

NEMOCI STŘEV

Karel Lukáš
Jiří Hoch
editoři

Motto

My, hrstka přátel, bratři ve zbrani.

William Shakespeare: Jindřich V. (IV/3/60)
(překlad Jiří Josek: Jindřich V./King Henry V. Nakladatelství Romeo 2016)

NEMOCI STŘEV

Karel Lukáš
Jiří Hoch
editoři

GRADA Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

MUDr. Karel Lukáš, CSc., prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc., a kolektiv

NEMOCI STŘEV

Editoři:

MUDr. Karel Lukáš, CSc., prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

Koeditoři:

Prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc., doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D., MUDr. Jana Koželuhová, Ph.D.

Kolektiv autorů:

MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D., MUDr. Karel Balihar, Ph.D., MUDr. Štěpánka Coubalová, MUDr. Ladislav Douda, MUDr. Tomáš Dušek, prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc., MUDr. Pavel Hrabák, MUDr. Petr Hrabák, MUDr. Zbyněk Jech, doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc., doc. MUDr. Radan Keil, Ph.D., MUDr. Petr Kocián, Ph.D., MUDr. Petr Kocna, CSc., doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D., doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc., MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D., MUDr. Jaroslav Kotlas, MUDr. Jan Kotyza, MUDr. Jana Koželuhová, Ph.D., MUDr. Miloš Kučera, doc. MUDr. Helena Lahoda Brodská, Ph.D., doc. MUDr. Ing. Lukáš Lambert, Ph.D., MUDr. Karel Lukáš, CSc., prof. MUDr. Ladislav Machala, Ph.D., MUDr. Karin Malíčková, prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc., MUDr. Libor Němec, MUDr. Zdena Nováková, MUDr. Aleš Novotný, MUDr. Vladimír Novotný, MUDr. Julius Őrhalmi, prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc., MUDr. Filip Pazdírek, prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc., MUDr. Lucie Prokopová, Ph.D., MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D., MUDr. Antonín Šípek jr., prof. MUDr. Richard Škába, CSc., prof. MUDr. Julius Špičák, CSc., MUDr. Renata Šroubková, MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D., MUDr. Jiří Uhlík, Ph.D., MUDr. Marie Valinová, MUDr. Daniela Vaňousová, Ph.D., MUDr. Radoimíra Vagnerová, CSc., MUDr. Jiří Vejmelka, MUDr. Tomáš Vidim, doc. MUDr. Zdena Zádorová, Ph.D., prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D., MUDr. Anna Zdeňková

Recenzenti:

Prof. MUDr. Aleš Hep, CSc., prof. MUDr. Jan Wechsler, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2018

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2018

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 6945. publikaci

Obrázky A.2.1 až A.2.3, A.8.1, A.8.32 až A.8.35, A.8.37, B.5.18, B.5.24 až B.5.28, B.5.39, B.5.47, B.5.50, B.6.15, B.6.19, B.6.28, B.6.30, B.6.42, B.9.1, B.9.2, B.9.5, B.19.1, B.19.2 překreslila dle podkladů autorů Jana Řeháková, DiS., obr. B.6.29 byl převzat z publikace Horák L, Skřička T, Šlauf P, Őrhalmi J, a kol. Praktická proktologie. Praha: Grada Publishing 2013.

Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Vorlová

Sazba a zlom Jan Šístek

Počet stran 736

1. vydání, Praha 2018

Výtiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Projektem MZ ČR – RVO VFN 64165 byly podpořeny kapitoly B.2.4.1 B.3.4, B.4.4, B.5.4.1, B.5.4.7, B.5.4.8, B.5.4.9, B.5.4.11, B.5.4.12, B.5.4.13, B.5.4.15, B.5.4.20, B.5.4.21, B.6.4.10, B.18 a B.21, projektem Q31/LF2 byly podpořeny kapitoly B.5.4.19, B.6.4.11, B.7, B.8, B.22 a kapitola B.2.4.18 podpořena projektem MZ ČR – RVO (MOŮ, 00209805).

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-1334-2 (pdf)

ISBN 978-80-271-0353-9 (print)

Autorský kolektiv

Hlavní autoři a editoři:

MUDr. Karel Lukáš, CSc. – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc. – Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Koeditoři:

Prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc. – Dětská klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D. – Interní oddělení Thomayerova nemocnice Praha a Zdravotně sociální fakulta Jihočeská univerzita, České Budějovice

MUDr. Jana Koželuhová, Ph.D. – I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

Spoluautoři:

MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D. – Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

MUDr. Karel Balihar, Ph.D. – I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

MUDr. Štěpánka Coubalová – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Ladislav Douda – Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Tomáš Dušek – Katedra vojenské chirurgie, Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové, Univerzita Obrany Brno, Chirurgická klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové

MUDr. Pavel Hrabák – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Petr Hrabák – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Zbyněk Jech – Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc. – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Doc. MUDr. Radan Keil, Ph.D. – Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Petr Kocián, Ph.D. – Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Petr Kocna, CSc. – Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Laboratoř imunochemie a molekulární diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

Doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc. – Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D. – Interní klinika, Krajská nemocnice T. Bati a.s., Zlín a Masarykova univerzita, Brno

MUDr. Jaroslav Kotlas – Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Jan Kotyza – Gastroenterologické a hepatologické oddělení, I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

MUDr. Miloš Kučera – IKEM, Praha

Doc. MUDr. Helena Lahoda Brodská, Ph.D. – Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

Doc. MUDr. Ing. Lukáš Lambert, Ph.D. – Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Ladislav Machala Ph.D. – Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí 3. LF UK, AIDS Centrum Nemocnice Na Bulovce, Praha

MUDr. Karin Malíčková – Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Klinická imunologie a alergologie 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Libor Němec – Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Zdena Nováková – Anatomický ústav 1. LF UK, Praha

MUDr. Aleš Novotný – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Vladimír Novotný – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Julius Örhalmi – Chirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc. – Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Filip Pazdírek – Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc. – Fyziologický ústav 1. LF UK, Praha

MUDr. Lucie Prokopová, Ph.D. – Interní-gastroenterologická klinika MU a FN, Brno

MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D. – Infekční klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha, Infekční oddělení KN Liberec, Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Antonín Šípek jr. – Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha
Prof. MUDr. Richard Škába, CSc. – Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol, Praha
Prof. MUDr. Julius Špičák, CSc. – IKEM, Praha
MUDr. Renata Šroubková – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D. – Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
MUDr. Jiří Uhlík, Ph.D. – Ústav histologie a embryologie 2. LF UK, Praha
MUDr. Marie Valinová – IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Daniela Vaňousová, Ph.D. – Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha
MUDr. Radomíra Vagnerová, CSc. – Ústav histologie a embryologie 1. LF UK, Praha
MUDr. Jiří Vejmelka – Interní oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha
MUDr. Tomáš Vidim – Chirurgické oddělení Nemocnice Kolín
Doc. MUDr. Zdena Zádorová, Ph.D. – II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D. – Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha
MUDr. Anna Zdeňková – Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Obsah

Předmluva	XIII
Předhovor	XV
Slovo recenzentů	XVII

Historie

Kdo, kdy, co (<i>Karel Lukáš</i>)	3
--	----------

A Obecná část

A.1	Genetika (<i>Jaroslav Kotlas, Antonín Šípek</i>)	21
A.1.1	Genetické pojmy	21
A.1.2	Dědičnost	24
A.1.3	Genetické vyšetření	25
A.1.4	Genetické aspekty vybraných onemocnění GIT	27
A.2	Embryologie (<i>Jiří Uhlík</i>)	33
A.2.1	Vznik a vývoj primitivního střeva	33
A.3	Anatomie (<i>Zdena Nováková</i>)	41
A.4	Histologie (<i>Radomíra Vagnerová</i>)	43
A.5	Funkce trávicího traktu (<i>Jaroslav Pokorný</i>)	45
A.6	Střevní mikrobiom (<i>Pavel Hrabák</i>)	47
A.6.1	Metody zkoumání střevního mikrobiomu	47
A.6.2	Složení střevního mikrobiomu	47
A.6.3	Vývoj střevního mikrobiomu	48
A.6.4	Funkce střevního mikrobiomu	49
A.6.5	Mikrobiota a nemoci gastrointestinálního traktu	50
A.6.6	Možnosti ovlivnění mikrobiomu	50

A.7	Symptomatologie	55
A.7.1	Průjem (<i>Marie Valinová</i>)	55
A.7.2	Zácpa (<i>Štěpánka Coubalová</i>)	58
A.7.3	Bolest břicha a diskomfort (<i>Štěpánka Coubalová</i>)	59
A.7.4	Bolest anorektální (proktalgie) (<i>Marie Valinová</i>)	61
A.7.5	Enteroragie (<i>Marie Valinová</i>)	63
A.7.6	Pruritus anální (<i>Štěpánka Coubalová</i>)	65
A.7.7	Tenesmus (<i>Štěpánka Coubalová</i>)	67
A.7.8	Fekální inkontinence (<i>Marie Valinová</i>)	68
A.7.9	Nadýmání, borborygmus, flatulence (<i>Marie Valinová</i>)	71
A.7.10	Poruchy střevní motility (<i>Štěpánka Coubalová, Jiří Hoch</i>)	72
A.8	Vyšetření	79
A.8.1	Co lze vyčíst ze stolice (<i>Karel Lukáš</i>)	79
A.8.2	Zobrazovací metody při vyšetření tenkého a tlustého střeva (<i>Lukáš Lambert</i>)	81
A.8.2.1	Skiografie	81
A.8.2.2	Skioskopie	82
A.8.2.3	Výpočetní tomografie	84
A.8.2.4	Magnetická rezonance	86
A.8.2.5	Intervenční radiologie	89
A.8.3	Ultrasonografické vyšetření střev (<i>Renata Šroubková</i>)	90
A.8.4	Manometrie anorektální (<i>Vladimír Novotný</i>)	93
A.8.5	Endoskopie (<i>Zdena Zádorová</i>)	93
A.8.6	Laboratorní diagnostika nemocí střeva (<i>Karin Malíčková, Helena Lahoda Brodská, Petr Kocna</i>)	107
A.8.6.1	Vyšetřovací metody při laboratorní diagnostice onemocnění střeva (<i>Helena Lahoda Brodská, Karin Malíčková, Petr Kocna</i>)	107
A.8.6.2	Specifická laboratorní vyšetření (<i>Karin Malíčková, Petr Kocna</i>)	123
B	Speciální část	
B.1	Dvanáctník	143
B.1.1	Anatomie (<i>Zdena Nováková</i>)	143
B.1.2	Histologie – tenké střevo (duodenum, jejunum, ileum) (<i>Radomíra Vagnerová</i>)	144
B.1.3	Fyziologie (<i>Jaroslav Pokorný</i>)	146
B.1.4	Nemoci duodena (<i>Jana Koželuhová</i>)	148
B.1.4.1	Vředová choroba (<i>Jana Koželuhová, Karel Balihar</i>)	148
B.1.4.2	Duodenitidy (<i>Karel Balihar, Jana Koželuhová</i>)	155
B.1.4.3	Divertikly duodena a tenkého střeva (<i>Jana Koželuhová</i>)	163
B.1.4.4	Nádory Vaterovy papily (<i>Jan Kotyza, Jana Koželuhová</i>)	166
B.2	Tenké střevo	171
B.2.1	Anatomie (<i>Zdena Nováková</i>)	171
B.2.2	Histologie (<i>Radomíra Vagnerová</i>)	172
B.2.3	Fyziologie (<i>Jaroslav Pokorný</i>)	172
B.2.4	Onemocnění tenkého střeva (<i>Karel Lukáš</i>)	178
B.2.4.1	Střevní záněty	179
B.2.4.2	Infekce (<i>Karel Lukáš</i>)	184
B.2.4.3	Spondylartropatie (<i>Karel Lukáš</i>)	185
B.2.4.4	Vaskulární poruchy (<i>Karel Lukáš</i>)	186
B.2.4.5	Polékové změny (léky indukovaná enteropatie) (<i>Karel Lukáš</i>)	187

B.2.4.6	Infiltrace (<i>Karel Lukáš</i>)	188
B.2.4.7	Působení fyzikálních vlivů – postiradiační (radiační) enteritida (<i>Karel Lukáš, Jiří Hoch</i>)	190
B.2.4.8	Endometrióza extragenitální (<i>Karel Lukáš</i>)	190
B.2.4.9	Systémová onemocnění (<i>Karel Lukáš</i>)	191
B.2.4.10	Portální hypertenzivní enteropatie (<i>Karel Lukáš</i>)	191
B.2.4.11	Malabsorpční syndrom (<i>Pavel Kohout</i>)	193
B.2.4.12	Celiakie (<i>Pavel Kohout</i>)	202
B.2.4.13	Whippleova choroba (<i>Pavel Kohout</i>)	208
B.2.4.14	Deficity disacharidáz a nesnášenlivost mléka (<i>Pavel Kohout</i>)	210
B.2.4.15	Dysbióza, postantibiotické dysmikrobie, syndrom bakteriálního přerůstání (<i>Jiří Vejmelka, Pavel Kohout</i>)	218
B.2.4.16	Syndrom krátkého střeva (<i>Pavel Kohout</i>)	221
B.2.4.17	Malabsorpční syndrom u dětí (<i>Jiří Nevoral</i>)	224
B.2.4.18	Nádory tenkého střeva (<i>Jiří Tomášek, Libor Němec</i>)	239
B.3	Slepé střevo a Bauhinova chlopeň	247
B.3.1	Anatomie (<i>Zdena Nováková</i>)	247
B.3.2	Histologie – slepé střevo a apendix (<i>Radomíra Vagnerová</i>)	247
B.3.3	Fyziologie (<i>Jaroslav Pokorný</i>)	247
B.3.4	Nemoci céka a Bauhinovy chlopně (<i>Karel Lukáš</i>)	248
B.3.4.1	Cékum	248
B.3.4.2	Ileocekální chlopeň (<i>Karel Lukáš, Jiří Hoch</i>)	249
B.4	Apendix	253
B.4.1	Anatomie (<i>Zdena Nováková</i>)	253
B.4.2	Histologie (<i>Radomíra Vagnerová</i>)	253
B.4.3	Fyziologie (<i>Jaroslav Pokorný</i>)	254
B.4.4	Nemoci červovitého přívěsku (<i>Karel Lukáš</i>)	254
B.5	Tlusté střevo	265
B.5.1	Anatomie (<i>Zdena Nováková</i>)	265
B.5.2	Histologie (<i>Radomíra Vagnerová</i>)	266
B.5.3	Fyziologie (<i>Jaroslav Pokorný</i>)	266
B.5.4	Nemoci tlustého střeva	268
B.5.4.1	Záněty (<i>Karel Lukáš</i>)	268
B.5.4.2	Poškození střeva chemickými a fyzikálními vlivy (<i>Karel Lukáš, Jiří Hoch</i>)	284
B.5.4.3	Ischemická kolitida (<i>Karel Lukáš</i>)	286
B.5.4.4	Vředové léze tračníku a konečníku (<i>Karel Lukáš</i>)	290
B.5.4.5	Colitis cystica profunda (<i>Karel Lukáš</i>)	294
B.5.4.6	Pneumatisis cystoides intestinalis (pneumatisis coli) (<i>Karel Lukáš</i>)	295
B.5.4.7	Malakoplakie (<i>Karel Lukáš</i>)	297
B.5.4.8	Melanóza (pseudomelanóza) tračníku (<i>Karel Lukáš</i>)	298
B.5.4.9	Endometrióza extragenitální (<i>Karel Lukáš, Jiří Hoch</i>)	299
B.5.4.10	Portální hypertenzivní kolopatie (<i>Karel Lukáš</i>)	301
B.5.4.11	Obstrukční kolitida (<i>Karel Lukáš</i>)	301
B.5.4.12	Střevní manifestace některých onemocnění (<i>Karel Lukáš</i>)	302
B.5.4.13	Účinky přípravy střeva před vyšetřením nebo operací (<i>Karel Lukáš, Jiří Hoch</i>)	304
B.5.4.14	Divertikulární choroba (<i>Julius Špičák, Miloš Kučera</i>)	304
B.5.4.15	Idiopatické střevní záněty (<i>Karel Lukáš, Lucie Prokopová, Jiří Hoch</i>)	318
B.5.4.16	Hirschprungova choroba (<i>Richard Škába</i>)	384
B.5.4.17	Poruchy prokrvení střeva (<i>Tomáš Vidim</i>)	391
B.5.4.18	Polypózy (<i>Václav Jirásek, Milada Kohoutová, Aleš Novotný</i>)	398
B.5.4.19	Kolorektální karcinom (<i>Miroslav Zavoral, Jiří Hoch</i>)	413

B.5.4.20	Nádory tlustého střeva, rekta a anu (<i>Karel Lukáš, Jiří Hoch</i>)	426
B.5.4.21	Dispenzarizace nádorů a prekanceróz (<i>Karel Lukáš</i>)	434
B.5.4.22	Radiační poškození tenkého a tlustého střeva (<i>Filip Pazdírek</i>)	434
B.6	Konečník a řiť	439
B.6.1	Anatomie (<i>Zdena Nováková</i>)	439
B.6.1.1	Konečník (rectum)	439
B.6.1.2	Řiť a anální kanál (<i>anus et canalis analis</i>)	440
B.6.2	Histologie (<i>Radomíra Vagnerová</i>)	441
B.6.3	Fyziologie (<i>Jaroslav Pokorný</i>)	441
B.6.4	Nemoci konečníku a řiti	442
B.6.4.1	Prolaps rekta a anu (<i>Július Örhalmi, Jiří Hoch</i>)	442
B.6.4.2	Kolorektální trauma a cizí tělesa (<i>Tomáš Dušek</i>)	445
B.6.4.3	Solitární rektální vřed	453
B.6.4.4	Anální fisura (<i>Július Örhalmi, Jiří Hoch</i>)	453
B.6.4.5	Fekální inkontinence (<i>Julius Örhalmi, Jiří Hoch</i>)	455
B.6.4.6	Hemoroidy (<i>Július Örhalmi</i>)	460
B.6.4.7	Periproktální píštěle (<i>Julius Örhalmi, Jiří Hoch</i>)	467
B.6.4.8	Perianální dermatologické symptomy a afekce (<i>Jiří Hoch</i>)	472
B.6.4.9	Perianální kondylomata a anální intraepiteliální neoplazie (<i>Zbyněk Jech</i>)	475
B.6.4.10	Stenóza anorektální (<i>Karel Lukáš, Jiří Hoch</i>)	479
B.6.4.11	Zhoubné nádory anu (<i>Zbyněk Jech</i>)	480
B.7	Ileózní stavy (<i>Jiří Hoch</i>)	489
B.8	Kolostomie, ileostomie (<i>Petr Kocián</i>)	501
B.8.1	Definice a dělení stomií	501
B.8.2	Historie	501
B.8.3	Obecné principy provedení stomie	502
B.8.4	Ileostomie	502
B.8.5	Kolostomie	504
B.8.6	Komplikace	505
B.8.7	Edukace pacienta	509
B.8.8	Stomické pomůcky a možnosti dočasné kontinence	509
B.8.9	Diетní opatření	510
B.8.10	Prognóza	510
B.9	Infekční onemocnění střeva (<i>Helena Ambrožová</i>)	515
B.9.1	Bakteriální střevní infekce	515
B.9.2	Virové střevní infekce	544
B.10	Akutní průjemové onemocnění u dětí a jeho léčba (<i>Jiří Nevoral</i>)	555
B.11	Zánětlivé onemocnění střeva způsobené sexuálně přenosnými agens (<i>Ladislav Machala, Daniela Vaňousová</i>)	559
B.12	Infekce HIV/AIDS a střevo (<i>Ladislav Machala</i>)	565
B.13	Parazitární onemocnění střeva (<i>František Stejskal</i>)	573
B.13.1	Střevní protozoonózy	573
B.13.2	Střevní mikrosporidie	585
B.13.3	Střevní helmintózy	585

B.13.3.1	Střevní nematodózy (infekce hlísticemi)	585
B.13.3.2	Střevní cestodózy (infekce tasemnicemi)	592
B.13.3.3	Střevní trematodózy (infekce motolicemi)	593
B.13.3.4	Další parazitární infekce, které mohou postihnout střevo	594
B.14	Těhotenství a gastrointestinální trakt ženy (Anna Zdeňková, Antonín Pařízek)	597
B.14.1	Těhotenství a fyziologické změny gastrointestinálního traktu matky	597
B.14.2	Metabolismus a výživa	598
B.14.2.1	Metabolismus	599
B.14.2.2	Výživa během těhotenství	599
B.14.3	Nejobvyklejší onemocnění v těhotenství	600
B.15	Funkční poruchy dolní části trávicího traktu (Karel Lukáš, Václav Jirásek)	609
B.15.1	Charakteristika	609
B.15.2	Základní příznaky trávicích poruch v dolní části gastrointestinálního traktu	613
B.15.3	Základní formy dyspepsií dolní části trávicího traktu	614
B.15.3.1	Dráždivý tračník	614
B.15.3.2	Funkční průjem	614
B.15.3.3	Spastická zácpa	615
B.15.3.4	Neúplné a zvláštní tvary	615
B.15.3.5	Funkční dyspeptický syndrom	616
B.15.3.6	Funkční poruchy anorektální	617
B.15.3.7	Diagnóza	618
B.15.3.8	Léčba	620
B.16	Chronické bolesti břicha u dětí a adolescentů (Jiří Nevoral)	623
B.16.1	Etiologie	623
B.16.2	Funkční gastrointestinální onemocnění (FGO)	624
B.16.2.1	Funkční gastrointestinální onemocnění spojená s bolestí břicha	624
B.16.2.2	Vyšetření	625
B.16.2.3	Léčba	625
B.16.2.4	Prognóza	627
B.17	Akutní krvácení do dolní části trávicího traktu (Radan Keil, Ladislav Douša)	629
B.17.1	Diagnostický a terapeutický postup	629
B.17.2	Klinické příznaky krvácení	629
B.17.3	Základní přístup k pacientovi s podezřením na krvácení do dolní části GIT	630
B.17.4	Stabilizace oběhu	630
B.17.5	Anamnéza a fyzikální vyšetření	630
B.17.6	Paraklinická vyšetření	631
B.17.7	Zdroje krvácení do dolní části GIT	631
B.18	Chronické okultní a obskurní krvácení do dolního trávicího traktu (Karel Lukáš)	637
B.18.1	Vyšetření při krvácení do dolní části trávicího traktu	638
B.18.2	Diferenciální diagnóza	638
B.18.3	Léčba	641
B.19	Zácpa (Vladimír Kojecký)	643
B.20	Zácpa u dětí (Jiří Nevoral)	657
B.21	Průjem (Petr Hrabák)	663

B.22 Střevo jako příčina břišní katastrofy (Zbyněk Jech) 673

Seznam zkratk 679

Jmenný rejstřík 699

Věcný rejstřík 703

Souhrn 713

Summary 715

Předmluva

Vážené kolegyně,
vážení kolegové,

dostává se Vám do rukou jedinečná kniha *Nemoci střev* z pera předních českých lékařů z mnoha oborů, monografie věnovaná orgánům s velmi bohatou a nezastupitelnou funkcí pro lidský organismus.

Toto dílo je unikátní a navazuje na vynikající publikace z oblasti gastroenterologie. Hlavní autoři, MUDr. Karel Lukáš a prof. MUDr. Jiří Hoch, vytvořili tým odborníků jak z teoretických a diagnostických, tak zejména z klinických disciplín, kteří střevo velmi detailně přiblíží čtenářům. Na monografii oceňuji především propojení moderních teoretických poznatků – genetické pozadí řady onemocnění či střevní mikrobiom – s bohatými diagnostickými a klinickými zkušenostmi autorů.

Kniha je velmi přehledně rozčleněna s doprovodnými komentáři, například pediatrickými. Autoři se podrobně věnují symptomatologii onemocnění střev

i využití zobrazovacích a laboratorních vyšetřovacích metod. U jednotlivých částí střeva jsou detailně popsána onemocnění daného úseku, včetně léčby i prognózy a doporučení pro pacienty. Bohatá obrazová dokumentace, schémata a tabulky umožňují čtenářům velmi dobře pochopit studovanou problematiku.

Monografie bude sloužit nejen gastroenterologům či břišním chirurgům, ale i široké čtenářské obci, která se bude chtít seznámit se současnými poznatky o střevech.

Přeji čtenářům, aby se k této monografii často navraceli a nacházeli v ní zdroj poznání a poučení. Blahopřeji všem autorům k napsání tak zajímavého a potřebného díla.

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
rektor Univerzity Karlovy

V Praze dne 28. května 2018

Predhovor

Toto dielo má názov *Střevo*. Okrem chorôb a ochorení čriev obsahuje aj časti venované embryológii, anatómii, histológii, fyziológii, genetike a ďalším medicínskym odborom, napr. laboratórnym vyšetrovacím metódam, zmenám gastrointestinálneho traktu v gravidite a iným, takže sa v miere dosiaľ nevidanej venuje celej šírke problémov s črevami spojenými.

Pritom ma napadá výrok Erasmosa Rotterdamského (1466–1536): „*Abdomen non gignit subtilem sensum*“, čo znamená, že „Brucho nie je liahňou citov vznešených“. A keď si k tomu ešte primyslím výrok Ernsta Hohenmstera, že kto nikdy netrpel dyspepsiou, nebude filozofom, nemal som najprv dobrú inšpiráciu na písanie tohto úvodu. Posmelil ma však názor H. W. Shawa (1818–1885), ktorý prišiel k záveru, že dobre a spoľahlivo fungujúce črevá sú pre človeka viac hodné, ako akékoľvek množstvo mozgov. A propos – „básnicke črevo“. Na napísanie tohto diela museli mať autori „črevo prozaické“ – a to poriadne.

Dvaja editori a traja koeditori prizvali na spoluprácu 43 odborníkov z rôznych oblastí medicíny. Vznikla tak monografia, ktorá nemá v českom písomníctve obdobu. Dosiaľ vydané diela sú venované najmä kolorektálnemu karcinómu, divertikulovej chorobe, zápalovým chorobám čriev, endoskopickým metódam, chirurgickým problémom či funkčným poruchám. Podobné je to aj vo svetovom písomníctve, kde je najviac monografií venovaných idiopatickým zápalovým chorobám čriev.

Monografia *Střevo*, ktorá má viac ako 1400 rukopisných strán, má pevnú štruktúru, primeraný rozsah a grafickú úpravu. Členenie kapitol je logické s jasným odkazom na fundamentálnu a aj recentnú použitú literatúru a aj na kľúčové slová. Dielo obsahuje 2273 citácií, z toho skoro 30 % nie je starších ako 5 rokov a 10,33 % citácií je od domácich autorov. Prehľad a názornosť zaisťujú mnohé tabuľky, grafy a kvalitné, farebne verné ilustrácie, vhodne dopĺňajúce textovú časť. Cenné je aj to, že väčšina z nich pochádza od autorov jednotlivých kapitol, čo vyniká najmä u endoskopických nálezov.

Kniha tak poskytuje v koncíznej forme vedecké východisko pre rozhodovací proces, ktorým diagnostika a liečba určite sú.

Gastroenterológia je často spojená so zručnosťou (rôzne endoskopické a iné výkony) a aj s náročnou mentálnou činnosťou a tak má polohu umenia a vedy súčasne. Základom však zostane vždy veda a odbornosť. Gastroenterológ ovládajúci príčinu a/alebo patofyziológiu symptómov dokáže komplexnejšie a zdá sa, že aj jednoduchšie dospieť k správnym a užitočným rozhodnutiam. V tejto problematike (symptómy, znaky, diferenciálna diagnostika) je hlavný zostavovateľ monografie, primár Karel Lukáš, viac ako doma. Posúdiť odchýlky od referenčných rozsahov, odlíšiť primárne zmeny od reakcie na poškodenie, či adaptovanie na prvotnú zmenu, ako aj nevýznamné anatomicke zmeny so správne posúdeným funkčným stavom – to sú základy modernej gastroenterológie. Bez týchto skutočností by mohla mať gastroenterológia, ale aj ktorýkoľvek iný odbor v medicíne skôr charakter repetitívnej činnosti než charakter vedy a umenia súčasne.

Monografia má 30 kapitol, z toho v obecnej časti 8 a v špeciálnej 22. Čitateľa už v predkapitole *Kdo, kedy, čo* určite zaujmú eponýmne pomenovania, rovnako milovníci histórie budú túto časť čítať so zatajeným dychom. Možno si k „temnému stredoveku“ (476–1500) pridajú aj ustanovizeň, akou bola Schola medica Salernitana (9.–13. storočie), či lekárska škola a neskôr univerzita v Montpellieri (1220–1289) alebo Bolonská univerzita (1088/1119) a iné, lebo pokrok sa jednoducho zastaviť nedá.

V časti venovanej genetike máme možnosť zopakovať si nielen základné pojmy, ale autorka nás dokonca zavedie do kuchyne, aby sme problematike lepšie porozumeli, čo je milé. V kapitole, ktorá sa venuje embryológii, je veľmi zaujímavá molekulárna regulácia vývoja črevnej trubice. Zaujímavý je aj údaj o možných komplikáciách probiotickej liečby a páči sa mi aj lepšie vystihujúci názov pre fekálnu transplantáciu –

fekálna baktérioterapia. Tiež ma prekvapil reálnejší pohľad na pomer eukaryotických a prokaryotických buniek u človeka, ktorý sa z pôvodných 1 : 10, zmenil na 1 : 1,3. Nemožno tiež nespomenúť, že prokalcitonín má diskriminačnú schopnosť medzi gram-pozitívnu, gram-negatívnu a mykotickou afekciou zistenou v hemokultúre septických pacientov. Čitatelia určite ocenia aj konceptuálny pohľad na lepok, potravinovú alergiu, či intoleranciu jednotlivých zložiek potravy, čo je v súčasnosti „modernou témou“ našich pacientov. Prínosné sú aj prílohy pediatrické a chirurgické k niektorým kapitolám. Brilantný je napr. historický úvod v kapitole venovanej apendektómii.

Ponechať gastroenterológiu v mori vedeckých poznatkov, odkázanú na databázy a periodickú literatúru

bez uceleného diela je takmer nemorálne. Som presvedčený, že aj toto bolo silným impulzom pre prípravu tejto monografie, ktorá má za cieľ práve istú ochranu pred neúmerným prívalom nových čiastkových informácií a súčasne poskytnúť potrebnú šírku už overených poznatkov v užitočnej a použiteľnej forme. A preto sa toto dielo stane významným pre pregraduálne, postgraduálne a aj kontinuálne vzdelávanie nielen pre gastroenterológov, ale aj pre praktických lekárov, internistov, pediatrov, chirurgov a odborníkov z ďalších medicínskych odborov.

MUDr. Marián Kaščák, PhD.

Slovo recenzentů

Rozsah a šíře záběru publikace již naznačují, že se jedná o dílo, které nemá v tuzemském ani zahraničním písemnictví analogii. Velký počet autorů je současně nevýhodou, protože zvyšuje nejednotnost, např. v rozsahu citované literatury. „Střevo“ jistě nebude knihou pro rychlé přečtení ani pro užší skupinu lékařů. Užitek z této publikace bude mít nezanedbatelná skupina těch, které trávící trakt doslova uhranul, budou chtít v problematice pokračovat a nadále ji rozvíjet. „Střevo“ nebude lehkou četbou před usnutím. Doufám, že kniha najde pevné místo na psacích stolech, které v okolí této výjimečné publikace nebude nikdy zaprášené.

prof. MUDr. Jan Wechsler, CSc.

Publikace jistě zaujme své pevné místo v české odborné gastroenterologické literatuře, tím spíše, že v mnoha částech textu je patrný vliv zakladatele moderní české gastroenterologie profesora Zdeňka Mařatky, se kterým měla část autorů možnost osobně spolupracovat.

prof. MUDr. Aleš Hep, CSc.

*Knihu věnujeme zakladatelům české gastroenterologie
prof. MUDr. Zdeňku Mařatkovi, DrSc.
a prof. MUDr. Bohuslavu Niederlemu, DrSc.*

autoři

Historie

Kdo, kdy, co

Karel Lukáš

Historické poznámky týkající se dolní části trávicího traktu nelze jednoduše odlišit od horní části trávicího traktu. Události se prolínají, jedna vychází z druhé, jako například sled vynálezů v oblasti endoskopie. Míchají se i objevy, osobnosti, prvenství, takže posloupnost dějů není docela přesná. Navíc u některých událostí nelze přesná data zjistit.

V **Egyptě** pocházejí první popisy nemocí z let 3500 př. n. l. Egypťští lékaři (možná léčitelé) byli velmi specializovaní a měli tituly dle orgánů, o které pečovali. Oblastí rekta se zabýval „strážce královského konečníku“.

Podrobnější zmínky o trávicím traktu mají původ v **Číně** (asi 3000 př. n. l.). Jang a Jin (☯) ztělesňovaly protikladné síly života a smrti, mužského a ženského prvku, síly a slabosti, slunce a měsíce. V orgánech dutých, jako jsou střeva a měchýř, přebýval Jin.

Starí **Řekové** nahradili čínské principy čtyřmi „šťávami“ (krev, hlen, žlutá a černá žluč). Umění medicíny bylo nazýváno **iatrice**, lékař byl **iatros**. Tento název překonal věky a je používán dodnes.

Hippokratés (460–370 př. n. l.) z řeckého ostrova Kosu učil, že podstatou kliniky je pozorování nemocného, který musí být brán jako celek a je třeba vzít úvahu vše, co jej obklopuje. Položil základy klinickému vyšetřování a pozorování. Nemoci pokládal za špatné smíšení tělesných šťáv. Lidské temperamenty (sanquinnický, cholrický, flegmatický, melancholický) spojoval s převahou některé ze šťáv. Diskutabilní je jeho výrok: „Stolici neposuzuj podle množství, ale podle kvality.“

Aulus Cornelius Celsus (25 př. n. l. – 50 n. l.), první římský lékař, stanovil např. doposud platné čtyři známky zánětu (calor, rubor, tumor, dolor). Zavedl termín **anus** (lat. *ring*).

Aretaeus z Cappadocie (81–138) původem z východní Asie žil v Alexandrii. Pochází od něj např. název **diabetes**. Popsal mnoho tehdy známých nemocí, např. dysenterii.

Claudius Galén z Pergamu v Malé Asii [131 (129?) – 200 (199?) n. l.] byl od roku 162 n. l. lékařem římského císaře Marca Aurelia a znal odpověď na cokoliv. Jeho učení se stalo dogmatem a vládlo medicíně celých 15 století. Za základní element trávení považoval vrozené teplo. Galénův systém rozvolnili až Paracelsus (1493–1541) a Andreas Vesalius (1515–1564).

Po Galénovi a jeho dogmatech se dlouho, předlouho v medicíně nic nedělo, středověk jejímu rozvoji nepřál. Tělo bylo považováno za hříšné a nemoc za trest. Tělesné funkce řídili určené svatí, např. sv. Erasmus měl na starosti střeva a sv. Fiakr hemoroidy, sv. Šebestián a sv. Roch mor. Lidské tělo bylo prohlášeno za posvátné a bylo zakázáno pitvat, proto zůstávala anatomie dlouho nepoznána. Stále byly používány spisy ze starověku. Galénovo dílo *O medicíně* byla jedna z prvních knih vydaných knihtiskem (1487). Hlavní pohromou středověku byla „černá smrt“ (mor), z ostatních nemocí jsou uváděny zejména lepra, neštovice, tuberkulóza, tyfus, průjem, meningitida a kolika, ale těžkou ranou byla nesporně i chřipková epidemie.

Avicenna Ibn Sina (980–1037) byl proslulý perský muslimský vědec respektovaný v tehdejší světě. Napsal mnoho vědeckých pojednání a medicínských knih. Jeho nejproslulejším dílem je *Kánon medicíny*, který byl dlouho užíván jako rozhodující medicínská reference. Kánon pochází z roku 1025; je to medicínská encyklopedie tehdejších znalostí v pěti knihách. Definuje zdraví jako stav, který umožní normální chod tělesných funkcí. Zabývá se ale i hygienickými doporučeními, jako je čistota vody a vzduchu.

Anglický chirurg v Londýně **John of Ardane** (1307 až 1390) je uváděn jako specialista na onemocnění konečníku; sepsal ilustrované pojednání o těchto nemocích.

Antonio Benivieni (1443–1502), chirurg z Florencie, je pokládán za zakladatele patologické anatomie. Ve svém díle *De Aditis Causis Morborum* z roku 1507 popsal, zřejmě jako první, rupturu střeva.

Berengario da Carpi (Berengarius) (1470–1530) italský chirurg v Pavii charakterizoval v roce 1521 appendix a také thymus.

Paracelsus (Theophrastus Philipus Aureolus Bombastus von Hohenheim) (1493–1541), lékař, alchymista, filozof a astrolog původem z Curychu, odmítl Galénovy myšlenky a závěry a veřejně spálil Avicennův „Kánon medicíny“. Prohlášoval: „Na nikoho jsem nebral ohled, jen na nemocného, kterého jsem léčil.“ Byl průkopníkem přírodní filozofie založené na chemických principech. Primárními substancemi pro něj byly: sůl, síra a rtuť (= tria prima).

Andreas Vesalius (1514–1564), známý jako „otec anatomie“, pocházel z Bruselu a studoval v Paříži. Pracoval na univerzitě v Lovani a posléze vyučoval na lékařské fakultě v Padově. Profesorem anatomie se stal ve 23 letech a po 10 letech tvrdé práce v roce 1453 sepsal sedm knih anatomického atlasu *De Humani Corporis Fabrica*. Po útocích na tuto knihu byl tak rozčarován, že opustil akademickou dráhu a stal se v Bruselu osobním lékařem krále Karla V. Zemřel vyčerpáním po ztroskotání na řeckém ostrově.

William Harvey (1578–1657) z Folkestonu v Kentu vystudoval v Cambridge a v Padově. V roce 1628 prokázal, že „krev v těle obíhá dokola“ velkým a malým oběhem a publikoval *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*. Od roku 1609 byl lékařem v St. Bartholomew's Hospital. Byl lékařem králů, od roku 1618 to byl král Charles I. a od roku 1640 král James I.

Zajímavé je anatomické poznávání ileocekální chlopně. První jí popsal **Constanzo Varolio** (Constantinus Varolius) (1543–1575), italský anatom v Boloni a Římě, který objasnil mozkové struktury (*pons Varolii*) a popsal *mm. erectores penis*. Eponymně je ale pojmenovávána jako chlopně Bauhina podle **Caspara Bauhina** (1560–1624), švýcarského anatoma a botanika, který o ní podal svědectví v roce 1588. Caspar Bauhin je znám lépe jako botanik a autor přírodovědných děl (*Phytopinax*, *Phinax Theatri Botanici*). Chlopně je ale nazývána i Tulpova podle **Nicolaese Tulpa**, původním jménem Claes Pieterszoon (1593–1674), nizozemského anatoma, který o ní podal svědectví v roce 1641, kdy též popsal i beri-beri. Tulp byl nejen starostou Amsterdamu, ale i městským anatomem; je ústřední postavou známého Rembrandtova obrazu „Anatomie doktora Tulpa“, který je umístěn v Mauritshuis v Haagu.

Adriaan van den Spiegel (též Spieghel, Spigel, Adrianus Spigelius, Spigelius, Adriano Spigeli) (1578 až 1625) byl vlámský anatom a botanik. V roce 1612 se usadil na Moravě. Brzy poté se z něj stal „medicus primarius Bohemiae“. Spiegel je považován zejm-

na za velkého anatoma, ale byl i velmi vyhledávaným klinikem. Spiegelova hernie je intraparietální laterální ventrální hernie, tj. hernie přes Spiegelovu fascii, která je aponeurotickou vrstvou mezi *m. rectus abdominis* a semilunární linií laterálně.

Johann Georg Wirsung (1598–1643) byl původem z Bavorska, prosektor v Padově, objevil pankreatický vývod v roce 1642 při pitvě třicetiletého muže jménem Zuane Viaro della Badia, který byl oběšen, když byl usvědčen z vraždy. Přítomni pitvě byli dva studenti, Thomas Bartholin (1616–1680) z Dánska a Moritz Hoffman (1622–1698) z Německa. Pět let po Wirsungově smrti Hoffman prohlásil, že, když mu bylo 19 let, v roce 1641, objevil pankreatický vývod při pitvě krůtího samce. Toto prohlášení nebylo nikdy obecně uznáno, ani když se Hofmann později stal profesorem anatomie a botaniky v Altdorfu. Wirsung byl zavražděn ve dveřích svého domu v noci v roce 1643 pravděpodobně v důsledku hádky o prvenství objevu vývodu. Vrahem byl belgický student Giacomo Cambier.

Franz de la Boë, původem Flám, známý jako **Franciscus Sylvius** (1614–1672) považoval za základ trávení kyselinu. Trávení chápal jako fermentační proces probíhající v ústech, žaludku, slinivce, ve střevě a v lymfaticích, odkud se dostává do srdce a do krve. Pankreatický sekret považoval za kyselý.

Angličan **Thomas Sydenham** (1624–1689) se opíral o Hippokratovy metody pozorování a zkušeností. Je dokonce nazýván „anglickým Hippokratem“ a je považován za „otce anglické medicíny“. Snažil se ale utřídit nemoci do nozologických jednotek, dal základy epidemiologii. Popsal dnu, malárii, spálu, spalničky, dysenterii, hysterii a další nemoci. Zavedl do léčby chininovou kúru a hojně používal opium.

Antoni van Leeuwenhoek (1632–1723) z Nizozemí, občanským povoláním obchodník s textilem, byl i výrobcem mikroskopů. Proslavil se jako přírodovědec a průkopník mikroskopie. V roce 1676 spatřil pod mikroskopem bakterie (*animalcules*).

Johan Conrad Peyer (1653–1712), švýcarský anatom ze Schaffhausenu, popsal lymfatické folikuly v tenkém střevě (Peyerovy pláty) u nemocných, kteří zemřeli na tyfus. Charakterizoval kromě jiného i fyziologii ruminace.

James Douglas (1675–1742), skotský lékař a anatom, byl lékařem královny Anglie. Douglasův prostor je výběžek pobřišnice v malé pánvi, který je vpředu ohraničen děložou a vzadu rektou, je to nejdistančnější oblast peritoneální dutiny u ženy. U mužů je srovnatelný prostor mezi zadní stěnou močového měchýře a konečníkem (*excavatio rectovesicalis*).

Po **Giovanni Domenico Santorinim** (1681–1737), italském anatomovi z Benátek, nese eponymní pojmenování akcesorní Santoriniho (malá) papila, na které ústí akcesorní pankreatický vývod do duodena. Popsal ji ve svém díle *Observationes Anatomicae* vydaném v roce 1724. Santorini byl žákem Marcella Malpighiho (1628–1737).

Theodor Kerckring (1640–1693) byl holandský anatom a lékař. Vystudoval medicínu na Leydenské univerzitě, jeho učitelem zde byl Franciscus Sylvius. Eponymně jsou po něm pojmenovány příčné záhyby sliznice tenkého střeva – Kerckringovy řasy (*plicae circulares, valvulae conniventes*).

Abraham Vater (1684–1751), německý anatom a botanik a lékař z Wittenbergu, vystudoval v Lipsku, ale ve Wittenbergu habilitoval. Popsal v roce 1720 v duodenu velkou papilu (Vaterovu), do které ústí společně cesty žlučové a pankreatické. V roce 1746 byl jmenován profesorem terapie.

Johann Nathanael Lieberkühn (1711–1756), německý anatom, který ve svém díle *De fabrica et actione volorum intestinorum tenuium hominis* (1745) popsal strukturu a funkci žlázek ve střevních klcích, nazvaných později eponymně po něm (Lieberkühnovy žlázy). Ale tyto žlázy objevil už v roce 1688 **Marcello Malpighi** (1628–1698), italský lékař a přírodovědec, který položil základy histologie. A z roku 1715 pochází jejich popis od **Johanna Konrada Brunnera** (1653–1727), švýcarského lékaře, který byl profesorem anatomie a fyziologie na Univerzitě v Heidelbergu. A aby to nebylo málo, další popis pochází z roku 1731 od **Dominica Gusmana Galeazziho** (Galeati) (1686–1775) z Bologne.

René Réaumur (1683–1757), francouzský vědec, filozof a přírodopisec, zjišťoval, jak probíhá proces trávení. Nutil pokusná zvířata polykat a posléze vyvrhovat trubičky naplněné potravou a prokázal existenci a účinky žaludečních šťáv.

Lazzaro Spallanzani (1729–1799), italský fyziolog, experimentoval sám na sobě. Polykal a pak vyvrhoval malé lněné sáčky s potravou, čímž prokazoval trávicí účinek slin, a demonstroval, že kyselina je tvořena v žaludku.

Ital **Giovanni Battista Morgagni** (1682–1771), profesor anatomie v Padově, popsal v roce 1761 ve svém díle *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* (O místech a příčinách nemocí anatomicky zjištěných), jak jednotlivé orgány odrážejí stopy chorobných procesů. Přispěl k hlubšímu poznání vředové choroby žaludku, popsal zánět apendixu a pravděpodobně i terminální ileitidu.

Lorenz (Laurentius) Heister (1683–1758) německý anatom a chirurg podal jako první v roce 1711

patologický popis akutní apendicitidy *post mortem*. Po studiu medicíny na Univerzitě v Giesenu přesídlil do Nizozemí, kde se účastnil jako vojenský chirurg „Války o španělské dědictví“ na straně Brabantské konfederace. Po návratu do Německa se stal profesorem anatomie a chirurgie v Helmstädtu a v Altdorfu.

Počátkem 18. století hrálo vedoucí úlohu v evropské medicíně město Leyden a jeho univerzita, a to především díky **Hermannu Boerhaaveovi** (1668–1738), který jako první učil klinickou medicínu u lůžka. Jeho výuka se setkávala s takovým zájmem, že v Leydenu musely být strženy hradby, aby bylo možné všechny žáky ubytovat. Sjížděli se studující nejen z Evropy, ale i z Ameriky a Asie, a jeden rok bylo na lékařské fakultě zapsáno 1919 studentů.

Po vzoru leydenské kliniky byla založena Boerhaaveovými žáky **Gerardem van Swietenem** (1700–1772) a **Antonem de Haënem** (1704–1776) první klinika vnitřních nemocí ve Vídni a po jejím vzoru klinika vnitřních nemocí i v Praze (1764). Gerard van Swieten kromě toho, že byl osobním lékařem císařovny Marie Terezie, byl hlavním autorem osvícenských reforem v rakouském zdravotnictví a v univerzitní výuce. Jeho dílem bylo zavedení zdravotních předpisů. Měl širokou oblast působnosti – založil i botanickou zahradu a chemickou laboratoř.

Za jednu z největších intelektuálních osobností 18. století je považován **Victor Albrecht von Haller** (1708–1777), švýcarský biolog, fyziolog a spisovatel. Jeho jméno nese *Anastomosis magna Halleri*, což je spojka mezi *arteria colica media* a *arteria colica sinistra* v oblasti *flexura coli sinistra*, spojka mezi větvemi *arteria mesenterica superior* a *arteria mesenterica inferior* v místě přechodu mezi příčným a sestupným tračníkem.

Jiří Prochaska (1749–1820), profesor anatomie a fyziologie v Praze a ve Vídni, byl první známou postavou v české medicíně, která se „dotkla“ gastroenterologie. Ve svém díle *Základy fyziologie člověka*, které vytvořil v letech 1797–1811, napsal, že „trávení – síla, která nás živí, je táž, která v počátku vytvořila naše tělo, a že výživa je vlastně pokračujícím plozením“.

Zásadní roli v poskytování zdravotní péče začaly na přelomu 18. a 19. století sehrávat nemocnice, zejména velké nemocnice. Nejproslulejší kontinentální nemocnicí se stala vídeňská Všeobecná nemocnice (**Allgemeines Krankenhaus**) přebudovaná v roce 1784 díky nařízení císaře Josefa II. V Olomouci vznikla nemocnice v roce 1787 a v Praze Všeobecná nemocnice v roce 1790 (nápis na průčelí tzv. josefínského traktu: „Saluti aegrorum exercent Josephus II., Leopoldus I. MDCCXC, auxit et amplificavit Ferdinandus I. MDCCCXXXIX“).

Je nutné se poněkud šířeji zmínit o první dokumentované endoskopii. **Phillip Bozzini** (1773–1809) byl synem italských přistěhovalců do Německa. Graduoval na univerzitě v Jeně v roce 1796 a pracoval jako porodník a pak jako praktický lékař ve Frankfurtu nad Mohanem. V roce 1805 napsal Bozzini dopis arcivévodovi Karlovi, bratru císaře Františka, ve kterém uvádí, že sestavil přístroj, jímž lze prohlížet přirozené tělní dutiny. Přístroj nazýval „Lichtleiter“ a článek (*Lichtleiter; eine Erfindung zur Anschauung ihnen Theine und Krankheiten von Dr. Bozzini Artur zu Frankfurt a. Mayn*) uveřejnil v roce 1806 v *Journal der practifchen Arzneykunde und Wunderzneykunft*, který vycházel v Berlíně. Lichtleiter měl dvě části, v jedné byla fixována vosková svíce, ve druhé bylo konkávní zrcadlo, které vrhalo světlo do trubice, která byla zaváděna do tělních dutin. Bozzini měl k dispozici více tubusů, různých délek, které zaváděl do ucha, uretry a rekta. Bozzini bohužel již nepublikoval výsledky vyšetření, ale je známo, že viděl zánět uretry, píštěl z nekrotické kosti, tumor rekta a tumor břišní dutiny, kam vstoupil po paracentéze ascitu („první laparoskopie“). Přístroj byl testován v letech 1806–1807 ve Vojenské lékařské akademii Josefa II. („Josefinu“) ve Vídni. Endoskop nebyl profesory lékařské fakulty doporučen, byl považován za „hračku“ a bylo konstatováno, že perfektní diagnózu lze stanovit bezpečně vyšetřením digitálním. Bozzini zemřel v 35 letech na tyfus.

Z roku 1746 pochází první charakteristika duodenálního vředu. Popsal jej **Erhard Hamberger** (1697–1755) v Jeně. Perforovaný vřed popsal v roce 1793 **Jacopo Penada** (1748–1828) v Padově.

První zprávy o ultrazvuku, echolokaci u netopýrů v úplné tmě, pocházejí od **Lazzara Spallanzaniho** (1729–1799) italského katolického kněze, biologa a psychologa. Poznávání ultrazvuku prošlo obvyklým vývojem, přes použití ve vojenském; ve 20. století ultrazvuk sloužil především v námořnictvu k navigaci a lokalizaci ponorek (SONAR – **S**ound **N**avigation and **R**anging) a jeho principu využil profesor **Ian Donald** (1910–1987), porodník v Glasgowě, v období po 2. světové válce ke zjišťování změn v dutině břišní.

V roce 1766 francouzský chirurg z Rouenu **H. Pillore** provedl v pravém podbřišku incizi u pacienta a pronikl k rektálnímu karcinomu. Ale extirpaci rektálního karcinomu provedl v roce 1830 **Jaques Lisfranc** (1790–1847), původně hlavní chirurg Napoleonovy „Grande armée“. Včasné chirurgické odstranění rektálního karcinomu obhajoval **William Harrison Cripps** (1850–1923) již v roce 1876, kdy dostal Cenu Royal College of Surgeons za esej *The Treatment of Cancer of the Rectum, particularly as regards the possibility of Curing*

or Relieving the Patient by Excision of the Affected Part. V roce 1904 anglický chirurg **William Ernest Miles** (1869–1947) stanovil podmínky abdominoperineální resekce karcinomu rekta. Další typ radikální operace zavedl **William James Mayo** (1861–1939) v roce 1910.

Německý anatom **Johann Friedrich Meckel Jr.** (1781–1833) byl děkanem univerzity v Halle a díky jeho přednáškám bylo město Halle považováno za centrum německé srovnávací anatomie. V práci jej zaujaly krvácivé diatézy, vývoj lidských zubů a anatomie mozku ptáků. Eponymní pojmenování nese divertikl ilea jako zbytek normálně zacházejícího *ductus omphaloentericus* (Meckelův divertikl).

René Théophile Laënnec (1781–1826) v roce 1816 detailně definoval alkoholickou cirhózu. A tento rok je důležitým datem pro veškerou medicínu, protože Laënnec objevil stetoskop a jeho možnosti a využití popsal v roce 1819 v devítisetstránkovém díle *Traité de l'auscultation mediate* (Pojednání o nepřímé auskultaci). Jen pro zajímavost – baurální fonendoskop navrhl v roce 1852 americký lékař **George P. Cammann**. V této souvislosti je nutné se vrátit zpět a připomenout, že poklep, jako základ fyzikálního vyšetřování, byl charakterizován již v roce 1761, a to **Leopoldem Auenbruggerem** (1722–1809) v díle *Inventum novum*. Metodu poklepu však proslavil mnohem později Čech **Josef Škoda** (1805–1881), profesor vnitřního lékařství na Univerzitě ve Vídni.

Jedním ze základních kamenů nauky o nemocech trávicího ústrojí byl objev kyseliny solné. **William Prout** (1875–1850) v roce 1823 v Londýně prokázal, že žaludeční šťávy obsahují kyselinu chlorovodíkovou. Prout je považován i za jednoho ze zakladatelů nauky o výživě, rozlišoval látky povahy olejnaté (lipidy), škrobovitě (sacharidy) a bílkovinné (proteiny). Pepsin popsali v roce 1835 **Theodor Schwann** (1810–1882) a **Muller** v Německu.

Problematikou trávení se, díky náhodě, zabýval **William Beaumont** (1785–1853), jenž byl chirurgem amerického vojenského námořnictva a sloužil v pevnosti Mackinac na břehu Erijského jezera. V roce 1822 ošetřoval devatenáctiletého trappera Alexise Saint Martina, který byl střelen do břicha, a v ráně se pak vytvořila gastrokutánní píštěl. Touto píštělí Beaumont zkoumal trávení potravy žaludečními šťávami. V roce 1833 vydal *Observations on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion* (Pozorování účinku žaludeční šťávy a fyziologie trávení).

V roce 1830 popsal **John Houston** (1802–1845), lékař a kurátor Royal College of Surgeons in Ireland Museum v Dublinu, transverzální rektální řasu – *sphincter ani tertius* (Houstonovu chlopeň).

Thomas Hodgkin (1798–1866) byl významný britský patolog a průkopník preventivní medicíny. Popsal v roce 1832 nádorové onemocnění, které působí zvětšení lymfoidní tkáně, jater, sleziny s invazí do ostatních tkání (*Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen*). Ale Hodgkinovým jménem ji pojmenoval sir Samuel Wilks (1824–1911) až v roce 1865. Obrovské buňky v lymfatických uzlinách první popsal **Theodor Langhans** (1839–1915) v Německu v roce 1872 a vídeňský patolog **Carl Sternberg** (1872–1935) v roce 1898.

První enterotomii v roce 1840 provedl **Auguste Nélaton** (1807–1873), francouzský chirurg v Hôpital Saint-Louis, osobní chirurg Napoleona III. Podle Nélatona je nazvána i střední rektální řasa.

Leopold Auerbach (1828–1897), německý neuropatolog na univerzitě v Breslau, popsal vrstvu gangliových buněk uložených ve stěvě, které kontrolují střevní motilitu (*plexus myentericus Auerbachii*).

Georg Meissner (1829–1905) německý histolog, fyziolog a anatom na univerzitě v Göttingen popsal (*Über die Nerven der Darmwand. Zeitschrift für rationelle Medizin, n.s. 1857, 8: 364–366*) submukózní nervový plexus sestávající z agregátů gangliových buněk, které inervují submukózu trávicího traktu (*plexus submucosus Meissneri*).

William Thomas Green Morton (1819–1868), zubní lékař z Bostonu předvedl 16. října 1846 anestetické účinky při inhalaci éteru během operace tumoru krku, kterou provedl J. C. Warren (1778–1856) v Massachusetts General Hospital.

Antonin Jean Désormeaux (1815–1894), francouzský lékař z Hôpital Necker v Paříži, je tvůrcem termínu endoskopie (řecky: *endo* – uvnitř + *skopein* – pohled, pohlížení). Výrazně zlepšil osvětlení endoskopů, užíval lampu, do které dával „gazogéne“, což byla směs alkoholu a terpentýnu v poměru 4: 1. Přístroj předvedl v roce 1853 v „Académie Impériale de Médecine“ v Paříži. Vyšetřoval vaginu, uretru, rektum a snad i jícen. Jako první provedl chirurgický zákrok endoskopicky – uretrotomii.

Samuel Jones Gee (1839–1911), anglický lékař v Saint Bartholomew's Hospital v Londýně, v roce 1888 popsal nemoc související s požíváním obilnin (pšenice, ječmen, žito) a odvodil název nemoci z řeckého *kouliakos* (κοιλιακός = břišní). Nemoci dal název celiakie. Předpokládal faktor v potravě, který nemoc vyvolá (*Gee S. On the celiac affection. Saint Bartholomew's Hospital Reports, London, 1888, 24: 17–20*). Gee byl lékařem prince z Walesu.

Ve Vídni sestrojili **Carl Stoerk** (1832–1899) a **Friedrich Semeleder** (1832–1901) v roce 1858 primi-

tivní formu ezofagoskopu. Stoerk pak v práci pokračoval a kolem roku 1870 měl přístrojů již celou řadu; světlo bylo koncentrováno zrcadlem, ale osvětlení bylo nedostatečné. **Friedrich Semmelder** v roce 1859 sestrojil „světelné brýle“ (?) pro laryngoskopii. Vyšetřoval larynx a horní jícen. V roce 1862 předpověděl Semmelder vyšetřování žaludku endoskopem. Semmelder odjel do Mexika jako osobní lékař císaře Maxmiliána.

William Bodenhamer (1808–1905) je považován za nejvýznamnějšího amerického proktologa 19. století. Byl zřejmě jedním z prvních rektoskopistů. Vyvinul různé přístroje a nástroje, jako např. spekulum k dilataci dětských análních stenóz nebo „recto-colonic endoscope“ (1863). Napsal učebnici proktologie (*Bodenhamer W. The physical exploration of the rektum. New York, William Wood & Co. 1870*). Doporučoval k léčbě zácpy celozrnný chléb a otruby, pomeranče, fíky a švestky.

Sestrojení dalšího ezofagoskopu je připisováno **Johnu Aylwinu Bevanovi** z Guy's Hospital v Londýně v roce 1868. Přístroj byl 10 cm dlouhý a měl 2 cm v průměru. K osvětlení užíval magnezium; světlo bylo vrháno zrcátkem, které mělo sklon 45°. Bevan jej využíval zejména k extrakci cizích těles (*Bevan J.A. Oesophagoscope. Lancet 1868; 1: 470–471*).

Adolf Kussmaul (1822–1902), německý internista, který vystudoval medicínu v Heidelbergu, státní zkoušky absolvoval v roce 1846 ve Vídni, pak pracoval krátce v Heidelbergu a studia dokončil ve Vídni a v Praze. Kussmaul byl velký cestovatel, byl profesorem v Heidelbergu (1855–1859), v Erlangen (1859–1863), ve Freiburgu (1863–1876), ve Štrasburku (1876–1888) a pak se vrátil do Heidelbergu. Když byl profesorem ve Freiburgu, vyslal do Paříže k Désormeauxovi na zkušenou svého asistenta **Adolfa Housella**. Pak sestrojili endoskop. Použili 47 cm dlouhou kovovou trubici o průměru 1,5 cm. Problémem bylo osvětlení, zkoušeli parafinovou lampu, petrolejovou lampu a nakonec použili Désormeauxovu lampu s gazogénem. Světlo bylo koncentrováno čočkou. Žaludek byl osvětlen jen velmi špatně. Kussmaul údajně spatřil jen částečně žaludeční sliznici. Ale tato gastroskopie považována za „první opravdovou“, a je proto je Kussmaul označován jako „otec gastroskopie“. Kussmaul zkoušel původně zavádění endoskopu u polykače mečů, protože byl přesvědčen o tom, že tito lidé mají zvláštní anatomické poměry v krku a v jícnu a mají praktické zkušenosti. První vyšetření skončilo neúspěšně, žaludeční sliznici se nepodařilo osvětlit. K jeho polykači mečů se váže „žertovný“ výrok: „Spolknu meč kdykoliv, ale ať jsem zatracen, spolknu-li trumpetu.“ Kussmaul nikdy své endoskopické zkušenosti nepublikoval, ale proslovil 21. července v roce 1870 ve Freiburgu v Naturfor-

schenden Gessellschaft přednášku na toto téma (*Über Magenspiegelung*). Adolf Kussmaul se zajímal nejen o vyšetřování žaludku, ale byl i zdatný internista, první popsal periarteriitis nodosa, progresivní bulbární paralýzu, diagnostikoval mezenterickou embolií, popsal afázií. Obecně je stále užíván termín Kussmaulovo dýchání pro typ dýchání při diabetické ketoacidóze. Po přesídlení Kussmaula do Štrasburku začali v novém působišti endoskopovat jeho asistenti Arnold, Cahn a Pönsen. Ale z korespondence mezi Kussmaulem a Leiterem vyplývá, že po přestěhování do Štrasburku Kussmaul ztratil zájem o endoskopování.

Když odešel Kussmaul z Freiburgu do Štrasburku, zanechal zde endoskopické instrumentarium. Po 30 letech se pokusil s nástroji vyšetřovat **Gustav Killian** (1860–1921) a zjistil výrazný deficit osvětlení. Podobně se ke Kussmaulovu vyšetření vyslovoval **Edouard Labarraque** (1848–1882) z Hôpital Necker v Paříži, který byl zřejmě velmi zkušeným endoskopistou, znal Kussmaulovu práci a skepticky se vyjadřoval k jeho popisování a k nálezům v žaludku. Vysvětloval, že se v něm nelze volně pohybovat a zorné pole, že je velmi omezeno. Byl tedy tím „otcem gastroskopie“ doopravdy Kussmaul?

Vynálezce **Gustave Trouvé** (1838–1902) sestrojil v roce 1869 „polyskop“, na jehož distální konec jako první umístil elektrické světlo, využíval baterii, a k regulaci intenzity světla zapojil reostat. V roce 1873 předvedl přístroj na Světové výstavě ve Vídni. Trouvé vyrobil endoskopy pro otologii, laryngologii, urologii a proktologii; sestrojil i „gastroskope“, kterým v roce 1876 v Paříži vyšetřoval žaludek profesor **Collin d'Alfort**. Přístroj užívali i další, mezi nimi i slavný chirurg **Jules-Émile Péan** (1830–1898) a také **Maurice Raynaud** (1834–1891), který popsal syfilitickou stenózu jícnu. Trouvé byl geniální vynálezce, spolu s Charlesem Kentaurem, Camillem Faurem a Nicolaem Raffardem sestrojili v roce 1880 aerodynamický elektrický automobil.

Velký experimentátor **Claude Bernard** (1813 až 1878), který objevil „vnitřní sekreci“, v roce 1857 prokázal, že játra jsou schopna samostatně tvořit sacharidy. Zabýval se i zkoumáním žaludku a střev a funkcí pankreatických enzymů.

Zakladatelem bakteriologie byl **Louis Pasteur** (1822–1895) francouzský biolog a chemik. Prokázal, že mikroorganismy způsobují kvašení, ale i nemoci. Byl prvním, kdo vyvinul a užil vakcíny pro vzteklinu a antrax. Vyvinul tzv. pasterizaci, která je metodou konzervace potravin, např. piva a vína. Je považován za zakladatele vědeckých oborů (stereochemie, mikrobiologie a imunologie).

Joseph Lister (1827–1912) z Glasgowa předpokládal, že původci infekce v ranách jsou „částičky, které jsou ve vzduchu“. V roce 1865 začal používat fenol na očištění svých rukou a ran pacientů. Došlo výraznému snížení septických stavů a potřeby infikovaných ran na končetinách, které by byly potřebovaly amputaci. Lister odmítal termální sterilizaci.

Sir **James Paget** (1814–1899), baronet, britský chirurg a fyziolog v St. Bartholomew's Hospital, ještě jako student objevil parazita *Trichinella spiralis*. Byl ošetřujícím lékařem královny Viktorie (1819–1901). Pagetova choroba (kostí) (*osteitis deformans*) je chronický zánět kostí, který rezultuje ve ztlusnění a změkčení kostí a ohýbání dlouhých kostí. Pagetova choroba (bradavky) je karcinom prsní bradavky a mlékovodů (popsal v roce 1874).

Paul Ehrlich (1854–1915), německý bakteriolog v Breslau je považován za pionýra hematologie a chemoterapie. V roce 1877 použil anilinové barvivo k obarvení bílých krvinek. Kromě dalších objevů je mu připisován i objev neosalvarsanu a jeho použití v léčbě návratné horečky, syfilisu a trypanozomiázy. Obdržel Nobelovu cenu za Fyziologii a medicínu spolu s Iljou Mečnikovem v roce 1908.

Za počátek moderního pojetí střevního mikrobiomu je považováno v roce 1885 objevení bakterie *Bacterium coli commune* (v roce 1919 přejmenovanou na *Escherichia coli*) německo-rakouským lékařem a bakteriologem **Theodorem Escherichem** (1857–1911). Escherich je považován za pionýra pediatrie.

Sir **Charles Bent Ball** (1851–1916), chirurg a proktolog v Dublinu, popsal rektální chlopně (Ballovy chlopně) v díle *The Rectum and Anus, their diseases and treatment* publikovaném v roce 1887. Chlopně před ním popsal již **Giovanni Battista Morgagni** (1682–1771).

Alfred Nisle (1874–1965) německý lékař a vědec popsal nepatogenní kmen *Escherichia coli*, který je dodnes používán jako probiotikum pod názvem Mutaflor.

John Templeton Bowen (1857–1940), americký dermatolog, pracoval na Univerzitě v Harvardu. Eponymní pojmenování nese Bowenova nemoc, což je intraepidermální epiteliom, carcinoma *in situ*. Je popisován zejména na kůži vystavené slunečním paprskům, ale i v oblasti anogenitální.

O počátcích historie endoskopie v Čechách existují jen kusé zmínky. Prvním Čechem, který je uváděn jako endoskopista, byl pražský rodák **Johann Nepomuk Czermak** (1828–1873), který působil v Praze, Krakově, Pešti, Jeně a Lipsku. V roce 1858 sestrojil první laryngoskop. Zdrojem světla pro něj byl sluneční svit.

Jan Evangelista Purkyně (1787–1869) byl profesorem fyziologie ve Vratislavi (1823–1850) a v Praze

(1850–1869). Bádal kromě jiného v oblasti histologické struktury žaludeční stěny, popsal žaludeční žlázy. Zajímal jej i proces trávení a žaludeční kyselina („analogie mezi trávením a plozením představuje nejvyšší záhadu...“).

Na vídeňské univerzitě byla díky královéhradeckému rodáku **Karlu Rokitskému** (1804–1878) zavedena povinná výuka patologické anatomie. Rokitski hlásal, že patologická anatomie se musí stát základem nejen veškerých medicínských znalostí, ale také samotné léčby. Popsal např. střevní invaginaci a intususcepci, zabýval se poruchami střevní pasáže a zácpy. Je považován za nejvýznamnějšího patologa 19. století. Nejzásadnější je jeho spolupráce s plzeňským rodákem **Josefem Škodou** (1805–1881), jelikož korelovali fyzikální nálezy s nálezy autoptickými.

Václav Treitz (1819–1872) byl profesorem patologické anatomie v Krakově a od roku 1855 v Praze. Bádal zejména v oblasti duodenojejunální (*ligamentum hepatoduodenale* nese jeho jméno a je ve světovém písemnictví neustále používáno) a popsal i uremické změny na střevě (Treitzova kolitida).

Buněčnou teorii do medicíny uvedl **Rudolf Virchow** (1821–1902) a spolu s **Robertem Remakem** (1815–1865) prosazovali názor, že dceřiné buňky vznikají dělením z buněk mateřských, od něho také pochází aforismus *Omnis cellula a cellula*.

Vilém Dušan Lambl (1824–1895), který byl krátce Treitzovým asistentem, později pracoval v dětské nemocnici v Praze, byl od roku 1861 profesorem lékařské fakulty v Charkově a od roku 1870 pak ve Varšavě. Popsal *Cercomonas intestinalis* (*Lamblia* – *Giardia intestinalis*). Jeho práce se vědecky věnovaly na základě mikroskopické analýzy koprologii, jejímž byl významným představitelem.

Maxmilián Nitze (1848–1906), urolog z Drážďan, vyvinul první praktický cystoskop. Použil sestavu čoček z mikroskopu. Nitze přešel z Drážďan do Vídně na chirurgické oddělení von Dittela. Mnoho let pak spolupracoval s **Josephem Leiterem** (1830–1892), tvůrcem medicínských nástrojů, který vlastnil dílnu ve Vídni v blízkosti univerzitní nemocnice. Nitze a Leiter vyvinuli první ohebný ezofago-gastroskop; při jeho konstrukci se inspirovali krunýřem raka. Instrument měl dvě části: flexibilní distální část a proximální rigidní tubus. Přístroj byl narovnan až po zavedení do trávicího traktu. Osvětlení bylo na distálním konci a představovala je smyčka z platinového drátu. Aparát byl zaváděn i do rekta.

Moriz Kohn Kaposi (1837–1902), maďarský lékař a dermatolog, vystudoval ve Vídni. Byl žákem Ferdinanda von Hebra, se kterým pracoval v letech 1862–1867

a oženil se s jeho dcerou. Z úcty k Hebrovi, který byl katolík, si Kohn, který byl židovského původu, změnil příjmení dle rodiště Kaposváru na Kaposi. V roce 1879, po Hebrově smrti, se stal přednostou kožní kliniky ve Vídni. Jako první popsal lupus a motýlovitý erytém a rhinofymu. Jeho jménem (Kaposiho sarkom) je označován multifokální vaskulární nádor.

Sir **Jonathan Hutchinson** (1828–1913) anglický chirurg a patolog v London Hospital provedl v roce 1874 první úspěšnou břišní operaci pro intususcepci. U nás je známý spíše v souvislosti s eponymem Hutchinsonovy zuby při vrozené syfilis.

Louis Adolphus Duhring (1849–1929), americký dermatolog, který je autorem první učebnice dermatologie, uvedl v roce 1884 termín *dermatitis herpetiformis* pro typický exantém (Duhringova nemoc).

V roce 1879 na setkání v rámci American Association for the Advancement of Science předváděl **Thomas Alva Edison** (1847–1931) novou žárovku a v debatě s Williamem Oslerem uvedl, že bude možné osvětlit vnitřek lidského těla malou elektrickou žárovkou zavedenou do žaludku. Malou žárovku (*mignon lampe*) použili v cystoskopu v roce 1879 urolog Max Nitze s Josephem Leiterem. Podle dalšího pramene se Joseph Leiter seznámil s Edisonovou žárovkou na Mezinárodní elektrické výstavě ve Vídni až v roce 1883. V tomto roce pak původní smyčku z platinového drátu nahradil žárovkou, ale ta se v gastroskopu neosvětila. Další zdroje uvádějí, že elektrickou žárovku začal v gastroskopu používat teprve **Theodor Rosenheim** (1868–1939) v roce 1895 v Berlíně. V roce 1887 uvedl Leiter „panendoscope“, univerzální světelný zdroj pro všechny rovné endoskopické tubusy s vlastnostmi Edisonovy lampy.

Polský chirurg **Johannes Freiherr von Mikulicz-Radecki** (1850–1905) se narodil v obci Czerniowce v Bukovině (v dnešní Ukrajině), ale tehdy součásti Rakousko-Uherska, v jeho nejvýhodnější výspě. Vystudoval ve Vídni. Nastoupil k Theodoru Billrothovi na II. chirurgickou kliniku vídeňské univerzity jako jeho asistent, kterým byl od roku 1875 do roku 1882. V letech 1879–1880 vyvinul Mikulicz ve spolupráci s Leiterem ezofagoskop a o rok později gastroskop. Dne 29. října 1881 vyšel v *Centralblatt für Chirurgie* (1881; 43: 673–676) Mikuliczův článek *Über Gastroskopie und Oesophagoskopie*. V roce 1882 se Mikulicz stal přednostou chirurgické kliniky v Krakově. V roce 1887 do stejné pozice přešel na Univerzitu v Königsbergu a od roku 1890 byl až do své smrti v roce 1905 přednostou chirurgické kliniky University v Breslau. Mikulicz se věnoval chirurgii trávicího traktu, byl prvním, kdo provedl suturu perforovaného žaludečního vředu (1885), chirurgicky restauroval část jícnu (1886), operoval rek-

tální prolaps (1888), odstranil část tračníku s tumorem (1903). K sedaci užíval morfin. Zaváděl antisepsi, při operacích nosil gázovou masku na obličej a byl jedním z prvních, kdo užívali gumové rukavice, jejichž autorem byl William Stewart Halsted v Batimore.

V roce 1902 vyvinul **James P. Tuttle**, chirurg zabývající se proktologií, v New Yorku ve spolupráci s firmou Electro Surgical Instrument Company v Rochesteru, která se specializovala na výrobu chirurgických nástrojů, první rektosigmoidoskop s integrovaným elektrickým systémem s distálním osvětlením.

Harald Hirschsprung (1830–1916) byl první dánský pediater. Přednášel jen pro studenty, kteří měli eminentní zájem; jeho přednášky probíhaly v neděli mezi 9.–11. hodinou. Choroba Hirschsprungova je megakolon při vrozené poruše inervace tlustého střeva při nevyvinutém myenterickém plexu.

Joseph Paneth (1857–1890) byl rakouský fyziolog. Jako Panethovy buňky jsou označovány buňky, které zajišťují obranu hostitele proti mikrobům ve sliznici tenkého střeva, nacházejí se ve skupinách na dně Lieberkühnových krypt. Paneth byl přítelem Sigmunda Freuda a vedl čilou korespondenci i s filozofem Friedrichem Nietzsche, zejména v období, které je nazýváno „Zarathustra-Zeit“.

Až do pozdního období 19. století byla léčba nemocí trávicího traktu součástí všeobecné medicíny a chirurgie. Rozvoj gastroenterologie je nejčastěji počítán od roku 1868, kdy **Adolf Kussmaul** provedl první zdařilou (?) gastrokopii. Další a další znalosti o trávicím traktu pak vedly ke speciálnímu zaměření na tuto oblast. Prvními, kdo se gastroenterologii věnovali cíleně, byli v Berlíně **Carl Ewald** (1845–1915) a jeho žák **Ismar Isidor Boas** (1858–1938). Ewald vydal učebnici pojednávající o nemocech žaludku (1879), zajímal se o trávení v žaludku, podával pokusné snídaně k zjištění žaludeční funkce a v roce 1892 měřil volnou a celkovou aciditu Kongo červení a fenolftaleinem. Ewald je i autorem dalších monografií, např. trojdílné *Klinik der Verdauungskrankheiten*, která vycházela v letech 1886–1888. Zabýval se výživou a dietoterapií. Boas vydal v Lipsku dvoudílnou gastroenterologickou učebnici *Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten*, která postupně vyšla v letech 1890 a 1893. V roce 1895 začal vydávat první časopis věnovaný gastroenterologii *Archiv für Verdauungskrankheiten*, ve stejném roce založil v Berlíně první polikliniku s laboratoří pro nemoci gastrointestinálního traktu. Boas, který se sám označoval za „specialistu v gastrointestinálních nemocech“, splnil tři základní podmínky pro vznik oboru (praxe, učebnice, periodikum) a je možné jej považovat spolu s Ewaldem za „otce gastroenterologie“. Navíc je Boas zakladatelem

Německé gastroenterologické společnosti. Z eponymních pojmenování se k Boasovi vztahuje jen Boasovo znamení, což je bolest při poklepu na trny obratlů dolní Th páteře, který může být příznakem benigní i maligní expanze v oblasti kaudy pankreatu.

William Stewart Halstead (1852–1922), americký chirurg z New Yorku, později pracoval v Johns Hopkins Medical School v Baltimore, zvaný „otec chirurgických subspecializací“, vyvinul v roce 1877 perfektní techniku střevních sutur („pionýr cirkulárních sutur střeva“). V roce 1890 přiměl firmu Goodyear k výrobě tenkých gumových rukavic. Přivedla jej k tomu údajně láska! Do té doby byla ke sterilizaci rukou užívána kyselina karbolová a jeho nastávající Caroline Hamptonová, vrchní sestra operačního sálu, měla po jejím používání dermatitidu na rukou. Svatba se konala brzy, v červnu stejného roku. Zajímavé je, že Halsted sám rukavice nepoužíval!

V roce 1895 **Howard Atwood Kelly** (1858–1943), skvělý gynekologický chirurg z Univerzity Johns Hopkins v Baltimore, jako první překonal rekto-sigmoidální spojení pomocí „dlouhého“ rektoskopu, který měřil 30 cm a který byl v té době nazýván „Kelly tubes“.

Ivan Petrovič Pavlov (1849–1936) objevil podmíněný reflex (všeobecně známý reflex, vyvolávaný potravou, kdy pes slínil při pouhém zvuku zvonku) a byl odměněn za práce ve fyziologii trávení v roce 1904 Nobelovou cenou.

Za největší osobnost druhé poloviny 19. století je považován vídeňský chirurg, narozený na Rujaně, **Theodor Billroth** (1829–1894), který napsal a vydal v roce 1863 *Die allgemeine chirurgische Pathologie und Chirurgie*. Kniha byla později vydána 16krát! V 1881 resekoval Billroth žaludek a operace dodnes nese eponymní pojmenování – Billrothova operace I. typu, zatímco operace II. typu, při které je prováděna anastomóza s jejunem, byla uskutečněna při operaci pro žaludeční karcinom. Billroth jako první provedl i resekci jícnu a úspěšně operoval také střevní obstrukce.

John S. Bobbs (1809–1870) v Indianapolis v USA v roce 1867 uskutečnil cholecystotomii s vynětím kamenu.

První apendektomie se připisuje v roce 1880 jak Angličanu **Robertu Lawsonu Taitovi** (1845–1899) z Birminghamu, tak i Švýcaru **Ulrichu Rudolfu Krönleinovi** (1847–1910) z Curychu.

V roce 1882 v Berlíně **Carl Johann Augus Langenbuch** (1846–1901) provedl první cholecystektomii (Langenbuch zemřel na peritonitidu, jejíž příčinou byla ruptura apendixu). O 2 roky později, v roce 1884, **John Knowsley Thornoton** (1845–1904) odstranil kameny z choledochu.

Operaci chronického peptického vředu navrhl v roce 1881 Billrothův žák **Anton Wörfler** (1850–1917), ale poprvé ji v Paříži provedl **Eugene Doyen** (1859–1916).

V roce 1881 další Billrothův žák, **Johann von Mikulicz-Radecki** uskutečnil gastroskopii, při které zřejmě byla poprvé „řádne“ spatřena žaludeční sliznice.

Jedním z dalších zakladatelů bakteriologie byl **Heinrich Hermann Robert Koch** (1843–1910), německý lékař a bakteriolog. Pracoval v Allgemeines Krankenhaus v Hamburku, později v Poznani a v Niemegku u Postupimi. Jeho život byl přerušen francouzsko-pruskou válkou v roce 1870. I přes silnou myopii pracoval v polní nemocnici a později v tyfové nemocnici v Neufchâteau. Roku 1882 vyšla jeho práce o *Mycobacterium tuberculosis*, v roce 1883 objevil *Vibrio cholerae*. Na univerzitě v Berlíně byl profesorem hygieny (1885) a později byl ředitelem Ústavu pro studium infekčních nemocí v Berlíně. Je zakladatelem vědecké bakteriologie. Od něj pochází množství základních principů a technik dosud platících v mikrobiologii. Dostal Nobelovu cenu za fyziologii v roce 1905. Kochův bacil je eponymní pojmenování pro *Mycobacterium tuberculosis*.

Daniel Elmer Salmon (1850–1914) byl americký veterinární patolog. Bakterie *Salmonella* byla poprvé popsána Theobaldem Smithem (1859–1934) a Salmonem v roce 1885 jako kmen izolovaný u prasat s prasečím morem. Bakterie je nyní známa jako *Salmonella cholerae suis*, ale není skutečnou příčinou prasečího moru, což je virové onemocnění. V roce 1900 navrhl Joseph Léon Marcel Lignieres (1868–1933), že celá skupina bakterií, by měla být nazvána *Salmonella* k počtě Salmona.

Charles McBurney (1845–1913) americký chirurg se v roce 1888 stal přednostou chirurgie v Roosevelt Hospital v New Yorku, kde se zabýval zejména apendicitidou. Publikoval o této problematice zásadní práce. Bolestivost při pohmatu v pravém dolním kvadrantu břišním, signalizuje akutní apendicitidu (McBurneyův bod, 1889). Otevření břišní dutiny při apendektomii je provedeno podél vrstvy svalových vláken, nikoliv přes ně (McBurneyova incize, 1989).

V roce 1899 **Robert Abbe** (1851–1928) americký chirurg z New Yorku zavedl do břišních operací catgut pro střešní sutury. Abbe vyvinul i metodu dilatace jícnových striktur (Abbeho technika).

Otto Lanz (1865–1935), švýcarský chirurg, se v roce 1902 stal profesorem chirurgie v Amsterdamu. Zabýval se zejména chirurgií appendixu. Jeho jméno nese tzv. Lanzův bod, což je bod v pravém dolním břišním kvadrantu, který je při apendicitidě citlivý na tlak.

Niels Thorkild Rovsing (1862–1927), dánský břišní chirurg na Univerzitě v Kodani. Zajímal se zejména o nemoci měchýře, žlučníku, tuberkulózu a apendi-

ciditu. Rovsingovo znamení je jedním ze základních znaků při diagnóze apendicitidy – uvolnění tlaku ruky (na sestupný tračník v levém dolním kvadrantu) vyvolá bolest v pravém dolním kvadrantu.

Alexandre-Émile-John Yersin (1863–1943), švýcarsko-francouzský bakteriolog je jedním z objevitelů původce moru, nyní nazvaného *Yersinia pestis*. V roce 1884 spolu s Emilem Rouxem prokázal existenci exotoxinu záškrtu. V roce 1895 zřídil laboratoř v Nha Trang v Indočíně (nyní Vietnam), která byla součástí Pasteurova institutu, kde připravoval séra proti moru, tetanu, choleře a neštovicím. Založil v Hanoji školu, která je na jeho počest pojmenována „Francouzská mezinárodní škola Alexandra Yersina v Ha Noi“. Yersin zemřel v Nha Trang.

Žákem Rokitanského byl český chirurg **Eduard Albert** (1841–1900), profesor chirurgie v Innsbrucku a později přednosta I. chirurgické kliniky ve Vídni. Teoreticky propracoval gastrektomii (ale prvenství je připisováno Billrothovi). Albert jako první provedl resekci části tenkého střeva. Albertovým asistentem jak v Innsbrucku, tak ve Vídni byl **Karel Maydl** (1853–1903), který se stal v roce 1891 profesorem České chirurgické kliniky v Praze. Zabýval se zejména chirurgií trávicího traktu. Maydlovým žákem byl **Rudolf Jedlička** (1869–1926), který byl od roku 1921 přednostou 2. chirurgické kliniky v Praze. Zasloužil se hlavně o rozvoj břišní chirurgie. V roce 1913 založil a řídil v Praze na Vyšehradě ústav pro tělesně postižené děti, který byl na jeho počest nazván „Jedličkův ústav“. Je zakladatelem československé rentgenologie, zemřel na následky rentgenového záření.

V roce 1896 profesor na Univerzitě ve Würzburgu **Wilhelm Conrad Röntgen** (1845–1923) popsal svůj vynález paprsků X v práci *Eine neue Art von Strahlen*. Ve stejném roce byly pořízeny první snímky pro lékařské účely. V roce 1901 obdržel Röntgen „za objev nového druhu paprsků“ Nobelovu cenu.

Camillo Golgi (1843–1926), italský lékař a histolog a cytolog, působil v oblasti Pavie, později na univerzitě jako mimořádný profesor histologie. V roce 1906 obdržel Nobelovu cenu spolu se Santiagem Ramónem y Cajalem (1852–1934), „za objevy v oblasti struktury nervového systému“. Eponymní pojmenování Golgiho jménem nese jedenáct názvů, nejznámější je Golgiho aparát, což je systém membrán v cytoplazmě buněk, slouží k transportu a úpravě bílkovin.

Ilja Iljič Mečnikov (1845–1916), ukrajinský lékař, biolog, imunolog, zoolog, vědec, vynálezce, nositel Nobelovy ceny za medicínu v roce 1908 za výzkum imunitního systému.

Elston Charles Blanchard (1868–1945), který se zabýval mj. medicínskou ekonomikou, ale i praktickým lékařstvím na americkém zemědělském středozápadě, sepsal učebnice o ambulantní proktologii *A Handbook of Ambulant Proctology* (1934), *An Epitome of Ambulatory Proctology* (1924) a jedna z jeho knih nese název *The Romance of Proctology* (!) (1938).

Walter Bradford Cannon (1871–1945) již jako student medicíny pracoval v laboratoři Harvard Medical School. Byl zapojen do práce s nově objevenými rentgenovými paprsky. Zkoumal mechanismus polykání a motilitu žaludku. Zjistil, že pokud podá laboratorním zvířatům bismutové soli, může na rentgenu sledovat funkci jejich trávicího traktu. V roce 1904 se této techniky začalo používat i v klinické medicíně, ale byl podáván bezpečnější síran barnatý.

Carlos Ribeiro Justiniano Chagas (1879–1934), brazilský bakteriolog, v roce 1909 identifikoval *Trypanosoma cruzi* patřící mezi protozoa, původce americké trypanosomiázy. Nazval je tak na počest svého učitele a přítele, věhlasného brazilského bakteriologa Oswalda Cruze (1872–1917). Chagasova práce je v historii medicíny jedinečná, protože jako osamělý výzkumník popsal infekci, její agens, vektor, manifestaci a také její epidemiologii i hostitele. Chagasova nemoc je hmyzem přenášené onemocnění, které je endemické v Jižní a Střední Americe (od Mexika po Argentinu) a je způsobené právě *Trypanosoma cruzi*. Nemoc je rozdělována na akutní (s horečkou), subakutní (s horečkou, lymfadenopatií, astenií), chronickou (s myokarditidou, megaezofagem a megakolon).

Paul Georges Dieulafoy (1839–1911), francouzský chirurg v Hôtel Dieu. V roce 1910 byl prezidentem Francouzské lékařské akademie. Dieulafoyova léze (malformace) je vaskulární léze, která je příčinou gastrointestinálního krvácení, které vychází ze submukózní arterie, která běží aberantně v blízkosti sliznice. Může se vyskytovat kdekoli ve sliznici celého trávicího traktu. Tato léze nemá v okolí slizniční defekt.

V osmdesátých a devadesátých letech 19. století pobývalo mnoho amerických lékařů na rakouských a německých pracovištích, která se zabývala gastroenterologií, a mnoho německých gastroenterologů emigrovalo do Spojených států amerických. Specializované obory medicíny začaly vznikat díky spojování „lokalizovaných“ medicínských problémů. Odborné společnosti posilovaly postavení lékařské profese. První společnost zabývající se nemocemi trávicího traktu byla **Americká gastroenterologická asociace**, která vznikla v roce 1897. Měla 17 zakladatelů, z nichž sedm mělo původ, nebo se „vyučilo“ v Rakousku a Německu. Jako druhá byla založena odborná gastroenterologická společnost

v Japonsku v roce 1898. První v Evropě vznikla Polská společnost pro gastroenterologii v roce 1909. Nizozemská gastroenterologická společnost byla založena v roce 1913, německá organizace v roce 1914 a British Society of Gastroenterology pak v roce 1937. V Československu vznikla 26. července 1945 v knihovně IV. interní kliniky, kdy zakládajícími členy byli Mařatka, Herfort, Hořejší, Mašek, Scheiner, Šváb, Charvát, Netoušek a Prusík.

Sir **William Arbuthnot Lane** (1856–1943) byl skotský chirurg, který se „proslavil tím, že prováděl totální kolektomie, aby zabránil „autointoxikaci“. Je podle něj nazvána Laneho operace, což je odstranění tračníku. Jako Laneho syndrom je popsán inertní tračník projevující se zácpou.

Karl Gustaf Lennander (1857–1908), švédský chirurg, provedl v roce 1899 první apendektomii pro perforaci appendixu ve Skandinávii. Lennanderův příznak – vyzařování bolesti při apendicitidě podél močovodu do bederní krajiny a až do stehna.

Začátkem 20. století došlo k mnoha objevům v oblasti gastrointestinální, např. **J. Edkins** (1863–1940) popsal gastrin. Žaludeční a duodenální sekreci zjišťovali **A. Einhorn** (1856–1917), **J. Hemmeter** (1864–1931) a **F. Krause** (1856–1937).

V roce 1901 **Georg Kelling** demonstroval svůj první „coelioscop“, přístroj pro vyšetřování dutiny břišní, který byl později přejmenován na laparoskop.

Ruggero Oddi (1864–1913), italský anatom a chirurg. Svěrač (nazývaný Oddiho) ve velké papile identifikoval již jako student na univerzitě v Perugii. Ve věku 29 let byl přednostou Fyziologického institutu Univerzity v Janově. Ale po 6 letech byl přednostemství zbaven pro podezření, že užívá drogy a chová se nepřístojně. Dostal pak zaměstnání jako lékař v belgické koloniální lékařské službě a strávil nějaký čas v Belgickém Kongu, během nichž se jeho duševní stav zhoršil, částečně snad v důsledku užívání narkotik. Zemřel v Tunisku v roce 1913 ve věku 48 let. Historické prameny ale ukazují, že svěrač byl popsán již v roce 1654 **Francisem Glissonem** (1597–1677), anglickým lékařem a anatomem, profesorem na Univerzitě v Cambridge.

Demetrius Chilaiiditi (1883–1975) byl řecký radiolog, původem z Turecka, žijící v Rakousku. Publikoval práce např. o léčbě maligních nádorů, o duodenální stenóze. Chilaiiditiho syndrom je interpozice tračníku mezi játra a pravou polovinu bránice.

Sir **David Drummond** (1852–1932), anglický lékař, studoval v Dublinu, v Praze a ve Vídni. Byl profesorem lékařství na University of Durham. Marginální arterie Drummondovy jsou cévy, které spojují *a. mesenterica inferior* a *superior*.

Paul Hermann Martin Sudeck (1866–1938), profesor chirurgie v Hamburku, popsal v roce 1923 „kritický bod“, což je vysoce prokrvená oblast tračniku mezi arteriemi tračniku a horními rektálními. Eponymní pojmenování podle Sudecka je známější Sudeckova atrofie.

V roce 1913 **Thomas Kennedy Dalziel** (1860–1924) na Konferenci British Medical Association v Glasgow podal u 13 pacientů jasný klinický a patologický popis střevního zánětu (tedy 19 let před Crohnem). Zvažována byla tuberkulóza nebo Johnesova nemoc (*Dalziel TK. Chronic interstitial enteritis. Br Med J 1913; 2: 1068–1070*).

V roce 1917 **Albert Einstein** (1875–1955), narozený v Ulmu v Bavorsku, objevil princip laseru. Ale poprvé byl LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) jako takový popsán v roce 1958 americkým fyzikem **Arturem Leonardem Schawlowem** (1921–1999), který spolu s Nicolaasem Bloembergenem a Kaiem Siegbahnem získal v roce 1981 Nobelovu cenu za fyziku.

Georg Gottstein (1857–1918), profesor v Breslau a později v Berlíně, popsal metodu rektoskopie v knize, která vyšla až po jeho smrti v roce 1920 (*Gottstein G. Die rectosigmoidoscopy im Abderhalden E, Handbuch den biologischen Arbeitsmethoden. Abt. IV, Teil 6/I, 1920; 864–906*).

Roku 1920 publikoval **Alexander Tietze** (1864 až 1927) v Breslau 281 případů střevního postižení s diagnózou „hyperplastická tuberkulóza“ (*Tietze A. Die Entzündlichen Geschwulste die Dickdarms. Ergeb Chir Orth 1920; 12: 211*); jednalo se nejspíše o některý z idiopatických střevních zánětů.

Patrně prvními endoskopisty trávicího traktu na našem území byli pražští Němci. Prvním byl **Theodor Frankl** na II. interní klinice pražské německé univerzity. Tento dle svých slov, endoskopoval již před 1. světovou válkou, v roce 1913. Když „viděl neefektivnost své námahy, od endoskopování upustil“. Druhým byl **Leopold Fischl**, který gastroskopoval po skončení 1. světové války Sussmannovým přístrojem. V roce 1922 navštívil v Mnichově Schindlera, za svého pobytu zde zažil perforaci jícnu, a to ho od gastroskopie odradilo. Třetím byl docent **Paul Mahler** z II. interní kliniky prof. Nonnebrucha, který se učil v roce 1929 gastroskopovat u Kurta Gutzeita ve Vratislavi a již v roce 1930 publikoval práci, ve které píše o 108 provedených gastroskopiích.

Christian Eijkman (1858–1930), holandský lékař sloužící v Holandské Východní Indii (Indonésii), poznal příčinu beri-beri a vyslovil koncept esenciálních potravinových faktorů, později známých jako vitaminy.

Sir William Heneage Ogilvie (1887–1971), britský lékař, přednosta gastrointestinální chirurgie a ortopedie v Guy's Hospital v Londýně, sloužil v armádě v 1. světové válce jako chirurg na Balkáně a ve 2. světové válce působil ve východní Africe a na Středním východě. V době této válečné praxe získal excelentní znalosti o poraněních střeva. Jako Ogilvieho syndrom je označována akutní střevní pseudoobstrukce.

V počátečních desetiletích 20. století se endoskopie rozvíjela zejména v Německu a centrem se stal Mnichov. Zde **Rudolf Schindler** (1888–1968) provedl stovky gastroskopií a snažil se rozlišit různé typy gastritid. V roce 1923 vydal *Lehrbuch und Atlas der Gastroskopie* s kreslenými ilustracemi; v té době nebyla ještě k dispozici kvalitní intragastrická fotografie. Schindler se spojil s výrobcem nástrojů **Georgem Wolfem** z Berlína a zkonstruovali optický gastroskop se soustavou 50 čoček, který měl ohebnou distální část. V roce 1932 představili semiflexibilní gastroskop Wolfův-Schindlerův. Tento přístroj kraloval na poli endoskopie čtvrt století.

Sir Alexander Fleming (1881–1955) v roce 1928 popsal *Penicillium*, které inhibovalo růst stafylokoků. Ale do praxe antibiotik uvedli na počátku 2. světové války, v roce 1941, **Howard Walter Florey** (1895 až 1968), **Ernst Boris Chain** (1906–1979) a **sir Edward Penley Abraham** (1913–1999).

Brněnský chirurg **Jaroslav Bakeš** (1871–1930) ve dvacátých letech 20. století vynalezl „peroperační choledochopapiloskop“, který vyráběla podle jeho návrhu vídeňská firma J. Leiter.

George Hoyt Whipple (1878–1976), americký patolog na University of California, v roce 1907 popsal „intestinální lipodystrofii“, v roce 1925 publikoval práci o podávání syrových jater při perniciózní anemii a roku 1934 (spolu s Georgem Richardem Minotem (1885 až 1950) a Williamem Parry Murphym (1892–1987)) obdržel Nobelovu cenu za fyziologii „za objev týkající se léčby anemie játry“. Whippleova nemoc je raritní systémové onemocnění infekčního původu, vyvolané bakterií *Tropheryma whipplei*, postihující predilekčně střevo a projevující se zejména průjemem a celkovým chátráním.

CAVE! Nezaměnit s **Allenem Oldfather Whippem** (1881–1963), chirurgem z New Yorku, který byl průkopníkem pankreatoduodenoektomie pro karcinom pankreatu, operace má eponymní pojmenování po něm.

V roce 1928 **H. C. Hoff** otiskl v American Roentgenology článek o retrográdním průniku ohebné trubice do céka, čímž ukázal, že cesta k vyšetření tračniku je možná!

V témže roce byl poprvé charakterizován dráždivý tračník (irritable bowel syndrome) neboli spastické ko-

lon **Johnem Alfredem Rylem** (1889–1950), lékařem Guy's Hospital v Londýně. Ryle byl od roku 1936 lékařem krále.

Burrill Bernard Crohn (1884–1983), americký gastroenterolog, spolu s **L. Ginzburgem** a **G. Oppenheimerem** popsali postižení terminálního ilea zánětem v roce 1932 (*Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GG. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. JAMA 1932; 99: 1323–1329*). Jednalo se o 14 pacientů, z toho 13 operováno (a tím „kompletně vyléčeno“). Eponymně byla nemoc pojmenována po Crohnovi v roce 1933 (*Harris FI, Bell G, Brunn H. Chronic cicatrizing enteritis-regional ileitis (Crohn). Surg Gynecol Obstet 1933; 57: 637–645*). Postižení tračníku (zřejmě) Crohnovou nemocí je zaznamenáno již v roce 1930, kdy chirurg **Jacob Arnold Bergen** (1894–1976) na Mayo Clinic popsal pravostrannou kolitidu (*Bergen J, Weber HM. Regional migratory chronic ulcerative colitis. Surg Gynecol Obstet 1930; 50: 964–972*). Ale větší publicitu lokalizaci nemoci v tračníku dodali v roce 1959 a 1960 **B. C. Morson** a **H. Lockhart-Mummery** (*Morson BC, Lockhart-Mummery H. Crohn's Disease of the colon. Gastroenterologia 1959; 92: 168–73* a *Lockhart-Mummery H, Morson BC. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. Gut 1960; 1: 87–105*).

V roce 1932 byla navržena **Cuthbertem Esquirem Dukesem** (1890–1977), patologem v St Mark's Hospital v Londýně, klasifikace pro rektální karcinom (Dukesova klasifikace), rozdělená na skupiny A, B, C. Později byla klasifikace rozšířena na celý tračník a přibyla skupina D.

Ve třicátých a čtyřicátých letech 20. století vyvíjela **Nana Svartz** ve Stockholmu Salazosulphapyridin (Sulfasalazin). K vývoji zřejmě napomohlo, že jej připravovala pro léčbu artritidy švédského krále Gustava V.

Na I. interní klinice Lékařské fakulty v Praze vznikla první česká endoskopická škola. Zde po roce 1931 spolu s **Jiřím Scheinerem** (1893–1960) endoskopoval **Stanislav Mitáček** (1902–1989) a v roce 1932 přišel na Scheinerovo oddělení **Karel Herfort** (1906–1999). První veřejné sdělení o vlastních zkušenostech s gastroscopii proběhlo na Spolku lékařů v Bratislavě v roce 1933. Zde referovali Herfort a Scheiner z I. interní kliniky v Praze a **Rudolf Halmoš** z interní kliniky profesora Miloše Netouška z Bratislavy. Na I. interní klinice v Praze měly původ v roce 1934 prioritní publikované české gastroscopické práce Scheinerovy a Herfortovy. V roce 1937 vyšla Scheinerova monografie *Gastritis*, do níž názorné akvarelové gastroscopické obrázky nakreslil akademický malíř Souček. V té době považovali gastroscopisté za dva hlavní problémy gastritidu a časnou diagnostiku karcinomu žaludku. Hepatologii a gastroen-

terologií se u nás zabýval za první republiky **Alexander Gjurič** (1898–1944) z II. interní kliniky Lékařské fakulty v Praze. Po vypuknutí války odešel docent Gjurič do Jugoslávie, kde vyvíjel protinacistickou činnost, a **Zdeněk Mařatka** pak z pověření tehdejšího přednosty II. interní kliniky doc. Antonína Vančury převzal péči o trávící choroby. Inventář gastroenterologické skupiny se skládal z kovového rektoskopu a semiflexibilního Wolffova-Schindlerova gastroskopu. V Brně byl v té době významným endoskopistou **Stanislav Kuthan** (1907–1983).

Během 2. světové války a téměř dvě desetiletí po ní nedocházelo (celosvětově) k významnějšímu technickému rozvoji endoskopie. Vyšetření byla prováděna rigidními přístroji.

Důležitou endoskopickou metodou provedenou již v roce 1939 v Evropě **Clarencem Crafoordem** a **Paulem Frecknerem** ve Švédsku byla sklerotizace jícnových varixů (*Crafoord C, Frecken, P. New surgical treatment of varicose veins of the oesophagus. Acta Otolaryngology 1939; 27: 422–429*).

Od roku 1943 systematicky pracoval ve Všeobecné nemocnici v Praze se semiflexibilním gastroskopem **Josef Mašek** spolu s **Ladislavem Čermákem**, který kreslil viděné a zhotovil přes 100 různých akvarelů. V roce 1951 vyšla Maškova *Gastroscopie* a v roce 1954 Herfortova a Mařatkova *Rektoskopie*.

V roce 1945 **Willem Karel Dicke** (1905–1962), nizozemský pediatr, popsal vzájemný vztah příznaků celiakie s konzumací obilnin. K přípravě bezlepkové mouky používal cibulky tulipánů.

Zejména chirurgickou léčbou gastrointestinálních onemocnění se zabýval **Bohuslav Niederle** (1907 až 2000), který byl přednostou Chirurgické kliniky v Praze-Motole od roku 1945 do roku 1974.

Vladimír Balaš (1924) profesor chirurgie, žák Arnolda Jiráska, byl přednostou I. chirurgické kliniky FVL UK v Praze v letech 1975–1990. Specializoval se na břišní chirurgii. Založil tradici Pražských chirurgických dnů.

Na IV. interní klinice I. LF UK začátkem padesátých let 20. století endoskopoval **Ota Gregor** (1916–2006) a **Mojmír Fučík** (1913–2011), později **Markéta Jablonská** (1920–2001).

Určitou „endoskopickou mezíhrou“ byl japonský poválečný vynález miniaturní kamery – gastrokamery (**Tatsuno Uji** ve spolupráci s techniky firmy **Olympus Optical Company**). Nevýhodná byla nepřítomnost viditelného obrazu při fotografování. Bylo provedeno 32 expozic na 5mm film. Gastrokamera byla rozšířena především v Japonsku, kde bylo v roce 1966 v činnosti 10 000 přístrojů, kterými bylo vyšetřeno ročně půl mi-

lionu osob. Gastrokamera nebyla mimo mateřskou zemi téměř rozšířena. V Praze s ní pracoval Václav Jirásek na I. interní klinice v Praze.

Johannes Laurentius Augustinus Peutz (1886 až 1957), holandský internista, a **Harold Joseph Jeghers** (1906–1990), americký internista, dali jména Petzovu-Jeghersovu syndromu, který se projevuje polypy (hamartomy) postihujícími difúzně trávicí trakt.

Eldon John Gardner (1909–1989) byl americký genetik, profesor zoologie na Utah State University. Je autorem opakovaně vydávané knihy *Principy genetiky* (Gardner EJ, Simmons MJ, Snustad DP. *Principles of genetics*). Eponymně pojmenovaný syndrom (Gardnerův syndrom) charakterizoval v roce 1951 – jedná se hereditární autozomálně dominantní stav, o soubor tří extraintestinálních projevů u nemocných s familiární adenomatózní polypózou. Tato trias zahrnuje osteomy, dentální anomálie a tumory měkkých tkání.

Americký lékař **Leonard W. Cronkhite** (1919) a americká radioložka **Wilma J. Canada** (1936) popsali v roce 1955 raritní, sporadicky se vyskytující syndrom, který není dědičný (syndrom Cronkhita a Canadeové = CCS), ke kterému patří gastrointestinální polypy, kožní pigmentace, alopecie a onychodystrofie.

Podle amerických chirurgů **Edwina Homera Ellisona** (1918–1970) a **Roberty Miltona Zollingera** (1903–1992) a podle norského lékaře **Roara Strøma** (1903–1958) je eponymně pojmenován Zollingerův-Ellisonův syndrom (Zollingerův-Ellisonův-Strømův syndrom, Strømův-Zollingerův-Ellisonův syndrom). Tento syndrom je prezentován hypersekrecí gastrinu secernovaného nádorem pankreatu zvaným gastrinom. Následkem jsou mnohočetné atypické rekurující peptické žaludeční vředy. Název Zollingerův-Ellisonův syndrom byl užít v roce 1956 v časopise *Gastroenterology* (Eiseman B, Maynard RM. *A noninsulin producing islet cell adenoma associate with progressive peptic ulceration* (The Zollinger-Ellison syndrome). *Gastroenterology* 1956; 31(3): 296–304).

Věk moderní endoskopie se datuje od šesté dekády 20. století a éra fibroskopie začala počátkem roku 1954 v Ann Arbor v Michiganu, když **Basil Isaacs Hirschowitz** (1925–1913) přečetl lednové číslo časopisu *Nature*, kde byly dva články o skleněných vlákních. V jednom z nich **Harold Hopkins** a **Narinder Kapany** popisovali přenos obrazu skleněnými koherentními vlákny z trávicího traktu pacienta k oku vyšetřujícího. Výsledkem práce Hirschowitzovy skupiny, do které patřili **Lawrence Curtiss**, **Willburg Peters** a **Marvin Pollard**, byl přístroj, jehož pořizovací cena byla 250 amerických dolarů. Bylo použito 200 000 skleněných vláken v délce 1 metr. V polovině února 1957 byl hotov prototyp

přístroje přizpůsobeného pro gastrokopii. Hirschowitz demonstroval nový gastroskop, který nazval fibroskop („fiberscope“), na setkání American Gastroscopic Society 16. května 1957 v Colorado Springs. Tohoto předvádění se zúčastnilo jen 40 osob, protože vypukla nenadálá květnová sněhová bouře. V dalších letech došlo k americko-japonské spolupráci a byla zlepšena šíře obrazu, jeho jasnost, ovládání distálního konce a byl vytvořen bioptický kanál. Později byla pracovní délka prodloužena až na 110 cm a přístroj mohl být používán jako ezofago-gastro-duodenoskop (Olympus model GIF). Do praxe byl uveden v roce 1970. Mobilita konce se zlepšovala, později měl přístroj ovládání na čtyři strany a ohyb konce ke 180 °.

Jako autoři prvního použití flexibilního ezofagoskopu jsou uváděni Američané **P. A. LoPresti**, **A. M. Hilmi** a **P. Ciffarelli** v roce 1964; publikace je z roku 1967 (LoPresti, PA, Hilmi, AM, Ciffarelli, P. *The fiberoptic esophagoscope*. *Amer J Gastroent* 1967; 47: 11–15).

V roce 1961, opět v Michiganu na Univerzitě v Ann Arbor, inspirován prací Hirschowitzovou začal přístrojem k vyšetřování tračníku vláknovou koloskopií zabývat **Bergein F. Overholt**. Prototyp přístroje byl klinicky užít v roce 1963. Údajně první koloskopii (sigmoidoskopii) Hirschowitzovým gastroskopem provedl **Robert Turell** (1902–1990) v Mount Sinai ve stejném v roce. Ale první totální koloskopie u člověka nebyla kupodivu zaznamenána ani v Americe ani v Japonsku. Na Univerzitě v Cagliari na Sardinii ji v roce 1965 provedli **Luciano Provenzale** a **Antonio Revignas**. Použili Blankenhornovu techniku, kdy pacient spolkl tenkou polyvinylovou trubičku, která vyšla konečníkem, na ní „navlékli“ Hirschowitzův gastroskop s boční optikou a postupně vnikli do céka. V roce 1970 byla již k dispozici dlouhá verze Overholtova koloskopu s pohybem hlavičky do čtyř světových stran.

O počátcích fibroendoskopie u nás píše profesor **Zdeněk Mařatka**: „...Brzy po kongresu (Tokyo, 1966) jsem dostal od největší japonské firmy Olympus první gastrofibroskop a za čas od americké firmy ACME první koloskop. Tím začala i u nás fibroskopická éra v gastroenterologii.“

V roce 1968 provedl první kanylaci Vaterovy papily pod endoskopickou kontrolou duodenoskopem **William S. McCune** se spolupracovníky na George Washington University. Autor popisoval techniku jako nesnadnou, vyžadující značnou zkušenost a dosahoval kanylace méně než v 50 %. Později vypracovali Japonci **I. Oi**, **T. Takemoto**, **T. Kondo** a **K. Takagi** perfektní techniku, při níž dosahovali 90% úspěšnosti.

V roce 1970 v Japonsku **K. Nagasako** a spolupracovníci dosáhli pod rentgenovou kontrolou ileocekální chlopně pomocí 2,13 m dlouhého koloskopu vyrobeného firmou Machida (*Nagasako K, Endo M, Takemoto T. The insertion of fibercolonoscope into the cecum and the direct observation of the ileo-cecal valve. Endoscopy 1970; 2: 123–126*). Ve stejném roce firma **Olympus** prezentovala nový koloskop CM-FB s koncem pohyblivým čtyřmi směry.

Ve Všeobecné nemocnici v Praze úspěšně gastroskopovala (přístrojem Olympus GFT-A) skupina I. a II. interní kliniky, kam patřili **Václav Jirásek** (1929), **Jaroslav Šetka** (1925–2009) a **Hana Dvořáková** (1930) (*Dvořáková, H, Jirásek V, Šetka J, Blažek O. Užití gastrofibroskopu GTF-A v praxi. Brat lék listy 1970; 53: 405–413*), na IV. interní klinice **Josef Mašek** (1908–1994), **Ota Gregor** (1916–2006) a později **Mojmír Fučík** (1913–2011) a **Markéta Jablonská** (1920–2001). Na Královských Vinohradech endoskopovali **Jaromír Chlumský** (1921–1996) a **Vladislav Krtek** (1942–2017) a později **Milan Kment** (1940), v Hradci Králové **Bohumil Fixa** (1929–2014) a **Olga Komárková** (1929), v Brně **Jaroslav Obermajer** (1922–2001) a **Karel Martínek** (1924), v Olomouci **Zdeněk Kojecký** (1913–2008) a **Lubomír Benýšek** (1913–2008), v Ústí nad Labem **Jaroslav Bitter** (1923–2006).

V roce 1970 v Nemocnici Na Bulovce první v Československu koloskopoval **Jan Nedbal** (1930–1986) přístrojem, který opět přivezl profesor Mařatka. Později prováděl i první polypektomie u nás.

V roce 1971 **William I. Wolff** a **Hiromi Shinya** v nemocnici Beth Israel v New Yorku drátěnou kličkou odstranili stopkatý polyp v sigmoideu a tak zavedli techniku endoskopické polypektomie. Během 2 let realizovali 1500 koloskopií a odstranili 303 polypů velikosti 0,5–3 cm v průměru (*Wolff WI, Shinya H. Polypectomy via fiberoptic colonoscope: removal of neoplasms beyond the reach of the sigmoidoscope. N Engl J Med 1973; 288: 329–332*). Do roku 1979 uskutečnili Wolff a Shinya více než 7000 polypektomií a vybudovali jasné základy účinnosti a poukázali na možná rizika a postavili endoskopické polypektomie na solidní základ. I v Evropě se ujala polypektomie.

Ludwig Demling a **Peter Deyhle** v Erlangen v Německu v roce 1971 odstranili polypektomickou kličkou polyp z pravé části tračníku (*Deyhle P, Seuberth K, Jenny S, Demling L. Endoscopic polypectomy in the colon. Endoscopy 1971; 3:103–105, Deyhle P, Demling L. Coloscopy-technique, results, indications. Endoscopy 1971; 3: 143–151*). Ve stejném roce **Peter Frühmorgen** a **Ludwig Demling**, opět v Erlangen, započali studii,

na které se podílelo 27 německých nemocnic; bylo provedeno celkem 35 892 koloskopií a 7365 polypektomií. Bylo zaznamenáno 0,14 % perforací a letalita byla 0,02 % při jednoduchých koloskopiích a při polypektomiích 0,1 % (*Frühmorgen P, Demling L. Complications of diagnostic and therapeutic colonoscopy in the Federal Republic of Germany. Endoscopy 1979; 11(2): 146–150*).

Christopher B. Williams v St. Mark's Hospital v Londýně začal provádět totální koloskopie rutinně a to samé **Jerome D. Waye** v Mount Sinai Hospital v New Yorku (*Williams CB, Muto T. Examination of whole colon with fiberoptic colonoscope. Br Med J 1972; 3:278–281; Waye J. Colonoscopy. Surg Clin North Amer 1972; 52: 1013–1024*).

V průběhu let 1970–1980 byla věnována velká pozornost technice ošetřování krvácení do trávicího traktu. Za pionýra endoskopické chirurgie je označován německý lékař **Nib Soehendra** (narozený v Jakartě v roce 1942 jako **Keng Bin Na**). Věnoval se léčbě krvácení do trávicího traktu a onemocněním žlučových cest.

V roce 1972 **Y. Anazawa** odstranil kameny zvětšením ústí papily pomocí bioptických kleští, o rok později **P. Deyhle** odstranil kámen z choledochu pomocí drátěné kličky (*Deyhle P, Fumagalli I, Nüesch HJ, Holdener F, Siegenthaler G. Oral fibroscopic removal of stones from the common bile duct. Dtsch Med Wochenschr 1973; 98: 1891–1892*). **Meinhard Classen** 6. června 1973 v Erlangen „otevřel“ papilu konvenční diatermickou kličkou a naplnil žlučový strom u obstrukční žloutenky a provedl první extrakci konkrementu z choledochu („Erlangenská papilotomie“).

Mezi prvními, kteří v Čechách zaváděli ERCP, byli v Praze v Krči **Ivo Skála** a rentgenolog **František Pírk** (*Skála I, Pírk F, Skála J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Rozhl Chir 1974; 53(7): 437–446*) a skupina endoskopistů Fakultní polikliniky v Praze na Karlově náměstí – **Přemysl Frič** (1929), **Jan Kotrlík** (1929), **Roman Ronský** (1928–2009) (*Frič P, Horáček F, Kotrlík J, Ronský R, Vondráčková M, Piřha F. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Čas. Lék. čes. 1976; 115(37): 1135–1141*). Ještě jedno připomenutí: první endoskopickou papilotomii u nás provedl v Bratislavě **Anton Vavrečka** v roce 1982.

První perkutánní endoskopická gastrostomie byla realizována v roce 1979 a byla určena pro dlouhodobou enterální výživu dětských pacientů v Rainbow Babies and Children Hospital v Clevelandu (**M. W. L. Gauderer, J. L. Ponsky, R. J. Izant**).

V dalších letech následovaly techniky a metody jako: dilatace stenóz, chemická a disoluce kamenů a pak jejich

litotripse mechanická, elektrohydraulická a laserová, drenáže žlučových cest endoprotézami a jejich kombinování s procedurami transhepatická, nebo radioterapie maligních stenóz.

Prozíravý **Hirschowitz** napsal v roce 1979 na konci svého článku, že jednoho dne se mohou i fibroskopy stát obsoletními, tak jako se staly obsoletními čočkové gastroskopy (*Hirschowitz BI. A personal history of the fiberscope. Gastroenterology* 1979; 76: 864–869). Fibroskopy dominovaly na poli endoskopie jen čtvrt století, ale toto období lze jistě právem a bez nadsázky nazývat „zlatým věkem endoskopie“!

V roce 1977 **Azad Khan** zjistil, že aktivní složkou salazosulfapyridinu je kyselina 5-aminosalicylová (meslazin) (*Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Lancet* 1977; 2: 892–895).

Knihu *Fibroendoskopie trávicí trubice* vydal v nakladatelství Avicenum v Praze v roce 1980 profesor **Zdeněk Mařatka** jako první českou kolektivní monografii. Kapitulu „Koloskopie“ napsal J. Nedbal. Profesor Zdeněk Mařatka se dlouhodobě zabýval terminologií v endoskopii trávicího traktu, publikaci vydal v roce 1984 v angličtině (*Mařatka Z. Terminology, definitions and diagnostic criteria in digestive endoscopy. With the Collaboration of the Members of the Terminology Committee of the World Society of Digestive Endoscopy/OMED. Scand J Gastroenterol Suppl* 1984; 103: 1–74) a v roce 1986 v češtině (*doc. MUDr. Zdeněk Mařatka, DrSc. ve spolupráci s členy terminologické komise Světové společnosti trávicí endoskopie. Terminologie, definice a diagnostická hlediska v trávicí endoskopii. Československá gastroenterologie a výživa* 1986; 40(3–4): 129–200).

Významný objev počítačové tomografie (CT) učinil v roce 1967 britský inženýr sir **Godfrey Newbold Hounsfield** (1919–2004), který v roce 1979 dostal spolu s **Allanem M. Cormackem** Nobelovu cenu. Další významná zobrazovací metoda, magnetická rezonance (MR) popsaná již v roce 1980 Paulem Lauterburm (1929–2007) na University of Illinois v Chicagu byla Nobelovou cenou odměněna až v roce 2003 (**Paul Christian Lauterbur** a sir **Peter Mansfield** (1933)). Ale počátky metody molekulárního paprsku pocházejí z roku 1937, kdy se metodou zabývali rakousko-americký fyzik **Isidor Rabi** (1898–1988) a německo-americký fyzik **Polykarp Kursch** (1911–1993), který dostal Nobelovu cenu v roce 1955 za přesné určení magnetického momentu elektronu.

Koncem tisíciletí se objevila technologie videoendoskopie. Základem bylo užití čipu (charge-coupled device – CCD). Mikročip byl vyvinut kolem roku 1958

v laboratořích firmy Texas Instruments **Jackem Kilbym** (1924–2005) a **Robertem Noycem** (1927–1990). U zrodu myšlenky užití čipu ve videokamere v roce 1969 stojí hned dvě jména: **Willard Sterling Boyle** (1924–2011) a **George Elwood Smith** (1930) z Bellových laboratoří. První videoendoskop byl představen firmou Welch Allyn Inc. v roce 1984. Myšlenka o miniaturizaci kamery a jejího užití v endoskopii je připisována skupině německých gastroenterologů: **Ludwigu Demlingovi** (1921–1995), **H. J. Hagelovi** a **Meinhardu Classenovi** (1936) a jejich spolupracovníkům. První zkušenosti s prototypem videoendoskopu byly publikovány v roce 1984 (*Sivak MV Jr, Fleischer DE. Colonoscopy with a video endoscope: Preliminary experience. Gastrointest Endosc* 1984; 30: 1–5).

Další kapitola endoskopie byla napsána koncem devadesátých let 20. století, kdy **Paul Swain** a izraelský elektroinženýr **Gavriel Iddan** vyvíjeli bezdrátovou kapsli (*Iddan GJ, Swain CP. History and development of capsule endoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 1–9). Paul Swain, anglický gastroenterolog, sestrojil první prototyp bezdrátové endoskopické kapsle a v roce 1996 se uskutečnil přenos dat ze žaludku prasete. Po spolupráci s firmou **Given** došlo k významnému pokroku – byla užitá jednočipová kamera s nízkou spotřebou proudu. Funkční prototyp spatřil světlo světa v lednu 1999 a v roce 2000 jej P. Swain prezentoval na Digestive Diseases Week ve Spojených státech amerických; článek srovnávající push enteroskopii a kapsli (M2A) byl publikován v říjnu 2000 v *Gastroenterology* a v *Nature* (*Iddan G, Meron G, Gluckhovskiy A, Swain, P. Wireless capsule endoscopy. Nature* 2000; 405: 417). Kapsle je určena k jednorázovému užití, příjem obrázků vysílaných kapslí se děje pomocí senzorů umístěných na povrchu těla a kapsle prochází jen pomocí peristaltiky. Zatím hlavní diagnózou, pro kterou je tato metoda využívána, je neobjasněné krvácení z tenkého střeva. Do softwaru je přidáván program k časné detekci krve v lumen střeva (*Lewis BS, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: Results of a pilot study. Gastrointest Endosc* 2002; 56: 349–353; *Swain P. Wireless capsule endoscopy Gut* 2003; 52(Suppl 4): iv48–iv50).

V roce 2000 vydala **Markéta Jablonská** se spolupracovníky v nakladatelství Grada Publishing významnou publikaci *Kolorektální karcinom – časná diagnostika a prevence*.

Double-balloon enteroskopie (push-and-pull enteroscopy) je endoskopická technika pro vyšetření tenkého střeva. Vyvinul ji **Hironori Yamamoto** profesor na Jichi Medical University v Tochigi v Japonsku v roce 2001. Je používán balon na konci endoskopu a overtube s dal-

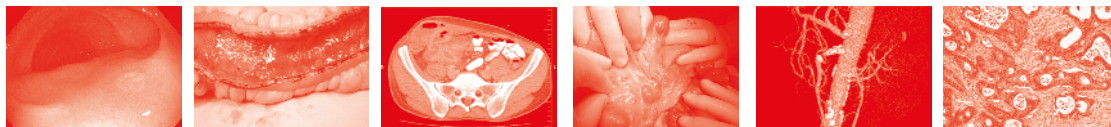
ším balonem a pomocí napouštění a vypouštění balonů je přístroj posunován v tenkém střevě (*Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. Gastrointestinal endoscopy 2001; 53(2): 216–220*).

NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) je chirurgická technika využívající k operačním zákrokům v dutině břišní endoskop zavedený přirozenými otvory (ústa, řitní otvor, pochva) do dutých orgánů, následným řezem jejich stěnou je tvořena cesta k dalším orgánům dutiny břišní s dalším operačním zákrokem, např. u člověka je prováděna transgastrická apendektomie nebo transvaginální cholecystektomie. První výkon byl proveden v roce 2000, kdy při gastroskopii na zvířecím modelu provedl **A. N. Kalloo** v Baltimoru punkci stěny žaludku a zavedl flexibilní endoskop do dutiny břišní (*Kaloo AN, Singh VK, Jagannath SB, et al. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. Gastrointest Endosc 2004; 60(1): 114–117*).

Literatura

1. CREUTZFELDT W, MARTINI GA, STROHMEYER G. Meilensteine der Gastroenterologie und Stoff wechselforschung. Freiburg: Die Deutsche Bibliothek, Falk Found. e.V. 1997.
2. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. Philadelphia: Saunders 2003.
3. FIRKIN BG, WHITWORTH JA. Dictionary of Medical Eponyms. New York: Parthenon Publishing 1987 and 2002.
4. LAZOVSKIS I. Přehled klinických symptomů a syndromů. Praha: Avicenum 1990.
5. PÁČ L. Anatomická eponyma. Praha: Galén 2000.
6. PÁČ L. Slovník anatomických eponym. Druhé, doplněné vydání. Praha: Galén 2010.
7. SEBASTIAN AA. Dictionary of the History of Medicine. New York: The Parthenon Publishing Group 1999.
8. Stedman's Medical Dictionary. London: Ballière Tindall & Cox 1946.
9. Webster's Encyclopedic Unabridged Dictionary. New York: Gramery Books 1994.
10. Webster's Third New International Dictionary. Cologne: Könnemann, Sprongfield 1993.
11. <http://www.bookrags.com/sk/History+of+medicine>
12. <http://www.nlm.nih.gov/>
13. http://www.medicinenet.com/symptoms_and_signs/article.htm
14. <http://www.historiadelamedicina.org/addison.html>
15. http://www.imageofsurgery.com/Surgery_history_art.htm
16. <http://www.hon.ch/HONselect/Selection/C23.888.html>
17. http://biografi.ja.ru/show_bio.aspx?id=59673
18. <http://whonamedit.com>
19. Velký lékařský slovník. <http://lekarske.slovniky.cz/>
20. <http://medicabaze.cz>
21. GILLISON W, BUCHWALD H. Pioneer in Surgical Gastroenterology. tfm Halley Shrewsbury: Publishing Kastle Hill Barns, Halley Shrewsbury 2007.
22. LUKÁŠ K. Historie. In: Lukáš K, Žák A. (eds.) Gastroenterologie a hepatologie. Praha: Grada Avicenum 2007; 23–32.
23. LUKÁŠ K. Eponyma. In: Chorobné znaky a příznaky. Diferenciální diagnostika. Lukáš K, Žák A. (eds.) Praha: Grada Publishing 2014; 797–865.
24. LUKÁŠ K. Historie endoskopie. In: Špičák J, Urban O. (eds.) Novinky v digestivní endoskopii. Praha: Grada Publishing 2015; 1–21.
25. SAFFARI M, PAKPOUR AH. Avicenna's Canon of Medicine: a look at health, public health, and environmental sanitation. Arch Iran Med 2012; 15(12): 785–789.

A Obecná část



Genetika

Jaroslav Kotlas, Antonín Šípek

Výsledky výzkumu lidského genomu a prudký rozvoj analytických metod především v oblasti molekulární genetiky umožnily, že se genetické vyšetření stále častěji stává nedílnou součástí komplexní péče o pacienta. Na druhou stranu tato možnost přináší do zavedených postupů řadu nových otázek a také etických dilemat. V následujícím textu jsme se snažili vycházet z definic základních genetických pojmů, popsat podrobněji exemplární situace a poskytnout schematický přehled genetických informací se zaměřením na onemocnění gastrointestinálního traktu.

A.1.1 Genetické pojmy

Genetika je samostatný podobor biologických věd, jehož hlavní náplní je studium **dědičnosti** a proměnlivosti živých organismů. **Klinická** nebo též **lékařská genetika** je pak medicínským oborem zabývajícím se aplikací obecných principů genetiky a dědičnosti na problematiku lidských patologií s důrazem na diagnostiku a prevenci.

Podrobný rozbor všech biologických a genetických pojmů a procesů by jistě přesáhl stranový rozsah celé této publikace. V následujícím textu se proto pokusíme alespoň ve zhuštěné formě (a s určitými zjednodušeními) základní principy představit. To, co zajímá biologa (lékaře) na živém organismu (pacientovi), je v prvé řadě jeho **fenotyp**. Fenotyp je komplex všech znaků, které můžeme na daném subjektu v daný čas popsat. Tyto znaky mohou být povahy **kvantitativní** (aktuální hmotnost, hladina glykemie), nebo **kvalitativní** (barva skléry, schopnost metabolismu laktózy). Každý sledovaný znak je ovlivněný společným působením dvou skupin faktorů: faktorů genetických a negenetických. Negenetické faktory, obecně též označované jako **faktory zevního prostředí** mohou fenotyp ovlivnit jak akutně (bronchitida při akutní respirační infekci), tak i chronicky (bronchitida jako následek chronického

kuřáctví). **Genetické faktory** představují vlastní genetický program organismu. Jako celek označujeme tento program jako **genotyp**. Důležitost genetických a negenetických faktorů pro podobu konkrétního znaku je různá – pro podobu jednoho znaku mohou být rozhodující genetické faktory, pro podobu jiného znaku budou naopak významnější účinky faktorů negenetických. Míru ovlivnitelnosti fenotypu daného znaku genetickými faktory určuje v širším slova smyslu veličina známá jako **dědivost** (*heritabilita* – h^2).

Proberme nyní podrobněji podstatu genetického programu mnohobuněčného eukaryotního organismu z živočišné říše, jakým je i člověk. Samotná genetická informace je uložena ve speciálních informačních makromolekulách známých jako **nukleové kyseliny**. Ty se v živých organismech vyskytují v různých podobách, dva hlavní typy jsou kyselina deoxyribonukleová (**DNA**) a kyselina ribonukleová (**RNA**). **Informace** je v těchto molekulách uchovávána v podobě **pořadí** různých typů heterocyklických dusíkatých sloučenin, které jsou nedílnou součástí **nukleotidu**, což je základní stavební jednotka dlouhého řetězce nukleové kyseliny. V DNA se setkáváme s adeninem (**A**), guaninem (**G**), cytosinem (**C**) a thyminem (**T**), v řetězci RNA je thymin nahrazen uracilem (**U**).

Z pohledu buňky je klíčovou organelou **buněčné jádro**, neboť právě jádro obsahuje naprostou většinu genetické informace buňky, která je tam uložena v podobě molekuly DNA. V lidské buňce bychom našli hned **46** úseků molekuly DNA, uložené v komplexu s různými typy proteinů. Uložení genetické informace v takto **segmentované** podobě má svůj význam – v průběhu buněčného dělení se jednotlivé segmenty DNA spolu s doprovodnými proteiny kondenzují, až z nich vznikají typické pentlicovité útvary – **chromozomy** – které lze snadno pozorovat i v optickém mikroskopu. Pro buňku tak jednotlivé chromozomy s jistou nadázkou fungují jako různě pojmenované pevné disky v počítači, se kterými může **snáze manipulovat**, než

s jedním ohromným všeobsahujícím úložištěm. Již při vzniku nového lidského života mají chromozomy svůj význam – ženská pohlavní buňka (oocyt) obsahuje jednu sadu 23 různých chromozomů, mužská pohlavní buňka (spermie) pak další sadu 23 chromozomů. Po splynutí mužské a ženské pohlavní buňky (fertilizaci) se pak obnoví pro člověka typická sestava **celkem 46 (23 párů) chromozomů**. Komplex všech chromozomů přítomných v buňce se v genetice označuje jako **karyotyp**. Počet a tvar chromozomů je pro každý organismus charakteristický – karyotyp člověka obsahuje celkem 22 chromozomů, jejichž stavba je u obou pohlaví stejná. Tyto chromozomy jsou číslovány (1 až 22) a označují se jako nepohlavní chromozomy – **autozomy**. Poslední pár chromozomů je speciální, neboť jeho podoba se u mužského a ženského pohlaví liší. Proto je označujeme jako chromozomy pohlavní (**gonozomy**), větší z nich nese označení X, menší pak Y. Kombinace XX (karyotyp **46,XX**) je typická pro ženské pohlaví, kombinace XY (karyotyp **46,XY**) je pak typická pro mužské pohlaví, přičemž pro diferenciaci pohlaví je právě určující (ne) přítomnost mužského chromozomu Y.

Vraťme se ale zpět na detailnější pohled na genetickou informaci z pohledu molekulární genetiky. Jak již bylo řečeno, informace je v jádře uložena v pořadí nukleotidů (A, G, C, T) v molekule DNA. Úsek řetězce DNA, který funguje jako samostatná informační jednotka, se označuje jako **gen**. Eukaryotní (a tedy i lidský) gen má přesně definovanou strukturu, má počáteční část (**promotor**), koncovou část (**terminátor**) a jeho střední část je tvořena dvěma různými typy sekvencí – **exony** (které se dále uplatňují při proteosyntéze – viz dále) a **introny** (které se na finální podobě proteinu nepodílejí). Geny jsou uloženy na chromozomech za sebou, v průměru obsahuje jeden chromozom alespoň **několik stovek genů**, pořadí genů a jejich umístění na konkrétním chromozomu je však pevně dané, což například u člověka (s ohledem na úspěšně dokončený projekt mapování lidského genomu) umožnilo tvorbu velmi přesných **genetických map**, ve kterých lze mj. rychle zjistit, na kterém chromozomu je hledaný gen umístěn. Celkově je v lidském genomu obsaženo přibližně 20 tisíc protein kódujících genů.

Naprostá většina genů kóduje informaci pro tvorbu určitého **proteinu**. Jelikož je ale gen umístěn v jádře a syntéza proteinů probíhá mimo jádro – na malých nemembránových organelách známých jako **ribozomy** – je potřeba nejprve informaci z jádra přenést. Pokud potřebuje buňka syntetizovat gen X, je tedy zapotřebí nejprve informaci nesenou v genu X přepsat z pořadí nukleotidů DNA do pořadí nukleotidů mRNA. Tento enzymatický děj se označuje jako **transkripce** a jeho

princip je podobný, jako když si kuchař přepisuje recept z těžké kuchařky (molekula DNA v jádře) na kousek papírku (molekula **mRNA** – mediátorová RNA), se kterým může jít snadno do kuchyně a po uvaření jídla (syntéza proteinu) jej může vyhodit (degradace mRNA v cytoplasmě). Specifický děj po transkripci, pro který už se analogie s kuchařem hledá těžko, je tzv. **sestřih**, v průběhu kterého jsou z molekuly mRNA vystřiženy introny a zůstává pouze kompaktní informace z exonů.

V rámci proteosyntézy na ribozomu je zapotřebí informaci uloženou v pořadí nukleotidů („písmenek“) přeložit do pořadí aminokyselin (aminokyseliny jsou základní stavební jednotkou bílkovin). Tento překlad je opět enzymatický proces – označovaný jako **translace** – a klíčem pro zařazení správných aminokyselin je **genetický kód**. Genetický kód si lze představit jako šifrovací klíč (ostatně historie objevu genetického kódu trochu připomíná luštění zapomenutých jazyků), na základě kterého je každé trojici nukleotidů (**tripletu**, resp. **kodonu**) přiřazena jedna z dvaceti aminokyselin. Jelikož máme k dispozici třínukleotidové kombinace a celkem čtyři různé nukleotidy (A, G, C, U), jsou některé aminokyseliny kódovány více než jednou kombinací nukleotidů (hovoříme o **degeneraci genetického kódu**). Klíčový je také triplet **AUG** (kódující aminokyselinu metionin) – jeho první výskyt v řetězci mRNA je totiž místem zahájení translace (proto je také označován jako **iniciační kodon**) a od něj dále pokračuje tripletová matrice (**čtecí rámec**) pro překlad další části vlákna. Genetický kód je nepřekryvný. Pokud by došlo k chybnému **posunu čtecího rámce** (například pouze o dvě místa, nebo naopak o čtyři), potom budou do vyráběného proteinu zařazovány zcela jiné aminokyseliny, než by odpovídalo původnímu kódu. Posledním důležitým signálem v tabulce genetického kódu jsou kombinace **UAA**, **UAG** a **UGA** – pro ně totiž již žádná odpovídající aminokyselina neexistuje, ale slouží jako signály pro ukončení translace daného vlákna mRNA (**terminační kodony**).

Výsledný řetězec aminokyselin je primárním produktem translace. Samotná proteosyntéza zde ovšem nekončí, proteiny jsou v buňce dále komplexně upravovány a transportovány na místo určení (které může být uvnitř buňky, ale i mimo ni). Syntéza proteinů je pro každou buňku velmi pečlivě řízený proces. Přestože mají všechny lidské buňky teoreticky stejnou genetickou informaci, v každé buňce jsou prepisovány jen vybrané geny. Tento fenomén souvisí s **diferenciací buněk** – jakmile je dokončen zárodečný vývoj organismu, je naše tělo tvořené převážně skupinami **specializovaných** buněk jednotlivých tkání a orgánů, jejichž úloha je již dána a prakticky neměnná (jaterní buňka se již nemůže

Tab. A.1.1 Vybraná monogeně podmíněná onemocnění GIT

Choroba	Gen (lokus) číslo MIM	Chromozom (lokalizace)	Základní funkce genu	Klinická manifestace
HNPCC	<i>MLH1</i> (120436) <i>MSH2</i> (609309) <i>MSH6</i> (600678) <i>PMS1</i> (600258) <i>PMS2</i> (600259) <i>MLH3</i> (604395) <i>MSH3</i> (600887) <i>EPCAM</i> ¹⁾ (185535) <i>TGFBR2</i> ²⁾ (190182)	3p21.3 2p22-p21 2p16 2q31-q32 7p22 14q24.3 5q11-q12 2p21 3p24.1	MMR (mismatch repair geny) – geny systému oprav chybného párování bází ¹⁾ adhezivní molekula epitelálních buněk ²⁾ růstový faktor	nádory kolorekta, endometria, ovaria, žaludku, urotraktu, tenkého střeva, hepatobiliárního systému, mozku, prsu
FAP	<i>APC</i> <i>MUTYH</i> * (604933)	5q22.2 1p34.1	tumor supresor *součástí opravného systému BER (Base Excision Repair)	adenomatózní polypóza tlustého střeva – vysoké riziko malignizace
hereditární difuzní karcinom žaludku	<i>CDH1</i> (192090)	6q22.1	gen kódující protein E-cadherin	karcinom žaludku difuzního typu, zvýšené je významně i riziko nádorů prsu, především lobulárního typu
juvenilní polypóza	<i>SMAD4</i> <i>BMPR1A</i>	18q21.2 10q23.2	tumor supresorové geny přenosu signálu v signální dráze TGF- β (transforming growth factor β)	difuzní hamartomatózní polypy tlustého střeva, (tenkého střeva a žaludku), vysoké riziko kolorektálního karcinomu, vyšší riziko nádorů pankreatu
Peutzův-Jeghersův syndrom	<i>STK11</i> (602216)	19p13.3	protein kináza	nádory GIT, ovaria, děložního čípku, varlat a prsu
Cowdenův syndrom	<i>PTEN</i> (601728)	10q23.31	tumor supresor (fosfatáza – antagonista phosphoinositol-3-kinázy)	mnohočetné hamartomy zvýšené riziko nádorů prsu, štítné žlázy, kolorekta, ledvin, ovaria, endometria a melanomu
melanoma-pancreatic cancer syndrom	<i>CDKN2A</i> (600160)	9p21.3	cyklin dependentní kináza (regulace buněčného cyklu)	melanom, nádor pankreatu
hereditární pankreatitida	<i>PRSS1</i> (276000) <i>SPINK1</i> (167790)	7q35 5q32	trypsinogen inhibitor sekrece tripsinu	chronická pankreatitida, riziko karcinomu pankreatu

změnit na nervovou buňku a naopak). Například inzulin tak bude produkován pouze v buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu a ne v buňkách myokardu, přestože příslušný gen je přítomen v obou typech buněk. Navíc řada proteinů není v buňkách syntetizována kontinuálně, ale pouze na základě příslušného **signálu**. V biologii má signál mnoho podob, na buněčné úrovni většinou hovoříme o stimulaci buněčného **receptoru** (ať již membránového nebo nitrobuněčného) příslušnou signální molekulou a dalším přenosu signálu cestou **signálních**

kaskád do jádra buňky, kde na základě aktivace či deaktivace speciálních molekul (**transkripčních faktorů**) je transkripce vybraného genu spuštěna, či naopak utlumená. Geny je možné navíc „umlčovat“ i trvanlivějším mechanismem, jakým je například **metylace** daného úseku DNA. Tyto mechanismy obecně označujeme jako **epigenetické**, neboť jde o nástroj umožňující ovlivnění realizace genetické informace, aniž by byla jakkoliv změněna primární sekvence DNA.

A.1.2 Dědičnost

Na základě znalosti těchto molekulárně biologických principů se můžeme podrobněji zmínit o základních **pravidlech dědičnosti**. Geny uložené na nepohlavních chromozomech – autozomech – nacházíme u člověka vždy ve dvou kopiích (jedna kopie na chromozomu zděděném od matky a druhá kopie na chromozomu zděděném od otce). Jelikož sekvence nukleotidů tvořící daný gen nejsou vždy zcela stejné (vzhledem k rozmanitosti fenotypu mezi jedinci daného druhu to ani není možné) používá se pro označení konkrétní varianty genu pojem **alela**. Pro daný gen tak v diploidním eukaryotickém organismu nacházíme dvě alely. Jak již bylo naznačeno výše – tyto alely se mohou navzájem lišit, nebo mohou být i stejné. Pokud má jedinec obě alely daného genu stejné, je označován jako **homozygot**. Pokud se tyto alely navzájem liší, označujeme jedince jako **heterozygota** pro daný gen. Buňka většinou mezi oběma alelami nerozlišuje – transkribovány (a využívány) jsou tak obě alely. Pokud se jejich sekvence liší (heterozygotní stav), rozhoduje o uplatnění konkrétní alely ve fenotypu organismu jejich biologická povaha – alelu, která se ve fenotypu projeví bez ohledu na druhou alelu, můžeme pak označit jako **dominantní**, naopak alelu, jejíž vliv na fenotyp je potlačen druhou (dominantní) alelou, označujeme jako **recesivní**. Z toho plyne, že teoreticky se dominantní alela může projevit jak v situaci, kdy jsou přítomné dvě stejné dominantní alely (jedinec je **dominantní homozygot**), tak i v situaci, kdy je přítomna jedna dominantní a jedna recesivní alela (jedinec je heterozygot). Recesivní alela se může projevit pouze ve dvojici s druhou recesivní alelou (jedinec je recesivní homozygot). Alely, které se navzájem neovlivňují a projeví se ve fenotypu obě (nezávisle na sobě), mají mezi sebou vztah **kodominance**.

Zvláštní situace nastává u genů lokalizovaných na gonozomech – u člověka tedy na pohlavních chromozomech X a Y. Genů, uložených na chromozomu Y, je obecně velmi málo a jsou spojené především s rozvojem mužského fenotypu u vyvíjejícího se organismu a následnou spermatogenezí, z klinického hlediska tak Y vázaná dědičnost není příliš zajímavá. Mnohem důležitější je u člověka problematika X vázané dědičnosti, která je ovlivněna skutečností, že muž (karyotyp 46,XY) má pouze jednu kopii X chromozomu, a tím pádem jsou u něj (téměř) všechny X vázané geny obsažené pouze v jedné kopii (muž je pro tyto geny tzv. **hemizygot**). U žen (karyotyp 46,XX) jsou přítomny dvě kopie chromozomu X a tím pádem i geny lokalizované na chromozomu X jsou u žen přítomny ve dvou alelách.

V klinické genetice nás tyto principy zajímají především z pohledu etiologie a dědičnosti vybraných **geneticky podmíněných onemocnění**. **Monogenně** podmíněné choroby jsou významnou skupinou diagnóz, u kterých je klíčovou příčinou vzniku **mutace v jednom konkrétním genu**. Problematika mutací je velmi složitá, ve zkratce si řekneme, že mutace jsou změny genetické informace (na úrovni DNA), vedoucí ke změně exprese příslušné – mutované alely. V rámci klinické genetiky je pojem mutace v širším slova smyslu většinou vyhrazen změnám s jasným patologickým následkem (podíl na vzniku příslušné geneticky podmíněné choroby).

Autozomálně dominantně (AD) dědičné choroby

Příslušný gen je umístěn na autozomu, choroba tedy postihuje muže i ženy. Mutovaná alela má dominantní charakter, tzn., že její (negativní) biologický vliv přebíjí normální funkci „zdravé“ alely. Choroba se tak projevuje jak u heterozygotů, tak i homozygotů, v praxi jsou ale osoby s AD chorobami prakticky vždy „pouze“ heterozygoty, neboť homozygotní kombinace jednak vzniká jen zcela zřídka a hlavně následky takovéto kombinace nemusejí být vůbec slučitelné se životem. U choroby s AD dědičností je třeba počítat s reálnou možností přenosu choroby z postiženého rodiče na potomka – toto riziko odpovídá 50 % bez ohledu na pohlaví.

Autozomálně recesivně (AR) dědičné choroby

Příslušný gen je opět umístěn na autozomu, choroba tedy také postihuje muže i ženy. Mutovaná alela má ovšem recesivní charakter, zdravá (dominantní) alela tak negativní vliv recesivní mutované alely přebíjí. Dominantní homozygoti i heterozygoti jsou tak klinicky zdraví, choroba se projeví pouze u osob s oběma mutovanými alelami – tedy u recesivních homozygotů. Pro přenos těchto chorob v rodinách jsou klíčoví právě heterozygoté, kteří jsou sami zdraví, ovšem s 50% pravděpodobností předávají mutovanou alelu do další generace. Skutečné riziko narození dítěte s AR chorobou tak hrozí u párů, kde jsou přenašeči (heterozygoty) oba rodiče (proto je také riziko těchto chorob vyšší v případě příbuzenského sňatku). Dle příslušného štěpného poměru se dvěma heterozygotům narodí ve 25 % případů potomek s příslušnou AR chorobou, v 50 % případů opět heterozygot a ve 25 % případů zdravý (dominantní) homozygot. Pro klinickou praxi je dobré si uvědomit, že mutace v daném genu mohou být různé, z hlediska jejich biologického vlivu je jejich vliv na vyřazení alely z funkce obdobný. Řada osob s diagnostikovanou AR chorobou tak ve skutečnosti nemusí být recesivním homozygotem pro stejnou mutaci, ale ve skutečnosti

heterozygotem pro dvě různé recesivní mutace (v praxi je používán pojem **složený heterozygot**).

X-vázané choroby

Tzv. X-vázané choroby jsou způsobeny mutacemi v genech uložených na pohlavním chromozomu X. Biologický účinek těchto mutací může být rovněž dominantní nebo recesivní, v praxi se ale tento rozdíl často stírá, neboť z hlediska uplatnění mutací je důležitější skutečnost, že u mužů je normálně přítomna pouze jedna kopie X-vázaných genů, proto se každá mutace v těchto genech projeví rozvojem příslušné choroby, bez ohledu na dominanci/recesivitu. Většina postižených osob v rodokmenu jsou tak u X-vázaných chorob muži, nikdy ale nepozorujeme přenos choroby z otce na syna (kterému otec předává Y chromozom), naopak všechny dcery postižených mužů figurují v dalších generacích jako přenašečky (viz dále).

Jiná situace je u žen, u kterých se choroba v heterozygotní kombinaci zpravidla neprojevuje, a ženy s mutací na jednom ze dvou X chromozomů figurují v rodokmenu jako **zdravé přenašečky**. Pravděpodobnost přenosu této choroby z matky-přenašečky na syna je 50%, přenos choroby z matky na dceru teoreticky možný není (pokud mutovaná alela není zároveň zděditelná i ze strany otce), ovšem 50 % dcer dané matky budou opět přenašečky. Projevy choroby u ženy heterozygotky můžeme pozorovat u některé ze vzácnějších X-vázaných dominantních chorob, případně u menšího množství přenašeček X-vázaných chorob (symptomatické přenašečky – fenotyp se může odvíjet od nepříznivé proběhlé inaktivace X chromozomu).

Mitochondriálně dědičné choroby

Zvláštní skupina vzácných, ale velmi závažných chorob je podmíněná mutacemi v mitochondriální DNA. Mitochondrie jsou specifické tím, že si udržely vlastní genom a proteosyntetický aparát, a jsou tak v syntéze několika mála genů zcela nezávislé na jaderném genomu. Poruchu v mitochondriální DNA mají často za následek výrazné narušení energetické funkce mitochondrie, což vede k primárnímu poškození energeticky náročných orgánů (CNS, srdce, svaly). Mitochondriálně dědičné choroby se dědí pouze po matce, neboť v průběhu fertilizace prakticky nedochází k předání paternálních mitochondrií ze spermií do oocyty.

Multifaktoriálně a polygenně podmíněné choroby

Možná nejvýznamnější ale zároveň nejsložitější model dědičnosti je založen na působení více faktorů, které se ovšem promítnou do jednoho fenotypového znaku

(v tomto případě choroby). Čistě **polygenní znak** je obecně podmíněn kombinovaným účinkem několika genů bez významnější účasti faktorů zevního prostředí, v praxi je ale tento typ dědičnosti pro lidské choroby málo významný a většina komplexních chorob má tzv. **multifaktoriální etiologii**. Na jejich vzniku se tak podílejí faktory genetické i negenetické povahy. Běžně zde hovoříme o tzv. heterogenní etiologii, kdy genetické i negenetické příčiny mohou být u pacientů s danou chorobou zcela různé. Genetická složka často nemá charakter jednoznačných genových mutací, ale třeba jen méně funkčních variant (**polymorfismů**), jejichž vliv na rozvoj choroby je modifikován nejen faktory zevního prostředí, ale i dalšími faktory genotypu dané osoby (nespecifické genetické pozadí), které samy ovlivní, jak se dané polymorfismy budou moci uplatnit.

Výpočet rizika přenosu stejné choroby z rodiče na potomky je velmi komplikovaný. Jak bylo zmíněno, vznik choroby je podmíněn společným účinkem řady různých faktorů, z nichž některé jsou jen obtížně měřitelné/testovatelné. Pokud se v dané rodině již komplexní onemocnění vyskytlo, je pravděpodobnost jeho dalšího výskytu jistě vyšší, než je teoretická četnost onemocnění v dané populaci. Toto riziko dále výrazněji stoupá, pokud má onemocnění příbuzný prvního stupně (v praxi tedy jeden z rodičů či sourozenec). Pro určitá onemocnění je možné vycházet také z tzv. empirických rizik (rizika opakování choroby pro určité konkrétní situace vycházející z rozsáhlých populačních studií).

A.1.3 Genetické vyšetření

Indikace

Spektrum onemocnění, u kterých je racionální indikovat genetické vyšetření, se stále zvyšuje. Určitou databázi vyšetření prováděných v České republice lze nalézt např. na stránkách Společnosti lékařské genetiky a genomiky (SLG) (www.slg.cz). Vzhledem k husté síti genetických pracovišť v České republice není složité obrátit se přímo na některé z těchto oddělení a naplnit tím současně i požadavek legislativy, že genetické vyšetření by mělo být indikováno po konzultaci lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika, a to před i po vyšetření při jeho interpretaci.

Podle toho, v jakém období života je vyšetření indikováno, lze genetické testy rozdělit na:

1. *Postnatálním vyšetřením* slouží k potvrzení klinické diagnózy. Někdy mohou k této indikaci vést až splněná indikační kritéria (hereditární nepolypózní kolorektální karcinom – HNPCC – Lynchův syndrom), jindy je klinická diagnóza natolik specifická (famí-

liární adenomatózní polypóza – FAP), že indikace vyšetření konkrétního genu(ů) je jednoznačnější (viz tab. A.1.1). Kromě vysoce imperativních situací je doporučeno s vyšetřováním začít od postižené osoby. Pokud je totiž genetické vyšetření zahájeno u osoby v riziku bez klinických příznaků, případný negativní výsledek má výrazně sníženou výpovědní hodnotu. Nelze odlišit, zda je v rodině kauzální mutace přítomna, ale dotyčná osoba ji nezdědila, nebo v rodině kauzální mutace není a dotyčná osoba neměla tudíž co zdědit. V takovém případě je ještě nutné uvažovat o situaci, že provedenými vyšetřeními nebyla existující mutace nalezena.

Stále častěji indikované a vysoce perspektivní postnatální genetické vyšetření se týká genetické vybavy jedince ovlivňující jeho vlastnosti ve vztahu k *farmakoterepii*.

2. *Postnatální presymptomatické (prediktivní) vyšetření* lze provést u bezpříznakové osoby v riziku, pokud je v rodině známa kauzální mutace.
3. *Prenatální vyšetření* stanovuje v indikovaných případech karyotyp a genotyp plodu z buněk získaných invazivním vyšetřením. V závislosti na délce těhotenství je odebírána buď tkáň choriových klků, plodová voda, nebo pupečníková krev.
4. *Preimplantační diagnostika* analyzuje genetickou vybavu buněk embrya po IVF (*in vitro* fertilization) před jeho implantací v děloze. V praxi mnohem častěji využívá metody tzv. nepřímé DNA diagnostiky. Ta nevyžaduje znalost kauzální mutace, ale porovnává variabilitu sekvencí DNA, které jsou přítomné u osob s onemocněním oproti osobám zdravým včetně biologicky nepříbuzných členů rodiny. Vytvoření takového genetického schématu vyžaduje určitý čas. Proto je důležité, aby rodičovský pár kontaktoval genetické pracoviště (centrum asistované reprodukce) s dostatečným časovým předstihem.

Metody

Genetická vyšetření lze v podstatě rozdělit do dvou skupin. Na analýzu karyotypu (cytogenetická vyšetření) a analýzu genotypu (molekulárně genetická vyšetření). *Cytogenetická vyšetření* mají nezastupitelný význam v oblasti prenatální diagnostiky a reprodukční medicíny. Mnohá původně cytogenetická vyšetření však stále více využívají molekulárně genetických metod (FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace, array-CGH – komparativní genomová hybridizace na čipu, SNP-array – čip detekující jednonukleotidové polymorfismy). Výsledkem je výrazně vyšší rozlišovací schopnost vyšetření oproti původním cytogenetickým metodám, nicméně

obecně platí, že tato vyšetření jsou schopna detekovat odchylky v počtu a struktuře chromozomů – nikoliv genové mutace.

Molekulárně genetická vyšetření pracují s izolovanou DNA (RNA) a jejich cílem je detekovat právě změny na úrovni jednotlivých genů. V rutinní fázi analýzy DNA je dnes nejužívanější metoda sekvenování nové generace – next generation sequencing (NGS), která je schopna poskytnout podrobnou informaci o vyšetřované sekvenci. Při verifikaci biologického významu nálezů z NGS a především v rámci výzkumu se využívají mnohé další relativně nové metody zkoumající exom, transkriptom, proteom apod. Důležitým aspektem je, že moderní technologie umožňují provádět veliké množství vyšetření najednou prakticky se stejnými náklady, jako kdybychom vyšetřovali jen jeden gen. U mnohých i tzv. monogenních chorob je dnes známo, že jsou heterogenně podmíněny, tzn., že na jejich vzniku se mohou podílet mutace různých genů. Trendem doby je proto vyšetřovat metodou NGS celý panel genů najednou. Panel genů může obsahovat řádově desítky až stovky genů. Výsledkem je ovšem obrovské množství informací, u kterých je nutná jejich kvalifikovaná analýza. V rámci genetiky se proto vyčlenili nově specialisté – kliničtí bioinformatici, kteří získaná data za pomoci softwaru a databází připraví do podoby, kterou lze interpretovat pro klinické užití.

Etické a právní aspekty genetických vyšetření

Od 1. 4. 2012 je v platnosti zákon č. 373/2011 Sb. o specifických zdravotních službách, který se v §28–30 zabývá pravidly, za jakých by mělo být genetické vyšetření indikováno a provedeno. Základní podmínkou je podrobná a nedirektivní informace pacienta o charakteru vyšetření, dopadu zjištěného výsledku na jeho zdraví, prognóze, možnostech léčby, riziku pro potomky, ale i o neobvyklých nálezech. Na základě těchto informací vyšetřovaná osoba sama zváží další postup a v souladu se svými rozhodnutími podepíše informovaný souhlas. Součástí informovaného souhlasu musí být identifikační údaje vyšetřované osoby a pracoviště, kde konzultace proběhla. Dokument dále musí obsahovat údaj o tom, zda pacient žádá o likvidaci odebraného vzorku po ukončení vyšetření, nebo vzorek může být uschován pro další analýzu provedenou k jeho prospěchu a prospěchu jeho rodiny, popřípadě použit anonymně k výzkumným účelům. Výsledky genetických vyšetření nesmějí být bez písemného souhlasu pacienta poskytnuty třetím osobám. Pro rozhodování by měl být vytvořen dostatečný časový prostor a názor klienta je třeba akceptovat, a to i v případě, že nesouhlasíme s jeho rozhodnutím.

Nezletilý pacient. I když veškerá písemná prohlášení u nezletilého pacienta stvrzuje svým podpisem jeho zákonný zástupce, je dle současných právních norem povinnost brát v úvahu názor nezletilé osoby v závislosti na jejím věku a stupni vyspělosti. Presymptomatické (prediktivní) testování by mělo být u nezletilých nabízeno pouze tehdy, pokud fenotypové projevy daného onemocnění vznikají před dosažením dospělosti a lze je terapeutickými a preventivními opatřeními léčit nebo jim předcházet.

Prenatální vyšetření. V české republice dle platného liberálního zákona o umělém přerušení těhotenství lze do 24. týdne gravidity ukončit těhotenství ze zdravotních – genetických důvodů, pokud riziko závažné dědičné choroby a vývojové vady stanovené genetickým vyšetřením převyšuje 10 % a pokud o to žena požádá. To, co se v čase mění, je pohled na definici pojmu závažný. Např. v současné době je akceptováno prenatální vyšetření mutací tumorsupresorového genu APC (adenomatous polyposis coli) u familiární adenomatózní polypózy. Mutace mají 100% penetranci navíc s nástupem v relativně mladém věku a představují 100% prekancerózní stav. Proto v případě pozitivního nálezu z prenatálního vyšetření může být výstupem ukončení těhotenství. Opačným příkladem je např. Lynchův syndrom, u kterého prenatální vyšetření není indikováno s odůvodněním, že se jedná o onemocnění s pozdním nástupem, neúplnou penetrancí a relativně efektivními možnostmi prevence. Vyloučení přenosu kauzální mutace do dalších generací je v tomto případě možné pouze metodami preimplantační diagnostiky.

A.1.4 Genetické aspekty vybraných onemocnění GIT

Příklady chorob v následující části textu jsou vybrány v závislosti na několika faktorech. Jedná se většinou o onemocnění častá v naší populaci. Jejich genetická determinace je relativně dobře definována, i když nové poznatky mohou situaci komplikovat. Důležitým aspektem je dostupnost molekulárně genetického vyšetření v ČR. Uvádíme také některé komplexní malformační syndromy s jednoznačnou genetickou etiologií, u kterých postižení gastrointestinálního traktu včetně střeva není nikterak vzácné, ale rozhodně nebývá jediným či nejvýraznějším fenotypovým projevem. Stejně tak u popsaných monogenních onemocnění není postižení střeva většinou jediným projevem.

■ Hereditární nepolypózní karcinom (HNPCC) (Lynchův syndrom) (OMIM: 120435)¹

Lynchův syndrom je autozomálně dominantní onemocnění, kde základním klinickým projevem je rozvoj kolorektálního karcinomu. Součástí fenotypu syndromu může být ale celá řada dalších malignit. U žen je 27–71% riziko onemocnění karcinomem endometria a 3–13% riziko onemocnění karcinomem vaječníků. Mírně je zvýšeno i riziko nádorů prsu. Syndrom je také spojen se zvýšeným rizikem karcinomu žaludku (celoživotní riziko 2–13 %), urotraktu (1–12 %), hepatobiliárního systému (2 %), tenkého střeva (4–7 %) a nádorů mozku (1–4 %) (Turcotův syndrom). Riziko sebaceózních kožních nádorů je 1–9 % (1).

Molekulárním podkladem Lynchova syndromu jsou v převážné většině případů mutace mutátorových genů (viz tab. A.1.1). Jejich mutace jsou z hlediska formální genetiky recesivní, tzn., že ke kompletní ztrátě funkce genu je nutné, aby byly mutovány obě jeho alely. U solitárních nádorů vzniknou obě změny v jedné buňce na somatické úrovni. V případě familiárního výskytu onemocnění se dědí s pravděpodobností 50% zárodečná mutace, která je pak přítomna ve všech buňkách potomka, a druhá změna nastane v průběhu jeho života na somatické úrovni (teorie dvou zásahů a ztráta heterozygosity, LOH – loss of heterozygosity).

Mutátorové geny jsou odpovědné za systém oprav chybného párování bází. Jejich mutace zvyšují frekvenci mutací v genomu 100–1000krát a projevují se také v nestabilitě genomu, kam patří i nestabilita mikrosatelitových repetitivních sekvencí DNA v nádoru. Mikrosatelitová nestabilita bývá přítomna u více než 90 % nádorů tlustého střeva v případě HNPCC, zatímco u sporadických nádorů je detekována asi jen u 15 % případů. Z hlediska genetiky je důležité, že přítomnost či nepřítomnost mikrosatelitové nestability je využívána při rozhodování o indikaci k molekulárně genetickému vyšetření pacienta (viz indikační kritéria). Výskyt jakéhokoliv nádoru, který patří do spektra Lynchova syndromu včetně nejčastějšího karcinomu tlustého střeva, je z genetického hlediska typickým příkladem situace, kdy samotná klinická diagnóza nemusí být jednoznačnou indikací k molekulárně genetickému vyšetření konkrétních genů. Podrobnou genealogickou analýzou je nutné odlišit, zda se nejedná o solitární (multifaktoriálně podmíněné) onemocnění, od situace, kdy je stanoveno podezření na dědičný Lynchův syndrom na základě splněných arbitrárně dohodnutých indikačních krité-

¹ Online Mendelian Inheritance in Man = OMIM = (průběžně aktualizovaný, volně dostupný katalog lidských genů a s nimi spojených fenotypových projevů)

rií. Samotná kritéria prošla vývojem v čase. Při použití Amsterdamských kritérií II je zachyceno až 40 % HNPCC, při použití revidovaných kritérií z Bethesda kolem 90 % HNPCC.

Amsterdamská kritéria I. (1991) (2)

1. V rodině jsou alespoň tři pacienti s karcinomem tlustého střeva, jeden z nich je příbuzný prvního stupně ostatních dvou.
2. Jsou postiženy alespoň dvě generace.
3. Alespoň jeden nemocný byl mladší 50 let v době diagnózy.
4. Nádor byl ověřen patologem.
5. Je vyloučena familiární adenomatózní polypóza.

Amsterdamská kritéria II (1999) (3)

1. V rodině jsou alespoň tři příbuzní s karcinomem sdruženým s HNPCC (kolorektální karcinom, karcinom endometria, tenkého střeva, ureteru a ledvinové pánvičky), jeden z nich je příbuzný prvního stupně ostatních dvou.
2. Jsou postiženy alespoň dvě generace.
3. Alespoň jeden nemocný byl mladší 50 let v době diagnózy.
4. Nádor byl verifikován patologem.
5. Je vyloučena familiární adenomatózní polypóza.

Revidovaná kritéria z Bethesda pro testování nestability mikrosatelitů nebo imunohistochemické vyšetření exprese proteinů MLH1, MSH2, MSH6, eventuálně PMS2 v nádorech (2004) (4)

1. Kolorektální karcinom diagnostikovaný u pacienta mladšího 50 let.
2. Přítomnost synchronních nebo metachronních karcinomů střeva nebo jiných nádorů sdružených s HNPCC (karcinom kolorekta, endometria, žaludku, tenkého střeva, ovaria, pankreatu, ureteru a pánvičky, biliárního traktu, mozku-glioblastom, kůže-adenomy sebaceózních žláz a keratoakantomy) bez ohledu na věk.
3. Kolorektální karcinom s histologií odpovídající vysokému stupni MSI (MSI-H), diagnostikovaný u pacienta mladšího 60 let (přítomnost tumor-infiltrujících lymfocytů, lymfocytární reakce podobná Crohnově chorobě, mucinózní charakter, medulární růst, prstencové buňky v nádoru).
4. Kolorektální karcinom diagnostikovaný u jednoho nebo více příbuzných prvního stupně s nádorem charakteristickým pro HNPCC, jeden z nádorů je diagnostikován před 50. rokem věku.

5. Kolorektální karcinom diagnostikovaný u dvou nebo více příbuzných prvního nebo druhého stupně s nádory sdruženými s HNPCC, bez ohledu na věk.

■ Familiární adenomatózní polypóza (OMIM: 175100)

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění. Genetické aspekty tohoto onemocnění jsou spolu s dalšími typy polypóz podrobně popsány v kapitole B.5. V tabulce A.1.1 jsou přehledně uvedeny údaje o genech, jejichž mutace onemocnění způsobují.

■ Karcinom žaludku

Na příkladu karcinomu žaludku je možné ukázat, jak variabilní může být genetická determinace onemocnění určitého fenotypu. S jistou mírou schematičnosti lze genetické příčiny karcinomu žaludku rozdělit do tří skupin:

1. Karcinom žaludku může být **součástí mnoha dědičných nádorových syndromů**, např. hereditární nepolypózní karcinom tlustého střeva – Lynchův syndrom (HNPCC), familiární adenomatózní polypóza (FAP), Peutzův-Jeghersův syndrom (PJS), Cowdenův syndrom (CD), Li-Fraumeniho syndrom (LFS) ale i hereditární karcinom prsu a ovarií (HBOC).
2. Dvě mutace na somatické úrovni jsou příčinou vzniku **sporadického** (multifaktoriálně podmíněného) **karcinomu žaludku**. V tabulce A.1.2 jsou uvedeny nejčastěji mutované geny.
3. O **familiálním karcinomu žaludku** (OMIM: 192090) podmíněném mutacemi v genu *CDH1* (viz tab. A.1.1) je nutné uvažovat v případech, kdy se v rodině toto onemocnění vyskytne vícekrát, popřípadě v rodinné anamnéze lze vysledovat další nádorová onemocnění – především karcinom prsu u žen. Důležitým indikačním kritériem k molekulárně genetickému vyšetření je histologický typ nádoru. Má-li být indikováno molekulárně genetické vyšetření zárodečných mutací genu *CDH1*, pak se kromě pozitivní rodinné anamnézy musí jednat o difuzní typ karcinomu žaludku z prstenčitých buněk (signet-ring cells). Nosiči zárodečné mutace genu *CDH1* mají celoživotní riziko vzniku difuzního karcinomu žaludku 70–80% a ženy až 60% riziko vzniku lobulárního karcinomu prsu. Zvýšené je i riziko kolorektálního karcinomu (5).

Indikační kritéria – karcinom žaludku

1. dva příbuzní s diagnózou difuzního karcinomu žaludku

Tab. A.1.2 Nejčastěji mutované geny

Choroba	Gen (lokus) číslo MIM	Chromozom (lokalizace)
sporadický karcinom žaludku (somatické mutace)	<i>MUTYH</i> (604933)	1p34.1
	<i>CASP10</i> (601762)	2q33.1
	<i>PIK3CA</i> (171834)	3q26.32
	<i>APC</i> (611731)	5q22.2
	<i>IRF1</i> (147575)	5q31.1
	<i>KLF6</i> (602053)	10p15.2
	<i>FGFR2</i> (176943)	10q26.13
	<i>ERBB2</i> (164870)	17q12
	<i>KRAS</i> (190070)	12p12.1

2. výskyt difuzního karcinomu žaludku s lobulárním nádorem prsu v RA

■ Crohnova choroba a ulcerózní kolitida

Idiopatické střevní záněty (IBD) – Crohnova choroba (CN) a ulcerózní kolitida (UC) – jsou typickým příkladem multifaktoriálně podmíněných onemocnění. Tzn., že na fenotypovém projevu choroby se podílejí jak složka genetická, tak vlivy zevního prostředí a interakce obou. Genetická složka má charakter polygenní dědičnosti. V současné době je uváděno cca 30 genů (OMIM: 266600) (6), jejichž různé polymorfismy jsou dávány do spojitosti se vznikem onemocnění, s jeho vysoce heterogenními klinickými příznaky, prognózou, ale i rozdílnými reakcemi na farmakoterapii (7). Nejčastěji zmiňovaným genem v souvislosti s idiopatickými střevními záněty je gen *NOD2/CARD15* (OMIM: 605956). V tomto genu jsou popsány asi tři desítky polymorfismů souvisejících s CD. Složitost genetické determinace dokazuje mimo jiné to, že pouze tři z těchto změn – R702W (Arg702Trp), G908R (Gly908Arg) a (Leu1007fsinsC) – jsou časté. Tvoří asi 82 % z uvažovaných polymorfismů (mutací). V prvních dvou případech se jedná o záměny aminokyselin R702W (Arg702Trp) a G908R (Gly908Arg). U třetí mutace dochází k posunu čtecího rámce a následně k předčasnému ukončení translace a tvorbě zkráceného proteinu. Všechny jsou asociovány pouze s Crohnovou chorobou a nikoliv s ulcerózní kolitidou, a to specificky u bělošské populace s výjimkou pacientů ze skandinávských zemí, Irska a Skotska, kde je výskyt uvedených mutací výrazně nižší. Tyto mutace se prakticky nevyskytují u pacientů s CD u Afroameričanů, indiánů, Číňanů a Japonců.

Obdobným a ještě podrobnějším způsobem by bylo možné popisovat význam a míru vlivu i u dalších 29 genů. Aktuálnost informací je velmi proměnlivá a v současné době ne zcela optimálně využitelná v péči o pacienta. Budoucnost díky rozvoji technologií při-

nese možnosti v podobě vyšetření panelu genů, širokého spektra jejich změn a statistického vyhodnocení. To povede k možnosti lepší predikce vzniku a vývoje onemocnění CD a UC a tím i k cílené péči o pacienta.

■ Downův syndrom

Zřejmě nejznámější a také nejčastější syndrom způsobený numerickou chromozomální aberací (konkrétně trizomií chromozomu 21). Hlavními fenotypovými projevy jsou svalová hypotonie v novorozeneckém věku, typická kraniofaciální dysmorphie, psychomotorická retardace a srdeční vady. Postižení střeva má nejčastěji charakter duodenální stenózy či atrezie, Hirschprungovy choroby či atrezie anu (8).

■ Edwardsův syndrom

Další chromozomální syndrom je způsobený trizomií chromozomu 18. Obecně je vzácnější a zároveň i závažnější než Downův syndrom. Hlavními projevy jsou závažné vývojové vady srdce a CNS, kraniofaciální dysmorphie a těžká psychomotorická retardace. Postižení střeva je variabilní, může zahrnovat malrotaci střeva, Meckelův divertikl nebo atrezii anu či pylorostenózu (9).

■ Syndrom Smithův-Lemliho-Opitzův (OMIM: 270400)

Syndrom Smithův-Lemliho-Opitzův patří mezi dědičné poruchy metabolismu, konkrétně příčinou je mutace v genu *DHCR7* pro enzym 7-dehydrocholesterol-reduktázu, což vede k narušení syntetické dráhy cholesterolu. Dědičnost je autozomálně recesivní. Typickými projevy syndromu jsou vývojové vady srdce a urogenitálního systému, psychomotorická retardace, kraniofaciální dysmorphie, deformity končetin a výrazná růstová retardace. Může se ale také vyskytnout malrotace střeva, Hirschprungova choroba či atrezie různých úseků trávicí trubice (10).

■ CHARGE asociace (OMIM: 214800)

Komplex mnohočetných vývojových vad označovaný akronymem CHARGE dosud nemá jednoznačnou genetickou příčinu (kandidátními geny jsou *SEMA3E* a *CHD7*). Fenotypově nevýraznější vady (dle akronymu) jsou kolobom duhovky, vývojové vady srdce, choanální atřezie, psychomotorická retardace a anomálie genitálu a ucha. K asociaci se ale někdy pojí i vývojové vady trávicí trubice charakteru atřezie (jícnu, duodena či anu) (11).

■ VACTER/VACTERL asociace (OMIM: 192350)

I zde jde o asociaci, tedy komplex vývojových vad vyskytujících se v komplexu – ovšem bez jasné (syndromické) příčiny. Akronym zahrnuje opět nejčastější typy vad – vývojové vady páteře, atřezii anu, srdeční vady, tracheoezofageální píštěl, vývojové vady ledvin a případně i končetinové deformity. Mimo výše zmíněnou atřezii anu může být přítomná i atřezie jícnu (12).

■ Hirschsprungova choroba (OMIM: 142623)

Označovaná též jako *megacolon congenitum* – jde o vrozené postižení submukózní a myenterické nervové pleteně v tlustém střevě, což vede k narušení motility a průchodnosti střeva a kompenzačně k výraznému rozšíření proximálně uloženého úseku střeva. Z genetického pohledu jde o typicky heterogenně podmíněnou vývojovou vadu vyskytující se jak samostatně, tak i v rámci některých komplexních genetických syndromů (viz např. výše). Ve vybraných případech sporadického výskytu lze nalézt určité genové mutace, nejznámější je asi mutace v protoonkogenu *RET* (AD typ dědičnosti). Dalšími kandidátními geny jsou například *EDNRB*, *GDNF* a *EDN3* (13).

■ Pylorostenóza (OMIM: 179010)

Také zde jde o multifaktoriálně podmíněnou vývojovou vadu s heterogenní etiologií. Hlavním projevem je významná hypertrofie hladké svaloviny v oblasti pyloru, vedoucí k narušení evakuace žaludku – hlavním klinickým projevem je pak projektilové zvracení novorozenců. Většina případů je sporadických, vada se častěji vyskytuje u chlapců. Přesná genetická příčina není známa, jsou vytipovány kandidátní oblasti v genomu označované jako *IHPS1*, *IHPS2*, *IHPS3*, *IHPS4* a *IHPS5* (14).

■ Cystická fibróza (OMIM: 219700)

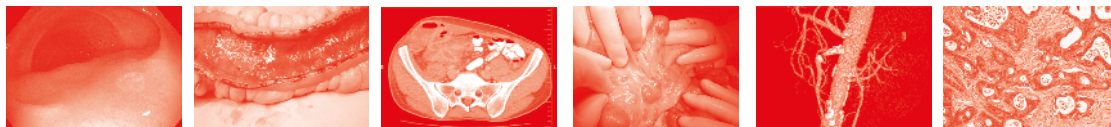
Autozomálně recesivně dědičná choroba, způsobená mutací v *CFTR* genu, jedna z nejčastějších geneticky podmíněných poruch v naší populaci vůbec. Gen kódu-

je membránový kanál pro chloridové ionty, klíčovým projevem onemocnění na buněčné/tkáňové úrovni je tak tvorba sekretů s abnormální viskozitou, které mají tendenci ucpávat vlastní vývodné systémy. Hlavní projevy onemocnění zasahují plíce, pankreas a mužský reprodukční systém. Svými projevy ale onemocnění nepřímo zasahuje i střevo, abnormální hustota mekonia může již při prenatálním ultrazvukovém vyšetření indukovat obraz známý jako „hyperechogenní střevo“. Po narození je pak možným projevem mekoniový ileus, případně dokonce prolaps rekta (15).

Literatura

1. VASEN HFA, MÖSLEIN G, ALONSO A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44: 353–362.
2. VASEN HF, MECKLIN JP, KHAN PM, et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424–425.
3. VASEN HF, WATSON P, MECKLIN JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453–1456.
4. UMAR A, BOLAND CR, TERDIMAN JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261–268.
5. FITZGERALD RC, HARDWICK R, HUNTSMAN D, et al. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010; 47: 436–444.
6. KOTLAS J. Genetické aspekty idiopatických střevních zánětů. *Postgraduální gastroenterologie a hepatologie* 2015; 1: 7–11.
7. TSANOS EV, KATSANOS KH, TSANOS VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 105–118.
8. WEIJERMAN ME, de WINTER JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1445–1452.
9. CEREDA A, CAREY JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 81.
10. DEBARBER AE, EROGLU Y, MERKENS LS, PAPPAS AS, STEINER RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Rev Mol Med* 2011 13: e24.
11. BLAKE KD, PRASAD C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 34.

12. SOLOMON BD. VACTERL/VATER Association. Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 56.
13. SERGI C. Hirschsprung's disease: Historical notes and pathological diagnosis on the occasion of the 100(th) anniversary of Dr. Harald Hirschsprung's death. World J Clin Pediatr 2015; 4: 120–125.
14. PEETERS B, BENNINGA MA, HENNEKAM RC. Infantile hypertrophic pyloric stenosis – genetics and syndromes. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 9: 646–660.
15. ASSIS DN, FREEDMAN SD. Gastrointestinal Disorders in Cystic Fibrosis. Clin Chest Med 2016; 37: 109–118.



Embryologie

Jiří Uhlík

A.2.1 Vznik a vývoj primitivního střeva

O vývoji prvních základů střeva lze hovořit od období **gastrulace**, jež u lidského embrya nastává ve 3. týdnu po oplození. V průběhu gastrulace dochází k masivní proliferaci buněk **epiblastu**, k jejich následné migraci do oblasti primitivního proužku a konečně k invaginaci buněk skrze primitivní rýhu na vrcholu primitivního proužku do prostoru pod epiblastem. V tomto prostoru se formují dva nové zárodečné listy, jež budou později tvořit střední stěnu – **entoderm** a intraembryonální **mezoderm**.

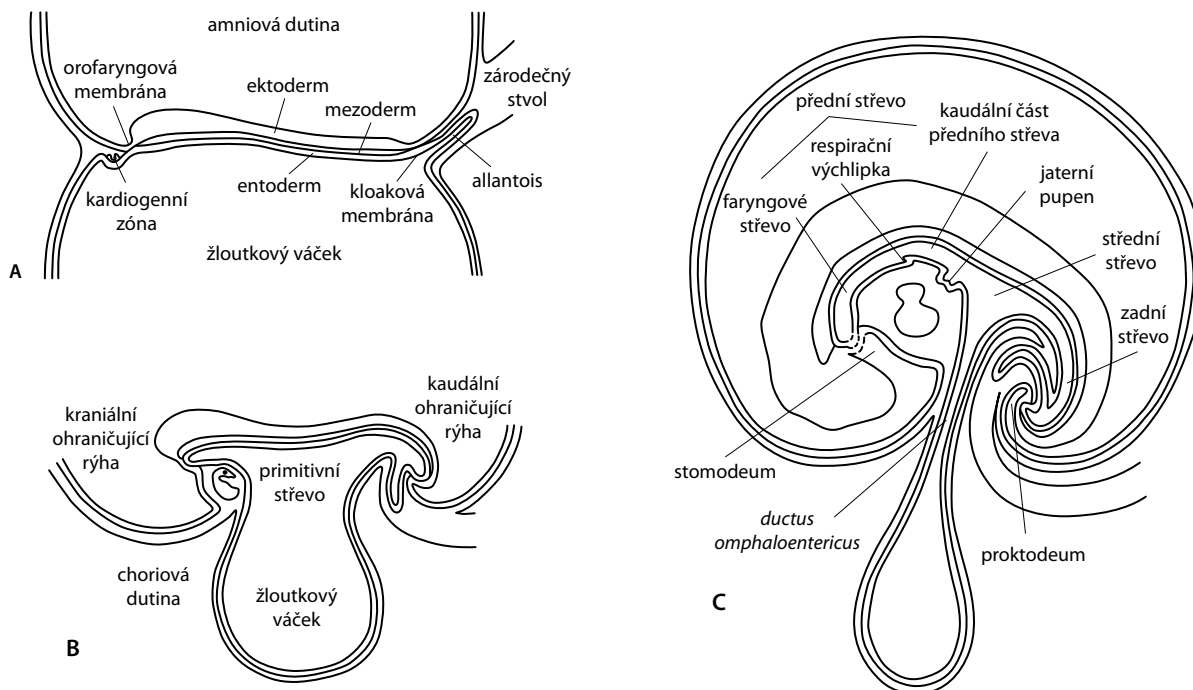
Na konci 3. týdne vývoje je embryo tvořeno **trojvrstevným zárodečným terčíkem** tvořeným ektodermem, mezodermem a entodermem. Ektoderm dorzálně přechází ve výstelku **amniové dutiny**, entoderm pokračuje ventrálně ve výstelce **žloutkového vāčku**. Mezoderm je na obvodu terčíku kontinuální s extraembryonálním mezodermem. Ektoderm s entodermem jsou pevně spojené bez vmezeřeného mezodermu na dvou místech ležících poblíž kraniálního a kaudálního okraje zárodečného terčíku – **orofaryngová a kloaková membrána**. Na kaudálním konci terčíku tvoří extraembryonální mezoderm důležitou spojkou embrya s choriem – **zárodečný stvol**. Žloutkový vāček vysílá do zárodečného stolu malou výchlípku – **allantois** (obr. A.2.1A).

Čtvrtý týden embryonálního vývoje je týdnem, v němž se tvoří základy všech orgánových systémů. Trávicí systém není výjimkou. Základem trávicího systému je tak zvané **primitivní střevo**, jež vzniká ze stropu žloutkového vāčku procesem **ohýbání embrya**. Během tohoto procesu se embryo ohýbá ventrálním směrem jak ve smyslu kraniokaudální osy, tak po stranách. Amniová dutina se tak rozšiřuje i na ventrální stranu embrya za neustálého prohlubování **ohraničujících rýh** (kraniální, kaudální a laterální) a tím i za postupného zužování prostoru, jímž embryo komunikuje s chorií dutinou,

tzv. **kožního pupku**. Strop žloutkového vāčku pokrytý vrstvou entodermu se tak dostává do nitra embrya a mění se v primitivní střevo. Kraniální část primitivního střeva tvoří kapsu oddělenou od amniové dutiny orofaryngovou membránou – **přední střevo**. Analogická kapsa **zadního střeva** je oddělená od amniové dutiny kloakovou membránou a vychlípne se z ní **allantois** do zárodečného stvolu. Střední část primitivního střeva dosud široce komunikující se zbytkem žloutkového vāčku v oblasti **středního pupku** je základem **středního střeva** (obr. A.2.1B).

Na konci 4. týdne je tak primitivní střevo se svými třemi oddíly vytvořeno. Jeho epitelovou výstelku tvoří entoderm. Mezenchym střední stěny, který se bude diferencovat ve vazivovou tkáň a hladkou svalovinu, je derivátem splanchnické vrstvy laterálního mezodermu. Pro další vývoj jednotlivých oddílů primitivního střeva je důležité jejich cévní zásobení. Arteriemi předního, středního a zadního střeva jsou *truncus coeliacus*, *arteria mesenterica superior* a *arteria mesenterica inferior*. Koncem 4. týdne se prolamuje orofaryngová membrána, takže lumen primitivního střeva začíná kraniálně komunikovat s amnií dutinou prostřednictvím hluboké kapsy vystlané ektodermem – **stomodea**, jež je základem pro ústní a částečně i nosní dutinu. Analogické, i když podstatně mělčí **proktodeum** na kaudálním konci embrya zůstane od primitivního střeva odděleno až do přelomu 7. a 8. týdne, kdy dojde k prolomení kloakové membrány. Pokračující ohýbání embrya vede k dalšímu zužování komunikace mezi středním střevem a žloutkovým vāčkem, která se nakonec redukuje na úzký kanálek – **ductus omphaloentericus**. Díky rychlejší rostoucí hlavové části embrya se výrazně prodlužuje přední střevo. Přibližně uprostřed předního střeva se vychlípne ventrálním směrem **respirační výchlípka**, která se stává základem pro orgány dýchacího systému a zároveň rozděluje přední střevo na dva oddíly: kraniální **faryngové střevo** (primitivní farynx) a **kaudální část předního střeva**. Na rozhraní předního a středního

A.2



Obr. A.2.1 Ohýbání embrya a jeho vztah k vývoji primitivního střeva (MUDr. Petra Dvořáková dle různých zdrojů)

A – 19. den, B – 23. den, C – 28. den

střeva se ve stejné době vychlipuje ještě rychle rostoucí **jaterní pupen** (obr. A.2.1C).

Přední střevo

Proximální část předního střeva – střevo faryngové – je základem pro hltan a řadu jeho derivátů, pro něž se souhrnně používá názvu **branchiogenní orgány** (středoušní dutiny s Eustachovými tubicemi, patrové tonzily, příštítná tělíska, epitelové stroma brzlíku, část štítné žlázy). Pro vznik definitivního střeva má význam kaudální část předního střeva distálně od respirační výchlípky. Z ní se vytváří jícn, žaludek a proximální část **duodena** končící místem, odkud se vychlipil jaterní pupen a kde později do duodena ústí **ductus choledochus**. V téže oblasti se také vytváří ze dvou pupenů pankreas. Zbytek duodena je již derivátem středního střeva, duodenum je proto zásobeno větvemi **truncus coeliacus** i **arteria mesenterica superior**. Obě části duodena rychle rostou a vytvářejí **duodenální kličku**, jež je zprvu umístěna v sagitální rovině s konvexitou směřující ventrálně (obr. A.2.2A). Na jejím vrcholu do duodena ústí **ductus choledochus**, který zároveň kopíruje okraj ventrálního mezenteria spojujícího duodenální kličku s játry a přední tělní stěnou. V souvislosti s rotací žaludku se během

5. a 6. týdne duodenální klička pokládá doprava a její původně pravá strana srůstá s dorzální tělní stěnou. Duodenum se tak z velké většiny stává **retroperitoneálním orgánem**, dorzální mezenterium v oblasti duodena zaniká s výjimkou krátkého úseku těsně u pyloru. V téže době dochází k intenzivní proliferaci entodermových buněk vystýlajících lumen duodena, až dochází k jeho dočasné obliteraci. Rekanalizace duodenálního lumina probíhá koncem 2. měsíce v důsledku apoptózy hyperplastického epitelu.

Střední střevo

Střední střevo je základem velké většiny definitivní střevní trubice. Vzniká z něj distální část duodena, celé jejunum a ileum, cékum včetně apendixu, **colon ascendens** a proximální 2/3 **colon transversum**. Celé střední střevo je připevněno k dorzální tělní stěně pomocí dorzálního mezenteria a ventrálně komunikuje se žlutkovým vákem prostřednictvím **ductus omphaloentericus**. V 5. týdnu začíná rychlý růst středního střeva do délky vedoucí k vytvoření mohutné **pupeční kličky**. Její osu tvoří **arteria mesenterica superior**, na vrcholku kličky odstupuje **ductus omphaloentericus**. Klička zprvu leží v sagitální rovině a rozlišujeme na ní **kraniální**

a kaudální raménko (obr. A.2.2A). V 6. týdnu vývoje pokračuje růst pupeční kličky, zvláště rychle roste její kraniální raménko. Dochází na něm k vytváření sekundárních kliček a zároveň se celá klička dostává do extraembryonálního coelomu uvnitř vznikajícího pupečníku. Příčinou této **fyziologické pupeční hernie** je kromě růstu pupeční kličky také překotný růst jater, která přebírají v této době funkci hlavního hemopoetického orgánu a vytlačují střevo z relativně malé břišní dutiny. Během herniace zahajuje pupeční klička svou **rotaci**. Rotuje o **90 ° proti směru hodinových ručiček** kolem osy tvořené *arteria mesenterica superior*. Po této rotaci se kraniální raménko dostává doprava a kaudální raménko doleva. Zatímco kraniální raménko pokračuje v tvorbě sekundárních kliček, na kaudálním raménku se vytváří pouze malé cekální divertikulum (obr. A.2.2B). V 10. týdnu vývoje, tedy až na počátku fetálního období, se břišní dutina relativně zvětší tak, že umožní návrat pupeční kličky z pupečnickového coelomu. **Repozici** fyziologické pupeční hernie zahajuje kraniální raménko pupeční kličky, které mezi tím vyrostlo v celé jejunum a větší část ilea (zaniklý odstup *ductus omphaloentericus* se u dospělého nachází na ileu 40–100 cm orálně od céka). Kličky tenkého střeva se tak dostávají dorzálně od *arteria mesenterica superior* a zaujímají centrální oblast břišní dutiny postupně zleva doprava. Kaudální raménko pupeční kličky se reponuje později a při tom pokračuje v rotaci o **dalších 180 °**, čímž se tlusté střevo dostává ventrálně od střeva tenkého a cékum se ocitá kaudálně od pravého jaterního laloku (obr. A.2.2C). Později cékum sestupuje do pravé kyčelní jámy a *colon ascendens* se dostává na pravou stranu břišní dutiny. Jeho dorzální stěna srůstá s tělní stěnou a mezenterium zaniká, čímž se dostává do retroperitoneální polohy podobně jako duodenum.

Zadní střevo

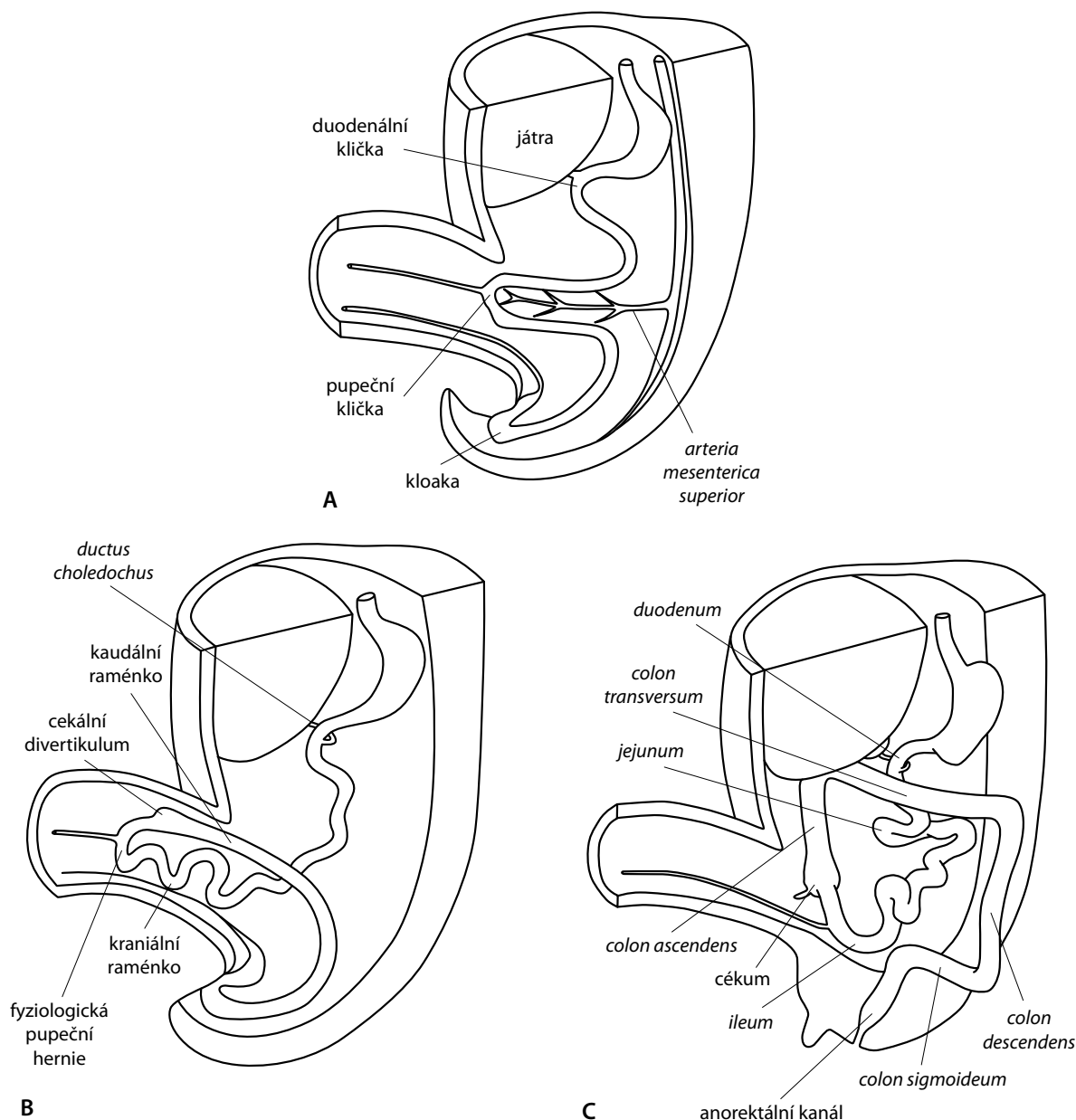
Část primitivního střeva zásobovaná *arteria mesenterica inferior* tvoří zadní střevo. Na rozhraní středního a zadního střeva není žádný zřetelný anatomický útvar, jeho polohu však naznačuje anastomóza mezi povodím *a. mesenterica superior* a *inferior* (*anastomosis magna*) v *mesocolon transversum*. Tento bod se obvykle nachází na hranici střední a levé třetiny *colon transversum*. Dále pokračuje zadní střevo jako *colon descendens*, jež se sekundárně dostává do retroperitoneální polohy – analogicky ke *colon ascendens*, *colon sigmoideum* a končí dilatovanou dutinou **kloaky**. Kloaka je až do 7. (někdy 8.) týdne uzavřena kloakovou membránou, ventrálně vybíhá v allantois a ventrolaterálně do ní ústí mezonefrické (Wolffovy) vývody. Je to tedy společný terminální

úsek trávicího, močového i pohlavního traktu. Již ve 4. týdnu se v úhlu mezi allantois a zadním střevem začínají tvořit řasy, jež postupně splývají v **urorektální septum** a dělí kloaku na ventrální **urogenitální sinus** a dorzální **anorektální kanál**. Urogenitální sinus je základem močového měchýře, větší části uretry a části vaginy. Anorektální kanál se vyvíjí v rektum a proximální 2/3 análního kanálu. Po zániku kloakové membrány zůstává anorektální kanál ještě krátce uzavřen ektodermovou zátkou (anální membrána). Během 8. týdne dojde k rekanalizaci a spojení s proktodeem za vzniku distální třetiny análního kanálu. Hranici entodermové a ektodermové výstelky análního kanálu určuje *linea pectinata*.

Molekulární regulace vývoje střevní trubice

Při **gastrulaci a vzniku entodermu** hraje nejvýznamnější úlohu faktor **Nodal** patřící do rodiny transformačního růstového faktoru β (TGF- β). Nodal je exprimován nejprve v oblasti Hensenova uzlu, později se šíří do laterálního mezodermu. Na difuzi faktoru Nodal se podílí činnost **nodálních řasinek**, jejichž rotační pohyb vytváří levo-pravý gradient celé řady proteinů (kromě Nodal také Lefty1, Lefty2 a další). Vyšší koncentrace těchto molekul na levé straně embrya zde vede následně k expresi transkripčního faktoru **PITX2**, který je pravděpodobně zodpovědný za pozdější asymetrickou rotaci střeva a za definitivní umístění orgánů v břišní i hrudní dutině. Důkazem zásadního významu činnosti nodálních řasinek pro uspořádání orgánů je častý výskyt heterotaxie až situs viscerum inversus u pacientů s primární ciliární dyskinezi.

Regionalizace primitivního střeva je řízena kraniokaudálními gradienty signálních molekul v období ohýbání embrya. Hlavní signální molekulou ovlivňující vývoj střeva je v této době kyselina retinová (RA), významná role je přisuzována i proteinům z rodin Wnt, BMP a FGF. Všechny tyto molekuly se vyznačují nižší koncentrací v mezodermu obklopujícím přední střevo a nejvyšší v okolí zadního střeva. V důsledku těchto gradientů dochází v entodermu k expresi **regionálně specifických transkripčních faktorů**: SOX2 v budoucím jícnu a žaludku, PDX1 v oblasti duodena, CDX2 v budoucím tenkém střevě a CDX1 v tlustém střevě (obr. A.2.3A). Tato primární regionalizace je pak stabilizována vzájemnou interakcí mezi entodermem a okolním splanchnickým mezodermem. Nejlépe je prozkoumán vztah mezi entodermální produkcí faktoru Sonic hedgehog (SHH) a regionálně specifickou produkcí proteinů HOX v mezodermu kolem distálního středního a zadního střeva (obr. A.2.3B–D).



Obr. A.2.2 Vývoj střevních kliček a jejich rotace

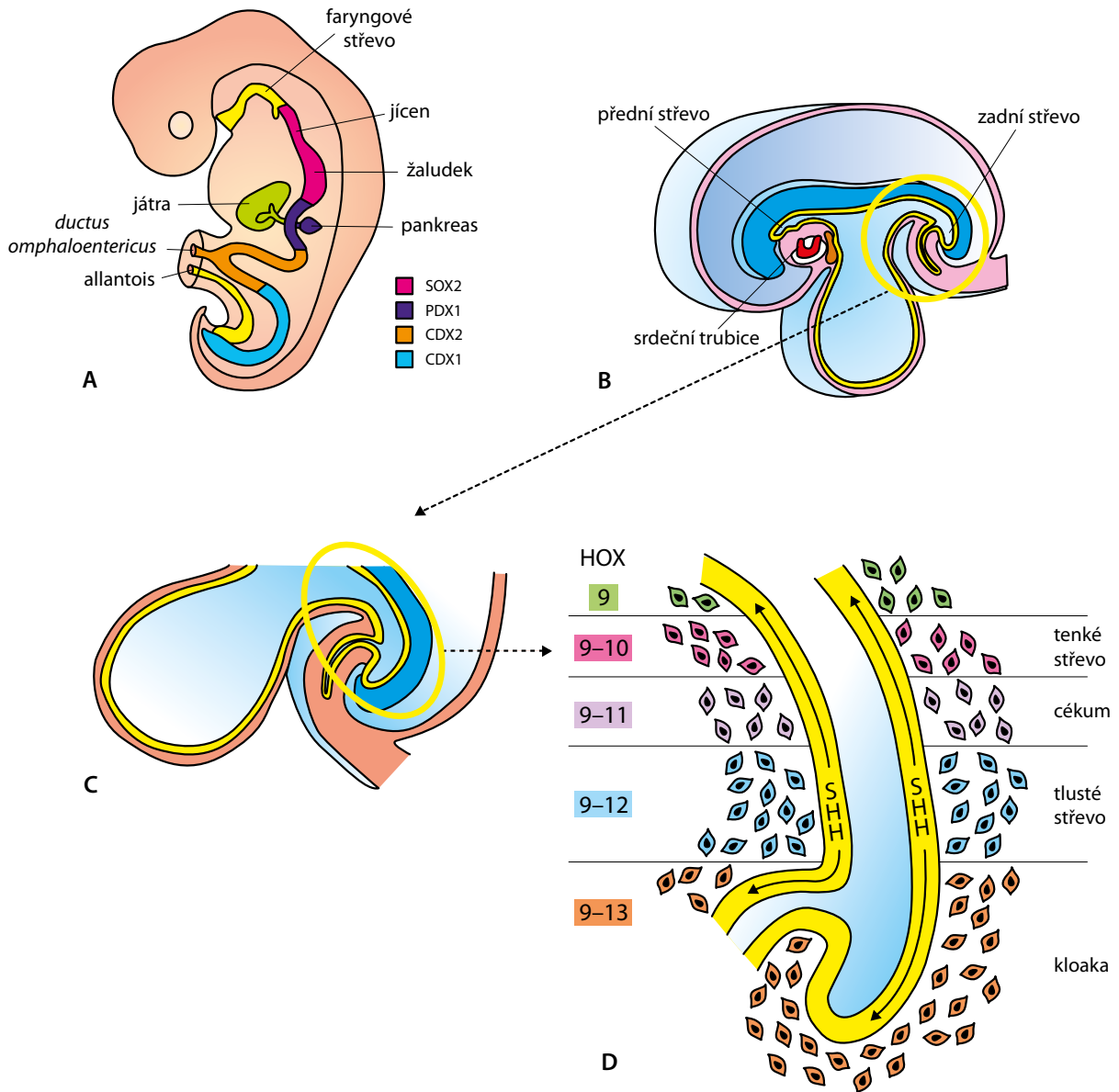
A – 5. týden, vytvoření duodenální a pupeční kličky, B – 7. týden, rotace pupeční kličky o 90 °, fyziologická pupeční hernie, C – 11. týden, rotace pupeční kličky o dalších 180 ° (MUDr. Petra Dvořáková dle různých zdrojů)

Vrozené vady střeva

Vrozené vady střeva můžeme rozdělit podle mechanismu, jakým vznikají. Rozlišujeme vady zaviněné **poruchou rekanalizace** těch úseků střeva, které jsou během vývoje normálně obliterovány proliferujícím epitelem

(stenózy a atrézie), vady způsobené **poruchou střevní rotace** (malrotace) a další vady podmíněné jinými vlivy.

Stenózy a atrézie střeva se vyskytují nejčastěji v duodenu a v anorektální oblasti. Za jejich vznik tedy může být zodpovědná chybná exprese *HOX* genů.



Obr. A.2.3 Molekulární regulace regionalizace primitivního střeva

A – schéma primitivního střeva s barevně vyznačenými úseky, jejichž vývoj je řízen příslušnými transkripčními faktory, B, C, D – příklad stabilizace primární regionalizace v oblasti středního a zadního střeva. Rozdělení střeva je stabilizováno epitelo-mezenchymovou interakcí mezi entodermem a okolním splachnickým mezodermem. Entodermové buňky zahajují stabilizační proces sekrecí proteinu Sonic hedgehog (SHH), který spouští místně specifickou expresi HOX genů v mezodermu. Výsledkem je kaskádové spouštění genů, které řídí vývoj jednotlivých úseků střeva (upraveno dle Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 13th Edition, Wolters Kluwer, 2015)

Duodenální okluze se vyskytují častěji distálně od ústí žlučového, u novorozenců se tedy projeví zvracením s obsahem žluči ve zvratcích. U úplné atřezie může být přítomen i polyhydramnion způsobený poruchou absorpce plodové vody ve střevě. Stenózy a atřezie duodena se mohou vyskytovat samostatně, ale často je nacházíme sdružené s jinými závažnými vadami trávicího nebo kardiovaskulárního systému nebo při Downově syndromu. **Anorektální okluze** bývají způsobeny poruchou perforace kloakové membrány nebo anomálním vývojem urorektálního septa. Jejich rozsah se může lišit od tenké membrány překlenující anální otvor po ageneze dlouhých úseků anorektálního kanálu se vznikem rektovezikálních, rektouretrálních nebo rektovaginálních píštěl. S poruchou rekanalizace může souviset i vznik **zdvojených** úseků střeva někdy s tvorbou slepých divertiklů nebo cyst. S tímto jevem se setkáváme nejčastěji v ileu.

Poruchy střevní rotace vedou ke vzniku vývojových vad často spojených s opožděnou nebo neúplnou **repozicí fyziologické pupeční hernie**. Rotace pupeční klíčky může být nedokončená nebo obrácená. Samostatné malrotace mohou být často asymptomatické, mají však tendenci ke vzniku volvulu nebo k zaškrcení střeva anomálně probíhajícími cévami a peritoneálními pruhy. Mohou vznikat i vnitřní hernie. Neúplná repozice fyziologické pupeční hernie vede ke vzniku **omfalokély**. Při této velice závažné anomálii zůstává část střev nebo i jater či sleziny vyhrézlá do pupečnickového coelomu, břišní dutina je zmenšená úměrně velikosti kýlního vaku, který je kryt jen velice tenkou vrstvou amnia. Omfalokéla vyžaduje okamžité chirurgické řešení, přesto je spojena s vysokou mortalitou. Částečně i proto, že bývá sdružena s defekty srdce nebo neurální trubice, v 15 % případů i s chromozomálními aberacemi. Omfalokéle se podobá **vrozené umbilikální hernii**, při níž ovšem dochází k normální repozici fyziologické hernie a útroby vyhréznu později neúplně uzavřeným pupečnickem. Kýlní vak je proto kryt kůží a stav nebývá spojen s urgentním chirurgickým řešením. Dalším defektem podobajícím se omfalokéle je **gastroschisis** (laparoschisis). Příčinou však není porucha repozice fyziologické hernie, ale porucha uzavěru břišní stěny při splyvání laterálních ohraničujících rýh ve 4. týdnu. Vyhrézlé útroby nemají žádný kryt a jsou omývány plodovou vodou. Na rozdíl od omfalokély se gastroschisis vyskytuje většinou izolovaně, takže naděje na přežití novorozence je vysoká.

Mezi další vrozené vady střeva můžeme zařadit vůbec nejčastější anomálii, která se v různém rozsahu vyskytuje až u 2 % populace. Jedná se o **pozůstatky**

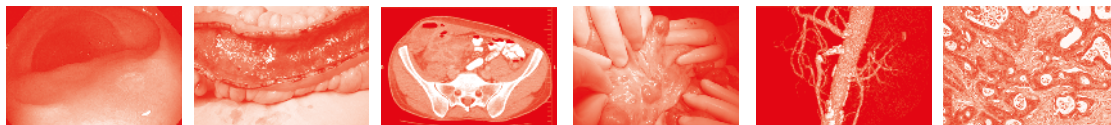
ductus omphaloentericus, který v době embryonální spojuje střední střevo se žloutkovým váčkem. Nejčastější formou této anomálie je **Meckelův divertikl**, který se vyskytuje jako 3–6 cm dlouhý výběžek odstupující z antimezenterické strany ilea ve vzdálenosti 40–100 cm od ileocekální chlopně. Ve většině případů je asymptomatický, může v něm však dojít k zánětu imitujícímu apendicitidu. Dalším nebezpečím je výskyt atopické žaludeční nebo pankreatické tkáně ve stěně divertiklu s možností ulcerace a krvácení. Rozsáhlejší perzistence **ductus omphaloentericus** se projevují jako vazivový pruh mezi ileem a pupkem, umbilikoileální píštěl, vitelinní cysty nebo umbilikální sinus. Další poměrně častou vrozenou vadou střeva je **megacolon congenitum** (Hirschprungova nemoc). Část tračníku bývá rozšířená nad oblastí stenózy způsobené chyběním parasympatických ganglií v myenterickém plexu, a tím nemožností peristaltiky v postiženém úseku. Aganglionární úsek vzniká v důsledku poruchy migrace buněk neurální lišty v 5. až 7. týdnu vývoje.

Literatura

1. SADLER TW. Langmanova lékařská embryologie. Překlad 10. vydání. Praha: Grada Publishing 2011.
2. SADLER TW. Langman's Medical Embryology. 13th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer 2015.
3. MOORE KL, PERSAUD TVN. Zrození člověka. Embryologie s klinickým zaměřením. Překlad 6. vydání. Praha: ISV nakladatelství 2002.
4. MOORE KL, PERSAUD TVN, TORCHIA MG. The Developing Human. Clinically Oriented Embryology. 10th Edition. Philadelphia: Elsevier 2016.
5. CARLSON BM. Human Embryology and Developmental Biology. 5th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders 2014.
6. SCHOENWOLF GC, BLEYL SB, BRAUER PR, FRANCIS-WEST PH. Larsen's Human Embryology. 4th Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2009.
7. ZORN AM, WELLS JM. Vertebrate Endoderm Development and Organ Formation. Annu Rev Cell Dev Biol 2009; 25: 221–251.
8. NAKAMURA T, HAMADA H. Left-right Patterning: Conserved and Divergent Mechanisms. Development 2012; 139: 3257–3262.
9. SPENCE JR, LAUF R, SHROYER NF. Vertebrate Intestinal Endoderm Development. Dev Dyn 2011; 240: 501–520.
10. NOAH TK, DONAHUE B, SHROYER NF. Intestinal Development and Differentiation. Exp Cell Res 2011; 317: 2702–2710.
11. RANKIN SA, HAN L, MCCracken KW, KENNY AP, ANGLIN CT, GRIGG EA, CRAWFORD CM, WELLS JM,

SHANNON JM, ZORN AM. A Retinoic Acid-Hedgehog Cascade Coordinates Mesoderm-Inducing Signals and Endoderm Competence during Lung Specification. *Cell Reports* 2016; 16: 66–78.

12. SILBERG DG, SWAIN GP, SUH ER, TRABER PG. Cdx1 and Cdx2 Expression During Intestinal Development. *Gastroenterology* 2000; 119: 961–971.



Anatomie

Zdena Nováková

Střevo, lépe řečeno jeho jednotlivé části, slouží k transportu rozmělněné a natrávené potravy, jejímu štěpení a vstřebávání štěpených látek do krve a lymfy a nakonec také k zahuštění a vyloučení nestrávených zbytků. Místem štěpení a vstřebávání vzniklých látek je hlavně tenké střevo, v tlustém střevě se obsah zahušťuje vstřebáváním vody a elektrolytů a jsou zde také střevní bakterie, které se podílejí na konečném rozkladu obsahu.

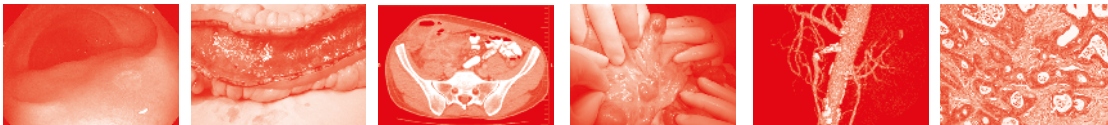
Stěna střeva má čtyři základní vrstvy: nejvnitřnější je sliznice, *tunica mucosa*, tvořená na povrchu epitelem, *lamina epithelialis*, který je jednovrstevný cylindrický s četnými žlázkami a v terminální části konečníku vrstevnatý dlaždicový. Pod epitelem je slizniční vazivo, *lamina propria mucosae*. V něm se nachází lymfatická tkáň tvořená uzlíky, které jsou buď jednotlivé, nebo sdružené do větších skupin. Druhou vrstvou je řidší podslizniční vazivo, *tela submucosa*, se sítí krevních a mízních cév a je v něm také autonomní nervová pletěň, *plexus submucosus* (Meissneri). Další vrstva, svalová, *tunica muscularis*, je tvořena svalovinou hladkou, orientovanou jednak cirkulárně, *stratum circulare*, jednak podélně, longitudinálně, *stratum longitudinale*.

Cirkulární svalovina je na některých místech zesílena a tvoří svěrače. Mezi cirkulární a podélnou vrstvou svaloviny se nachází další autonomní nervová pletěň, *plexus myentericus* (Auerbach). V dolní části rekta se k hladké svalovině ze zevní strany přikládá svalovina příčně pruhovaná, která tvoří zevní svěrač. Příčně pruhovaná svalovina je inervována míšními a hlavovými nervy a je ovládána vůlí, hladkou svalovinu inervuje autonomní systém a nepodléhá volní kontrole. Obecně slouží svalovina k posunu potravy a k jejímu promíchání. Na povrchu celého střeva se nachází serózní pobřišnice, *peritoneum*, jen dolní část konečníku je kryta vazivovou adventicií.

Podrobný anatomický popis je uveden u jednotlivých oddílů trávicího traktu.

Literatura

1. NOVÁKOVÁ Z. Anatomie trávicího traktu – obecná stavba stěny trávicí trubice. In: Gastroenterologie a hepatologie. Lukáš K, Žák A. (eds.) Praha: Grada Publishing 2007; 33.



Histologie

Radomíra Vagnerová

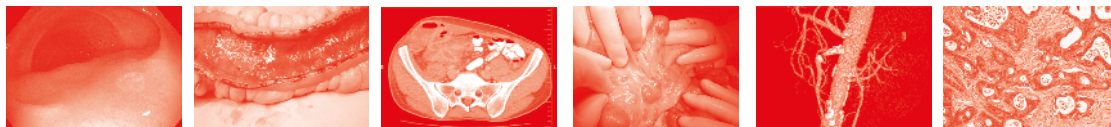
Z hlediska obecné stavby stěny je trávicí trubice tvořena čtyřmi charakteristickými vrstvami: sliznicí (*tunica mucosa*), podslizničním vazivem (*tela submucosa*), svalovinou (*tunica muscularis*) a peritoneálním vazivovým povlakem (*tunica serosa*) na povrchu krytým jednovrstevným plochým epitelem (*mesothel*) nebo vazivovým povrchem (*tunica adventitia*).

Vlastní sliznice trávicí trubice se skládá z epitelu (*lamina epithelialis*), slizničního vaziva (*lamina propria mucosae*) a slizniční svaloviny (*lamina muscularis mucosae*), což je ve všech úsecích trávicí trubice hladká svalovina, tvořená dvěma tenkými vrstvami, vnitřní cirkulární a zevní longitudinální.

Podrobný histologický popis je u jednotlivých oddílů trávicího traktu.

Literatura

1. ROSS MH, PAWLINA W. Histology. Williams & Wilkins. Sixth Edition 2011
2. MESCHER AL. Junqueira's Basic Histology. McGraw-Hill. Thirteenth Edition 2013
3. KIERSZENBAUM AL. Histology and Cell Biology. Mosby. Second Edition 2007
4. YOUNG B, LOWE JS, STEVENS A, HEATH JW. Wheater's Functional Histology. Churchill Livingstone. Fifth Edition 2006.



Funkce trávicího traktu

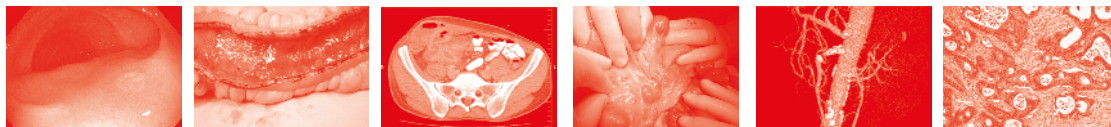
Jaroslav Pokorný

Tvorba a obnova tkání a veškerá činnost organismu vyžadují přísun látek z okolí. Spolu s vylučováním zbytků a produktů je tento cyklus součástí látkové přeměny (metabolismu), která je jednou z charakteristických vlastností života. Trávicí neboli gastrointestinální trakt zajišťuje příjem, zpracování a vstřebávání energeticky bohatých součástí potravy (živin) i látek obsahujících nezbytné stavební a řídicí součásti organismu. Kromě těchto tří základních funkcí vykonává gastrointestinální systém řadu dalších, pro život nezbytných činností, jako je vylučování.

Podrobný popis funkcí je u jednotlivých oddílů trávicího traktu.

Literatura

1. POKORNÝ J. Funkce trávicího traktu. In: Lukáš K, Žák A (eds.) Gastroenterologie a hepatologie. Praha: Grada Publishing 2007; 51.



Střevní mikrobiom

Pavel Hrabák

Počátky poznávání střevního mikrobiomu můžeme datovat již do doby samotných prvních pozorování mikroorganismů holandským přírodovědcem van Leeuwenhoekem, který roku 1681 mikroskopem pozoroval mikroorganismy ve vlastní současné vodnaté stolici (1).

Systematičtější výzkum střevních bakterií probíhal však až od 19. století v souvislosti s objevy Pasteura. Toto období bylo dobou objevů významných střevních patogenů (*Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae* aj.).

Za počátek moderního studia střevního mikrobiomu bychom mohli považovat objevení bakterie *Escherichia coli* Theodorem Escherichem v roce 1885 (2).

Roku 1917 firma G. Pohl Schönbaum v Gdaňsku patentovala kapsle obsahující nepatogenní kmen *Escherichia coli* popsany roku 1916 A. Nißlem. Do běžné praxe se tak dostalo první komerční probiotikum pod názvem Mutaflor. Lék obsahující bakterii *Escherichia coli* 1917 Nissle je používán k terapii některých střevních onemocnění dosud.

Výraznou limitací studia střevního mikrobiomu byl po dlouhá léta fakt, že většina střevních mikrobů patří mezi prakticky nekultivovatelné druhy. Tedy teprve v posledních desetiletích – spolu s rozvojem molekulární biologie, genetiky a výpočetní techniky – došlo k dalšímu výraznému pokroku v poznávání střevního mikrobiomu (např. projekt MetaHIT) (4). Teprve v posledních letech se tak dozvídáme, kdo vlastně v našich střevech žije a hlavně, jakou tam plní funkci.

A.6.1 Metody zkoumání střevního mikrobiomu

Do devadesátých let 20. století bylo hlavním prostředkem ke zkoumání mikrobiomu selektivní kulturní vyšetření. Nemožnost kultivovat valnou většinu střevních mikroorganismů – ať již kvůli superspecifickým podmínkám jejich růstu, potřebě jejich koexistence

s jinými mikrobiy apod., způsobila, že složení až 60 % střevního mikrobiomu bylo dlouhou dobu nejasné. Teprve v posledních dekádách spolu s rozvojem molekulární biologie a molekulárně genetických metod, zejména sekvenční genetické analýzy prostřednictvím malých podjednotek ribozomálních RNA (16s rRNA sekvenování), zjišťujeme, kdo v našich střevech žije a díky metagenomickému sekvenování zjišťujeme, jakou genetickou výbavu a tedy i funkce mikrobiom má.

A.6.2 Složení střevního mikrobiomu

Střevní mikrobiota jsou společenstvím symbiotických, patogenních a komenzálních mikroorganismů osidlující lidské střevo. Jako synonymum bývá někdy v literatuře užíván termín „střevní mikrobiom“, který však v širším významu zahrnuje střevní mikroorganismy spolu s jejich genetickou informací. Pro soubor metabolických produktů střevních mikroorganismů bývá používán termín „metabolom“.

Lidské střevo je jednou z bakteriemi nejhustěji osídlených míst na Zemi. V lidském střevě žije cca 10 bilionů bakterií, které dohromady váží cca 2 kg – tedy více než lidský mozek. Hojně uváděný poměr bakteriálních a lidských buněk 10 : 1 ve prospěch bakteriálních – poměr, který byl vypočítán v sedmdesátých letech 20. století – byl nově revidován (4) s výsledným poměrem 1 lidská (započítáme-li i všechny krevní elementy) : 1,3 bakteriálních buněk.

Střevní trakt je sídlem přes 1800 rodů a 15 000 až 36 000 druhů bakterií. Přibližně 90 % střevního mikrobiomu tvoří kmeny Firmicutes (cca 64 %) a Bacteroidetes (23 %), následované kmeny Proteobacteria a Actinobacteria (5).

Podíl zastoupení jednotlivých mikroorganismů se interindividuálně liší. Současné studie však ukazují na

přítomnost jistých „schémat složení“ mikrobiomu, které lze definovat jako tzv. enterotypy. Dle převahy jednotlivých rodů jsou označovány jako typ 1 (s převahou rodu *Bacteroides*), typ 2 (s převahou rodu *Prevotella*) a typ 2 (převahou rodu *Ruminococcus*) (6).

Typické pro distribuci bakterií v průběhu trávicího traktu je postupně (od žaludku do tlustého střeva) převažující anaerobní osídlení. Obligátní anaeroby pak tvoří drtivou většinu bakterií osidlujících tlusté střevo. Jejich počet stonásobně převyšuje počet aerobních a fakultativně anaerobních bakterií.

V průběhu lidského trávicího traktu se výrazně mění složení mikrobiomu. V žaludku, duodenu a ileu nedosahuje koncentrace mikroorganismů hodnot vyšších než 10^4 až 10^8 /ml aspirátu. Zejména v horních partiích trávicího traktu se navíc často jedná spíše o mikroorganismy přijaté s potravou, nikoli o organismy osidlující trvale lumen. Naproti tomu tlusté střevo je sídlem valné většiny lidského mikrobiomu. V gramu střevního obsahu je zde až 10^{12} převážně grampozitivních anaerobních bakterií.

Distribuce jednotlivých druhů v průběhu trávicího traktu závisí zejména na pH a gradientu jednotlivých nutrientů, zejména mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA) (7).

Dominující kmeny v žaludku a duodenu jsou *Lactobacilli*, *Streptococci*, *Enterococci*. Přezítí zde mikroorganismům znesnadňuje přítomnost žaludeční kyseliny, případně žluči. Vysoká rychlost pasáže navíc ztěžuje osídlení sliznic. V tenkém střevě vzrůstá denzita i diverzita mikrobiomu. Zastoupení mikroorganismů je rozšířeno o *Clostridia* a *Bacteroidetes*. V tlustém střevě dosahuje hustota osídlení i diverzita mikrobiomu svého maxima. Populaci dominují *Clostridium*, *Bacilli*, *Ruminococci* a *Fusobacteria* (8). Zdravý jedinec a jeho mikrobiom jsou v optimálním případě v symbiotickém vztahu.

Stav, kdy dochází ke kvalitativním a kvantitativním změnám střevní mikroflóry, ke změnám její metabolické aktivity a/nebo distribuce, nazýváme dysbiózou. Tento termín poprvé použil ruský biolog a laureát Nobelovy ceny Ilja Mečnikov počátkem 20. století. Ukazuje se, že dysbiózu nalézáme nejen v gastrointestinálních, ale i u některých metabolických, nádorových nebo dokonce psychiatrických onemocnění.

Dysbióza může mít rysy ztráty diverzity mikrobiomu, snížení zastoupení „prospěšných“ mikrobů nebo nárůst podílu patobiontů (9, 10).

A.6.3 Vývoj střevního mikrobiomu

Složení střevního mikrobiomu se v průběhu života každého jedince poměrně výrazně mění.

Vývoj složení střevního mikrobiomu probíhá zhruba do třetí dekády lidského života, kdy se postupně ustanovuje jeho individuálně specifické složení. Mikrobiom zdravého dospělého jedince vykazuje značnou stabilitu v čase a odolnost vůči vnějším vlivům (11, 12). Ve stáří pak mikrobiom postupně svoji diverzitu i stabilitu ztrácí (13).

Výsledky posledních studií ukazují, že kolonizace lidského organismu mikroby začíná již v prenatálním období prostřednictvím placenty a amniotické tekutiny. O vlivu mikrobiální kolonizace na vývoj plodu však zatím mnoho nevíme. Je však zřejmé, že skladba mikrobiomu v prenatálním období je významně závislá na mikrobiálním osídlení matky, na jejím zdravotním stavu a životním stylu (14–16).

K masivní kolonizaci mikroorganismy pak dochází při porodu. Při průchodu porodními cestami se novorozenec dostává do kontaktu s vaginální, střevní a kožní mikroflórou. Porod *per vias naturales* je tedy významným faktorem ovlivňujícím složení střevního mikrobiomu v nejranějších obdobích života. Je známo, že střevní mikrobiom novorozenců přivedených na svět císařským řezem se signifikantně liší od těch, kteří se narodili přirozenou cestou, zejména sníženou diverzitou (17). Během průchodu porodními cestami dochází ke kolonizaci mikroorganismy, jako jsou *Bacteroides fragilis*, *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacteria* a *Lactobacilli* (tedy zástupci vaginální a střevní flóry) (18).

Dalším významným faktorem ovlivňujícím složení střevního mikrobiomu novorozence je kojení, případně výživa definovanou stravou. Kojením se do organismu novorozence dostávají mimo nutrientů i bakterie – zejména streptokoky, stafylokoky, laktobacily a bifidobakterie. Mateřské mléko rovněž obsahuje látky působící probioticky (19). Střevní mikroflóra novorozenců bývá charakteristická převahou proteobakterií a acinetobakterií, typická je pro něj nízká diverzita a poměrně vysoká fragilita (20). Mikrobiom novorozence je tedy mnohem náchylnější k rozvoji dysbiózy např. po antibiotické terapii. Další významné změny prodělá střevní mikrobiom kojence v okamžiku zavedení příkrmů. Svým složením se pak postupně přibližuje mikrobiomu dospělého jedince.

Předmětem dalšího intenzivního výzkumu jsou pak vlivy prostředí a zejména vlivy genetické, které jak se

zdá, hrají v procesu utváření lidského střevního mikrobiomu důležitou úlohu (11).

Faktorů ovlivňujících vývoj mikrobiomu je mnoho, nejdůležitějšími z dlouhodobého hlediska však jsou patrně věk, genetická výbava a dieta. Z těchto faktorů pak dieta jako prakticky jediný ovlivnitelný faktor hraje klinicky důležitou roli.

Dále je nutné zmínit potenciální negativní vliv stále rozšířenější antibiotické léčby na složení mikrobiomu. Je nasnadě, že antibiotická terapie, tedy léčba namířená proti mikroorganismům, je schopna do značné míry narušit rovnováhu střevního mikrobiomu. V jejím důsledku může docházet k vzestupu kmenů, které jsou k účinkům podávaného antibiotika rezistentní, naopak vymizí kmeny k účinkům podávaného antibiotika citlivé. Obecně vzato klesá diverzita střevního mikrobiomu. Takto indukovaná dysbióza bývá však většinou krátkodobá, přetrvává obvykle dny až týdny (21). Některá antibiotika (např. klindamycin, eradikační terapie helikobakterové infekce) však dokážou narušit střevní mikrobiom na mnohem delší dobu, někdy i roky (22, 23). Extrémním případem antibiotiky indukované dysbiózy je pseudomembranózní kolitida způsobená bakterií *Clostridium difficile*. Shodou okolností byl vzestup incidence této nemoci popsán několik let po zavedení klindamycinu do běžné praxe. Udává se, že *Clostridium difficile* působí až 20 % postantibiotických průjmů (24).

A.6.4 Funkce střevního mikrobiomu

Jakkoliv nás náš mikrobiom nejspíše výrazně nepřevyšuje počtem buněk, jistě má nad námi převahu v počtu genů, které obsahuje jeho souhrnná genetická informace. Proti cca 25 000 známým lidským genům obsahuje mikrobiální genom cca 3,3 milionu genů (tj. asi 120krát více). Z výše uvedeného je zřejmé, jaký ohromný funkční potenciál střevní mikrobiom má. Ukazuje se nicméně, že „jen“ cca 6000 těchto genů tvoří tzv. funkční minimum – jádro genomu, které obsahuje mikrobiom každého člověka a obsahuje geny nezbytné pro přežití bakterií v prostředí lidského střeva (25). Za desítky tisíc let koexistence s naším střevním mikrobiomem se vyvinula mezi námi a střevními bakteriemi oboustranně prospěšná rovnováha vyjádřená pestrou paletou navzájem provázaných vztahů. Mikrobiota osídluje náš trávicí trakt zde nežijí „čistou náhodou“. Za desetitisíce let společného soužití se v mikroorganismech lidského střeva vytvořily mechanismy, které jim umožňují toto

specifické prostředí osidlovat. Svědčí pro to i fakt, že, byť je mikrobiom každého člověka jedinečný, základní schémata jeho složení jsou stejná, nehlédě na region, dietu nebo rasu konkrétního jedince. Genom střevních mikrobiot nese informace pro syntézu celé škály efektorových molekul, enzymů umožňujících přežití ve specifickém prostředí lidského střeva.

Střevní mikrobiom hraje zásadní roli při syntéze vitaminů (K, B₂, B₁, kyseliny listové, biotinu, pantothenové kyseliny), je klíčový pro metabolismus žlučových kyselin, metabolismus glukózy a cholesterolu. Mikrobiota rovněž syntetizují esenciální aminokyseliny (26, 27). V tlustém střevě mikrobiota metabolizují vlákninu za vzniku monosacharidů, z nichž fermentací vytvářejí mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA). Ty jsou zdrojem energie pro buňky střevního epitelu, podporují glukoneogenezi, jsou důležitými mediátory osy mikrobiom-střevo-mozek. Změny metabolismu SCFA pak bývají dávány do souvislosti s rozvojem metabolického syndromu nebo syndromu dráždivého tračníku.

Ukazuje se, že střevní mikrobiom má důležitou úlohu v udržování homeostázy střevní epitelální bariéry, má roli v modulaci růstu epitelových buněk střeva (27, 28).

Zásadní roli hraje střevní mikrobiom v ochraně sliznice před patogenními kmeny. Komenzální kmeny adheřující ke střevní sliznici brání v jejím obsazení patogenními bakteriemi, zároveň s nimi zápasí o intraluminálně přítomné nutrienty. Mimoto mnoho komenzálních bakterií aktivně produkuje antimikrobiální látky (29).

Střevní mikrobiota hrají důležitou úlohu při vývoji vrozené imunity a orální tolerance – schopnosti organismu vyrovnat se s náloží antigenů přijatých potravou (30).

Některé mikroby dokážou svou činností ovlivňovat hostitele a zlepšovat tak své podmínky k životu. Například enteropatogenní *E. coli* stimuluje enterocyty k produkci membránových proteinů, které tato patogenní bakterie potřebuje k průniku epitelální bariérou.

Symbiotická mikrobiota dále svými metabolickými produkty modulují imunitní systém stimulací tvorby regulačních T lymfocytů (*Bacteroides*, některá *Clostridia*) nebo tzv. down regulací prozánětlivých cytokinů (*Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *Faecalibacterium Prausnitzii*). Posledně jmenovaný druh – *Faecalibacterium Prausnitzii* vykazuje jako producent butyrátu protizánětlivý efekt. Zastoupení tohoto druhu obecně klesá u pacientů s idiopatickým střevním zánětem a tento pokles je dále popisován jako rizikový faktor pooperační rekurence Crohnovy nemoci. Restaurace *F. Prausnitzii* ve složení střevního mikrobiomu je příznivým faktorem pro zachování remise u pacientů po zvládnutém relapsu ulcerózní kolitidy.

A.6.5 Mikrobiota a nemoci gastrointestinálního traktu

■ Idiopatické střevní záněty

Nejmarkantnější charakteristikou střevního mikrobiomu pacientů s idiopatickým střevním zánětem (IBD) je jeho snížená diverzita. Pacienti s IBD se od zdravých kontrol signifikantně liší i v zastoupení některých druhů bakterií. Mají ve střevním mikrobiomu obecně nižší zastoupení bifidobakterií, klostridií, ruminokoků, laktobacilů, naopak četnější jsou zástupci *Enterobacteriaceae*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* a některé patogenní kmeny *E. coli*. Pacienti s idiopatickými střevními záněty zjevně vykazují zvýšenou přítomnost potenciálně patogenních střevních mikroorganismů, které jsou schopny přežívat v zánětlivě změněném prostředí střevní sliznice, případně „zneužívají“ geneticky podmíněné insuficience imunitního systému těchto pacientů.

Ukazuje se, že pro některé fenotypy idiopatických střevních zánětů doprovází specifické změny střevního mikrobiomu (např. vyšší procentuální zastoupení AIEC – adherent-invasive *E. coli* – u pacientů s ileální formou Crohnovy choroby) (31).

U mikrobiomu pacientů s idiopatickým střevním zánětem pozorujeme nižší tvorbu SCFA (mastných kyselin s krátkým řetězcem), zvýšenou tvorbu toxinů. Metabolomické sekvenování dále ukazuje, že mikrobiota pacientů s idiopatickými střevními záněty syntetizují méně aminokyselin (AMK) a lépe zvládají oxidativní stres. Tyto poslední dvě výše zmíněné vlastnosti jsou typické pro patobionty. Mikrobiota se sníženou vlastní tvorbou AMK tyto stavební kameny buňky musí získat jinde – tedy z okolních tkání, které proto poškozují. Tato jejich aktivita rezultuje v zánět, doprovázený oxidačním stresem, na který jsou však dobře adaptována (32, 34).

Etiopatogeneze idiopatických střevních zánětů je komplexní multifaktoriální proces, kdy i mírná alterace střevního mikrobiomu vede u geneticky predisponovaných jedinců k neadekvátní zánětlivé odezvě, která dále prohlubuje střevní dysbiózu. V závislosti na typu genetické predispozice, charakteru dysbiózy a její lokalizaci pak tento stav může vyústit až v některý z fenotypů idiopatických střevních zánětů.

■ Kolorektální karcinom

Ukazuje se, že mikrobiota se podílejí na rozvoji některých nádorových onemocnění (*Streptococcus bovis*, *H. pylori*, *Fusobacterium nucleatum* and *Enterococcus faecalis*).

Některé druhy mohou naopak tumorigenezi do jisté míry bránit (např. *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*).

Některá střevní mikrobiota bývají dávána do souvislosti s kolorektálním karcinomem (KRK) pro své toxické a genotoxické metabolity, které vytvářejí zpracováváním přijaté potravy. Tato teorie nepřímo vysvětluje asociaci kolorektálního karcinomu s některým typem diety. V případě kolorektálního karcinomu je dysbióza průvodním jevem tohoto onemocnění.

Enterotoxigenní *Bacteroides fragilis* produkuje toxin s přímým genotoxickým účinkem, podílí se rovněž na porušené epiteliální bariéře a spouští zánětlivou reakci.

Fusobacterium nucleatum bývá ve zvýšené míře přítomno v resekátech KRK a dle některých autorů je asociováno s jeho invazivitou (35).

Enterococcus faecalis působí na DNA enterocytů oxidativním stresem svou schopností tvorby volných kyslíkových radikálů (36). Střevní mikrobiota hrají důležitou roli v metabolismu žlučových kyselin ve střevě. Některá mikrobiota je metabolizují za vzniku tzv. sekundárních žlučových kyselin (např. kyseliny deoxycholové). Ty mají genotoxický vliv (37).

■ Celiakie

Změny mikrobiomu jsou pozorovány i u pacientů s celiakií. Předpokládalo se, že kojení je protektivním faktorem vzniku celiakie, nicméně výsledky recentních studií toto nepotvrzují. *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus epidermidis* a *Staphylococcus pasteurii* jsou v duodenálních biopsiích zastoupeni častěji u pacientů s celiakií, naopak např. *Streptococcus anginosus* je u pacientů s celiakií přítomen v menší míře ve srovnání se zdravými jedinci. Mechanismus, jakým se mikrobiom podílí na rozvoji celiakie, je však nejasný (38).

■ Dráždivý tračník

U pacientů trpících dráždivým tračníkem jsou popsány rozdíly v zastoupení některých mikrobiot (vyšší podíl *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Clostridium*, nižší zastoupení *Lactobacilli*, *Bifidobacteriae*), která svým metabolizmem (např. produkce prekurzorů serotoninu, GABA, melatoninu, histaminu, acetylcholinu) ovlivňují střevní motilitu, percepci bolesti a aferentní dráhy z gastrointestinálního systému.

A.6.6 Možnosti ovlivnění mikrobiomu

Probiotika

Již v roce 1907 vyslovil ruský biolog Ilja Mečnikov teorii, že za dlouhověkostí a zdravím bulharských rolníků

stojí konzumace fermentovaného mléka obsahujícího *Lactobacillus bulgaricus* (39).

Zahájil tak éru zájmu o látky, jimž dnes říkáme probiotika. Tento termín byl poprvé použit v šedesátých letech 20. století jako protiva termínu „antibiotikum“. Dnes tak nazýváme živé organismy, které, jsou-li přijímány ve vhodných dávkách, mají příznivý vliv na zdraví jedince (40). Mechanismus působení probiotik je, zdá se, poměrně rozmanitý a je stále předmětem intenzivního výzkumu.

Probiotika:

- upravují střevní mikroflóru úpravou intraluminálního prostředí (např. *Lactobacilli*)
- regulují imunitní odpověď organismu
- podporují ochranné funkce střevního epitelu
- modulují aferentních senzitivní dráhy (osa mikrobiom-střevo-mozek)
- kompetitivní inhibicí regulují počty patogenních kmenů (41)

Probiotika rovněž působí antimikrobiálně – ať již vlastní tvorbou antimikrobiálních látek, nebo stimulací produkce defenzinů.

Tyto organismy musejí být ovšem podávány v takové formě, aby přežily průchod trávicím traktem, a působit až v tlustém střevě.

Výhodou probiotické terapie je její relativní bezpečnost. Probiotika prakticky nemají nežádoucí účinky, jsou-li podávána zdravým jedincům (42).

Otázkou je bezpečnost jejich podávání u těžce nemocných pacientů. Obávanou (a velmi vzácnou) komplikací probiotické terapie je probiotická sepe. Rovněž vzácnou komplikací je endokarditida způsobená

laktobacily. Častější komplikací bývá bakteriémie nebo fungemie (41).

Studie potvrzují účinnost podávání probiotik u některých pacientů s IBD. V současné době je léčba probiotiky indikovaná u pacientů s ulcerózní kolitidou s ileo-pouch anastomózou. Kombinace probiotických kmenů známý pod názvem VSL#3 (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* a *Streptococcus salivarius* spp. *thermophilus*) snižuje riziko akutního vzplanutí u chronické pouchitidy. U pacientů s nově založenou ileo-pouch anal anastomózou (IPAA) pak snižuje riziko pouchitidy rok po jejím založení (43).

Kmen *Escherichia coli* Nissle 1917 je pak rovnocennou náhradou mesalazinu v udržovací terapii ulcerózní kolitidy u pacientů, kteří mesalazin z nějakého důvodu nemohou užívat. Mechanismus účinku tohoto probiotika nejspíše tkví ve stimulaci defenzinového systému (44).

Četné randomizované kontrolované studie potvrzují pozitivní roli probiotik v prevenci post-ATB průjmů. U průjmů způsobených *Clostridium difficile* se zdá být účinným preparátem v jejich prevenci pouze kvasinka *Saccharomyces boulardii*.

Vzhledem ke spektru pacientů zahrnutých pod diagnózou dráždivého tračníku jsou výsledky terapie probiotiky nejednoznačné. Zdá se, že největší efekt mají u pacientů trpících postinfekčním syndromem dráždivého tračníku (PI-IBS). Zejména pro svou schopnost tlumit zvýšenou slizniční senzitivitu, modulovat osu střeva mozek a tak mírnit typickou symptomatologii tohoto onemocnění.

A.6

Tab. A.6.1 Výskyt a podíl bakterií v jednotlivých částech trávicího traktu (dle Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Lancet 2003; 361: 512–519)

	pH	Počet bakterií	Bakterie
žaludek	2	1–10*2	<i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Peptostreptococcus</i>
duodenum	dtto	10–10*3	dtto
jejunum	4 ↓ 7	10*3–10*4	<i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i>
ileum	10*7–10*9		<i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Actinomycinaea</i>
tračník	5,5–8	10*11–10–12	<i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Ruminococcus</i>

Prebiotika

Prebiotika jsou látky, které jsou selektivně metabolizovány (fermentovány) střevními mikrobioty, mění jejich (tj. mikrobiot) spektrum a/nebo funkci tak, aby zlepšovaly zdravotní stav jedince (45).

V současnosti mezi nejdůležitější zástupce prebiotik patří laktulóza (4-O-beta galaktopyranosyl-D-fruktóza), osmoticky působící neresorbovatelný disacharid, a inulin (polymer oligofruktosacharidů) (46).

Probiotika a prebiotika podávaná v jednom přípravku nazýváme **synbiotika**.

Antibiotika

V dnešní době mají roli především v terapii cestovatelských průjmů (rifaximin). Některé studie udávají i jejich efekt u některých skupin pacientů s dráždivým tračníkem (45) a idiopatickým střevním zánětem.

Fekální bakterioterapie

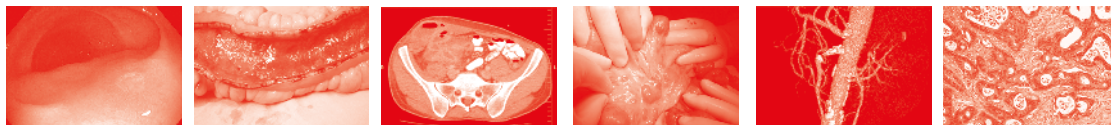
Historie této metody sahá až do starověké Číny, nicméně renesance doznala až ve druhé polovině 20. století.

Principem této i v dnešní době do jisté míry kontroverzní léčebné metody je de facto přenos komplexního ekosystému střevních mikrobiot dárce do trávicího traktu příjemce. Dochází tak ke kompletní přestavbě střevního mikrobiomu. Tento efekt navíc přetrvává poměrně dlouhou dobu (47). Jedinou indikací FBT v České republice je v současnosti terapie recidivující klostridiové enterokolitidy (CDI).

Literatura

- APURBA S, BHAT S. Essentials of Medical Parasitology. 1/E ed. Nex Delhi: jpb medical publishers 2014; 50.
- ESCHERICH T. Die Darmbakterien des Neugeborenes und Saugling. Fortsch, med. 1885: 512–522.
- <http://www.metahit.eu/>
- SENDER R, FUCHS S, MILO R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. Cell 2016; 164: 337–340.
- SARTOR RB, MAZMANIAN SK. Intestinal Microbes in Inflammatory Bowel Diseases. Am J Gastroenterol Suppl 2012; 1: 15–21.
- ARUMUGAM M, RAES J, PELLETIER E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 2011; 473(7346): 174–180.
- BAUMGART DC. Das humane Mikrobiom Dtsch Med Wochenschr 2015; 140: 1451–1456.
- SADOWSKY MJ, WHITMAN RL. The Fecal Bacteria. Washington, DC: ASM Press c2011.
- PETERSEN C, ROUND JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. Cell Microbiol 2014; 16: 1024–1033.
- STECHEB B, MAIER L, HARDT W-D. 'Blooming' in the gut: how dysbiosis might contribute to pathogen evolution. Nat Rev Microbiol 2013; 11: 277–284.
- SPOR A, KOREN O, LEY R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. Nat Rev Microbiol 2011; 9: 279–290.
- FAITH JJ, GURUGE JL, CHARBONNEAU M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. Science 2013; 341(6141): 1237439.
- BIAGI E, NYLUND L, CANDELA M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. PLoS One 2010; 5(5): e10667.
- RODRÍGUEZ JM, MURPHY K, STANTON C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. Microb Ecol Health Dis 2015; 26: 26050.
- AAGAARD K, MA J, ANTONY KM, GANU R, PETROSINO J, VERSALOVIC J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med 2014; 6(237): 237ra65.
- JIMÉNEZ E, MARÍN ML, MARTÍN R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Research in Microbiology 2008; 159: 187–193.
- NARAYAN NR, MÉNDEZ-LAGARES G, ARDESHIR A, et al. Persistent effects of early infant diet and associated microbiota on the juvenile immune system. Gut Microbes 2015; 6: 284–289.
- DOMINGUEZ-BELLO MG, COSTELLO EK, CONTRERAS M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 11971–11975.
- HUNT KM, FOSTER JA, FORNEY LJ, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. PLoS One 2011; 6(6): e21313.
- ECKBURG PB, BIK EM, BERNSTEIN CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; 308(5728): 1635–1638.
- DETHLEFSEN L, HUSE S, SOGIN ML, RELMAN DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. PLoS Biol 2008; 6.
- YAP TW-C, GAN H-M, LEE Y-P et al. *Helicobacter pylori* eradication causes perturbation of the human gut microbiome in young adults. PLoS One 2016; 11: e0151893.
- JERNBERG C, LOFMARK S, EDLUND C, JANSSEN JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. ISME J 2007; 1: 56–66.

24. FORDTRAN JS. Colitis due to *Clostridium difficile* toxins: underdiagnosed, highly virulent, and nosocomial. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006; 19: 3–12.
25. QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59–67.
26. LEFEBVRE P, CARIOU B, LIEN F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009; 89: 47–91.
27. GILL SR, POP M, DEBOY RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–1359.
28. VYAS U, RANGANATHAN N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterology Research and Practice* 2012; 2012: 872716.
29. DABARD J, BRIDONNEAU C, PHILLIPE C, et al. Rumino-coccin A, a new lantibiotic produced by a *Ruminococcus gnavus* strain isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 4111–4118.
30. CHISTIakov DA, BOBRYshev YV, KOZAROV E, SOBE-NIN IA, OREKHOV AN. Intestinal mucosal tolerance and impact of gut microbiota to mucosal tolerance. *Front Microbiol* 2015; 5: 781.
31. CHASSAING B, ROLHION N, DE VALLÉE A, et al. Crohn disease – associated adherent-invasive *E. coli* bacteria target mouse and human Peyer's patches via long polar fimbriae. *J Clin Invest* 2011; 121: 966–975.
32. MORGAN XC, TICKLE TL, SOKOL H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13: R79.
33. KOSTIC AD, RAMNIK JX, GEVERS D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Diseases: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489–1499.
34. GEVERS D, KUGATHASAN S, DENSON LA, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 382–392.
35. LI YY, GE QX, CAO J, et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection with colorectal cancer in Chinese patients. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 3227–3233.
36. HUYCKE MM, ABRAMS V, MOORE DR. *Enterococcus faecalis* produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA. *Carcinogenesis*. 2002; 23: 529–536.
37. IMRAY CH, RADLEY S, DAVIS A, et al. Faecal Unconjugated Bile Acids in Patients with Colorectal Cancer or Polyps. *Gut* 1992; 33: 1239–1245.
38. SÁNCHEZ E, DONAT E, RIBES-KONINCKX C, FERNÁN-DEZ-MURGA ML, SANZ Y. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79: 5472–5479.
39. METCHNIKOFF E. In: *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*. Mitchell PC, translator. New York: GP Putnam's Sons 1908.
40. <http://www.fao.org>
41. VERNA EC, LUCAK S. Use of Probiotics in gastrointestinal disorders: What to recommend? *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 307–319.
42. BORCHERS AT, SELMI C, MEYERS FJ, KEEN CL, GERSHWIN ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol* 2009; 44: 26–46.
43. GIONCHETTI P, RIZZELLO F, HELWIG U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–1209.
44. TRAVIS SP, STANGE EF, LEMANN M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl 1): 16–35.
45. ROBERFROID M. Prebiotics: The concept revisited. *J Nutr* 2007; 137: 830S–837S.
46. ZBOŘIL V, a kol. *Mikroflóra trávicího traktu*. Praha: Grada Publishing 2005.
47. KHORUTS A, DICKSVED J, JANSSEN JK, SADOWSKY MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 354–360.



Symptomatologie

A.7.1 Průjem

Marie Valinová

Definice

Průjem je definován jako vyprazdňování více než tři neformovaných stolic za den v množství větším než 250 g/den.

Klasifikace

Základní klasifikace dělí průjem na **akutní** a **chronický**, kdy akutní trvá do 14 dní (obvykle do týdne) a trvání chronického průjmu přesahuje 4 týdny.

Etiopatogeneze

1. **Osmotický průjem** vzniká zvýšeným obsahem nevstřebatelných látek ve střevě, které jsou osmoticky aktivní, díky tomu dochází k fyzikálně-chemickému přestupu vody do střevního lumen. Toto způsobuje jak vodnatou konzistenci střevního obsahu, tak i jeho zrychlené vyprazdňování. Průjem ustává po přerušení perorálního příjmu osmoticky aktivní látky. Nejčastěji je osmotický průjem vyvolán následujícími faktory:
 - osmoticky aktivní a špatně vstřebatelné roztoky, např. některá dietní sladidla, či osmotická projímadla (sírany v Šaratici, projímadé minerální vodě)
 - defektní transportní systém (např. glukózová-galaktózová malabsorpce)
 - deficienze disacharidáz, např. porucha laktázy, která se projevuje netolerancí mléčného cukru laktózy
 - zmenšení absorpčního povrchu střeva, např. po střevní resekci
2. Příčinou **sekrečního průjmu** je porucha transportních mechanismů v enterocyту, která způsobuje nerovnováhu mezi sekrecí a absorpcí, čímž se zvyšuje lumenální obsah. Stolica je velmi objemná (i nad 1 l/den), vodnatá a izotonická s plazmou. Na rozdíl od osmotického průjmu neustává průjem sekreční ani při dietních opatřeních či při zastavení p.o. příjmu a stolice jsou hojné i v noci. Nejčastější vyvolávající faktory sekrečního průjmu jsou:
 - bakteriální enterotoxiny (např. cholera)
 - infekce některými enteroviry (např. rotaviry)
 - porucha vstřebávání žlučových kyselin (při onemocnění ilea) či mastných kyselin (při chronické pankreatitidě)
 - dráždivá projímadla (např. ricinový olej, senna)
 - působení některých hormonů (např. serotonin u karcinoidu, syndrom WDHA, VIPom)
 - porucha autonomní nervové regulace (např. diabetes mellitus, amyloidóza)
3. **Průjem při strukturálním poškození stěny střevní** se objevuje obvykle u zánětlivých stavů, při kterých dochází k výrazným změnám střevní stěny. Poškození sliznice způsobuje poruchu absorpce vody a elektrolytů, při přítomnosti ulcerací dochází i k exsudaci plazmy, leukocytů a plazmatických buněk. Stav může být zhoršen krvácením. Skupiny onemocnění spojené s poškozením střevní stěny:
 - chronicky probíhající záněty střeva (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, postiradiační kolitida)
 - některé střevní infekce (např. virové gastroenteritidy, salmonelóza)
 - jiné poškození stěny střevní (např. sprue, ischemie)
4. **Průjem při zvýšené filtraci** se objevuje při zvýšeném tlaku krve či lymfy ve střevní stěně, kdy dochází k excesivní ztrátě bílkovin a lymfocytů do lumen. Takové podmínky nastanou zejména při následujících stavech:
 - parciální střevní obstrukce (dochází ke zvýšení tlaku v lumen střeva, ten se přenáší na střevní stěnu)
 - portální hypertenze