatických buniek
2. v diagnostike genetických ochorení, niektorých hematologických a onkologických ochorení
3. v štruktúrálnom-funkčnom štúdiu genómu mikroorganizmov a ich diagnostike (HIV, cytomegalovírusy, papilomavírusy, parvovírusy, EBV, polyomavírusy, rinovírusy, vírusy hepatitídy, toxíny rodov *Shigella*, *Escherichia*, *Aeromonas*, *Salmonella*, *Clostridium*, dôkaz *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Toxoplasma gondii*), perspektívne i na stanovenie faktorov rezistencie voči antibiotikám (6)
4. v mikrobiologickej kontrole životného prostredia (identifikácia patogénov v pitnej vode)

Možnosti uplatnenia PCR v praxi sa ukazujú byť značné. Je rýchla, efektívna a napokon i efektná. Vyžaduje si však splnenie a trvalé zabezpečenie vhodných podmienok, aby sa znížilo riziko kontaminácie a výsledky boli reprezentatívne a reprodukovateľné. Treba vziať do úvahy aj vyššie finančné náklady na analýzu, a samozrejme i fakt, že molekulárne metódy dokazujú len prítomnosť príslušného genómu, génu alebo sekvencie v organizme, ale nie jeho expresiu (7). Obzvlášť významné sa ukazujú byť pri zisťovaní prítomnosti vírusového genómu alebo genómu mikroorganizmov, ktoré nemožno zachytiť kultivačne najmä pri pretrvávajúci protilátok (napr. u tehotných žien), pri zisťovaní mikroorganizmov, kultivácia ktorých trvá niekoľko týždňov (*Mycobacterium tuberculosis*) a vtedy, keď rýchla identifikácia umožní okamžitú adekvátnu terapiu (pri infekciách CNS, septických stavoch a pod.).

Z hľadiska laboratórnej praxe vždy treba mať na zreteli kľúčový význam procesu izolácie DNA (najmä z hľadiska prítomnosti možných inhibítorov Taq polymerázy). Pri nedostatočne čistej DNA, resp. DNA kontaminovanej detergentmi použitými pri lýze buniek, môžu byť cieľové sekvencie polymerázy pri amplifikačnej reakcii nedostupné, reakcia neprebehne a výsledok nie je reprezentatívny (8). V praxi sa ukazuje, že PCR má byť metódou voľby, ak

je klinický obraz suspektný, ale výsledok vykonanej kultivácie je negatívny (6). Jej výsledky (okrem správnej indikácie) podstatne závisia aj od spôsobu odberu a transportu vzoriek do laboratória, čo kladie zvýšené požiadavky na všetkých, ktorí so vzorkou manipulujú od okamihu odberu až po vyhodnotenie výsledkov.

Záver

Po zvážení všetkých pozitív a negatív je nesporné, že metódy molekulárnej biológie majú obrovskú perspektívu v mikrobiologických laboratóriách tým, že po dodržaní predpísaných a v praxi overených podmienok prispievajú k rýchlej a presnej diagnostike a adekvátnej terapii. Preto sme sa rozhodli i my zaviesť uvedené metódy a postupne vybudovať moderné pracovisko molekulárnej diagnostiky v rámci Ústavu klinickej mikrobiológie ÚVN Ružomberok.

Literatúra

1. Csako G.: Present and future of rapid and/or high-throughput methods for nucleic acid testing. Clin Chim Acta. 2006 Jan;363(1-2):6-31
2. Rosypal, S.: Molekulární genetika, SPN Praha, 1996, s. 20 – 43
3. Noeth, L.: The mini Quick Psin columns. Simple and Rapid Method of the Removal of Unincorporated Nucleotides from Labeled Nucleic Acid. In.: Biochemica, No.1, dec. 1999
4. Collet, C. Univ of Waihatu Thesis: Proteinase suitable for use in molecular biology, 2004
5. Jusková, E., Čižnár, I.: Význam hybridizačných metód v mikrobiologickej diagnostike: DNA sondy a PCR. Č.Epidem. 41, No 3, 1992, s.178 – 189
6. Ichijama S, Suzuki K. Clinical application of testing methods on acid-fast bacteria. Kekkaku. 2005 Feb;80(2):95-111
7. Choi YJ, Hu Y, Mahmood A. Clinical significance of a polymerase chain reaction assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis*. Am J Clin Pathol. 1996 Feb;105(2):200-4
8. Perera J, Chandrasekharan NV, Karunanayake EH. PCR based detection of *Mycobacterium tuberculosis*: effect of sample preparation. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1994 Dec;25(4):693-7

Adresa autora:

RNDr. Katarína Ondrašiková

Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok

generála Miloša Vesela 21

034 26 Ružomberok

Rádionuklidové metódy v kardiologickej diagnostike

J. Straka, M. Stranovská, A. Hruboň, M. Urban,
P. Valko, I. Chalachánová, D. Bestvina, J.
Moravčíková, A. Camberová, M. Glóriková, D.
Holáková, A. Lacko

Fakulta zdravotníctva KU
Pracovisko Nukleárnej medicíny CC SR pri Internej klinike
ÚVN Ružomberok

Súhrn

V kardiologickej diagnostike dôležité miesto zaujímajú rádionuklidové metódy. Metódy nukleárnej kardiológie patria vďaka funkčnému a metabolickému princípu zobrazenia srdca k najpresnejším v kardiologickej diagnostike. Cieľom predkladanej práce je poukázať na ich neinvazívnosť a schopnosť odhaliť subklinické poruchy perfúzie myokardu a funkcie srdca.

Kľúčové slova: Gamagrafia myokardu. Viabilita myokardu. ^{123}I -MIBG gamagrafia myokardu. Kardiálna autonómna funkcia.

Summary

In cardiology this time are employed radionuclide methods also. The methods of nuclear cardiology belong to the most accurate in cardiology diagnostics mainly in the ischemic heart disease thanks their principle of functional and metabolic heart imaging. The actual target of present work is remit, it is stressed their noninvasiveness and the ability to detect the subclinical myocardial perfusion and functional heart disorders.

Key words: Myocardial gammagraphy.. Myocardial ischaemia and viability. ^{123}I -MIBG myocardial gammagraphy. Cardiac autonomic function.

Kardiovaskulárne ochorenia predstavujú závažný problém. Na jeho riešenie sa podieľajú predovšetkým zdravotníci, ale je to záležitosť každého jednotlivca a celej spoločnosti. Postihujú stále mladšie vekové kategórie. Z medicínskeho hľadiska je snaha včasnou diagnostikou a následnou liečbou tento nepriaznivý trend ovplyvniť. S tým súvisí význam diagnostiky kardiovaskulárnych ochorení metódami nukleárnej medicíny. Dnes predstavujú tieto vyšetrenia 40 % vykonávaných vyšetrení na oddelení nukleárnej medicíny. Táto skutočnosť sa odrazila v koncepcii nukleárnej medicíny vytvorením subodboru „nukleárna kardiológia“.

Význam subodboru nukleárna kardiológia

V súčasnosti detailnú analýzu morfológie a funkcie srdca okrem invazívnych metód umožňujú ultrazvukové a rádionuklidové metódy. Echokardiograficky sa rozlišujú morfológické detaily, typ prúdenia krvi v srdci a vo veľkých cievach. Rádionuklidové metódy umožňujú kvantitatívne vyjadriť funkciu, perfúziu a viabilitu myokardu. V porovnaní s koronarografickým vyšetrením, ktoré nám podáva precízny obraz o anatomicom stave srdcových tepien, gamagrafia myokardu poskytuje pohľad na funkčný stav srdcového svalu. Rozsah postihnutia koronárnych tepien a funkčný stav myokardu sú základné faktory, ktoré ovplyvňujú dlhodobú prognózu pacientov s ICHS. Pri postihnutí viacerých tepien a súčasnej závažnej poruche funkcie LK, môže byť dlhodobá prognóza priaznivo ovplyvnená revascularizačným výkonom (aortokoronárnym by-passom). Pri náleze zhoršenej funkcie LK je pred revascularizáciou dôležité posúdenie funkčného stavu myokardu. Segmenty myokardu s abnormálnou kontraktilitou steny srdcovej komory môžu byť prejavom napríklad poinfarktovej jazvy. V tomto prípade ani revascularizačný zákrok nezlepší funkciu v postihnutej oblasti. Vo veľkej časti postihnutých segmentov so zachovanou metabolickou aktivitou po revascularizačnom výkone sa funkcia postihnutej oblasti zlepši, čo má priaznivý vplyv na dlhodobú prognózu. Diferenciálna diagnostika jazvy a tzv. viabilného (poškodeného ale životaschopného) myokardu má pre pacienta veľký význam (1).

Aj keď záchrana života a zlepšenie kvality života je dominantným cieľom, význam pracoviska nukleárnej kardiológie môžeme dokumentovať aj ekonomicky. Ekonomickou úsporou je napr. spresnená indikácia koronarografických vyšetrení a kardiokirurgických zákrokov. Nezanedbateľné sú ďalšie stavy, kde použitie metód nukleárnej kardiológie jednoznačne vedie k stanoveniu presných diagnostických záverov (pri dilatáčnej kardiomyopatii, diagnostike zápalových postihnutí srdca, vrodených chýb srdca, atď.) Osobitnou skupinou je tzv. diabetické srdce - špecifické postihnutie myokardu u diabetikov a autonómna neuropatia (2).

Technické parametre pracoviska nukleárnej kardiológie

Rádiofarmaká

V nukleárnej kardiológii sa využíva ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{123}I . Z uvedených rádionuklidov je výhodný hlavne $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ktorý je čistý gamažiarič s polčasom rozpadu 6 hodín. Vzhľadom na jeho nebiogénnu povahu nemožno označiť

týmto rádionuklidom všetky metabolické deje, prípadne ich poruchy v organizme. Skutočné zobrazenie orgánov a patologických procesov v organizme na metabolickej úrovni je možné vďaka výrobe rádionuklidov biogénnych prvkov (uhlík, kyslík, dusík, vodík) s emisiou pozitronového žiarenia. Majú veľmi krátky polčas rozpadu, musia byť využité na vyšetrenie priamo v tesnej nadväznosti na ich výrobu. Namiesto vodíka možno použiť fluór (^{18}F) s polčasom rozpadu 110 minút, ktorý by sa mohol využívať na oddeleniach nukleárnej medicíny vzdialených od miesta výroby aj niekoľko desiatok kilometrov.

Detekčné zariadenia

V nukleárnej diagnostike dominujú tomografické gamakamery. Rozlišujeme dva druhy tomografického vyšetrenia:

- Jednofotónovú emisnú tomografiu (SPECT)
- Pozitrónovú emisnú tomografiu (PET)

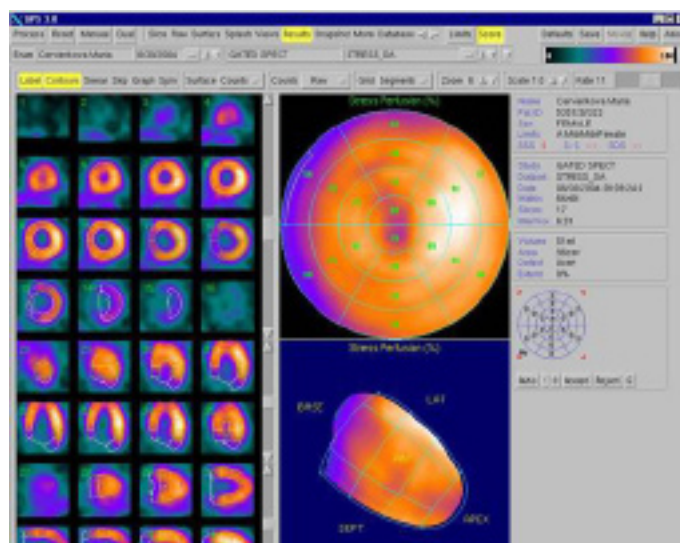
Nevýhodou PET je nutnosť mať v blízkosti cyklotrónové pracovisko na výrobu pozitronových žiaričov. Snahou rozšíriť podobnú techniku mimo cyklotrónových centier bolo skonštruovanie tzv. koincidenčnej gamakamery. Ide o použitie koincidenčných detektorov na dvojhlavových gamakamerách alebo použitie ^{511}KeV kolimátorov. Koincidenčná gamakamera je schopná pracovať v klasickej nukleárno-medicínskej diagnostike (využíva jednofotónovú emisnú tomografiu) a môže pracovať aj režime PET.

Zátťažová gamagrafia myokardu

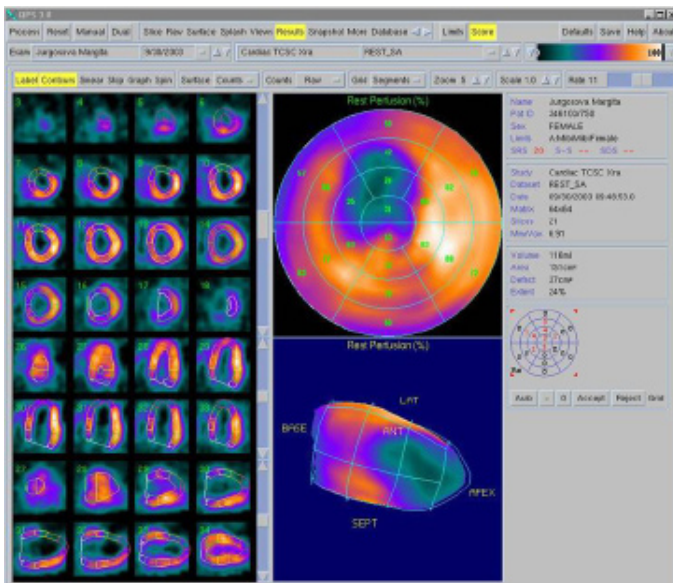
Dominujúce postavenie v nukleárnej kardiológii majú dve vyšetrovacie metódy, a to záťažová gamagrafia myokardu a rádionuklidová ventrikulografia. Najdôležitejšie je vyšetrenie perfúzie myokardu rádiofarmakami, ktoré sa vychytávajú vitálnym myokardom. Takými sú ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -teboroxim, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -furifosmin. Pri ^{201}Tl záťažovej gamagrafii myokardu sa využíva podobnosť metabolismu tália a draslíka. Tálium sa hromadí v bunkách vitálneho myokardu v závislosti od jeho prekrvenia. Pri záťaži sa zvyšuje perfúzia myokardu (koronárny prietok stúpa 5 - 6-krát). Touto metódou sa môžu odhaliť hypoperfundované oblasti myokardu, ktoré v pokoji môžu mať normálnu perfúziu. Nedostatočné prekrvenie, ischemická oblasť alebo nevitálny myokard (jazvy po IM), sa zobrazia ako defekt. Tálium nezostáva trvalo fixované v myokarde, ale postupne sa vyplavuje do cirkulácie a znovu sa vychytáva v myokarde. Tento dynamický proces sa využíva pri vyšetrení tzv. neskorej alebo pokojovej gamagrafie myokardu, ktorá sa vykonáva o tri hodiny po záťaži.

Porovnaním pokojových a záťažových gamagramov môžu nastať nasledujúce situácie (3):

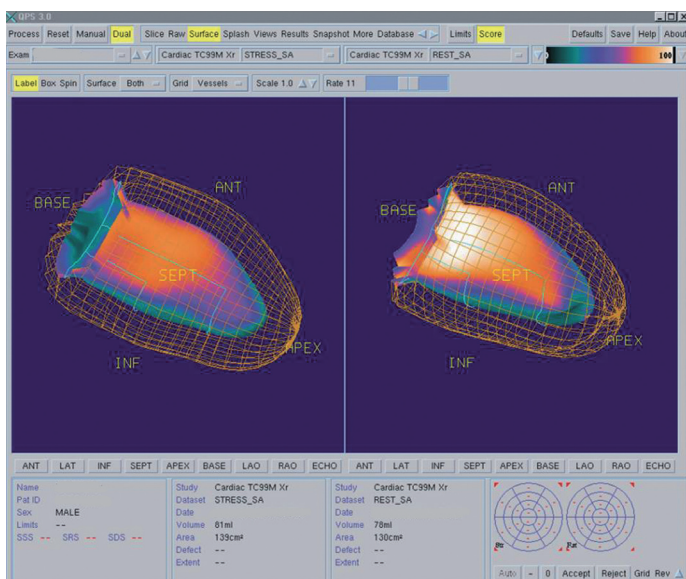
1. Zistí sa normálny scintigrafický obraz po záťaži aj v pokoji.
2. Defekt vychytávania rádiofarmaka v myokarde je prítomný len na záťažovom gamagrame. Tento nález svedčí o záťažovej ischemii myokardu v príslušnej oblasti. V pokojových podmienkach rádiofarmakum sa nahromadí vo vitálnych bunkách myokardu.
3. Defekt vychytávania rádiofarmaka je prítomný po záťaži a na rovnakom mieste aj v pokoji. Tento gamagrafický obraz je prítomný buď pri tzv. omráčenom (stunned) myokarde alebo pri nevitálnom (najčastejšie jazva) myokarde po prekonanom IM. Diferenciálnu diagnostiku medzi omráčeným a nevitálnym myokardom urobíme pri opakovaní gamagrafie myokardu za 24 hodín po záťaži. Dlhotrvajúci spasmus koronárnych artérií v priebehu tejto doby ustúpi a na gamagrame sa zobrazuje normálny myokard. Pri nevitálnom myokarde defekt vychytávania rádiofarmaka pretrváva.
4. Paradoxná redistribúcia znamená, že myokard je v pokoji horšie perfundovaný ako počas záťaže. Prejaví sa to zníženou perfúziou na pokojových gamagramoch. Tento obraz pozorujeme hlavne pri dobre vyvinutých kolaterálach koronárnych artérií. Kolaterály zaisťujú primerané prekrvenie pri záťaži. V pokoji sa uzatvárajú a prekrvenie myokardu klesá (obrázok č. 1,2,3).



Obr. 1 Zrekonštruované SPECT rezy, polárna mapa srdca pri vyšetrení perfúzie myokardu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Myoview-normálny nález



Obr. 2. Zrekonštruované SPECT rezy, polárna mapa srdca pri vyšetrení perfúzie myokardu ^{99m}Tc Myoview-patologický nález (modrá farba znamená zhoršenú perfúziu, po prekonaní infarktu myokardu na prednej stene)



Obr. 3 Zobrazenie prekrvenia srdca v 3D obraze

Indikácie záťažovej gamagrafie myokardu

- Negatívny ergometrický test pri typickej stenokardii
- Negatívny ergometrický test pri netypickej bolesti na hrudníku
- Neurčitý výsledok ergometrie pri podozrení na ICHS
- Patologický nález na EKG bez subjektívnych ťažkostí
- Identifikácia rizikových pacientov pred a po IM

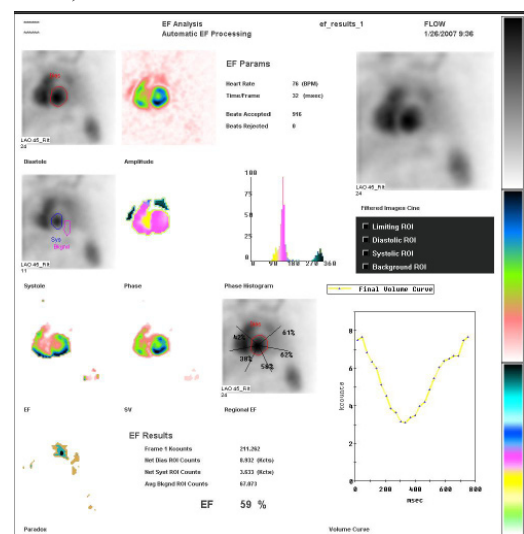
- Hemodynamická významnosť hraničnej stenózy koronárnej tepny
- Angina pectoris a normálna koronarografia
- Hemodynamická významnosť kolaterál počas cvičenia
- Kontrola medikamentózneho účinku liečby
- Kontrola úspešnosti trombolytickej liečby pri AIM
- Kontrola úspešnosti kardiochirurgických zákrokov
- Odmietnutie invazívneho vyšetrenia pacientom

Rádionuklidová ventrikulografia (RNV)

Je dynamická rádionuklidová metóda gamagrafického zobrazenia srdcových dutín. Najčastejšie na zobrazenie sa používajú erytrocyty označené in vivo ^{99m}Tc . Rozoznávajú sa dva druhy rádionuklidovej ventrikulografie:

Prvoprietoková rádionuklidová ventrikulografia, pri ktorej sa aplikuje ^{99m}Tc bolusovou technikou a gamakamerou sa sleduje prechod rádioaktívneho bolusu veľkými cievami a srdcovými dutinami 1 - 2 minúty.

Rovnovážna rádionuklidová ventrikulografia - zobrazenie srdcovej funkcie sa robí až po vyrovnaní koncentrácie rádionuklidu v celom cievnom riečisku, t. j. obvykle za 10 minút od aplikácie. Metódy umožňujú výpočet parametrov srdcovej funkcie, hodnotenie kinetiky komôr, diagnostiku a výpočet veľkosti vnútrošrvcových skratov a chlopňovej regurgitácie (4). Po skončení pokojovej RNV sa vykoná záťažový test a vyšetrenie RNV počas záťaže (obrázok č. 4).



Obr. 4 Rovnovážna rádionuklidová ventrikulografia (určenie sektorovej a celkovej EF, jednotlivé parametre plniacej a vypudzovacej činnosti LK)

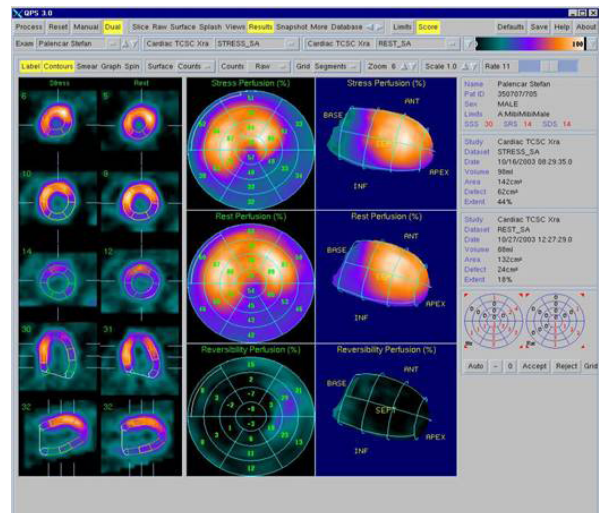
Indikácie RNV

- ICHS, zobrazenie srdcovej funkcie
- Hodnotenie globálnej a sektorovej systolickej i diastolickej funkcie komôr pred a po kardiochirurgickom zákroku
- Nestabilná AP, stav po AIM, hodnotenie kinetiky stien komôr
- Dyspnoe, diferenciácia kardiálnej a pulmonálnej etiológie
- Subklinická porucha srdcovej funkcie.

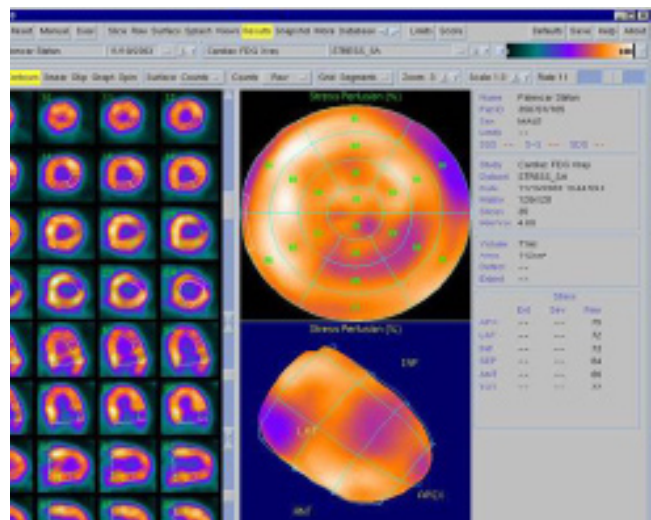
Viabilita myokardu

Princípom identifikácie viability myokardu pomocou gamagrafie myokardu je hodnotenie integrity sarkolemy. Retencia rádionuklidu je aktívny proces, pre ktorý je nevyhnutná integrita membrán kardiomyocytu, metabolická viabilita bunky a zachovaná perfúzia (5). U chorých s postihnutím viacerých koronárnych tepien a súčasnou poruchou funkcie LK, môže byť dlhodobá prognóza priaznivo ovplyvnená revaskularizačným zákrokom. Na rozhodnutie o revaskularizácii je dôležité správne posúdenie funkčného stavu myokardu. Segmenty s abnormálnou kontrakciou (hypokinéza, akinéza, dyskinéza) môžu byť prejavom jazvy. Významná časť týchto segmentov môže mať zachovanú metabolickú aktivitu myokardu a po revaskularizácii sa ich kontrakcia upraví. To sa spája s pojmami živý myokard (viable myocardium). Protrahovanú dysfunkciu myokardu pri chronickej ischemii označujeme ako stuhnutý myokard (hibernating myocardium). Druhým stavom je omráčenie srdcového svalu (stunned myocardium). Základným cieľom je rozlíšenie hibernovaného a omráčeného myokardu, schopného návratu k norme po obnovení dostatočnej perfúzie od jazvy pred revaskularizačným zákrokom.

Viabilitu posudzujeme pomocou rádionuklidu 18-fluorodeoxyglukózy (^{18}F FDG). Mechanizmus zobrazenia hibernovaného myokardu spočíva v zmene metabolizmu. Namiesto pôvodných mastných kyselín metabolizuje myokard glukózu anaeróbnym spôsobom. Deoxyglukóza sa dostáva do buniek a takto pozmeneným metabolizmom (na rozdiel od normálnej glukózy sa ďalej neodbúrava) je vo väčšej miere zachytená v bunkách. Miesta s hibernovaným myokardom sa pri gamagrafii s ^{18}F FDG zobrazujú kontrastnejšie ako miesta s normálnym myokardom (6). Rádionuklid ^{201}Tl sa považuje za vhodný na posúdenie viability myokardu. Aj $^{99\text{m}}\text{Tc}$ rádiofarmaká sa môžu využiť na stanovenie viability, v určitej časti je viabilný myokard podhodnotený, nadhodnotená je veľkosť jazvy (obrázok č. 5,6).



Obr. 5 Vyšetrenie perfúzie myokardu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Myoview pri záťaži (polárna mapa vľavo hore) aj v pokoji (polárna mapa vľavo v strede). Znamky hypoperfúzie na spodnej stene a posterolaterálne, so znamkami reverzibility perfúzie v pokoji v laterálnej oblasti (polárna mapa vľavo dole). Indikované vyšetrenie ^{18}F FDG na zistenie viability myokardu v postihnutej oblasti.



Obr.6 Vyšetrením viability myokardu ^{18}F FDG u toho istého pacienta sa zistil normálny nález metabolizmu v postihnutej oblasti s perfúznymi zmenami na spodnej stene a posterolaterálne. Ide o viabilný hibernovaný srdcový sval. Indikovaná koronarografia a revaskularizačný zákrok.

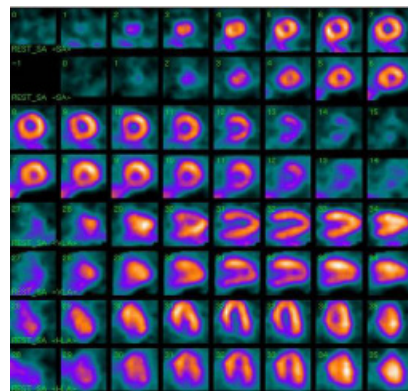
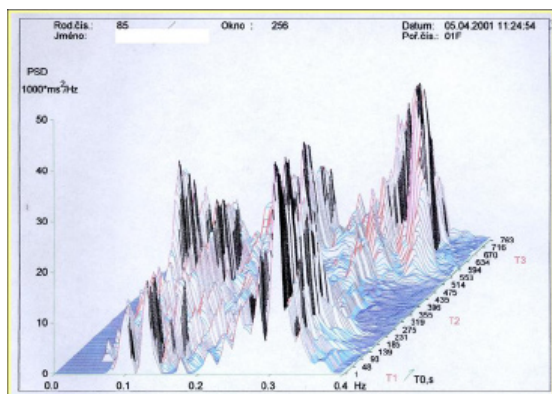
Využitie ^{123}I -MIBG v kardiologickej diagnostike

Zvýšená sympatická aktivita je nasledovaná neskoršími štrukturálnymi zmenami, čo je jedným z patofyziologických mechanizmov pri esenciálnej hypertenzii, kardiomyopatiách, kardiálnej autonómnej neuropatii u diabeti-

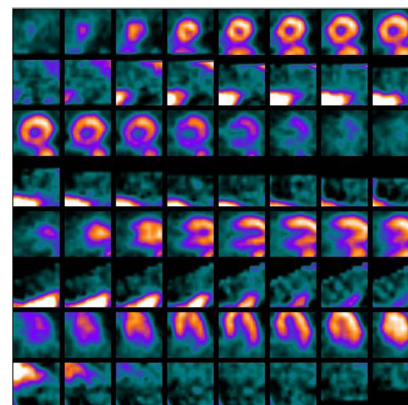
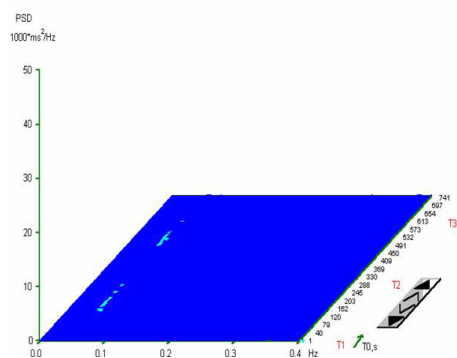
kov, parkinsonikov, atď. Vyšetrenie adrenergnej inervácie srdca analógom noradrenalinu metajódbenzylguanidínom (MIBG) môže priniesť nové poznatky o patogenéze adrenergnej inervácie srdcového svalu.

^{123}I - MIBG gamagrafia je doplnená vyšetrením perfúzie myokardu pomocou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ alebo ^{201}Tl . Celkové vy-

chyťavanie ^{123}I -MIBG srdcovým svalom poukazuje stav adrenergnej inervácie myokardu. Toto môžeme vyhodnotiť z planárnych a sektorových nálezov. Prítomnosť dezintegrácie adrenergných nervových zakončení srdca je jasná hlavne v spojení perfúzne gamagrafie myokardu a vyšetrenia pomocou ^{123}I MIBG. (8) (obrazok č.7,8).



Obr. 7 Vľavo vyšetrenie autonómneho nervového systému vyšetrením variability RR intervalov EKG spektrálnou analýzou (normálny nález). Vpravo zrekonštruované SPECT rezy-horný riadok vyšetrenie perfúzie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Myoview, pod ním obraz pri vyšetrení ^{123}I -MIBG. Normálny nález pri vyšetrení perfúzie aj adrenergnej inervácie myokardu



Obr. 8 Vľavo vyšetrenie autonómneho nervového systému vyšetrením variability RR intervalov EKG spektrálnou analýzou (patologický nález). Vpravo zrekonštruované SPECT rezy-horný riadok vyšetrenie perfúzie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Myoview, pod ním obraz pri vyšetrení ^{123}I -MIBG. Normálny nález pri vyšetrení perfúzie, patologický nález pri vyšetrení adrenergnej inervácie myokardu.

Literatúra

1. ASCHERMANN M. et al.: Kardiologie. Praha Galén, 2004.
2. OHTAKE, T. - YOKOYAMA, I.: Myocardial Glucose Metabolism in Noninsulin-Dependent Diabetes mellitus. Patients Evaluated by FDG-PET. j. Nucl. Med., 36, 1995, s. 456 - 463.
3. BERMAN, D. S. - KIAT, H. et al.: Comparison of Spect Using Technetium- $^{99\text{m}}$ Agens and Thallium-201 and PET for the Assessment of Myocardial Perfusion and Viability. A. j. Cardiol. 66, 1990, 72E-79E.
4. OPIE, L. H. - HESSE, B.: Radionuclide Tracers in the Evaluated by FOG-PET. j. Nucl. Med. 24, 1997, s. 1183 - 1193.
5. DILSIZIAN, V - BONOV; R. D.: Current Diagnostic Techniques of Assessing Myocardial Viability in Patients with Hibernating and Stunned Myocardium. Circulation 87, 1994, s.1 - 20.
6. MARWICK, T.H.: The Viable Myocardium Epidemiology, Detection and Clinical Applications. Lancet 351, 1998, s. 815 - 819.
7. ELL P.J., GAMBHIR S.S.: Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. London, 2004.
8. NAGAMACHI S. -JINNOUCHI S. et al.: ^{123}I -MIBG Myocardial Scintigraphy in Diabetes Patients: relationship with ^{201}Tl Uptake and Cardial Autonomic Function. Ann. Nucl. Med. 12, 1988, e. 6, s. 323 - 331.
9. LACKO A a kol.: Nové trendy v nukleárnej medicíne. Turany P+M, 2007.

Informovanosť pacientov s T-Montgomeryho kanylou

Z. Hudáková¹, E. Tkáčiková²

¹Katolícka univerzita v Ružomberku, Fakulta zdravotníctva

²NÚTPCHaCH Vyšné Hágy

Súhrn

V posledných rokoch vo veľkej miere pribúda pacientov so stenózami trachey a využitie Montgomeryho T- kanyly stúpa. Keďže ide o úzku skupinu pacientov, ošetrovateľská starostlivosť má svoje špecifiká, pri ktorých má dôležitú úlohu práve sestra. Táto metóda sa využíva iba na špecializovaných pracoviskách na Slovensku. Edukácia týchto pacientov je veľmi dôležitá hlavne čo sa týka ich starostlivosti v domácom prostredí a kvality ďalšieho života.

Kľúčové slova: T – kanyla. Trachea. Stenóza. Resuscitácia. Bronchy.

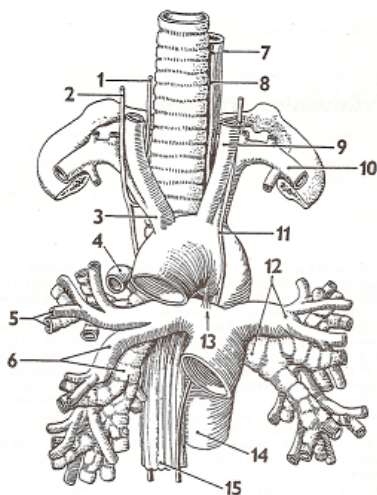
Summary

During last yers, the quality of patiens with stenosis of trachea increases and use of the Montgomery's cannula rises. There is only a close group of patiens and there fore the nursing care has its specifications in which the nurse has a very important task. This method is used only at specialized workplaces in Slovakia. The education of these patients is very important, especially by the treatment in the home milieu and in the quality of their further life.

Keys words: T-cannula. Trachea. Stenosis. Resuscitation. Bronchs.

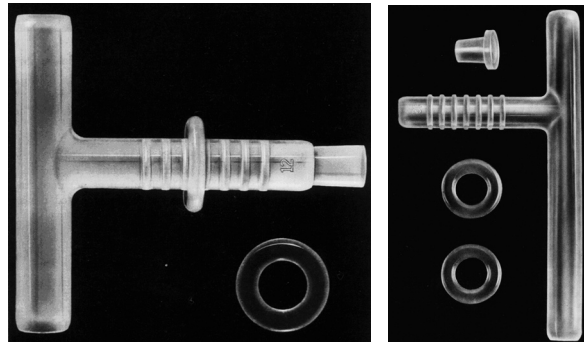
Úvod

V rastúcimi možnosťami resuscitačnej liečby rasti aj výskyt výkonov na priedušnici (obr.1).



Obr. 1 Trachea

Väčšina stenóz vzniká následkom liečebnej starostlivosti. Ide hlavne o pointubačné a potracheostomické stenózy. Vzácné vznikajú pri nádorových ochoreniach. Možné spôsoby riešenia stenóz trachey sú endoskopická rekanylizácia, stentovanie, rôzne chirurgické operácie a využitie T – kanyly. Zavedenie Montgomeryho T – kanyly (obr.2) môže byť jednoduchá procedúra, alebo aj náročný výkon. Počet stenóz trachey stúpa. Táto skutočnosť vyžaduje od sestry nový prístup v poskytovaní ošetrovateľských špecifik, ktorými by sa mala zlepšiť kvalita života v ich ďalšom živote aktivít.



Obr. 2 T-kanyly

V našej práci sme si vytýčili problémy, ktoré sme riešili malým prieskumom v Národnom ústave tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie vo Vyšných Hágoch. Problémy vytýčené v prieskume:

1. Pacienti nemajú dostatok informácií o svojom ochorení.
2. Pacienti nie sú dostatočne edukovaní v otázkach ošetrovania Montgomeryho T – kanyly.
3. Vnímanie seba samého sa zmenilo po zavedení T – kanyly.
4. Medzi vekom pacienta a posudzovaním kvality života po zavedení T – kanyly je rozdiel.
5. Medzi vzdelaním pacienta a posudzovaním kvality života po zavedení T – kanyly je rozdiel.

Súbor, metodika

V našom súbore sme mali zozbierať informácie od pacientov, ktorým bola aplikovaná alebo extrahovaná Montgomeryho T – kanyla a analyzovať získané údaje na základe poznatkov získaných štúdiom problematiky, na základe vlastných poznatkov a analýzou dotazníka.

Na získanie údajov sme použili empirickú metódu zberu údajov – dotazník. Otázky bolo zamerané prevažne na informovanosť pacientov o svojom ochorení, spôsobe ošetrovania T – kanyly, akceptáciu seba samého a hodnotenie kvality života so zavedenou T – kanylou. Dotazník obsahoval 13 otázok zatvorených a 3 poloopené otázky. Vyplnenie dotazníka bolo dobrovoľné. Prieskumný výber respondentov bol zámerný. Boli oslovení všetci žijúci pacienti so zavedenou Montgomeryho T- kanylou. Vzor-

ku tvorilo 22 respondentov. Realizácia bola uskutočnená v NÚTPCHA CH Vyšné Hágy v mesiacoch november 2006 – marec 2007.

Výsledky a interpretácia

Pre tento prieskum bolo oslovených 25 respondentov – 100 %, návratnosť bola od 22 respondentov – 88 %.

Podľa pohlavia súbor tvorilo 20 mužov – 90,9 %, ženy 2 – 9,1 %, podľa vekového rozloženia prevahu tvorili respondenti vo vekovej skupine 61 a viac rokov – 10 resp. (45,45 %), 41 – 61 rokov 8 resp. (36,36 %), od 21 – 40 rokov 3 resp. (13,64 %) a do 20 rokov 1 resp. (4,55 %).

Na otázku, či poznajú dôvod zavedenia T – kanyly odpovedali 3 respondenti, že nie (13,64 %), 9 respondentov bolo čiastočne oboznámených (40,9 %), úplne bolo oboznámených 10 respondentov (45,46 %).

Na otázku, či im bola T – kanyla zavedená na dobu prechodnú odpovedalo kladne 12 respondentov (54,55 %), dlhodobo 3 respondenti (13,64 %) a nevedeli na akú dobu im bola kanyla zavedená 7 respondenti (31,81 %).

Problémy so zavedením T – kanyly bezprostredne po zavedení nemali 6 respondenti, s dýchaním malo problémy 9 respondentov, s prehĺtaním 5 respondentov a iné problémy malo 5 respondentov.

Základné informácie o ošetrovaní T – kanyly získalo 10 respondentov od lekára, 11 respondentov od sestry a 1 respondent iným spôsobom. Po prepustení do domáceho liečenia T – kanylou vedelo ošetrovať úplne samostatne 8 respondentov, 10 respondentov čiastočne a 4 v spolupráci s ADOS.

Bežné činnosti v domácom prostredí vykonávalo samostatne a bolo úplne sebestačných 12 respondentov (54,55 %), čiastočne odkázaných na iných bolo 8 respondentov (36,35 %) a 2 respondenti (9,1 %) boli úplne odkázaných na iných.

Pri styku s ostatnými neznámymi ľuďmi malo prirodzený pocit 6 respondentov (27,26 %), neprirodzený z dôvodu ostychu malo 16 respondentov (72,74 %).

Pri pohľade do zrkadla sa cítilo prirodzene 6 respondentov (27,27 %), isté obmedzenia pociťovalo 12 respondentov (54,55 %) a pohľadu do zrkadla sa vyhýbali 4 respondenti (18,18 %).

Celkovo kvalitu života so zavedenou T – kanylou hodnotilo 5 respondentov (22,73 %) ako zhoršenú, 5 respondentov (22,73 %) ako rovnakú a 12 respondentov ako (54,54 %) zlepšenú.

Diskusia

Respondenti svojimi odpoveďami potvrdili, že nemajú dostatok informácií o svojom ochorení. Prieskum nám potvrdil, že úplne informovaných respondentov bolo 45,46 %, čiastočne informovaných a neinformovaných bolo 54,55 %, čiže väčšie percento. Z prieskumu ďalej vyplý-

nulo, že pacienti nie sú dostatočne edukovaní v otázkach ošetrovania T – kanyly. Respondenti počas zavedenia T – kanyly mali najčastejšie problémy s dýchaním, na rovnakej úrovni boli problémy s prehĺtaním a vykašliavaním. Z daných údajov vyplýva, že je nutné zvýšiť pozornosť pri edukovaní pacienta na správny nácvik odkašliavania.

Odpovede respondentov na zmenu vnímania svojho obrazu po zavedení kanyly nám potvrdili negatívne prijímanie seba - neprijemný pocit z dôvodu ostychu 12 respondentov (54,55 %), 4 respondenti (18,18 %) sa vyhýbajú pohľadu do zrkadla.

Podľa odpovedí respondentov sa kvalita života po zavedení T – kanyly zlepšila u väčšej polovici respondentov a

Odporúčania pre prax

- informovať pacienta pred zavedením T-kanyly o jej význame v liečebnom procese
- po zavedení T-kanyly správne edukovať pacienta v otázkach „prekašliavania“, zvlhčovania dýchacích ciest, ošetrovania
- preveriť schopnosti pacienta v otázkach ošetrovania T-kanyly
- po prepustení do domáceho ošetrovania pacienta dostatočne poučiť o možných rizikách
- nezabúdať na edukačnú činnosť, nie len pacienta, ale aj rodinných príslušníkov
- poskytnúť informácie, prípadne kontakt na klinického psychológa
- správnym ošetrovaním a starostlivosťou o T-kanylou predchádzať vzniku komplikácií
- pravidelne pozývať pacientov na kontrolné vyšetrenia

Záver

Prieskum dokázal, že hoci objektívne sa zlepšil dychový komfort pacientov, subjektívne však kvalitu života ako zlepšenú nepociťovali. Pacientom sa zlepšilo dýchanie, ale T-kanyla predstavovala pre nich určité obmedzenia. Tomuto faktoru by sa možno dalo predchádzať dostatočnou informovanosťou a správnou edukačnou činnosťou, aby si pacienti uvedomili význam Montgomeryho T-kanyly v ich liečebnom procese.

Literatúra

1. Adams, B., Harold, C.E.: Sestra a akutní stavy od A po Z. 1. české vydání. Praha: Grada Publishing, 1999, 488s. ISBN 80-7169-893-8.
2. Černay, J.: Kvalita života (možnosť skríningu). In: Medicínsky monitor, 2002, roč. 5, č. 3, s. 1 – 7.
3. Kubicová, E.: a kol.: Chirurgické ošetrovateľstvo. 1. slovenské vydanie. Martin, Osveta, 2000. 119s. ISBN 80-8063-049-6.
4. Montgomery, W.: Surgery of the upper respiratory system 2. Philadelphia: Febiger, 1989. 760s. ISBN 0-8121-0640-X.

Fakulta zdravotníctva na cestách - Taliansko (Assisi, Rím, Loreta)

Redakcia

Fakulta zdravotníctva uskutočnila v dňoch od 20. apríla do 25. apríla 2008 duchovný a poznávací zájazd do večného mesta Rím.

Túto cestu môžeme skôr nazvať púťou ako poznávacím zájazdom nakoľko sa niesla v duchu kresťanstva za sprievodu pátra Mgr. Miroslava Martiša. Po organizačnej stránke nás pamätihodnosťami sprevádzal a odborný výklad podával Ing. František Stopko. Všetci sme sa pri jeho podrobnom výklade prenášali o niekoľko storočí až tisícročí do minulosti a takto sme mali možnosť zažiť doby minulé a pokúsiť sa pochopiť tých všetkých maliarov, architektov, sochárov a ďalších umelcov, ktorí si možno to v tej dobe ani neuvedomovali čo vytvárajú pre budúce pokolenia a to na niekoľko storočí. Ale okrem týchto umelcov, či už dnes z významnými menami, alebo bezmenných sa nás všetkých skôr dotkli životné príbehy bytostí z biblie a mať možnosť nazrieť do minulosti a cítiť ju všetkými zmyslami. Mali sme možnosť pozeráť sa na relikvie svätcov v jednotlivých chrámoch a bazilikách.

Tu Vám chceme aspoň čiastočne ukázať na pár snímkach našu cestu a krásu, ktorú chodia do Talianska obdivovať ľudia z celého sveta a tak človek v Ríme nemá problém sa stretnúť napr. s obyvateľmi Brazílie, alebo Japonska.

Prvou našou zastávkou bolo historické mestečko Assisi so skvostnými starými stavbami a úzkymi uličkami. Predovšetkým sa vyznačuje pôsobením svätého Františka so svojimi spoločníkmi začiatkom 13-teho storočia. Z najznámejších stavieb môžeme vymenovať baziliku Santa Maria degli Angeli a samozrejme baziliku sv. Františka z Assisi.



***Obr. 1** Bazilika Santa Maria degli Angeli v Assisi*



***Obr. 2** Bazilika svätého Františka v Assisi*

Po mierne daždivom pobyte v Assisi nás čakala cesta do Ríma, nespočetného počtu historických pamiatok a múzeí. Vzhľadom na veľký počet navštívených miest ich tu nebudeme všetky vymenovávať, ale pokúsime sa čitateľovi vybrať aspoň časť navštívených pamiatok. Snáď je vhodné spomenúť len najznámejšie a pravdepodobne najnavštevovanejšie miesta v Ríme (španielske schody s kostolom Najsvätejšej trojice, Fontána di Trevi, Koloseum, Pantheon, bazilika sv. Pavla a iné), a v samotnom Vatikáne chrám sv. Petra so Sixtínskou kaplnkou. Mali sme to šťastie, že pri návšteve chrámu svätého Petra vo Vatikáne sme sa prešli vo Vatikánskych záhradách, ktoré nie sú bežne prístupné verejnosti a tak ich človek môže obdivovať len z kopuly chrámu sv. Petra. Niektorí príslušníci fakulty mali možnosť sa stretnúť so zástupcom Slovenska vo Vatikáne, konkrétne s eminenciou Mons. Jozefom kardinálom Tomkom.



***Obr. 3** Španielske schody*



***Obr. 4** Fontána di Trevi*



Obr. 5 Staré mesto



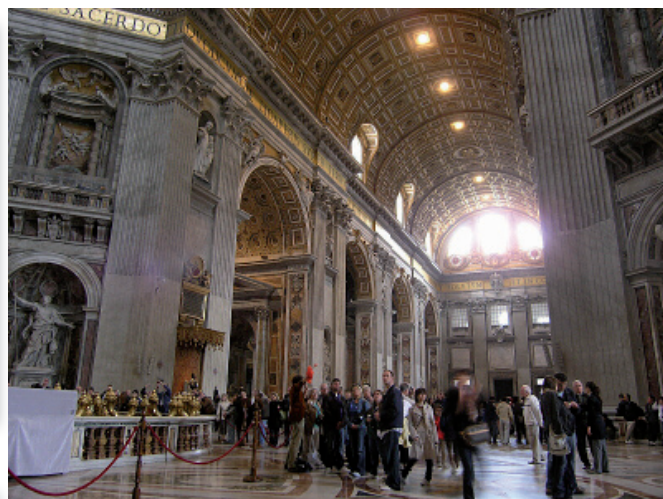
Obr. 6 Koloseum



Obr. 7 Vystavené exponáty vo Vatikánskom múzeu



Obr. 8 Vo Vatikánskych záhradách



Obr. 9 V chráme sv. Petra



Obr. 10 Pohľad z chrámu sv. Petra na námestie sv. Petra



Obr. 11 Relikvia-reťaze ktorými bol spútaný sv. Peter

Foto: autori

Pokyny pre autorov

1. Na publikovanie do časopisu ZDRAVOTNÍCKE ŠTÚDIE sa prijímajú len pôvodné, aktuálne, vedecké a odborné práce.
2. Príspevky sa prijímajú v slovenskom, českom, anglickom a poľskom jazyku. Kľúčové slová a súhrn (summary) sa vždy požadujú v anglickom jazyku.
3. Odporúčaný rozsah príspevku je 6 strán formátu A4. Pri písaní jednotlivých častí príspevku je potrebné použiť textový editor Microsoft Word, typ písma Times New Roman, riadkovanie jednoduché a dodržiavať nasledujúcu schému:
 - Názov - 16 bodové písmo, tučné, zarovnané na stred.
 - Meno a priezvisko autora (spoluautorov) - 12 bodové normálne písmo, zarovnané na stred.
 - Abstrakt - 10 bodové normálne písmo, rozsah 3 - 5 riadkov.
 - Kľúčové slová – 10 bodové normálne písmo.
 - Text príspevku - 11 bodové normálne písmo. Text príspevku musí byť napísaný v dvojstĺpcovom formáte s medzerou medzi nimi 4 mm. Súhrn (summary) – sa vyžaduje vtedy, ak príspevok nie je napísaný v anglickom jazyku. Popisuje hlavné postupy, dosiahnuté výsledky a prínosy autora (spoluautorov).
 - Kontaktné údaje autora (spoluautorov) - meno a priezvisko, tituly, adresu pracoviska, telefónne číslo a e-mail uviesť na konci príspevku - 10 bodová kurzíva.
4. Okraje stránky zhora musia byť nastavené na 25 mm, okraje stránky zdola na 25 mm. Okraje zvoliteľne: vnútorný 15 mm, vonkajší 10 mm.
5. Obrázky, grafy a tabuľky musia byť začlenené do textu príspevku s číslovaním a názvom. Označenie obrázka musí začínať skratkou a číslom (Obr. 1), za ktorými nasleduje názov obrázka. Označenie grafu musí začínať slovom a číslom (Graf 1), za ktorými nasleduje názov grafu. Označenie tabuľky musí začínať skratkou a číslom (Tab. 1), za ktorými nasleduje názov tabuľky.
6. Fotografie na publikovanie môžu byť farebné s rozlíšením 300 dpi.
7. Rovnice písať v editore rovníc Microsoft Word. Musia byť číslované, pričom čísla je potrebné písať v oblých zátvorkách so zarovnaním na pravý okraj stĺpca.
8. Literatúra použitá v príspevku musí byť úplne a presne označená a citovaná podľa STN 01 0197 (ISO 690) „Bibliografické odkazy“.
9. Na každý zaslaný príspevok budú vypracované 2 recenzné posudky u pôvodných vedeckých článkoch, 1 recenzný posudok pre odborné články. U oznamov a informačných článkoch z podujatí sa nepožaduje recenzný posudok. Na základe recenzných posudkov redakčná rada rozhodne o jeho zaradení na publikovanie. Príspevky budú po recenzii a redakčných úpravách zaslané na korektúru autorom. Za jazykovú úroveň príspevkov plne zodpovedajú autori.
10. Text príspevku je potrebné zaslať v jednom výtlačku i v elektronickej podobe redakcii časopisu. Spolu s príspevkom je potrebné zaslať na predpísanom formulári prehlásenie a splnomocnenie autora redakčnej rade časopisu ZDRAVOTNÍCKE ŠTÚDIE na publikovanie príspevku, podpísané autorom (spoluautormi) príspevku. Formulár je dostupný na internetovej adrese: <http://fz.ku.sk>.

**Nové možnosti
v diagnostice variability
srdeční frekvence**

*"Krátkodobé změření variability srdeční frekvence
... by ... mělo patřit do rutinní výbavy kardiologa."
z publikace Z. Fejfar a kol. Náhlá srdeční smrt*

MIKROPOČÍTAČOVÝ SYSTÉM URČENÝ PRO NEINVAZIVNÍ VYŠETŘENÍ VARIABILITY SRDEČNÍ FREKVENCE,

typ VarCor PF7



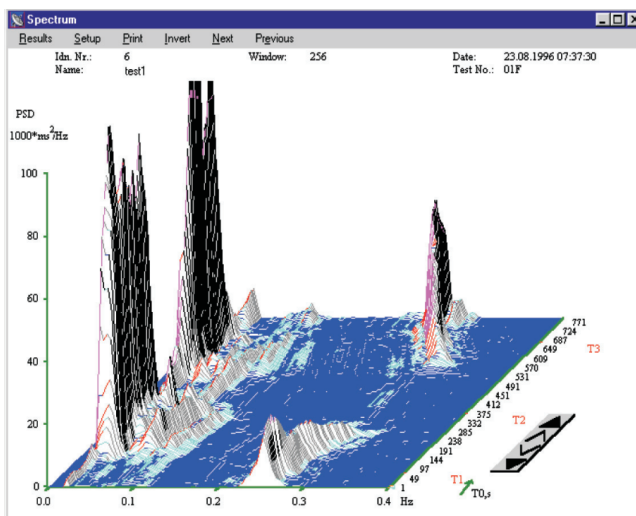
Systém VarCor PF7 umožňuje:

- krátkodobou spektrální analýzu variability srdeční frekvence (HRV)*,
- časovou analýzu HRV, tzv. Ewingovu baterii kardiiovaskulárních funkčních testů (klidné a hluboké dýchání, Valsalvův manévř, ortostatická zkouška a handgrip-test),
- průběžný záznam jednokanálového EKG s možností pohybu pacienta v průběhu vyšetření.

*Hodnocené parametry HRV odpovídají doporučení Evropské kardiologické společnosti a Severoamerické elektro-fyziologické společnosti z roku 1996.

Aplikace systému VarCor PF7:

- **v neurologii** (k diagnostice postižení centrálních i periferních struktur ANS, k průkazu autonomní neuropatie a autonomních dysfunkcí)
- **v kardiologii** (k precizaci diagnostiky autonomních dysregulací, u nemocných s ICHS, zvláště po proděláním infarktu myokardu a k predikci rizika náhlé smrti, k hodnocení efektu terapie a k monitorování účinku kardiiovaskulární rehabilitace),
- **v diabetologii** (časná diagnostika autonomní neuropatie s možností kvantifikace nálezů),
- **ve farmakologii** (k hodnocení účinků léků na autonomní regulaci),
- **ve sportovní medicíně** (k hodnocení úrovně adaptace organismu na tělesné zatížení a k hodnocení rychlosti regenerace po intenzivní zátěži).



Technické informace: Součástí systému **VarCor PF7** je snímací elektrodový pás se zesilovačem pro kontinuální záznam EKG signálu, UHF vysílač a UHF přijímač pracující na frekvenci 433 MHz a dále programové vybavení VarCor PC. Zesilovač EKG je možno propojit s PC přímo, tj bez vysílače a přijímače, prostřednictvím elektricky izolovaného výstupu zesilovače EKG. Systém VarCor PF7 umožňuje informativně monitorovat i dechovou frekvenci nutnou k precizaci výsledků spektrální analýzy variability srdeční frekvence. Osvědčení o zápisu užitého vzoru č. 11258.

Dodavatel:

DIMEA Group, s.r.o/Ltd.,

Speciální přístrojová a lékařská technika/Specialized Devices and Medical Engineering

Polívkova 15, 779 00 Olomouc, Česká republika

E-mail: dimeagroup@volny.cz.



ISSN 1337-723X

