

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXXI

DUBEN 2002

ČÍSLO 2

616.748.22-018.38-007.251-089:615.851.8

REHABILITACE PO OPERAČNĚ LÉČENÝCH RUPTURÁCH ŠLACHY ČTYŘHLAVÉHO STEHENNÍHO SVALU - VLASTNÍ ZKUŠENOSTI

Libor URBÁNEK, Pavel PONERT
Ortopedicko-traumatologické oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Praha

Souhrn

Autoři se v předložené práci zabývají různými postupy rehabilitace po sutuře ruptury šlachy čtyřhlavého stehenního svalu a hodnocením výsledků. Předkládají výsledky u dvou skupin pacientů z let 1993 až 1998 - pacientů operovaných a léčených na jejich pracovišti a pacientů operovaných na jiných pracovištích, kteří byli léčeni stejným nebo jiným rehabilitačním postupem a autory pak pouze náhodně kontrolováni. Při hodnocení autoři sledovali v odstupu 6 měsíců od operace a po ukončení rehabilitační léčby chůzi pacientů, svalový test, rozsah aktivního pohybu v kolenním kloubu. Součástí hodnocení byla i subjektivní spokojenost pacientů. Autoři srovnávají výsledky u obou skupin pacientů a doporučují rehabilitační postup.

Klíčová slova: Ruptura šlachy čtyřhlavého stehenního svalu; Operační léčba; Rehabilitační postupy.

Rehabilitation after Ruptures of the Quadriceps Tendon Treated by Operation - Own Experience

Summary

In their study the authors deal with various rehabilitation procedures after suture of the rupture of the quadriceps tendon and the evaluation of the results. They present the results of two groups of patients during the period 1993-1998: patients operated on and treated in their department and patients operated on in other departments who were treated by the same or different rehabilitation procedures and then checked randomly by the authors. During the evaluation, the authors observed the walking of the patients, the muscular test and the extent of active movement in the knee joint at an interval of 6 months from the time of operation and after the rehabilitation was finished. Subjective feelings of the patients were also part of the evaluation. The authors compare the results of both groups of patients and recommend a rehabilitation procedure.

Key words: Rupture of the quadriceps tendon; Operative treatment; Rehabilitation procedures.

Úvod

V naší práci se zabýváme různými rehabilitačními postupy po sutuře ruptury čtyřhlavého stehenního svalu s hodnocením výsledků. Poranění šlachy čtyřhlavého stehenního svalu patří mezi poranění extenzního aparátu kolenního kloubu. Z těchto po-

ranění je nejčastější zlomenina česky, která se léčí operačně osteosyntézou nebo konzervativně. Vzácnější je poranění šlachy čtyřhlavého stehenního svalu, kterým se zabývá náš příspěvek.

Nejméně časté je poranění ligamentum patellae, kde způsob léčby (operace, fixace, rehabilitace) bývá podobný jako u ruptury šlachy čtyřhlavého ste-

616.127-005.8-036.11-073.97

INCIDENCE A PROGNOTICKÝ VÝZNAM PORUCH NITROKOMOROVÉHO VEDENÍ NA VSTUPNÍM EKG U PACIENTŮ S AKUTNÍM INFARKTEM MYOKARDU

Radek PUDIL, Jaroslav GREGOR
II. interní klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Souhrn

Práce sleduje výskyt a četnost jednotlivých poruch nitrokomorového vedení vzniklých jako komplikace infarktu myokardu. Analyzuje jejich výskyt i s ohledem na lokalizaci infarktového ložiska. Na základě dosud provedených studií cizích i vlastních analyzuje 30denní a jednoroční mortalitu pro jednotlivé typy poruch nitrokomorového vedení. Hodnotí příčiny úmrtí a výskyt dalších komplikací akutního infarktu myokardu.

Hlavním cílem práce je upozornit na výskyt a prognostický význam přítomnosti poruch nitrokomorového vedení u pacientů s akutním infarktem myokardu a přispět ke stratifikaci rizika těchto nemocných s ohledem na plánování dalších terapeutických postupů.

Klíčová slova: Poruchy nitrokomorového vedení; Vstupní elektrokardiogram; Akutní infarkt myokardu; Prognóza.

The Incidence and Prognostic Importance of Intraventricular Conduction Defects in the Entrance ECG in Patients with Acute Myocardial Infarction

Summary

This study is a review of the incidence and frequency of intraventricular conduction (IVC) defects complicating acute myocardial infarction (AMI). The study analyses the incidence of conduction defects with respect to AMI localisation. It also analyses data concerning the 30-day, and one year mortality of these patients.

The main aim of this review is to show the clinical significance of IVC defects for risk stratification and for a prognosis of patients with AMI.

Key words: Intraventricular conduction defects; Admission electrocardiogram; Acute myocardial infarction; Prognosis.

Úvod

Akutní formy ischemické choroby srdeční, zejména akutní infarkt myokardu (AIM), patří mezi nejčastější a mnohdy nejzávažnější formy onemocnění kardiovaskulárního systému. Základním cílem terapie AIM je snaha o co nejrychlejší zprůchodnění uzávěrem postižené koronární tepny, obnovení krevního zásobení postižené oblasti a tím zmenšení velikosti infarktového ložiska, což by mělo vést k omezení vzniku následných komplikací.

Nástup nových léčebných možností v posledních letech, zavedení trombolytické terapie a zejména přímé koronární angioplastiky do terapie onemocnění znamenaly podstatné snížení morbidity i mortality infarktem postižených pacientů. Vzhledem k tomu, že provedení přímé (direktní) perkutánní ko-

ronární angioplastiky v terapii AIM je vázáno na tzv. velká centra, která jsou vybavena nepřetržitým katetrizačním provozem, zůstává stále dominující reperfuční terapií trombolýza.

Výsledky posledních velkých studií ukázaly velký význam provedení revaskularizace i po uplynutí tzv. akutní fáze onemocnění, s cílem zmenšit rozsah ischemizovaného myokardu, zlepšit tím funkci levé srdeční komory, předejít mnoha pozdějším komplikacím (2, 3, 24). Z těchto důvodů se v poslední době otevírá otázka stratifikace rizika nemocných s AIM léčených trombolyticky. Jednou z možností stratifikace rizika je hodnocení přítomnosti poruch nitrokomorového vedení v průběhu akutního infarktu myokardu, zejména pak jejich vztah k prognóze nemocných (7, 16, 25).

Anatomické a patofyziologické poznámky

Hisův svazek vychází z distální partie síňokomorového uzlu, perforuje centrální fibrózní těleso, prochází skrz annulus fibrosus až do oblasti membránové části mezikomorového septa. Asi po 15 mm délky na horním okraji muskulární části mezikomorové přepážky odstupuje levé raménko, které se dále dělí na tenkou přední a silnější zadní větev. Pravé raménko je spíše pokračováním Hisova svazku, vede pod endokardem pravé komory srdeční a začíná se větvit až na úrovni srdečního hrotu. Konečné větvičky těchto svazečků pak vyúsťují v tzv. Purkyňova vlákna, která vytvářejí síť na povrchu endokardu obou komor a penetrují do třetiny hloubky vnitřního endokardu. Rozdělení levého raménka je spíše funkční než anatomické, vyhovuje však elektrokardiografickým nálezům částečné převodní blokády. Pravé raménko a zadní část levého raménka je cévně zásobena z ramus interventricularis anterior levé koronární tepny a současně krví z pravé koronární tepny – proto je díky dvojímu cévnímu zásobení odolnější proti ischemickému poškození. Přední část levého raménka má cévní zásobení z ramus interventricularis anterior septálními větvičkami. Purkyňova vlákna patří mezi nejodolnější části nitrokomorového převodního systému proti ischemickému poškození (8).

Výskyt a prognostický význam poruch nitrokomorového vedení u pacientů s akutním infarktem myokardu viz tabulka 1 a 2.

Blokáda pravého Tawarova raménka (RBBB)

Výskyt blokády pravého Tawarova raménka se pohybuje kolem 2 %, ve skupině všech infarktů myokardu kolísá v průměru od 1,5 % do 6,5 % v neselektovaných souborech pacientů v průběhu akutní fáze infarktu myokardu. Vzhledem k cévnímu zásobení pravého Tawarova raménka je její výskyt podstatně vyšší ve skupině předních infarktů myokardu, kde její četnost dosahuje 13,4 % ve srovnání s 3,8 % ve skupině spodních infarktů myokardu (23). K podobným výsledkům dospěla také mezinárodní multicentrická studie GUSTO I (24). V doposud publikovaných sděleních se podíl nově vzniklého RBBB pohybuje od 27 % do 64 %, staré blokády od 11 % do 40 %, podíl RBBB neurčeného stáří činí asi 28 %. Dalším faktorem, který se významně

podílí na vzestupu četnosti vzniku RBBB, je věk. Se stoupajícím věkem narůstá četnost výskytu nejenom RBBB, ale také i ostatních typů blokády (5).

V naší předchozí studii souboru 1110 pacientů s akutním infarktem myokardu jsme zaznamenali výskyt izolovaného RBBB u 1,44 % všech pacientů bez rozdílu lokalizace infarktového ložiska (22).

Navíc jsme našli 6,8 % pacientů s neúplnou blokádou pravého Tawarova raménka (iRBBB).

Zatímco v éře před používáním trombolýzy a ostatních tzv. reperfučních terapií se 30denní a jednoletá mortalita pacientů s izolovaným RBBB pohybovala mezi 29–52 %, resp. 11–32 % ve skupinách nerozlišujících lokalizaci infarktu, po zavedení trombolytické terapie došlo k poklesu obou mortalitních ukazatelů na hodnoty 14–21, resp. 17 %.

U pacientů s předním infarktem myokardu se pohybuje 30denní/jednoletá mortalita v rozmezích 21–29/17–40 %, u pacientů se spodním infarktem je stejný mortalitní ukazatel zřetelně nižší a pohybuje se kolem 21/11 % (19).

Prognostický význam má pro pacienty fakt, zda je RBBB přechodný, či trvalý. Ačkoli je tento poměr podle jednotlivých sdělení vyrovnaný, pacienti s přechodným RBBB vykazují asi poloviční 30denní mortalitu ve srovnání s pacienty s trvalým RBBB, jednoletá mortalita zůstává neovlivněna (13, 27).

Ačkoli bylo multivariační analýzou prokázáno, že přítomnost RBBB je v průběhu akutního infarktu myokardu nezávislým prediktorem mortality, podrobná analýza těchto pacientů ukázala, že mortalita těchto pacientů rapidně vzrůstá v přítomnosti srdečního selhávání (15).

Izolovaný levý přední hemiblok (LAH)

U pacientů s akutním infarktem myokardu výskyt LAH podle jednotlivých sdělení kolísá mezi 3–19 %, metaanalýzy však ukázaly jeho výskyt v rozmezí 3–5 %. Z důvodů anatomického a cévního zásobení se podstatně častěji vyskytuje u pacientů s předním infarktem myokardu, kde dosahuje jeho výskyt až 20 %. Jeho samostatná přítomnost neznamená přílišné zvýšení 30denní mortality, která se pohybuje nejčastěji kolem 13–15 % (6, 12, 14). V našem souboru 1110 pacientů jsme našli 5,58 procent pacientů s touto poruchou.

Tabulka 1

Incidence poruch nitrokomorového vedení u pacientů s akutním infarktem myokardu

Studie	Lokalizace AIM	n	Výskyt poruch vedení (%)								
			BBB	RBBB	LAH	LPH	LBBB	Kompl. AV blok.	RBBB +LAH	RBBB +LPH	
Stephens MR, 1975 (26)	anterior	879	36							3,3	1,6
Fazzini PF, 1976 (6)	ns	489	7,9								
Jones ME, 1977 (12)	ns	556		1,43	12,9	5,7	4,1	9,2	10,6		
Otterstad JE, 1978 (21)		449		4,2	12,2		3,8	2,5			6
	anterior	164			20						
	inferior	143			3						
	ostatní	131			14						
Steinmetz E, 1979 (25)	ns	404	31	2	18	3	5		2	0,3	
Hollander G, 1983 (11)	ns	606	8								
Dubois C, 1989 (4)	ns	1013	10								
Woo KS, 1990 (29)	anterior	636		12,7			3,3				
Ricou F, 1991 (23)	anterior	932		13,4				15	8,7	11,2	
	inferior	932	8,9								
Braunwald E, 1992 (8)	ns			2	3 až 5	1 až 2	5		5		
Behar S, 1993 (2)	inferior	2273						11			
Hod H, 1995 (11)	inferior	2215		3,8			1	21			
Melgajero A, 1997 (19)	ns	1238		6,1				4,7			
	anterior	681		10,8							
	inferior	605						9,4			
GUSTO I, 1998 (24)	ns	26003	1,6	0,5			0,5		0,5	0,1	
Melgajero A, 1999 (18)	ns	1239					3,3		6		
Pudil R, 2000 (22)	ns	1110	7	1,44	8,1	0,5		2,1	0		

Tabulka 2

Mortalita pacientů s akutním infarktem myokardu komplikovaným výskytem poruch nitrokomorového vedení

Studie	Lokalizace IM	n	Mortalita 30denní/1roční (%)							Mortalita 30denní/1roční (%)
			BBB	RBBB	LAH	LPH	LBBB	RBBB +LAH	RBBB +LPH	
Stephens MR, 1975 (26)	anterior	879								
Fazzini PF, 1976 (6)	ns	489	56/							15/
Jones ME, 1977 (12)	ns	556		38/	13/	19/	61/			
Otterstad JE, 1978 (21)	ns	449		53/	22/		53/	55/		21/
Ricou F, 1991 (23)	anterior	932		29/17				33/26	55/0	8/7,1
Hod H, 1995 (11)	inferior	2215	22/33	21,1/11						
Melgajero A, 1997 (19)	ns	1238		14,4/30,2			/40,4	40,6/54,2		11,2/17,6
	anterior	681		22,9/40,5						7,9/12,3
	inferior	605								
GUSTO I, 1998 (24)	ns	26003	18/	21/			10/	23/	10/	
Melgajero A, 1999 (18)	anterior	1239					/40,4			/19,5
Pudil R, 2000 (22)	ns	1110	14/20							

BBB – úplná blokáda Tawarova raménka; RBBB – úplná blokáda pravého Tawarova raménka; LAH – levý přední hemiblok; LPH – levý zadní hemiblok; LBBB – úplná blokáda levého Tawarova raménka; kompl. AV blok. – kompletní atrioventrikulární blokádans – neselektovaný soubor

Izolovaný levý zadní hemiblok (LPH)

LPH má podstatně nižší incidenci, asi 1–5,7 % u pacientů s akutním infarktem myokardu. Vzhledem k tomu, že levá zadní větevka má dvojí cévní zásobení a je podstatně širší v porovnání s levou přední, k jejímu postižení je třeba podstatně většího infarktu myokardu (6, 8, 14). Proto jsou AIM u pacientů s touto poruchou vedení zatíženy podstatně vyšší časnou mortalitou (19 %).

Bifascikulární blokády

Mezi bifascikulární blokády patří současná blokáda přední a zadní větve levého svazku (LBBB) nebo kombinace RBBB a LAH či LPH. Jde-li o nově vzniklou poruchu vedení, pak vysoce narůstá riziko vzniku kompletní AV blokády (11, 26).

Blokáda levého Tawarova raménka (LBBB)

LBBB se vyskytuje asi u 3–5 % pacientů v průběhu akutního infarktu myokardu, přičemž u pacientů s předním IM je jeho výskyt 5%, u spodních infarktů myokardu pouze 1%. Zatímco před érou trombolýzy a ostatních tzv. reperfučních terapií byla jeho 30denní/jednorocní mortalita 53–61/44 %, po zavedení trombolytické terapie poklesla na 10 až 20/40 % (18).

I když je vznik LBBB v průběhu AIM provázen vzestupem mortality, ve srovnání s RBBB je vznik LBBB provázen podstatně méně častějším rozvojem kompletních AV blokád. Podle současných poznatků je nárůst časné i pozdní mortality u pacientů s LBBB dán především rozvojem selhání levé komory jako pumpy vzhledem k tomu, že k jeho vzniku dochází častěji právě u rozsáhlých antero-septálních infarktů myokardu (14, 18).

Současná blokáda pravého Tawarova raménka a přední či zadní větve levého Tawarova raménka (RBBB+LAH, RBBB+LPH)

Tento typ blokády se podstatně častěji vyskytuje u antero-septálních infarktů myokardu než u spodních a zadních infarktů. Zatímco výskyt RBBB+LAH se pohybuje v jednotlivých sděleních od 2 % do 10 %, výskyt RBBB+LPH je téměř poloviční (1–6 %). Oba typy poruchy vedení mají významně vyšší mortalitu v porovnání s izolovanými poruchami vedení, jejich 30denní/jednorocní mortalita

se pohybuje v rozmezích 23–55/26–54 % u RBBB+LAH, v případě RBBB+LPH se 30denní mortalitní data pohybují od 10 % do 55 % (6, 8, 10, 18, 26). Podle našich zkušeností se v neselektovaném souboru vyskytla kombinace poruchy RBBB+LAH u 2,8 % nemocných.

Vztah poruch nitrokomorového vedení a postižení koronární tepny

Na základě koronarografických studií byla potvrzena dominující role postižení kmene levé věnčité tepny a obou jejích hlavních větví pro vznik LBBB. Zajímavé výsledky přinesla studie GUSTO I, která na základě koronarografického vyšetření podrobně studovala vztah postižení koronární tepny a manifestace RBBB. Ukázala, že RBBB vzniká v 58 % případů na podkladě uzávěru ramus interventricularis anterior, v 25 % případů při uzávěru pravé koronární tepny, v 8 % případů bylo zjištěno postižení ramus circumflexus levé věnčité tepny a ve 2 % postižení kmene levé věnčité tepny (9).

Vztah výskytu komplikací AIM a přítomnosti poruch nitrokomorového vedení

Arytmické komplikace

Současná pozorování, včetně velkých mezinárodních multicentrických studií (např. GUSTO I), zjistila podstatně vyšší výskyt kompletní atrioventrikulární blokády u pacientů s poruchami nitrokomorového vedení než u pacientů bez raménkových blokád (21 % vs 9 %). Podrobná analýza ukázala, že přítomnost nejenom blokády levého, ale také zejména pravého Tawarova raménka představuje silný nezávislý rizikový faktor pro vznik kompletní atrioventrikulární blokády. To se promítá do častější nutnosti dočasné, případně trvalé kardiostimulace (2, 3, 11, 24). Tento poznatek však neplatí pro nemocné s preexistujícími poruchami vedení, v jejichž případě nedochází k nárůstu četnosti úplných AV blokád (8).

Bylo dále zjištěno, že vysoká mortalita pacientů s bifascikulárními blokádami s nebo bez současných AV blokád je způsobena spíše srdečním selháním při rozsáhlém infarktu myokardu než vlastní převodní poruchou ústící v kompletní AV blokádu. Vztah vyššího výskytu fibrilace síní u pacientů s poruchami nitrokomorového vedení je rovněž připisován spíše na vrub častějšího rozvoje srdečního selhávání (9).

Přítomnost poruch nitrokomorového vedení, zejména RBBB, je také spojena s nárůstem četnosti vzniku závažných komorových tachyarytmií, zvláště pak fibrilace komor (8).

Srdeční selhávání

Častější výskyt srdečního selhávání u pacientů s poruchami nitrokomorového vedení byl pozorován v mnoha studiích. Ricou a spol. (23) uvádějí významně vyšší počet klinických i laboratorních známek srdečního selhávání u pacientů s raménkovou blokádou v porovnání s pacienty bez této blokády (72 % vs 52 %). Podobně vyznívá porovnání ejekční frakce (34 % vs 40 %), známek městnání na RTG snímku plic (55 % vs 32 %). V naší předchozí studii (22) jsme porovnali skupiny pacientů s AIM komplikovaným poruchou nitrokomorového vedení a bez ní a našli jsme statisticky významně vyšší četnost otoků plic (8 % vs 2 %, $p < 0,001$) a kardiogenního šoku jako následku levostranného srdečního selhání (5 % vs 1,5 %, $p < 0,002$). K podobným závěrům došla i řada dalších studií (2, 3, 24).

Analýza dat ukázala, že primárním faktorem pro vznik srdečního selhání je rozsah ischemického poškození myokardu, který je sekundárně provázen současným postižením nitrokomorových partií převodního srdečního systému. Vlastní desynchronizace činnosti obou komor se podílí na progresi srdečního selhávání nezanedbatelným, avšak podstatně menším podílem. V této souvislosti je příkládán význam asynergii septa komor v průběhu kontrakce postižené srdeční komory.

Kardiovaskulární mortalita

Provedené studie prokázaly nárůst mortality u pacientů s poruchou nitrokomorového vedení. Celkově mají tito pacienti podstatně vyšší mortalitu v porovnání s nemocnými bez poruch nitrokomorového vedení. Podrobná analýza jednotlivých typů blokády ve vztahu k mortalitním datům je uvedena výše.

Analýza příčin mortality u pacientů s poruchou nitrokomorového vedení ukázala, že její nejčastější příčinou je srdeční selhání vyvolané především rozsáhlou myokardiální lézí. Teprve na dalších místech se uplatňují arytmiické komplikace, zejména fibrilace komor a nyní již méně často kompletní atrioventrikulární blokády.

Bez zajímavosti není pokles mortality v souvislosti se zdokonalováním terapeutických postupů. V dřívějších dobách znamenaly výrazný pokles mor-

tality monitorace pacienta a léčení arytmiických komplikací včetně kardiostimulace, v současné době je velmi dobře patrný dvoufázový pokles v souvislosti se zavedením účinné terapie zprůchodňující postiženou koronární tepnu. Zcela zřetelně je na mortalitních datech patrný efekt zavedení trombolytické terapie, v poslední době pak efekt přímé koronární angioplastiky. Vymizení poruchy nitrokomorového vedení po revaskularizaci je považováno za prognosticky příznivý faktor (18–21, 28).

Využití výše uvedených poznatků v praxi

I když současná terapie akutního infarktu myokardu podstatně snížila celkovou mortalitu pacientů na akutní infarkt myokardu, přesto přetrvává zvýšená mortalita pacientů s poruchami nitrokomorového vedení. Jak ukázala řada pozorování, včetně velkých multicentrických studií, zvýšená mortalita není výsledkem pouze poruchy nitrokomorového vedení, její progresi do úplné atrioventrikulární blokády, velikosti infarktového ložiska či přítomnosti srdečního selhání, ale jde o komplexní mechanismus, kde se jednotlivé faktory navzájem ovlivňují a v některých případech se dokonce násobí. Takovým faktorem je zejména přítomnost srdečního selhávání, které násobí mortalitu nemocných s poruchami nitrokomorového vedení (17, 21).

Současná doporučení pro pacienty s manifestující se poruchou nitrokomorového vedení v průběhu akutního infarktu myokardu jsou zaměřena především na co nejrychlejší a nejúčinnější zprůchodnění infarktem postižené tepny, dále na terapii srdečního selhání, které násobí mortalitu těchto pacientů. Přítomnost nitrokomorové poruchy vedení vyžaduje velmi pečlivou monitoraci nemocného nejen s ohledem na správnou indikaci kardiostimulace, ale také s ohledem na vyšší riziko maligních komorových arytmií a nutnost jejich včasné terapie. Tato pozorování v současné době opět otevírají otázku případné preventivní, AV sekvenční, či dokonce biventrikulární stimulace (resynchronizace akce myokardu komor u pacientů s chronickým selháváním a zřetelnou asynergií stěny myokardu).

Cílem tohoto přehledu je upozornit na výskyt a prognostický význam přítomnosti poruch nitrokomorového vedení u pacientů s akutním infarktem myokardu. Přispět tak ke stratifikaci rizika těchto nemocných i s ohledem na plánování dalších terapeutických postupů. Současně jsme chtěli upozornit na možnosti dalšího snížení mortality.

Literatura

1. BEERMANN, W., et al. Acute myocardial infarction with cardiogenic shock on admission: incidence, prognostic implications, and current treatment strategies. Results from "the 60-Minutes Myocardial Infarction Project". ALKK ("Arbeitsgemeinschaft leitender Krankenhauskardiologen") Study Group. *Herz*, 1999, vol. 24, no. 5, p. 369–377.
2. BEHAR, S., et al. Immediate and long-term prognostic significance of the first anterior versus first inferior wall Q wave acute myocardial infarction. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine trial (SPRINT) Study Group. *Am. J. Cardiol.*, 1993, vol. 72, no. 18, p. 1366–1370.
3. CANNON, CP., et al. The Electrocardiogram Predicts One-Year Outcome of Patients With Unstable Angina and Non-Q Wave Myocardial Infarction: Results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, vol. 30, p. 133–140.
4. DUBOIS, C., et al. Short and long term prognostic importance of complete bundle branch block complicating acute myocardial infarction. *Clin. Cardiol.*, 1988, vol. 11, p. 292–296.
5. FAHY, G., et al. Natural History of Isolated Bundle Branch Block. *Am. J. Cardiol.*, 1996, vol. 77, p. 1185–1190.
6. FAZZINI, PF. – MARCHI, F. – PUCCI, P. Prognostic significance of the intraventricular blocks during acute myocardial infarction. *G. Ital. Cardiol.*, 1975, vol. 5, p. 526–535.
7. FEINBERG, MS., et al. Early risk stratification of patients with a first inferior wall acute myocardial infarction. SPRINT study group. *Int. J. Cardiol.*, 1995, vol. 48, no. 10, p. 31–38.
8. FISCH, CH. Intraventricular conduction defects. In BRAUNWALD, E. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine.* 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 128–133.
9. FREEDMAN, RA., et al. Bundle branch block in patients with chronic coronary artery disease: angiographic correlates and prognostic significance. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1987, vol. 10, no. 1, p. 73–80.
10. HINDMAN, MC., et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality, and one-year follow-up. *Circulation*, 1978, vol. 58, 4, p. 679–688.
11. HOD, H. – GOLDBOURT, U. – BEHAR, S. Bundle branch block in acute Q wave inferior wall myocardial infarction. A high risk subgroup of inferior myocardial infarction patients. The SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Eur. Heart J.*, 1995, vol. 16, no. 4, p. 471–477.
12. JONES, ME. – TERRY, G. – KENMURE, AC. Frequency and significance of conduction defects in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 1977, vol. 94, p. 163–167.
13. KARLINER, JS. Right Bundle Branch Block After Anterior Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991, vol. 17, p. 864–865.
14. LAJI, K., et al. Prognosis in acute myocardial infarction: comparison of patients with diagnostic and nondiagnostic electrocardiograms. *Am. Heart J.*, 1995, vol. 130, no. 4, p. 705–710.
15. LEVY, S., et al. Right bundle branch block in acute myocardial infarction: prognostic importance of the degree of heart failure. *Heart Lung*, 1973, vol. 2, no. 6, p. 870–874.
16. MAAS, AC., et al. Sustained benefit at 10–14 years follow-up after thrombolytic therapy in myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 1999, vol. 20, no. 11, p. 819–826.
17. MADSEN, JK., et al. Improvement in long-term prognosis of elderly patients with acute myocardial infarction after the introduction of intravenous thrombolytic therapy. *Scand. Cardiovasc. J.*, 1998, vol. 32, no. 6, p. 365–370.
18. MELGAREJO, MA., et al. The incidence, clinical characteristics and prognostic significance of a left bundle-branch block associated with an acute myocardial infarction. *Rev. Esp. Cardiol.*, 1999, vol. 52, p. 245–252.
19. MELGAREJO, MA., et al. Incidence, clinical characteristics, and prognostic significance of right bundle-branch block in acute myocardial infarction: a study in the thrombolytic era. *Circulation*, 1997, vol. 96, no. 4, p. 1139–1144.
20. MURKOVSKI, R., et al. Prolonged QRS Duration on Surface Electrocardiogram Is a Specific Indicator of Left Ventricular Dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, vol. 32, p. 476–482.
21. OTTERSTAD, JE. – GUNDERSEN, S. – ANDERSEN, N. Left anterior hemiblock in acute myocardial infarction. Incidence and clinical significance in relation to the presence of bundle branch block and to absence of intraventricular conduction defects. *Acta Med. Scand.*, 1978, vol. 203, p. 2302–2305.
22. PUDIL, R., et al. The prognostic significance of intermediate QRS prolongation in acute myocardial infarction. *Intern. J. Cardiol.*, 2000, v tisku.
23. RICOU, F., et al. Influence of right bundle branch block on short- and long-term survival after acute anterior myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991, vol. 17, no. 4, p. 858–863.
24. SGARBOSSA, EB., et al. Acute Myocardial Infarction and Complete Bundle Branch Block at Hospital Admission: Clinical Characteristics and Outcome in the Thrombolytic Era (GUSTO I study). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, vol. 31, p. 105–110.
25. STEINMETZ, E. – HAGHEFELT, T. – THYGESEN, K. Incidence and prognostic significance of intraventricular block in acute myocardial infarction. *Cardiology*, 1979, vol. 64, no. 5, p. 280–288.
26. STEPHENS, MR., et al. The clinical features and significance of bifascicular block complicating acute myocardial infarction. *Eur. J. Cardiol.*, 1975, vol. 3, p. 289–296.
27. THRAINSDOTTIR, IS., et al. The epidemiology of right bundle branch block and its association with cardiovascular morbidity – The Reykjavik Study. *Eur. Heart J.*, 1993, vol. 14, no. 12, p. 1590–1596.
28. WAGNER, S., et al. The 60 Minutes Myocardial Infarction Project. Characteristics on admission and clinical outcome in patients with reinfarction compared to patients with a first infarction. *Eur. Heart J.*, 1998, vol. 19, no. 6, p. 879–884.
29. WOO, KS. – NORRIS, RM. Bundle branch block after myocardial infarction – a long term follow up. *Aust. NZ J. Med.*, 1979, vol. 9, p. 411–416.

Korespondence: MUDr. Radek Pudil
 II. interní klinika Fakultní nemocnice
 Pospíšilova tř. 365
 500 03 Hradec Králové

Do redakce došlo 26. 4. 2001

NOVÁ ORGANIZAČNÍ STRUKTURA NĚMECKÉ VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ SLUŽBY

Josef FUSEK, Vladimír MĚRKA
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

Podstatnou část modernizace Bundeswehru (Bw), která je realizována v současné době, představuje nová organizační struktura jeho zdravotnické služby. Dosud byla zdravotnická služba Bw, za kterou odpovídá odborně inspektor zdravotnické služby Bw, rozdělena celkem na pět vojenských organizačních oblastí s různými kompetencemi k plnění konkrétních úkolů zdravotnické služby. Vytvoření podmínek pro společné plnění úkolů zdravotnického zabezpečení ve všech složkách ozbrojených sil Bw bylo jednou ze základních myšlenek pro nové efektivní uspořádání zdravotnické služby Bw.

Kompetence jednotlivých druhů vojsk a jejich dosavadní přístupy k realizaci úkolů měly za následek, že určité činnosti byly souběžně plánovány na několika úrovních a zdravotnické zabezpečení společné pro několik druhů vojsk při zahraničních misích následně vyžadovalo značný stupeň koordinace plánovací činnosti. Řízení zdravotnické služby tak nebylo dostatečně pružné pro správnou funkci celkového systému.

V každodenní praxi se vyskytovaly problémy zejména v otázkách přípravy zahraničních misí a při sestavování kontingentů z různých druhů vojsk. V důsledku toho vznikaly také nevyváženosti v celé zdravotnické službě. Zvláště se to projevovalo ve výcviku a u požadavků na kvalifikaci zdravotnického personálu a také v oblasti výběru a přípravy personálu. To vše bylo vyhodnoceno jako stav, který neodpovídá zásadám efektivního hospodaření.

Při centralizovaném řešení paralelních úkolů ve zdravotnickém zabezpečení se předpokládá optimální využívání všech zdrojů a odstranění dosavadních duplicit.

Vytvoření Centrální zdravotnické služby Bw (ZSanDstBw) umožnilo spojení sil a prostředků zdravotnické služby, které byly dosud rozděleny na pozemní armádu, letectvo, námořnictvo, centrálně řízená vojenská zařízení (Zentrale Militärische Dienststellen) a centrální zdravotnická pracoviště Bw.

Dalším úkolem při přestavbě zdravotnické služby bylo podstatné zlepšení celkové úrovně přípravy sil pro zabezpečení zahraničních misí a zároveň co největší možná míra jejich zapojení do plnění speciálních úkolů již v mírovém režimu.

První nasazení jednotky zdravotnické služby Bw do zahraničních misí se datuje do roku 1960. Pokud byla veřejnost v posledních letech informována o zdravotnické službě Bw, stály v popředí zprávy o jejím nasazení v Kambodži, Somálsku, na Balkáně, ve Východním Timoru nebo v Mozambiku a tyto zprávy ukazovaly jasně na rostoucí výkonnost zdravotnické služby Bw (obr. 1).

Základní princip nové struktury zdravotnické služby spočívá jednak ve sloučení zdravotnického personálu pod jednotné velitelské i odborné řízení inspektora zdravotnické služby Bw a jednak v dalekosáhlé integraci vojenské zdravotnické služby s německým systémem veřejného zdravotnictví. Pro nové uspořádání byly určující:

- odborné předpoklady pro včasné zdravotnické zabezpečení,
- požadavky na zahraniční mise a profily ohrožení vojáků,
- zásady efektivního hospodaření.

Koncepce zahraničních misí

Požadavkem je poskytnout vojákům v zahraničních misích v případě onemocnění, úrazu či zranění lékařskou péči, která odpovídá odborné úrovni péče poskytované v Německu. Tento předpoklad je rozhodující pro zásady nasazení zdravotnické služby a pro její personální obsazení a materiální vybavení. Koncepce nasazení zdravotnické služby předpokládá systém výkonných zdravotnických zařízení spojených s leteckými a silničními dopravními prostředky. Jako konečná instance fungujícího záchraného řetězce je v zemi nasazení polní nemocnice. Tento jistě náročný postup se v uplynulých letech

Obr. 1: Nasazení jednotky zdravotnické služby Bw v zahraničních misích

osvědčil, a to i tehdy, když Německo se svojí polní nemocnicí poskytovalo zdravotnické zabezpečení mnohonárodním vojenským jednotkám. Příkladem toho je polní nemocnice SFOR v obci Rajlovac, která byla používána NATO jako „Theatre Asset“, nebo polní nemocnice v obci Prizren v Kosovu.

Modulární zařízení

Důležitým předpokladem vysoké kvality zdravotnického zabezpečení v zahraničních misích je vybavení vysoce kvalitním materiálem, což umožňuje ve značné míře nezávisle na místních podmínkách poskytovat lékařskou péči, která odpovídá německým požadavkům na kvalitu. K tomu účelu byla do Bw zavedena modulární zdravotnická zařízení.

Takovéto modulární zařízení:

- splňuje předpoklad pro odborně vysokou úroveň zdravotnického zabezpečení v zahraničních misích kdekoli na světě, přičemž toto zařízení není závislé na místní infrastruktuře,
- může být vzhledem ke své modulární stavbě přizpůsobeno měnícím se situacím a úkolům,
- představuje i v budoucnosti účelnou investici, pro-

tože výbava zdravotnickým materiálem v kontejnerech a ve stanech může být průběžně zdokonalována v závislosti na pokroku medicíny.

Tento systém má pro bojovou pohotovost ozbrojených sil velký význam. Zdravotnická služba potřebuje adekvátní materiální vybavení, aby mohla plnit rozšířené spektrum úkolů.

Příprava personálu

Pro dosažení požadované medicínské úrovně je nezbytně nutné stále udržovat vysokou vycvičenost zdravotnického personálu. Tento personál musí trvale pracovat ve zdravotnictví v Německu a musí být svolatelný. Vojenské nemocnice zůstávají v této souvislosti pevnou veličinou ve vojenské zdravotnické službě. Jak ukazují zkušenosti jiných zemí, pouze přímá dostupnost odborného personálu ve vlastních zařízeních může být zárukou toho, že tento kvalifikovaný personál bude k dispozici kdykoli v dostatečném počtu pro zahraniční mise. K zajištění potřebných kapacit jak co do kvality, tak co do kvantity, jsou vojenské nemocnice více než dosud

zapojovány do lékařské péče o civilní obyvatelstvo. Vedle již osvědčené spolupráce vojenských nemocnic v Ulmu a Koblenzi s civilními nemocnicemi jsou v současnosti zkoušeny v dalších místech a s dalšími institucemi různé formy užší spolupráce ostatních vojenských nemocnic, v níž má vojenská zdravotnická služba možnost své zdroje výrazněji orientovat a efektivněji použít pro potřeby zahraničních misí. Do takových partnerských vztahů mají být dlouhodobě zapojeny všechny vojenské nemocnice. Kromě toho jsou připravovány společné projekty vojenských i civilních zdravotnických zařízení v oblastech nákupu a logistiky, správy budov, společného používání léčebných zařízení a velkých přístrojů, o kterých lze předpokládat, že budou postupně realizovány.

Letecká záchranná služba

Vzhledem k významu vojenských nemocnic musí být samozřejmostí, že tyto jsou a budou i nadále integrální součástí systému záchranné služby a urgentní medicíny v Německu. Zvláštní důležitost přitom má letecká záchranná služba.

V současnosti jsou ve vojenských nemocnicích v Koblenzi, Ulmu a Hamburгу Střediska letecké záchranné služby. Vrtulníky v Ulmu a Hamburгу jsou nyní provozovány armádou, v dohledné budoucnosti však budou předány k provozování civilním podnikům se spoluúčastí Bw. V rámci tohoto pro obě strany výhodného modelu dává provozovatel k dispozici technický letecký personál včetně pilotů a Bw infrastrukturu a odborný zdravotnický personál.

Rozsah poskytování lékařské péče

Centrální zdravotnická služba Bw (ZSanDstBw) bude v budoucnosti zajišťovat v plném rozsahu lékařskou péči o vojáky doma i v zahraničí. K tomu v podstatě patří:

- preklinické a klinické zabezpečení v zahraničních misích a v mírovém provozu,
- centrální úkoly v hospodaření se zdravotnickým materiálem,
- vojensko-zdravotnický výcvik,
- veřejnoprávní úkoly v rámci spolkových kompetencí,
- podpora procesu vzdělávání a doškolování,
- letecký odsun raněných.

Na stupni pozemní armády, letectva a námořnictva zůstanou organizační součástí pro plnění podstatných specifických vojensko-zdravotnických úkolů, jako například:

- vojensko-zdravotnické poradenství pro velitele ve štábech,
- lékařská péče o letce, potápěče a námořníky,
- zdravotnické zabezpečení speciálních sil,
- zdravotnické zabezpečení osádek lodí,
- Ústav leteckého zdravotnictví,
- Ústav námořní medicíny.

Při celkovém početním stavu Bw 285 000 vojáků případně v budoucnosti zdravotnické službě kolem 28 500 tabulkových míst, z toho 26 600 tabulek bude mít ZSanDstBw.

Řídící struktura

Nové úkoly a posílení Centrální zdravotnické služby Bw si vyžádaly novou strukturu řízení. Ve spolkovém ministerstvu obrany bude nynější inspekce zdravotnické služby vzhledem ke svým budoucím úkolům přestavěna do podoby velitelského štábu. Velitelská organizace bude spočívat na dvou pilířích:

První pilíř představuje **a) vyšší velitelství zdravotnické služby** (SanFüKdo) s novým uspořádáním. Zahrnuje velitelské i odborné řídicí složky v ZSanDstBw a jedním z hlavních úkolů je zabezpečení zahraničních misí po zdravotnické stránce.

Druhý pilíř tvoří **b) Zdravotnický úřad Bw** (SanABw) s kompetencemi zahrnujícími řídicí, výzkumné, vývojové a výcvikové úkoly zdravotnické služby (viz schéma 1).

a) Vyšší velitelství zdravotnické služby

Od 1. října 2001 funguje SanFüKdo s 275 tabulkovými místy v Bonnu, přičemž v blízké budoucnosti má být toto velitelství přemístěno do Koblenze. Jemu jsou podřízena 4 velitelství zdravotnické služby (SanKdo), a to SanKdo I. Sever (Kiel), SanKdo II. Západ (Diez an der Lahn), SanKdo III. Východ (Weissenfels) a SanKdo IV. Jih (Bogen). Tato velitelství jsou regionálními řídicími orgány vojenské zdravotnické služby, kterým jsou podřízeny vojenské nemocnice, zdravotnická střediska a odřady (analogie našich posádkových ošetřoven), zdravotnické a nemocniční pluky. Touto organizační strukturou se dosahuje podstatného přiblížení jednak k bojovým útvarům, ale také k zemským úřa-

dům (úřadům jednotlivých spolkových zemí) a k zdravotnickým stavovským organizacím. To umožňuje lepší spolupráci s veřejným zdravotnictvím.

Lékařská, zubolékařská jakož i ambulantní odborná lékařská péče se poskytuje v míru zásadně ve zdravotnických střediscích a odřadech ZSanDstBw podle systému primární lékařské péče. Kromě toho je podle potřeby personál zdravotnických středisek a odřadů vyčleňován k dispozici odřadům pro zahraniční mise, výcvik a školení.

Aby nebyla příliš přetěžována řídicí činnost jednotlivých velitelství zdravotnické služby (SanKdo), jsou ve větších městech zřizována tzv. řídicí zdravotnická centra (Leitsanitätszentrum), která pak řídí další menší zdravotnická střediska a zdravotnické odřady v okolí, a to po velitelské i odborné stránce. Zvláště velkým zdravotnickým střediskům jsou podle potřeby přidělovány skupiny odborných lékařů k provádění ambulantní lékařské péče. V závislosti na rozsahu poskytované péče může být zajištěna bezprostřední pomoc jednotkám v místě na útvarových ošetřovnách, které nemají trvale svého útvarového lékaře. Podle potřeby jsou využívána jako dosud i zařízení civilního zdravotnického systému.

Po dobudování nové organizační struktury bude mít každé ze 4 SanKdo ve své podřízenosti 2 vojenské nemocnice. SanKdo I. budou podléhat vojenské nemocnice Hamburg a Bad Zwischenahn. Ústřední vojenská nemocnice Koblenz a vojenská nemocnice Hamm budou podřízeny SanKdo II. Vojenské nemocnice v Lipsku a v Berlíně budou řízeny SanKdo III. Vojenské nemocnice v Ulmu a v Ambergu budou řízeny SanKdo IV. z bavorského města Bogen. Ve vojenských nemocnicích obecně budou posíleny složky traumatologie a urgentní medicíny, aby bylo možno lépe pokrýt požadavky na přípravu a počty odborného personálu pro zahraniční mise.

V podřízenosti SanFüKdo jsou také Síly rychlého nasazení zdravotnické služby „Schnelle Einsatzkräfte des Sanitätsdienstes“ – SES. V tomto odřadu jsou aeromobilní prostředky, které jsou potřebné k bezprostřední podpoře zvláště urgentních nasazení, např. v rámci humanitární pomoci nebo speciálních operací. I když pluk SES není dosud dobudován, má San-FüKdo po převedení 1. zdravotnické brigády do své podřízenosti (s účinností od 1. října 2001) již dnes k dispozici vysoce výkonné síly představované jejími paradesantními zdravotnickými rotami.

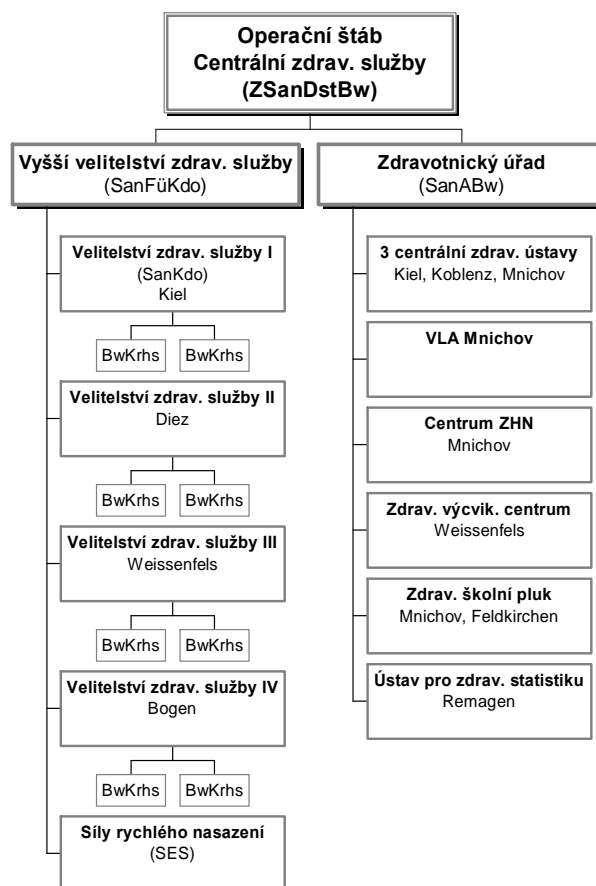


Schéma 1: Organizační struktura zdrav. služby Bundeswehru

b) Zdravotnický úřad Bw (SanABw)

Zdravotnický úřad Bw prodělal v průběhu reorganizace Bw podstatné změny. Z původního velitelského úřadu se stal odborným zařízením. Při radikální redukci jeho početních stavů se vyměnilo více než 75 % jeho personálu. V určité fázi reorganizace se uvažovalo i o jeho úplném zrušení. Nový Zdravotnický úřad bude v dubnu 2002 přestěhován z Bonnu do Mnichova. Nově koncipovaný Zdravotnický úřad je charakterizován jako velitelství s výkonnou a kontrolní pravomocí v určitých odborných otázkách. Pro plnění nových úkolů má ve své struktuře 8 odborných oddělení:

I. oddělení: *Vzdělávání, výcvik a doškolování.* Jeho úkolem je plánování kurzů a školení pro vojáky zdravotnické služby, vypracovávání nových služebních předpisů, vyhodnocování zkušeností ze zahraničních misí a cvičení.

II. oddělení: *Informační systémy.* Oddělením zpracované výsledky mají především sloužit jako podklady pro materiální vybavení vojenské zdravotnické služby zdravotnickou technikou a materiálem (včetně léků).

III. oddělení: *Organizace, kontrola kvality*. Zde se zpracovávají tabulky počtů jednotlivých vojensko-zdravotnických zařízení a kontroluje se kvalita jejich práce při léčebných postupech srovnatelných s civilními standardy.

IV. oddělení: *Vojenská medicína, léčebná péče, posudková činnost*. Toto oddělení zpracovává podklady pro vydání rozkazu k přípravě a provedení zahraničních misí.

V. oddělení: *Preventivní medicína*. Zde se zpracovávají podklady pro protiepidemické zabezpečení Bw v míru i za války. Patří sem také obor hygieny, s důrazem na hygienu práce, a tropické medicíny. Zde se shromažďují ze všech dostupných pramenů informace o epidemiologické situaci na území, kam bude směřovat zahraniční mise.

VI. oddělení: *Stomatologie*. Odpovídá za kvalitu zubolékařské péče v Bw, stará se o další vzdělávání stomatologů a plánuje přípravu stomatologického personálu pro zahraniční mise.

VII. oddělení: *Veterinární medicína*. Toto oddělení odborně řídí práci školy pro výcvik služebních psů a kontroluje kvalitu potravin a pitné vody.

VIII. oddělení: *Vojenská farmacie*. Jeho hlavním úkolem je kontrola kvality léků dodávaných Bw.

V podřízenosti Zdravotnického úřadu jsou:

- 3 centrální zdravotnické ústavy (Kiel, Koblenz, Mnichov) – činnost těchto laboratorních zařízení bude více přizpůsobena pro zajištění zahraničních misí.
- Vojenská lékařská akademie (Mnichov) zůstává nadále centrálním zařízením pro odborné vzdělávání a výcvik důstojníků a poddůstojníků zdravotnické služby všech oborů, vojenských posluchačů (Sanitätsoffizieranwärter) a záložníků.
- Zdravotnické výcvikové centrum (Weissenfels) cvičí zdravotnický personál jednotek určených pro nasazení v zahraničí.
- Zdravotnický školní pluk (Mnichov a Feldkirchen) provádí ve spolupráci s Vojenskou lékařskou akademií výcvik vojenských posluchačů.
- Ústav pro vojensko-zdravotnickou statistiku (Remagen) neshromažďuje pouze statistické údaje, ale také sleduje jejich epidemiologickou souvislost (např. kancerogeny a výskyt rakovinných onemocnění).
- Centrum pro zdravotnickou ochranu před ZHN a ekologii je nově budované zařízení v areálu Vojenské lékařské akademie v Mnichově. Z akademie bude vyčleněn Ústav radiobiologie, Ústav

mikrobiologie, Ústav farmakologie a toxikologie a k nim přibude nově vytvořený Ústav pro ekologii (hygienu životního prostředí). Význam tohoto centra bude přesahovat rámec Bw a bude sloužit také jako poradní orgán spolkové vládě a ostatním civilním úřadům. V případě napadení ZHN (včetně jejich teroristického nasazení) bude provádět odbornou expertízu a navrhnout protioopatření.

Závěr

Díky úzkému propojení všech úrovní léčebně-preventivní péče pod jednotným řízením může být optimálním způsobem organizováno zapojení sil do zahraničních misí, může být koordinován výcvik, školení a doškolení a také odborný personál může být trvale udržován na vysokém stupni vycvičenosti, a to ve vojenských a vybraných civilních zdravotnických zařízeních.

S přijetím nové organizační struktury bude vojenská zdravotnická služba schopna poskytnout zdravotnické zabezpečení kdykoli na požadované úrovni. Materiální vybavení a výcvik a také integrace s civilním zdravotnictvím jsou předpokladem pro další zvyšování kvality zdravotnického zabezpečení a jeho hospodárnosti i v budoucnosti.

Literatura

30. DEMMER, KW. Zentraler Sanitätsdienst. *Die neue Bundeswehr*, Dezember 2001, S. 66–71.
31. DEMMER, KW. Der neue Sanitätsdienst der Bundeswehr. *Europäische Sicherheit*, 2001, vol. 11, S. 11–14.
32. DEMMER, KW. Eine Vision wird Realität – der Zentrale Sanitätsdienst der Bundeswehr. *Wehrmedizin u. Wehrpharmazie*, 2001, vol. 25, Nr. 4, S. 10–16.
33. Der neue Sanitätsdienst. <http://sanitaetsdienst.bundeswehr.de/aufbau/reform> (4. 2. 2002)
34. DILLER, H-P. Der neue Sanitätsdienst der Bundeswehr. *Wehrmedizin u. Wehrpharmazie*, 2001, vol. 25, Nr. 4, S. 28–33.
35. SCHINDELHAUER, F. Das Sanitätsführungskommando – Stand der Aufstellung. *Wehrmedizin u. Wehrpharmazie*, 2001, vol. 25, Nr. 4, S. 18–26.

Publikováno se souhlasem inspektora zdravotnické služby Bundeswehru genplk. dr. K. W. Demmera.

Korespondence: Prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: fusek@pmmfhk.cz

Do redakce došlo 25. 3. 2002

SOUČASNÝ STAV PROFYLAXE PROTI ANTRAXU

Miroslav ŠPLIŇO, Jiří PATOČKA

Katedra epidemiologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

Katedra toxikologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

Souhrn

Souhrnný článek prezentuje základní poznatky týkající se Bacillus anthracis a jeho možné teroristické zneužití. Uvádí základní klinické formy s důrazem na inhalační nákazu spory B. anthracis. Je popsána charakteristika vakcíny AVA licencované v USA, primární vakcinace, protektivní účinnost vakcíny a nežádoucí reakce. Důraz je položen na preexpoziční a postexpoziční profylaxi antraxu.

Klíčová slova: Antrax; Inhalační antrax; Bioterrorismus; Spory tvořící bakterie Bacillus anthracis; Vakcinace; Chemoprofylaxe; Post-expoziční profylaxe.

The Present State of Prophylaxis against Anthrax

Summary

This paper presents fundamental knowledge concerning Bacillus anthracis and its potential misuse by terrorists. The basic clinical forms are resumed with emphasis on inhalation infection from B. anthracis spore inhalation. The AVA vaccine licenced in the United States, primary vaccination, the protective efficacy of the vaccine, and adverse events are characterised. Stress is laid on the pre-exposure and post-exposure prophylaxis of anthrax.

Key words: Anthrax; Inhalation anthrax; Bioterrorism; Spore-forming bacterium Bacillus anthracis; Vaccination; Chemoprophylaxis; Post-exposure prophylaxis.

Úvod

Problematika bioterorismu a možnosti zneužití biologických agens (B-agens), především antraxu, jsou v současné době stále aktuální. V systému pre-expoziční a postexpoziční profylaxe proti antraxu hraje důležitou roli vakcinace a chemoprofylaxe.

Charakteristika antraxu

Antrax je primární zoonózou. Onemocnění vyvolávají spory *Bacillus anthracis*. Postihuje domácí i volně žijící zvířata (ovce, kozy, hovězí dobytek, antilopy a jiné přežvýkavce). Epidemie antraxu v přírodě se obvykle objevují po období dešťů, po kterém následuje chladné počasí. K naze zvířat dochází cestou zažívacího traktu – spásáním kontaminované trávy nebo požitím kadaverózních zbytků nakažených zvířat. Lidé se mohou nakazit třemi způsoby v závislosti na expozici: infekcí kůže, požitím infikovaného masa a inhalací spor antraxu – dochází k přímé expozici *B. anthracis*.

Kožní forma se rozvíjí po kontaktu kůže s infikovaným masem, vlnou nebo kůží infikovaných zvířat. Ve více než 95 % se antrax manifestuje jako kožní forma. Inkubační doba je 1–12 dní. Kožní forma začíná rozvojem drobných papul, které se během 1–2 dní mění ve vezikuly s následnou ulcerací. Léze jsou obvykle nebolestivé, pacienti mohou mít teplotu, bolesti hlavy a regionální zvětšení lymfatických uzlin. U neléčených případů umírá přibližně 20 % nemocných, ale zřídka dojde k úmrtí při odpovídající antibiotické léčbě.

Gastrointestinální forma antraxu: inkubační doba je 1–7 dní. Onemocnění se manifestuje za příznaků: bolesti břicha s vysokou teplotou a pozvolna se rozvíjející septikémií. Charakteristické jsou zánětlivé změny zažívacího traktu, bolesti v krku, horečka a zvracení krve. Smrtí končí 25–60 % případů.

Inhalační antrax je letální formou onemocnění. Inkubační doba závisí na množství inhalovaných spor – od 1 do 7 až 60 dní. Po inhalaci aerosolu spor,

většinou při průmyslovém zpracování kontaminované vlny nebo srsti, dochází k rozvoji plicního antraxu. Počáteční symptomy mohou připomínat nespecifické poškození horních cest dýchacích: bolesti v krku s teplotou a bolesti svalů. V průběhu několika dnů se manifestují symptomy dechové insuficience a dochází k rozvoji šoku. Přímý přenos plicního antraxu z člověka na člověka nebyl prokázán.

Na začátku 50. let byl prováděn ofenzivní výzkum *B. anthracis* a příprava možného použití spor antraxu jako biologické zbraně pro jeho specifické biologické vlastnosti:

- *schopnost šíření spor vzdušnou cestou – aerosolem,*
- *vysoká specifická smrtelnost,*
- *relativně jednoduchá příprava biologického agens a plošná distribuce,*
- *možnost dlouhodobého skladování při zachování plné virulence spor (1).*

Antrax a terorismus

Možnost teroristického zneužití spor antraxu předpokládá úmyslné primární nebo sekundární vytvoření aerosolu spor *B. anthracis*. K sekundární tvorbě aerosolu dochází při víření sedimentovaných spor, např. kontaminovaným prachem, činností lidí, manipulací se zvířaty aj. Inhalační dávka spor není u člověka přesně definovaná. Kvalifikovaný odhad vyplývá z experimentu na primátech. *Předpokládá se, že infekční dávka spor u člověka je v rozsahu 8000 – 50 000 spor (2).* Aerosolové částice větší než 5 mikronů rychle sedimentují a vytvářejí možnost tvorby sekundárního aerosolu. Menší aerosolové částice (v průměru 1–5 mikronů) se v zevním prostředí chovají jako plyn a dlouhodobě perzistují v prostředí bez sedimentace. Inkubační doba u inhalační formy se udává od 1 do 43 dní (3).

V roce 1979 vypukla epidemie plicního antraxu v bývalém Sovětském svazu. Bylo zaznamenáno, že k rozvoji prvních klinických příznaků došlo až 43. den po expozici. Doba expozice byla určena jen přibližně a nebyla nikdy přesně potvrzena. Průměrná inkubační doba v této epidemii byla stanovena na 9–10 dní (4).

Inkubační doba po inhalaci spor *B. anthracis* závisí na velikosti dávky. *Postexpoziční profylaxe*

antibiotiky v průběhu epidemie může vést k prodloužení inkubační doby. Experimentální výsledky na laboratorních zvířatech dokumentují, že spory *B. anthracis* konvertují do vegetativní formy v hostiteli v průběhu několika týdnů po inhalaci. Inhalované spory v alveolárních prostorách plic jsou fagocytovány plicními makrofágy. Pozvolna dochází k jejich klíčení a následnému pomnožování. Profylakticky podaná antibiotika nepůsobí na spory, ale pouze na vegetativní zárodky *B. anthracis*. Po přerušení aplikace antibiotik nevyklíčené spory (pokud jsou v dostatečném množství) přetrvávají, dochází k novému klíčení, pozvolnému narušení imunitních mechanismů a rozvoji antraxu. Letalita u neléčené plicní formy antraxu dosahuje 86–97 %.

Při teroristickém zneužití antraxu v USA v roce 2001 byl první případ plicní formy hlášen 4. října 2001 a poslední 31. října 2001. Celkem bylo potvrzeno 5 případů kožní formy, 5 suspektních forem, 9 případů plicní formy a 1 suspektní forma antraxu – celkem 20 případů a 5 úmrtí na plicní formu antraxu (Department of Health and Human Services, USA – December 2001). K rozvoji kožní a plicní formy došlo při kontaktu kůže zaměstnanců pošt s kontaminovaným povrchem poštovních pytlů – třídění dopisů nebo sekundární zvíření kontaminovaného prachu (inhalace spor).

Kontrola a prevence antraxu u zvířat

Výskyt antraxu u chovných zvířat je celosvětově kontrolován vakcinačním programem. Ve veterinární praxi se používá k ochraně hovězího dobytka živé bezkapsulární varianty *B. anthracis* kmene Stern již od roku 1939 (5). V případech úhynu na antrax jsou postižená zvířata zahrabávána do země nebo likvidována spálením. V prevenci humánní infekce se uplatňují: veterinární kontrolní opatření u chovných zvířat a na jatkách, restriktivní politika dovozu kůží a vlny z epizootických oblastí výskytu antraxu.

V experimentech bylo opakovaně potvrzeno, že aplikace sterilní edémové tekutiny z antraxových lézí navozuje u laboratorních zvířat protektivní efekt. Nicméně i po vakcinaci zvířat může dojít k rozvoji antraxu. Navozená imunita je krátkodobá, přetrvává 1–2 roky.

Protektivní imunita

První vakcína pro humánní použití (acelulární vakcína) byla připravena v roce 1954. Byla připravena z filtrátu aerobní kultury *B. anthracis*, který byl adsorbován na síran draselno-hlinitý (6). Vakcína byla testována na opičím modelu. Vykazovala u očkovaných nízkou reaktivitu a jen krátce trvající nežádoucí reakci. V letech 1957–1960 byl prováděn další vývoj vakcíny selekcí vhodného produkčního kmene *B. anthracis* s vysokou produkcí protektivního antigenu a využití hydroxid hlinitého jako adjuvans (7). Vakcína byla licencována v USA jako antraxová vakcína AVA (č. patentu: 3 208 909/1965).

Specifické koreláty pro testování imunity proti antraxu nebyly přesně definovány. Významnou roli v humorální a buněčné odpovědi hraje protektivní antigen *B. anthracis* (PA).

Charakteristika vakcíny

AVA je licencovaná vakcína pouze pro USA (FDA USA). Výrobce je firma BioPort Corporation, Lansing, Michigan. Produkční kmen je bezkapsulární a toxigenní – V770-NP1-R (8). Je připravována z kultury bezbuněčného filtrátu *B. anthracis*, neobsahuje žádné živé ani mrtvé bakterie. Filtrát je adsorbován na adjuvans hydroxid hlinitý (Amphogel, Wyeth Laboratories), obsahuje všechny tři toxické komponenty: protektivní antigen (PA), letální faktor (LF) a protein vyvolávající edém (EF).

Ve Velké Británii je licencována vakcína AVP (Anthrax Vaccine Precipitated), která obsahuje protektivní antigen PA a letální faktor LF.

V České republice není zatím žádná licencovaná vakcína.

Primární vakcinace

Zahrnuje aplikaci tří dávek, které se podávají subkutánně v intervalu 0., 2. a 4. týden a 3 booster dávky v 6., 12. a 18. měsíci. Pro udržení imunity výrobce doporučuje roční přeočkování jednou dávkou. Důvody tohoto vakcinačního schématu nejsou blíže definovány (9). Po vakcinaci se objevuje mírná lokální reakce: erytém, edém a indurace menší než 30 mm se vyskytuje u 20 % vakcinovaných. Střední reakce – definovaná jako edém a indurace v rozmezí 30–120 mm – u 3 % očkovaných osob (10).

Závažné nežádoucí reakce se vyskytují u 1 % očkovaných.

Systémové nežádoucí reakce se vyskytují ojediněle. Byly zaznamenány přibližně v stejném rozsahu po intramuskulární i subkutánní aplikaci vakcíny. Přerušení vakcinačního schématu nevyžaduje zahájení kompletní série vakcíny nebo aplikaci dodatečné dávky. Nejsou zatím známa žádná data o vakcinaci těhotných a kojících žen. **Kontraindikací vakcinace je recentní překonání onemocnění antraxem (vysoké procento nežádoucích reakcí).**

V současné době se testuje imunogenita vakcíny s redukováným počtem dávek při intramuskulárním podání.

Při prospektivní studii očkovaných laboratorních pracovníků antraxovou vakcínou ve Fort Detricku v průběhu 25letého sledování nebyl pozorován žádný nežádoucí syndrom nebo onemocnění, které by souviselo s vakcinací (11). Při objasňování syndromu Perského zálivu (PGW) u veteránů byli vyšetřováni příslušníci nasazení do bojů, kteří byli očkovaní proti antraxu. Příčinu syndromu PGW při současných znalostech se nepodařilo objasnit a nebyla prokázána žádná asociace v souvislosti s očkováním proti antraxu (12).

Účinnost vakcinace

Imunogenita vakcíny byla testována v klinické studii na dospělých dobrovolnících. Ke stanovení protilátek bylo použito reakce nepřímé hemaglutinace. Serokonverze v druhém týdnu po první dávce dosáhla 83 % a po druhé nebo více dávkách 91 %. K serokonverzi došlo u 95 % všech vakcinovaných. Čtyřnásobného titru protilátek proti protektivnímu antigenu (anti-PA IgG titry) bylo dosaženo již po třech dávkách. Přesná korelace mezi titrem protilátek a protekcí proti následné infekci není definována (13). Pokusy na experimentálním modelu opic (*Macaca mulatta*) dokumentují, že po aplikaci vakcíny AVA se dosahuje protektivní imunity, která chrání opice před inhalační limitující dávkou spor *B. anthracis* (14).

Ve výzkumném programu je zařazena příprava nových vakcín:

- **rekombinantní živá vakcína: vakcína PA + Salmonella PA protektivní antigen,**

- **rekombinantní subjednotková vakcína: obsahuje protektivní antigen, který je exprimovaný *Bacillus subtilis* při použití různých adjuvans (Saponin, AL3+),**
(4th Anthrax conference, Annapolis, MD, June 2001 – Helene van Cuyck).

Preexpoziční vakcinace – vakcína AVA

Profesionálně a laboratorně exponované osoby

Rutinní vakcinace je indikována u osob pracujících s velkým množstvím a denzitou kultur *B. anthracis* a **pracovníků, u kterých nelze vyloučit nebezpečí inhalační nákazy, a osob pracujících v riziku vysoké kontaminace antraxem živočišných produktů** – kožešiny, kostní moučka, vlna (15).

Rutinní vakcinace veterinářů se ve většině států neprovádí. Limitním faktorem je incidence antraxu u zvířat a odhad reálného rizika.

Bioteroristické zneužití antraxu

Preventivní vakcinace u obyvatelstva i zdravotnických pracovníků není doporučována. Preexpoziční vakcinace by měla být založena na vyhodnocení reálného rizika, které nelze předem objektivně stanovit. **Reálně se předpokládá preexpoziční vakcinace u speciálních vojenských jednotek a u selektivních skupin populace na základě vyhodnocení rizikových faktorů** (16).

Postexpoziční profylaxe – chemoprofylaxe a vakcinace

K postexpoziční profylaxi antraxu jsou doporučovány ciprofoxacin a ofloxacin, a to na základě stanovení citlivosti *in vitro* (minimální inhibiční koncentrace – MIC: pro ciprofoxacin a tetracyklin < 0,06 µg/ml – citlivé; pro amoxicilin < 0,03 µg/ml – citlivé) (1, 17). Postexpoziční chemoprofylaxe antibiotiky byla efektivní v experimentu na zvířecím modelu. Doba podávání antibiotik nebyla přesně stanovena. Z některých studií vyplynulo, že krátkodobé podávání antibiotik v délce 5–10 dní nezabrání rozvoji inhalační formy antraxu, pokud byla deponována vysoká dávka spor (18). Do listopadu 2000 nebyla zjištěna a publikována rezistence antraxových kmenů vyskytujících se v přírodě na ciprofoxacin a tetracyklin (19). Antibiotika působí pouze na klíčící spory *B. anthracis* a neúčinkují na

deponované spory v organismu. Po inhalační expozici spory mohou v plicní tkáni přežívat bez klíčení celé měsíce, jak bylo potvrzeno v experimentu na opicích (20). Délka perzistence spor antraxu v plicní tkáni exponovaných osob není známa.

Postexpoziční profylaxe proti antraxu chemoterapeutiky je doporučována po průkazné nebo vysoce pravděpodobné expozici spor *B. anthracis*. K takové expozici může dojít pouze při biologickém teroristickém napadení nebo při nehodě v laboratoři. Při bioteroristickém napadení New Yorku v říjnu 2001 bylo doporučeno k chemoprofylaxi:

- Ciprofoxacin v dávce 500 mg, orálně, 2x denně po dobu 60 dnů,
- Doxycyklin v dávce 100 mg, orálně, 2x denně po dobu 60 dnů,
- Amoxicilin v dávce 500 mg, orálně, 3x denně po dobu 60 dnů (profylaxe u dětí).

Kmen *B. anthracis* použitý k teroristickému útoku v New Yorku byl vysoce citlivý na ciprofoxacin a doxycyklin. Tato chemoterapeutika byla používána k postexpoziční profylaxi u inhalační i kožní formy antraxu. Kmen byl rovněž citlivý na chloramphenicol, clindamycin, rifampin, vancomycin a clarithromycin. U nejtěžších forem plicního antraxu byla doporučována kombinace dvou antibiotik.

Literatura

1. FRANZ, DR. – JAHRLING, PB. – FRIEDLANDER, AM., et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA*, 1997, vol. 278, p. 399–411.
2. JEMSKI, JV. Respiratory virulence of Pasteurella tularensis Schu S4 strain, for man, monkey and guinea pig. April 15, 1963. DTIC recovery no. AD 498-288.
3. MESELSON, M. – GUILLEMIN, J. – HUGH-JONES, M., et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science*, 1994, 266: 1202–1207.
4. BRACHMAN, PS., et al. epidemic of inhalation anthrax: the first in the twentieth century. II. Epidemiology. *Am. J. Hyg.*, 1960, vol. 72, no., p. 6–23.
5. STERNE, M. The use of anthrax vaccines prepared from avirulent (unencapsulated) variants of *Bacillus anthracis*. *Onderstepoort J. Vet. Sci. An. Ind.*, 1939, vol. 13, p. 307–312.
6. TRESSELT, HB. – BOOR, AK. An antigen prepared in vitro effective for immunization against anthrax. III. Immunisation of monkeys against anthrax. *J. Infect. Dis.*, 1954, vol. 73, p. 387–391.

7. PUZISS, M. – WRIGHT, GG. Studies on immunity in anthrax. X. Gel-adsorbed protective antigen for immunization in man. *J. Bacteriol.*, 1963, vol. 85, p. 230–236.
8. PUZISS, M., et al. Large-scale production of protective antigen of *Bacillus anthracis* in aerobic culture. *Appl. Microbiol.*, 1963, vol. 11, p. 330–334.
9. DARLOW, HM. – BELTON, FC. – HENDERSON, DW. The use of anthrax antigen to immunise man and monkey. *Lancet*, September 8, 1956, vol. 476, p. 9.
10. BRACHMAN, PS., et al. Field evaluation of a human anthrax vaccine. *Am. J. Public Health*, 1962, vol. 52, p. 632–645.
11. PEELER, RN. – KADUL, PJ. – CLUFF, LE. Intensive immunization of man: evaluation of possible adverse consequences. *Ann. Intern. Med.*, 1965, vol. 63, p. 44–57.
12. Iowa Persian Gulf Study Group. Self-reported illness and health status among Gulf War veterans: a population-based study. *JAMA*, 1997, vol. 277, p. 238–245.
13. TURNBULL, PCB., et al. Development of antibodies to protective antigen and lethal factor components of anthrax toxin in humans and guinea pigs and their relevance to protective immunity. *Infect. Immun.*, 1986, vol. 52, p. 356–363.
14. IVINS, BE. – FELLOWX, PF. – PITT, MLM., et al. Efficacy of a standard human anthrax vaccine against *Bacillus anthracis* aerosol spore challenge in rhesus monkeys. *Salisbury Medical Bulletin* (September 19–21) 1995, vol. 87 (suppl.), p. 125–126.
15. BRACHMAN, PS. – FRIEDLANDER, AM. Anthrax. In PLOTKIN, SA., MORTIMER, EA. (eds.). *Vaccines*. 2nd ed. Philadelphia, 1994, p. 729–739.
16. CDC. Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management – US, 1998. *MMWR*, 1999, vol. 48, p. 69–74.
17. DOANAY, M. – AYDIN, N. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1991, vol. 23, p. 333–335.
18. HENDERSON, DW. – PEACOCK, S. – BELTON, FC. Observations on the prophylaxis of experimental pulmonary anthrax in the monkey. *J. Hyg.*, 1956, vol. 54, p. 28–36.
19. LIGHTFOOT, NF. – SCOTT, RJD. – TURNBULL, PCB. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. *Salisbury Med. Bull.* April 11–13, 1990, 68 (suppl.), p. 95–98.
20. FRIEDLANDER, AM. – WELKOS, SL. – PITT, MLM., et al. Postexposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. *J. Infect. Dis.*, 1993, vol. 167, p. 1239–1242.
21. ProMED-mail post. Anthrax, Human – USA: antibiologic susceptibility. October 22, 2001.

Korespondence: Prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Katedra epidemiologie
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: splino@pmfhk.cz

Do redakce došlo 9. 4. 2002

616.981.511(091)

HISTORIE „ANTRAXOVÉHO“ OSTROVA GRUINARD

Jiří PATOČKA, Miroslav ŠPLIŇO
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

Souhrn

*Ostrov Gruinard leží v severozápadním Skotsku ve stejnojmenném zálivu. Ostrov tvoří asi 2 km dlouhý a 1 km široký kamenitý kus země. V roce 1942 si britské ministerstvo války vybralo tento ostrov jako místo pro zkoušky biologických zbraní. Ostrov byl prohlášen za zakázané území a byla na něm vybudována „základna X“. Pokusy s toxicitou spor *Bacillus anthracis* byly na ostrově prováděny v letech 1942 a 1943. Ostrov tak byl kontaminován spory antraxu, a to na dobu téměř 50 let. V roce 1986 se úřady Velké Británie rozhodly ostrov dekontaminovat. Náklady na dekontaminaci 520 akrů půdy si vyžádaly částku půl milionu liber a bylo použito 280 tun formaldehydu zředěného 2000 tunami mořské vody. Dne 1. května 1990 byl ostrov Gruinard navrácen k civilním účelům.*

Klíčová slova: Ostrov Gruinard; *Bacillus anthracis*; Antrax.

A History of Gruinard Island – the “Anthrax” Island

Summary

*Gruinard Island lies in Gruinard Bay in northwest Scotland. The island is rocky in nature and about 2 km long and 1 km across at its widest point. In 1942, the War Department of UK identified Gruinard Island as a site for urgent field trials on biological warfare. It was declared a prohibited place, requisitioned and became known as "X-base". Tests of the toxicity of *Bacillus anthracis* spores were carried out in the summers of 1942 and 1943. The island became so contaminated that it was deemed out-of-bounds for almost 50 years. In 1986 an English company was paid half a million pounds to decontaminate the 520-acre island by soaking the ground with 280 tones of formaldehyde diluted in 2000 tones of seawater. On 1 May 1990, Gruinard Island was returned to civil use.*

Key words: Gruinard Island; *Bacillus anthracis*; Anthrax.

Ostrov Gruinard je malý kamenitý kousek země ležící ve stejnojmenné zátocce nedaleko města Ullapool v severozápadním Skotsku, na 57°56' severní šířky a 5°35' východní délky. Ostrov je asi 2 km dlouhý a v nejširším místě neměří více než 1 km. Má celkovou plochu 522 akrů a jeho nejvyšší část leží v nadmořské výšce 106 metrů (viz barevná příloha s. II, obr. 4). Povrch ostrova je řídké porostlý trávou, vřesem, kapradím a rašeliníkem.

Ostrov Gruinard nebyl nikdy trvale osídlen a byl jen příležitostně využíván k pasení ovcí, navštěvován rybáři a sportovními střelci, sběrači vajec a sloužil i jako místo pro konání pikniků. V roce 1941 koupila ostrov Velká Británie za částku odpovídající 2500 US dolarů, s cílem vybudovat na něm základnu pro výzkum biologických zbraní, známou jako „Base X“ (1). V letech 1942–1943 byl ostrov využíván ministerstvem obrany Velké Británie ke studiu vlastností spor *Bacillus anthracis* jako možné biologické zbraně. Byla to reakce na zjištění zpravodaj-

ských služeb, že Německo vyvíjí biologické zbraně, z nichž by bylo nejpravděpodobněji použito spor antraxu. Pokusy měly za cíl prověřit viabilitu spor, tj. jejich přežívání, a schopnost vyvolat onemocnění u pokusných zvířat. Měly pro protivníka demonstrovat hrozbu, že „aliance“ je připravena a vlastní biologickou zbraň.

Laboratorní pokusy potvrdily, že po inhalaci dostatečného množství spor dojde k úhynu zvířat na antrax. Po základních experimentech byl proveden „ostrý terénní pokus“ – kontaminace ostrova Gruinard spory antraxu. V roce 1947 bylo na ostrov tajně přepraveno 60 ovcí a v jejich blízkosti byly odpáleny 2 experimentální bomby naplněné spory antraxu (*B. anthracis*), který zřejmě pocházel z epidemie, která propukla na jedné zemědělské farmě na pevnině v roce 1943 a při níž uhynulo více než 20 ovcí, 6 krav, 2 koně a 3 kočky. Cílem experimentu bylo sledovat, jak budou spory antraxu účinkovat na živé organismy, a zda budou mít smrtící

účinek. V tomto směru byl experiment velice úspěšný. Již třetí den po expozici začaly ovce umírat a během několika dní uhynuly všechny. V následujících dnech byly mrtvolky ovcí na ostrově spáleny a v dalších experimentech již nebylo pokračováno. V roce 1950 ukončila Velká Británie svůj ofenzivní výzkum a zničila všechny zásoby chemických a biologických zbraní. Průběh experimentu byl zaznamenán na film, ale tento dokument zůstal až do roku 1977 před veřejností utajen.

Ostrov Gruinard, známější od těch dob pod názvem Anthrax Island, byl po dlouhá léta uzavřen pro veřejnost a na jeho existenci se téměř zapomnělo. V letech 1947–1968 byl ostrov navštěvován pouze mikrobiology z Microbiological Research Establishment (MRE) z Porton Downu, kteří kontrolovali přítomnost spor antraxu. Protože kontaminace ostrova se snižovala, armáda přestala situaci na ostrově sledovat a zájem veřejnosti o události, které se na ostrůvku odehrály v průběhu II. světové války postupně upadal. Teprve události poslední doby, kdy se antrax stal hrozbou v rukou teroristů, probudily nový zájem o neobvyklou historii tohoto malého kousku země (2).

V roce 1979 byly zahájeny přípravné práce na navrácení ostrova Gruinard k civilním účelům. The Chemical Defence Establishment provedla průzkumné šetření za účelem stanovení reziduální kontaminace spory B. anthracis a posouzení možností dekontaminace (3). Vláda Velké Británie pak rozhodla provést dezinfekci ostrova tak, aby jeho navrácení k civilním účelům nebylo spojeno s žádným rizikem, a tímto úkolem pověřila ministerstvo obrany. Vegetace na ostrově byla postříkána totálním herbicidem a uschlá vegetace byla poté spálena. V místech výskytu živých spor antraxu bylo aplikováno 280 tun formaldehydu (50 litrů 5% formaldehydu na m² půdy), který měl za úkol zlikvidovat všechny dosud přežívající spory antraxu (4, 5, 6). Je ovšem obtížné říci, zda se to skutečně podařilo. Odstranění a spálení vrchní vrstvy půdy bylo provedeno pouze v místech, kde došlo k výbuchu munice s antraxem, ale jeho spory mohly být odneseny větrem i do jiných míst, a vzhledem k jejich odolnosti tam mohou dodnes přežívat.

O úžasných schopnostech antraxových spor přežít v půdě neuvěřitelně dlouhou dobu svědčí jiný případ z Anglie, z místa zvaného Soutra, ležícího 20 mil jižně od Edinburghu. Zde byla v roce 1165 založena mnichy nemocnice, která pak sloužila tomuto účelu téměř 400 let. Poté byla opuštěna a rozebrána. Když

byl v roce 1987 v tomto místě prováděn epidemiologický průzkum, byly zde nalezeny živé spory antraxu! To znamená, že antrax přežil téměř půl tisíciletí (7).

Celý proces dekontaminace ostrova Gruinard byl sledován nezávislou skupinou odborníků (Independent Advisory Group). Po dekontaminaci byl proveden „terénní pokus“. V létě 1987 bylo na ostrov vypuštěno 40 ovcí (druh cheviot ewes), které spásaly trávu po dobu 6 měsíců. V průběhu expozice nebylo pozorováno žádné onemocnění ani úhyn ovcí. V roce 1988 skupina nezávislých expertů předložila závěrečnou zprávu o ostrovu Gruinard se závěrem, že ostrov může být navrácen k původnímu civilnímu využití. Všeobecně je ostrov již považován za bezpečný (8), protože jej v poslední době navštívilo již více lidí, aniž by se někdo nakazil antraxem. Ostrov přešel zase do soukromých rukou a mohl by se stát novým atraktivním místem pro turisty (9).

Stoprocentní záruku jeho bezpečnosti však nelze zaručit vzhledem k tomu, že spory antraxu mohou přežívat i na těch nejméně očekávaných místech a střední smrtná dávka (LD₅₀) je odhadována na pouhých 8000–10 000 spor (10).

Literatura a prameny

1. http://www.google/search?q=cache:ulIpVd_0_RU:www.msnbc.com/news/649020.asp+gruinard+%2B+isle&hl=en
2. http://www.google/search?q=cache:YxN5FHRij4M:news.bbc.co.uk/1/hi/english/uk/newsid_1643000/1643031.stm+gruinard+%2B+isle&hl=en
3. MANCHEE, R.J., et al. Bacillus anthracis on Gruinard Island. *Nature*, 1981, vol. 294, no. 5838, p. 254–255.
4. MANCHEE, R.J., et al. Decontamination of Bacillus anthracis on Gruinard Island? *Nature*, 1983, vol. 303, no. 5914, p. 239–240.
5. ALDHOUS, P. Biological warfare. Gruinard Island handed back. *Nature*, 1990, vol. 344, no. 6269, p. 801.
6. MIERZEJEWSKI, J. – BARTOSZCZE, M. Decontamination of soil after bacterial warfare experiments on Gruinard Island (Polish). *Przegl. Epidemiol.*, 1991, vol. 4, no. 3, p. 197–205.
7. <http://www.google.com/search?q=cache:B8mcFBS8Xo4:www.scottishway.com/island/gruinard/+%22gruinard+island%22&hl=en>
8. <http://www.google.com/search?q=cache:4uH98rcfnE0:www.cbsnews.com/story/0,1597,316169-412,00.shtml+%22gruinard+island%22&hl=en>
9. PEARSON, G.S. Gruinard island returns to civil use. *ASA Newsletter*, 2001, vol. 86, no. 01–5, p. 1.
10. MESELSON, M.: Note regarding source strength. *ASA Newsletter*, 2001, vol. 87, no. 01–6, p. 1.

Korespondence: Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.

Katedra toxikologie
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Šimkova 878
500 01 Hradec Králové
e-mail: patocka@pmfhk.cz

Do redakce došlo 16. 1. 2002

616.591-001.29-084

KERATINOCYT – ZÁKLADNÍ BUŇKA EPIDERMIS – JEHO POŠKOZENÍ NEIONIZUJÍCÍM A IONIZUJÍCÍM ZÁŘENÍM A MOŽNOSTI PROTEKCE

Pavel PETÝREK

Ústav zdravotnické nukleární a biologické ochrany Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

Souhrn

Interakce organismu se zevním prostředím jsou zprostředkovány přes epidermis a přes několik rozdílných keratinizovaných a nekeratinizovaných epitelů. Epidermis není přímo vaskularizována, ale je vyživována z krevních cév dermis. Lidský keratinocyt izolovaný z kůže vytváří in vitro kolonie a každá kolonie pochází z jednoho keratinocytu, který je kmenovou buňkou epidermis.

Absorpce UV záření v kůži se projevuje primárně v keratinocytech epidermis a vyvolává poškození DNA a proteinů. Poškození DNA je obecně chápáno jako základní efekt záření vedoucí k buněčné smrti, chromozomálními aberacím a onkogenní transformaci. Senzitivita k záření není závislá jen na rozsahu iniciálního poškození, ale také na kapacitě buněk reparovat toto poškození. Na rozdíl od UV záření, které poškozuje především epidermis, je ionizující záření schopné poškodit nejen epidermis, ale celou kůži, včetně adnex a tkání ležících pod ní.

Klíčová slova: Kůže; Epidermis; Keratinocyt; *in vivo*; *in vitro*; Radiační poškození; DNA; CD44; p53; Neionizující záření; Ionizující záření; Radioprotekce; Apoptóza; Cytokiny; Růstové faktory; L-askorbová kyselina.

Keratinocyte – a Basic Cell of the Epidermis: Its Damage by Non-ionizing and Ionizing Radiation and Possibilities for Its Protection

Summary

An organism's interactions with the external environment are mediated through the epidermis and through a few different keratinized and non-keratinized epithelia. The epidermis is not directly vascularized but it is nourished from the blood vessels of the dermis. A human keratinocyte isolated from the skin creates in vitro colonies and each colony comes from one keratinocyte which is a stem cell of the epidermis.

The absorption of UV radiation in the skin is primarily manifested in the epidermis keratinocytes and causes DNA and protein damage. This DNA damage is generally understood as a basic effect of irradiation leading to cellular death, chromosomal aberrations and oncogenic transformation. Sensitivity to irradiation is not dependent only on the extent of initial damage, but also on the capacity of cells to repair this damage. In contrast to UV irradiation which damages above all the epidermis, ionizing radiation is able to damage not only the epidermis but the whole skin, including the adnexa and the tissues lying beneath it.

Key words: Skin; Epidermis; Keratinocyte; *in vitro*; *in vivo*; Radiation damage; DNA; CD44; p 53; Non-ionizing radiation; Ionizing radiation; Radioprotection; Apoptosis; Cytokines; Growth factors; L-ascorbic acid.

Úvod

Interakce savčího organismu jsou zprostředkovány kůží a několika rozdílnými keratinizovanými a nekeratinizovanými epitelů zažívacího a dýchacího traktu. Jejich základní úlohou je udržení stability vnitřního prostředí organismu a jeho ochrana před vlivy zevního prostředí. Trvalé vystavení epitelů vlivu zevního prostředí si vyžaduje jejich trvalou obnovu, a proto mají jejich kmenové buňky relativně vysokou proliferační a diferenciací aktivitu, která se

odráží v relativně vysoké senzitivitě k vlivu ionizujícího korpuskulárního i nekorpuskulárního záření a neionizujícího, především ultrafialového záření. Vlivům uvedených typů záření mohou být příslušníci AČR vystaveni při zevním ozáření ionizujícím i neionizujícím zářením, zevní a vnitřní kontaminací radioaktivními látkami. K situacím, při nichž mohou být příslušníci AČR vystaveni vlivům uvedených typů záření, může docházet při haváriích, ev. při teroristickém útoku na jaderná energetická zařízení, při méně pravděpodobném použití jaderných

zbraní a při vystavení se vlivu ultrafialovému záření během humanitárních a jiných misích.

Interakce organismu se zevním prostředím jsou zprostředkovány přes epidermis a přes několik rozdílných keratinizovaných a nekeratinizovaných epitelů. Jejich základní role spočívá v udržení stability vnitřního prostředí ve vodě, ve vzduchu, na zemi a v ochraně těla proti rizikům prostředí. Přes ohromný počet změn ve specializaci a diferenciaci epidermálních buněk za posledních 450 milionů let vrstevnatý epitel reprezentuje jeden z nejjednodušších orgánů lidského těla. Ve skutečnosti je epidermis velmi komplexní vrstevnatý epitel, který je hlavně tvořen jedním buněčným typem – keratinocytem. Jiné buňky, jako melanocyty, Langerhansovy buňky a Merkelovy buňky, které mají velmi důležité funkce, jsou přítomné v epidermis, ale přímo se nepodílejí na organizaci tkáně. Epidermis není přímo vaskularizována, ale je vyživována z krevních cév dermis.

Chování keratinocyту v kultuře

Lidský keratinocyt izolovaný z kůže vytváří kolonie a každá kolonie pochází z jednoho keratinocyту. Malé, ne terminálně diferencované bazální buňky mají největší klonogenní potenciál, přičemž velké, více diferencované buňky tvoří kolonie méně často. Velké klony tvořící buňky mohou však vytvářet kolonie obsahující malé bazální buňky, což svědčí o možnosti zachránit buňky před terminální diferenciací. Tyto kolonie rostou stejně jako kolonie založené malými buňkami, což svědčí o tom, že růstový potenciál kolonie není specifický podle velikosti zakládajících buněk. Pokud je klonogenní potenciál keratinocyту ve vztahu k velikosti buňky, pak růstový potenciál jednoho keratinocyту je určen podle typu vytvořeného klonu. Po subkultivaci z jedné keratinocytové kolonie může vyrůst různý počet terminálních kolonií, ve kterých mohou být identifikovány tři typy keratinocytů, tj. holoklony, meroklony a paraklony. Holoklony mají největší růstový potenciál a jsou považovány za kmenové buňky, paraklony mají nejnižší růstový potenciál a jejich doba života není delší než 15 buněčných generací. Buňka pasážovaná *in vitro* a přirozeně stárnoucí *in vivo* určuje progresivní snižování holoklonů a progresivní zvyšování meroklonů a paraklonů (1).

Pro diferenciaci buněk specifický protein, nazývaný involukrin, je selektivně syntetizován v buň-

kách určených k diferenciaci. Involukrin je jednou z hlavních součástí obalu, který je formován pod plazmatickou membránou terminálně diferencovaných keratinocytů. Během terminální diferenciaci se objevují dramatické změny architektury cytoskeletu se změnou exprese keratinového genu z nízké na vysokou molekulární hmotnost keratinů a následné změny v kompozici 8nm intermediálních filament epidermis. Modifikovaná keratinová filamenta interagují s bazickým proteinem z keratolínových granul, filagrinem tvořícím korneocytovou keratinovou matrix (2).

Vliv neionizujícího a ionizujícího záření

V současné době se obnovil zájem o účinky záření, které nemohou být způsobeny přímým poškozením DNA. Klastogenní účinky se mohou projevit v buňkách ozářených α -částicemi, které nemohou způsobit „přímý účinek“ ionizujícího záření. Genomová nestabilita a opožděná exprese letálních a neletálních mutací jsou také zahrnuty do nepřímých účinků, protože jejich exprese ve vývoji po ozáření je neklonální, a nemůže tak být výsledkem jednoduchých, přímo vyvolaných mutací DNA.

Zatím nedořešeno je, zda tyto účinky odrážejí reakci na buněčný stres po aktuálním poškození DNA – reakce spuštěná tím, že došlo k interakci DNA s poškozující látkou, nebo jsou následkem chyb navozených v DNA mnoha špatně reparovatelnými zlomy, které jsou výsledkem sekundárního poškození radikály. Tyto špatně reparovatelné zlomy nemohou nakódotovat důležité mutace, ale mohou měnit strukturální stabilitu DNA, vytvářet chromozomální aberace projevující se během mitózy. Hypotéza buněčné reakce byla podpořena výsledky, které spojují genomovou nestabilitu s programovanou buněčnou smrtí a s oxidačním stresem.

Jedním předpokladem aktivní buněčné reakce je, že ozářené buňky mohou sekretovat signální substance, které pak iniciují proliferaci nebo smrt těchto či sousedních buněk. Některé příklady buněčných sekretů ovlivňujících jiné buňky jsou známé a zahrnují zánětlivé reakce, endokrinní, autokrinní a parakrinní vlivy na samotné či vzdálené buňky (3). Epiteliální buňky mohou sekretovat postradiační faktor, který je toxický pro jiné neozářené buňky.

Normální epitheliální buňky mají vyvinuté systémy buněčné komunikace zahrnující spojovací pro-

teiny (connexiny) nebo povrchové receptory, které zprostředkovávají kontrolu odpovědi na změny v jejich prostředí nebo na chemicky či fyzikálně vyvolaný stres. Po gama ozáření byly prokázány změny funkce spojovacích komplexů v epiteliálních buňkách. Smrt epiteliálních buněčných typů se obvykle projevuje apoptózou. Spektrum poškození a profil exprese proteinu v situacích spojených s genomickou instabilitou nebo letálními mutacemi jsou shodné s průběhem programované smrti buňky a zastavením dělení spíše než s nekrotózou. Apoptóza a buněčné dělení epiteliálních buněk v těchto tkáních jsou pod kontrolou jiných buněk.

Normální lidský keratinocyt také projevuje závislost přežití po ozáření, pokud je v kontaktu s jinými buňkami (4). Tento efekt může být zrušen blokováním komunikace mezibuněčného spojení.

Časná apoptóza je velmi dramatická změna, protože buňky mohou sekretovat faktory, které mění přežití jiných buněk. To potvrdilo obecnou hypotézu, že faktory přežití sekretované sousedními buňkami mohou zabránit iniciaci apoptózy. Exprese konexinových proteinů je inhibována oxidativním stresem a tento účinek může být zrušen látkami, které zachycují radikály. Pozdní účinky záření (pozdní apoptóza a indukce letálních mutací) byly významné jen u buněk, které v době ozáření nebyly v kontaktu. Oxidativní stres spojený se zářením vyvolanou genomickou nestabilitou (jednak jako příčina, jednak jako součást), vede k porušení normální komunikace mezi epiteliálními buňkami.

Schopnost buněk odpovědět na extracelulární stres je základní pro jejich přežití. Tato odpověď zahrnuje změny vlastností a rychlosti exprese genů. Ionizující záření navozuje takové změny během několika hodin. Ty pak mohou vést jednak k zastavení buněčného cyklu a reparaci, jednak k buněčné smrti. Obě tyto možnosti jsou závislé na rozsahu radiačního poškození (5). Dále tyto změny spouští dlouhodobou kaskádu buněčných změn, které mohou vést k pozdním účinkům ionizujícího záření, hlavně tvorbě nádorů a vývoji pozdních následků vznikajících po ozáření v normálních tkáních.

Geny vzniklé po ozáření ionizujícím zářením při absenci syntézy nových proteinů jsou nazývány geny bezprostřední časně reakce. Příklady takových genů jsou *jun/fos*, *egr-1* a NF κ B rodiny, které zahrnují jaderné transkripční faktory. Aktivační protein

(activator protein – AP-1) je společné označení pro třídu transkripčních faktorů a AP-1 je proteinový komplex. Aktivace transkripčních faktorů je klíčovým bodem v buněčné odpovědi na ozáření. Geny kódující růstové faktory a cytokiny mohou být důležitými cíli a efekty této aktivace, i když hlavní bezprostřední efekt záření je změna buněčného cyklu poškozených buněk. UVB u lidských keratinocytů *in vitro* může zvýšit uvolňování cytokinů, interleukinu 1 α (IL-1 α) a interleukinu 6 (IL-6) v buňkách. Příkladem zářením indukovaných růstových faktorů jsou TNF- α (tumor necrosis factor α – faktor nekrotizující nádory α), FGF (fibroblast growth factor – fibroblastový růstový faktor), PDGF (platelet – derived growth factor – destičkový růstový faktor) a TGF- β (transforming growth factor β – transformující růstový faktor β).

Poškození epidermis UV zářením

Ultrafialové záření (UV) se dělí na 3 části podle vlnové délky: UVA (320–400 nm), UVB (280–320 nm) a UVC (200–280 nm). UVC záření je účinně absorbováno atmosférou a nedosáhne povrchu Země. Absorpce UVB v kůži se projevuje přimárně v keratinocytech epidermis a vyvolává poškození DNA a proteinů.

Poškození DNA je obecně chápáno jako základní efekt ionizujícího záření vedoucí k buněčné smrti, chromozomálními aberacím a onkogenní transformací. Široké spektrum DNA lézí produkovaných ionizujícím zářením (alterace bází, abazická místa, DNA-protein křížové vazby) představují především ssb (DNA single-strand breaks = DNA jednovláčkové zlomy) a dsb (DNA double-strand breaks = DNA dvouvláčkové zlomy), dsb jsou velmi úzce spojeny s buněčnou smrtí. Když se dsb nereparují, může tento stav vést k nezvratné ztrátě genetické informace (6). Existují tři úrovně procesů objevujících se mezi iniciálním ozářením a event. ztrátou buněčné reprodukční integrity, při kterých může být určena hodnota radiosenzitivity buněk: iniciální poškození DNA; rychlost, účinnost a přesnost reparace DNA a reziduální poškození DNA.

1) Iniciální poškození, tj. rozsah poškození vyvolaného v chromozomální DNA, může být velmi rozdílné u různých buněk v závislosti na intracelulární koncentraci kyslíkových radikálů, radioprotektivní účinnosti intracelulárních zachycovačů radikálů, vazbě proteinů na DNA a hustotě

vysoce organizovaného chromatinu.

- 2) Při spojení dsb, které má bifázický charakter – rychlou ($t = 20\text{--}40$ min) a pomalou ($t =$ několik h) fázi –, je rychlejší fáze mnohem účinnější u radiorezistentních než radiosenzitivních buněk. Přesnost DNA-reparace, tj. frekvence, při níž jsou mutace navozené během procesu dsb-spojení, viditelné jako chromozomální aberace, může být závislá na částečném reparačním mechanismu při spojení dsb (tj. homologní versus nelegitimní rekombinace), intracelulární koncentraci specifických reparačních enzymů a vystavení dsb spojovacímu reparačnímu procesu a/nebo destrukčním exonukleázám.

Reziduální poškození DNA je rozsah poškození, které zůstává po reparaci a pozitivně koreluje s radiosenzitivitou.

Poškození epidermis ionizujícím zářením

Senzitivita k ionizujícímu záření není závislá jen na rozsahu iniciálního poškození, ale také na kapacitě buněk reparovat toto poškození, tj. speciálně DNA dsb, což je poškození, které je v těsném vztahu k buněčné smrti. To např. může svědčit o tom, že fyzikální a chemické procesy produkující ssb mohou být v určitém rozsahu odlišné od těch, které vedou k dsb.

Na rozdíl od UV záření, které poškozuje především epidermis, je ionizující záření schopné poškodit nejen epidermis, ale celou kůži včetně tkání ležících pod ní. Kůže je složený orgán, jehož součástí jsou epidermis, vrstva kožních a podkožních pojivových tkání a různé akcesorní orgány, jako jsou vlasy, chlupy, exokrinní žlázy a sensorické receptory. Všechny tyto struktury se podílejí na různých stupních reakce kůže na ozáření ionizujícím zářením. Epidermis je samoobnovovací systém obdobný jako střevní epitel, ale náhrada buněk a doba jejich tranzitu je pomalejší. Jen asi 2 % všech buněk epidermis jsou denně obnovena, což kontrastuje s 50 % buněk epitelu střeva. Buňky epidermis se dělí ve stratum germinativum, diferencují se keratinizací a konečně se odlučují s povrchu kůže. Tranzitní čas v lidské kůži se pohybuje od 14 do 17 dnů. Z hlediska radiačního poškození je nejvýznamnějším faktorem velikost dávky ozáření. Pokud je svým obsahem ionizující záření schopno zasáhnout cílové,

mitoticky aktivní buňky, pak není zásadně významný jeho druh. $D_0 = 1,25$ Gy, což značí, že kmenové buňky epidermis jsou stejně radiosenzitivní jako kmenové buňky krvetvorných orgánů a epitelu střeva (7).

Nepřímé účinky záření na cíle jiné, než je DNA, mohou vést k opožděné expresi neklonálních, přenosných chromozomálních aberací; letálních a neletálních mutací; opožděné apoptóze a opožděné tvorbě mikronukleolů. Všechny tyto změny se projevují de novo při vývoji dalších populací buněk, než je populace původně ozářených buněk (8). Mechanismus, kterým jsou tyto efekty vyvolány – je indukovaný (ale ne projevený) a přenesený jako potenciální poškození z generace na generaci –, je neznámý, ale zahrnuje některé části mechanismu zlomů DNA a je spojen se zvýšenou tvorbou kyslíkových radikálů a radikály ovlivněných buněk (9). Procesy, které ve vývoji obvykle vedou ke zvýšenému mutagennímu potenciálu, jsou pravděpodobně příčinou časně zjištěných iniciačních událostí radiační karcinogeneze. Usmrcení buněk „diváků“ je relativně nově dokumentovaný nepřímý efekt (3). Jde o jasný důkaz toho, že existuje zářením vyvolaný faktor, který je sekretován některými buněčnými liniemi a usmrcuje nepoškozené buňky v sousedství.

Možným mechanismem může být existence maximálně přípustné mutační zátěže nebo prahové mutační hodnoty. Tato koncepce může svědčit o tom, že každá buňka má kapacitu pro to, aby nesla nějaké chyby, které jsou tolerovány, protože nemění základní vlastnosti buňky. Když je buňka „unavená“, pak nemá 100% replikační schopnost. Pokud tento faktor poškozující DNA změní buněčnou populaci, pak se tolerance k DNA poškození nebo přípustné mutační zátěži přenesou na nižší úroveň. To může vést k tomu, že buňky s první přípustnou mutační zátěží jsou eliminovány z populace ještě před repopulací. Tento mechanismus může vysvětlit „divácký“ efekt, který způsobí, že signál secernovaný poškozenými buňkami je přenesen na celou populaci.

Změny mezibuněčných informací po ozáření

Adheze buňka–buňka u keratinocytů vyžaduje řadu molekul, které jsou rozděleny ve spojovacích plochách desmosomů (desmoglein, desmocollin), v adhezenčních spojeních (vinculin) a vazbách (connexiny), nebo glykoproteiny, které reprezentují uni-

verzální buněčný povrch (transmembránu), jako jsou členové rodiny polymorfních CD44 proteinů. CD44 byl původně považován za receptor lymfocytů, který se podílí na jejich interakci s endoteliálními buňkami lymfatických uzlin, Peyerových plaků a místy zánětu. Později byl zjištěn na různých typech buněk, včetně epidermálních keratinocytů. Společná forma – 90-kDa protein zvaný standardně CD44 (CD44s) – je receptor pro kyselinu hyaluroniovou. Variabilita epiteliálních izoform (CD44v) je generována alternativním spojením jaderné RNA. Variantní izoformy (CD44v) jsou vlastní epitelovým buňkám. Syndekan, buněčný povrchový proteoglykan CD44, váže extracelulární molekuly matrix a růstové faktory.

Ozáření tkání ionizujícím zářením mění expresi adhezních molekul včetně CD44. Expresie epiteliálních CD44 koreluje s proliferací buněk. Syndekan byl spojován s proliferací epidermálních buněk v hojících se ránách a UVB navozenou hyperplastickou epidermis.

Expresie obou adhezních molekul se zvyšovala velmi časně v ozářené epidermis, a to dlouho před objevením se hyperplazie a hypertrofie. Expresie syndekanu v ozářené kůži je odlišná od normální kůže. Dochází k přesunu jeho lokalizace z granulární vrstvy do bazální vrstvy a dolní části suprabazální vrstvy. Reakce kůže na ozáření ionizujícím zářením zahrnuje zánět, fibrózu a změnu tkáňové homeostázy. Buněčné a molekulární mechanismy pro zvýšenou imunoreaktivitu pro CD44 izoformy po ozáření začínají aktivací transkripčních faktorů reaktivním kyslíkem bezprostředně produkovaným zářením. Potenciální vazebná místa pro transkripční faktor AP-1 byla identifikována v promotorní oblasti genů kódujících CD44 a odpovídající proteiny. To dovoluje předpokládat, že na ozáření závislá aktivace AP-1 může ovlivnit expresi CD44.

Expresie syndekanu v kůži je také zvýšena v migrujících a proliferujících epidermálních buňkách během hojení rány. I zde byl popsán přesun distribuce syndekanu do bazální vrstvy. Modulační expresie syndekanu během ozáření je stejná jako během hojení rány. Velmi významné pro expresi syndekanu a CD44 během frakcionovaného ozáření je jejich časně objevení se po 1 týdnu, což je dlouho před významnými morfologickými změnami projevujícími se jako hyperplazie a hypertrofie. Je to v protikladu k imunohistochemickým studiím

keratinů nebo jiných strukturálních proteinů, které vykazují významné změny, jen když se manifestuje hyperplazie (10). To svědčí o tom, že tyto proteiny jsou zahrnuty do procesů zrychlení repopulace, která vede ke zvýšené proliferaci a změnám vlastností diferenciaci nezralých keratinocytů.

Apoptóza buněk epidermis po ozáření

Obecně je apoptóza proces buněčné smrti charakterizovaný typickými morfologickými změnami zahrnujícími kondenzaci chromatinu a zpuchýřování plazmatické membrány. Apoptóza je aktivní způsob buněčné smrti, který potřebuje expresi nového genu a aktivaci endogenní DNázy. Objevuje se během embryogeneze, remodelování tkání, při homeostáze, ale i za patologických podmínek.

Apoptóza se objevuje i v normální kůži. Stejně jako byla apoptóza jádra pozorována ve vyvíjející se a dospělé lidské epidermis, je apoptóza klíčový způsob homeostázy epidermis: zabráňuje přebytku buněk, a tak ustanovuje architekturu kůže a udržení náležitého počtu buněk. Je ovšem málo známo o faktorech a látkách zahrnutých do mechanismů apoptózy v kůži. Ve skutečnosti u keratinocytů je proces apoptózy pomalý, což je možno prokázat konfokální laserovou mikroskopií. V keratinocytech dochází k srážení cytoplazmy a kondenzaci chromatinu na periférii jádra.

UV záření je významný zdroj buněčného poškození kůže a indukuje formování tzv. sluncem spálených buněk, což jsou keratinocyty v apoptóze. Regulační faktory, které kontrolují buněčný cyklus patří také do mechanismů buněčné smrti. Vedle UV sem patří např. i kalcium a keratinocyty jednak rychlou apoptózou, jednak pomalu procházejí terminální diferenciací, což svědčí o tom, že terminální diferenciaci může být specializovaná forma apoptózy (11).

p53 a jeho význam v reparaci keratinocytů

Po ozáření neionizujícím nebo ionizujícím zářením byla pozorována expresie proteinu p53. Po UV ozáření byly pozorovány specifické buněčné mutace. p53 hraje důležitou roli v protekci genomu keratinocytů před poškozením UV zářením a je považován za protektivní látku genomu. V epidermis

existují dva mechanismy pro udržení buněčné genetické stability: reparující se DNA poškození či poškození navozující apoptózu. Je možno prokázat, že p53 je působí v obou – v DNA reparaci i v apoptóze. Po poškození DNA vyvolaném UV nebo ionizujícím zářením dochází ke zvýšení p53 proteinu, což navozuje G₁ blok, reguluje nukleotidovou reparační excizi nebo vyvolává apoptózu. G₁ blok je možná způsoben transkripční regulací p21^{Cip1}, který je potentním inhibítorem cyclin-dependentní kinázy (Cdk). Je známo, že p53 indukuje G₁ blok k získání zvláštního času pro buňku k reparaci DNA poškození předtím, než se poškození projeví během S fáze. p53 může přímo regulovat DNA reparaci.

Proliferující bazální keratinocyty, ale ne diferencované keratinocyty efektivně reparují UV poškozenou DNA, která je regulována p53 nebo p53 regulovanými proteiny.

Reparace poškozené DNA je základní podmínkou pro udržení genetické stability po genotoxickém stresu a p53 v tomto procesu hraje významnou roli. I když přesný molekulární mechanismus regulace reparace DNA vlivem p53 musí být teprve objasněn, je skutečností, že při působení takového faktoru poškozujícího DNA, jako je UV, se hodnota p53 zvyšuje. Zvýšená hodnota p53 pak reguluje potlačující cílové geny k vyvolání zástavy buněčného cyklu, participuje na reparaci DNA nebo indukuje apoptózu. p53 reguluje DNA reparaci v proliferujících, ale ne v diferencujících se keratinocytech, což svědčí o tom, že proliferující bazální keratinocyty a diferencované suprabazální buňky mají různý mechanismus protekce genomu. To může být rozhodující pro proliferující bazální keratinocyty při reparaci UV poškození, přičemž pro neproliferující diferencované suprabazální keratinocyty může být důležitá schopnost spuštění apoptózy (12, 13).

Význam cytokinů v radičním poškození epidermis a možnost využití antioxidantního účinku L-askorbové kyseliny jako jedné z možností jeho protekce

Volné radikály jsou konstantně generovány v epidermálních keratinocytech a rychle odstraněny neenzymovými a enzymovými antioxidantními substancemi, které chrání před škodlivými efekty volných radikálů a udržují prooxidační/antioxidační rovnováhu, která vede k buněčné nebo tkáňové sta-

bilizaci. Přebytek volných radikálů indukovaný UV poruší integritu buněčné membrány a vyžaduje komplementární antioxidační aktivitu. UVA generuje reaktivní kyslíková species více než UVB, což může vést k zánětu, fotopodráždění a fotocarcinogezí. L-askorbová kyselina může hrát významnou v prevenci poškození vyvolaného UVA. Antioxidační efekt L-askorbové kyseliny u ozářených keratinocytů byl zjištěn *in vivo* u vepřové kůže.

1) UVA může přímo a nepřímě poškozovat DNA a část poškození je způsobeno volnými radikály, které působí tzv. oxidační stres. Vyvolání oxidačního stresu vede k vzniku kaskády volných radikálů zprostředkujících progresivní zhoršení buněčné struktury a funkce. Může vést ke ztrátě buněčné integrity modifikací DNA nebo proteinů a také abnormální expresi buněčných genů. Známí vychytávací volných radikálů neenzymového typu v lidské kůži jdou betakarotény, vitamíny C a E. Vychytávací enzymového typu jsou GSH peroxidáza, superoxid dismutáza a kataláza. Oba typy vychytávačů se podílejí na protekci kůže před UVA indukovanému poškození a bylo zjištěno, že jsou významně sníženy po UVA ozáření keratinocytů. Některé intracelulární mechanismy v kůži regenerují antioxidanty, tj. L-askorbová kyselina může regenerovat vitamín E a zbavit ho tokoferoxylových radikálů. Výsledný askorbový radikál může sám být konvertován na askorbat redukovanou GSH.

Zvýšení tvorby volných oxygenových radikálů, speciálně volných radikálů generovaných z peroxidu vodíku (H₂O₂), bude toxicky působit na buňky a výsledkem bude poškození tkáně. L-askorbová kyselina, ačkoli může účinně vychytávat volné radikály, však také může generovat volné kyslíkové radikály při prevenci volnými radikály zprostředkovaného poškození DNA a proteinů. Když jsou vyčerpány antioxidační mechanismy epidermis, může docházet ke vzniku „sluncem popálených buněk“ a poškození Langerhansových buněk. Poškození DNA se může projevit dvěma mechanismy. Jeden předpokládá, že *OH v DNA je vytvářen vazbou H₂O₂ na metalické ionty, které jsou obvykle vázány na DNA. Při druhém lipidová peroxidace membrán zprostředkovaná volnými radikály působí zvýšení intracelulárního Ca²⁺, které vede k aktivaci endonukleáz. Následkem těchto mechanismů jsou modifikace DNA komplexů a zlomy vláken.

Aplikace L-askorbové kyseliny může chránit kůži před UV indukovanými volnými radikály. Lo-

kální aplikace L-askorbové kyseliny chrání normální kůži před vznikem „sluncem popálených buněk“ a jiných UV indukovaných poškození. L-askorbová kyselina může být chápána jako vychytávač UVA indukovaných volných radikálů v keratinocytech a může chránit proti UVA poškození *in vivo* (14).

Význam keratinocytů a cytokinů v hojení rány

Migrace keratinocytů a fibroblastů hraje důležitou roli v hojení rány. Tyto buňky mohou interagovat s pod nimi ležící a je obklopující tkání přes buněčné povrchové receptory zvané integriny. Tyto růstové faktory (cytokiny) mají různé efekty na různé typy buněk působících v procesu hojení rány a zahrnujících, ale ne limitovaných chemotaxí monocytů, neutrofilů a fibroblastů (PDGF), proliferaci keratinocytů (EGF a FGF), fibroblastů (EGF, FGF a PDGF), endoteliálních buněk (FGF a EGF) a zvýšenou depozici komponent matrix (TGF- β). Tyto růstové faktory působí ve shodě a udržují v rovnováze kontrolní systém. Tyto peptidy mají schopnost navodit migraci a upevnění těchto buněk adhezními peptidy by mohlo podporovat mnohem rychlejší přísun buněk odpovědných za depozici matrix a epitelizaci spodiny rány, což je klíčový stupeň hojení rány (15).

Epidermis již dále nemůže být chápána jen jako mechanická bariéra, ale hraje aktivní roli v imunitních a zánětlivých reakcích a částí své kapacity se podílí na produkci velké řady cytokinů.

Keratinocyty produkují široké spektrum cytokinů, které hrají významnou roli v kožních zánětlivých a imunitních reakcích. IL-1 α , IL-6 a TNF- α se zvyšovaly po ozáření UVB. Z keratinocytů uvolněné cytokiny jsou schopné interakce pod bazální membránou a prezentují skutečnost, že produkce těchto cytokinů z keratinocytů se podílí na zvýšení cirkulace po UVB ozáření.

Cytokiny jsou malé proteiny nebo glykoproteiny, které jsou syntetizovány a sekretovány buňkami různých typů. Keratinocyty jsou hlavní zdroj cytokinů v epidermis. Syntéza cytokinů se zvyšuje při reakci na různé poškozující stimuly, včetně UV záření. Ačkoli mnoho cytokinových interakcí projevuje autokrinní nebo parakrinní způsob vazby na specifické receptory cílových buněk epidermis, lokálně uvolněné cytokiny mohou mít velmi vzdálené účinky. I když jen minimální množství cytokinů

je schopno penetrovat přes epidermis, je jasné, že UVB uvolňuje cytokiny v epidermis, které pak mají možnost vstupovat do systémové cirkulace.

Ozáření slunečním světlem může způsobit významné zvýšení uvolňování cytokinů z keratinocytů, které pak penetrují do dermis, kde mohou pronikat do dermálních krevních kapilár a pak také do systémové cirkulace (16).

Endoteliny (ETs) jsou vazoaktivní peptidy, které jsou syntetizovány a uvolňovány needoteliálními buňkami. Nyní bylo prokázáno, že endothel není jediným místem syntézy, stejně jako hladké svalstvo není jediným terčem. Bylo zjištěno, že lidské keratinocyty, makrofágy a monocyty produkují endoteliny. ET-1 je jeden ze známých velmi silných vazokonstriktorů (17).

GM-SCF může mít vliv na některé reparační pochody spojené s proliferací endotelií při neovaskularizaci (např. hojení ran) (18).

Závěr

Interakce organismu se zevním prostředím jsou zprostředkovány přes epidermis a přes několik rozdílných keratinizovaných a nekeratinizovaných epitelů. V současné době se obnovil zájem o účinky záření na epidermis. Jedním z předpokladů aktivní buněčné reakce je, že ozáření buňky mohou sekretovat signální substance, které pak iniciují proliferaci či smrt těchto nebo sousedních buněk. Smrt epiteliálních buněčných typů se obvykle projevuje apoptózou. Schopnost buněk odpovědět na extracelulární stres je základní pro jejich přežití. Tato odpověď zahrnuje změny vlastností a rychlosti exprese genů. Ionizující záření navozuje takové změny během několika hodin. Ty pak mohou vést jednak k zastavení buněčného cyklu a reparaci, jednak k buněčné smrti. Obě tyto možnosti jsou závislé na rozsahu radiačního poškození. Na rozdíl od UV záření, které poškozuje především epidermis, je ionizující záření schopné poškodit nejen epidermis, ale celou kůži, včetně tkání ležících pod ní. Homeostáza epidermis zabraňuje vzniku přebytku buněk a ustanovuje architekturu kůže s udržením náležitého počtu buněk. Migrace keratinocytů a fibroblastů hraje důležitou roli v hojení rány a růstové faktory udržují v rovnováze kontrolní systém. Epidermis již dále nemůže být chápána jen jako mechanická bariéra, ale hraje aktivní roli v imunitních a zánětlivých reakcích a částí své kapacity se podílí na produkci

velké řady cytokinů. Ozáření může způsobit významné zvýšení uvolňování cytokinů z keratinocytů, které pak penetrují do dermis, kde mohou pronikat do dermálních krevních kapilár a pak i do systémové cirkulace.

Literatura

1. De LUCA, M. – CANCEDDA, R. Culture of human epithelium. *Burns*, 1992, vol. 18, Suppl. 1, p. S5–S10.
2. TENCHINI, ML. – RANZATI, C. – MALCOVATI, M. Culture techniques for human keratinocytes. *Burns*, 1992, vol. 18, Suppl. 1, p. S11–S15.
3. MOTHERSILL, C. – SEYMOUR, C. Medium from irradiated human epithelial cells but not human fibroblast reduces the clonogenic survival of unirradiated cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1997, vol. 71, no. 4, p. 421–427.
4. MOTHERSILL, C. – SEYMOUR, C. Survival of human epithelial cells irradiated with cobalt 60 as microcolonies or single cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1997, vol. 72, no. 5, p. 597–606.
5. MARTIN, M., et al. Coactivation of AP-1 activity and TGF- β gene expression in the stress response of normal skin cells to ionizing radiation. *Oncogene*, 1997, vol. 15, p. 981–989.
6. DAZA, P., et al.: Radiosensitivity and double-strand break rejoining in tumorigenic and non-tumorigenic epithelial cell lines. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1997, vol. 72, no. 1, p. 91–100.
7. SEYMOUR, CB. – MOTHERSILL, C. Delayed expression of lethal mutations and genomic instability in the progeny of human epithelial cells that survived in a bystander-killing environment. *Radiat. Oncol. Invest.*, 1997, vol. 5, p. 106–110.
8. MORGAN, WF., et al. Genomic instability induced by ionising radiation. *Radiat. Res.*, 1996, vol. 146, no. 3, p. 247–258.
9. CLUTTON, SM., et al. Radiation induced genomic instability and persisting oxidative stress in primary bone marrow cultures. *Carcinogenesis*, 1996, vol. 17, p. 1633–1639.
10. LIU, K., et al. Differential expression of CD44s and CDv10 proteins and syndecan in normal and irradiated mouse epidermis. *Histochem. Cell. Biol.*, 1997, vol. 107, p. 159–167.
11. BENASSI, L., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3, Transforming Growth Factor Δ 1, Calcium, and Ultraviolet B Radiation Induce Apoptosis in Cultured Human Keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 1997, vol. 109, p. 276–282.
12. LI, G., et al. Differentiation-Dependent p53 Regulation of Nucleotide Excision Repair in Keratinocytes. *Am. J. Pathol.*, 1997, vol. 150, p. 1457–1464.
13. NIGRO, JM., et al. Cellular adhesion regulates p53 protein levels in primary human keratinocytes. *Cancer Res.*, 1997, vol. 57, p. 3635–3639.
14. TEBBE, B., et al. L-Ascorbic Acid Inhibits UVA-Induced Lipid Peroxidation and Secretion of IL-1 α and IL-6 in Cultured Human Keratinocytes in vitro. *J. Invest. Dermatol.*, 1997, vol. 108, p. 302–306.
15. MERTZ, PM., et al. Effects of an Arginine-Glycine-Aspartic Acid Peptide-Containing Artificial Matrix on Epithelial Migration In Vitro and Experimental Second-Degree Burn Wound Healing In Vivo. *J. Burn Care Rehabil.*, 1996, vol. 17, p. 199–206.
16. KONDO, S., et al. Penetration of keratinocyte-derived cytokines into basement membrane. *J. Cell. Physiol.*, 1997, vol. 171, p. 190–195.
17. ZACHARIAE, H., et al. Plasma Endothelin in Psoriasis: Possible Relations to Therapy and Toxicity. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)*, 1996, vol. 76, p. 442–443.
18. KLENER, P., aj. *Cytokiny ve vnitřním lékařství*. Praha, Grada Publishing, 1997, 260 s.

Korespondence: Doc. MUDr. Pavel Petýrek, CSc.
 Ústav zdravotnické nukleární a
 biologické ochrany
 Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
 Třebešská 1575
 500 01 Hradec Králové
 e-mail: petyrek@pmfhk.cz

Do redakce došlo 12. 4. 2001

615.71-092.9

HISTOLOGICKÉ A MORFOMETRICKÉ HODNOTENIA ZMIEN VYBRANÝCH ORGÁNOV POTKANA PO KRÁTKODOBEJ (7-DŇOVEJ) APLIKÁCIÍ (4-FLUÓRFENYL)PIPERAZÍNOVÉHO DERIVÁTU (LÁTKA IIIv)

¹Dana ŤAŽKÁ, ¹Ruth MLYNAROVÁ, ²Jana MATUŠKOVÁ, ¹Eva RAČANSKÁ, ¹Pavel ŠVEC, ¹Ján KYSELOVIČ

¹Katedra farmakológie a toxikológie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

²Ústav patofyziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

Súhrn

V našich predchádzajúcich farmakologických hodnoteniach na izolovaných orgánoch (predsieň, trachea a aorta) sme potvrdili efekt novo syntetizovaného derivátu (4-fluórfenyl)piperazínu na kardiovaskulárny systém (1). Špecifické ovplyvnenie myokardu a relatívne vysoká vazodilatačná aktivita (2) nás podnietili k cieľnej morfológickej a histologickej analýze zmien štruktúry myokardu a steny aorty po krátkodobej aplikácii látky IIIv. Sedemdnňové podávanie 5 a 50 mg/kg látky IIIv potkanom viedlo k významnému poklesu hmotnosti srdca. V dávke 50 mg/kg sme pozorovali štatisticky významné zúženie hrúbky steny aorty ($96,42 \pm 0,31 \mu\text{m}$) v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktoré nebolo sprevádzané štrukturálnymi abnormalitami cievnej steny aorty. Histologická analýza rezov tkanív myokardu, pečene a obličky neukázala zmeny v ich architektúre po aplikácii oboch dávok látky IIIv.

Kľúčové slová: Derivát (4-fluórfenyl)piperazín; Krátkodobé podávanie; Potkany; Kardiovaskulárny systém; Vasodilatačné účinky.

Histological and Morphometric Evaluations of Changes in Selected Rat Organs after a Short-Term (Seven Day) Application of a (4-Fluorophenyl) Piperazine Derivative (IIIv Agent)

In our previous pharmacological evaluations of isolated organs (the atrium, the trachea and the aorta), we confirmed the effect of a new synthesized (4-fluorophenyl) piperazine derivative on the cardiovascular system (1). Specific influencing of the myocardium and a relatively high vasodilative activity (2) led us to targeted morphometric and histological analysis of myocardium structure and aortal wall changes after a short-term IIIv agent application.

A seven day 5 and 50 mg/kg administration of IIIv agent to rats led to a significant decrease in heart weight. In the 50 mg/kg dose we monitored a statistically significant narrowing of the aortal wall ($96,42 \pm 0,31 \mu\text{m}$) in comparison with the control group which was not accompanied by structural abnormalities of the aortal vascular wall. A histological analysis of myocardium, liver and kidney tissue sections did not show any changes in their architecture after the application of both IIIv agent doses.

Key words: (4-fluorophenyl) piperazine derivative; Short-term application; Rats; Cardiovascular system; Vasodilative effects.

Úvod

Kardiovaskulárne ochorenia, ako sú ischemická choroba srdca, hypertenzia a rôzne poruchy srdcového rytmu predstavujú v súčasnosti vysoké percento celkovej mortality a morbidity v civilizovanom svete a sú dominantnou príčinou predčasných úmrtí žien a mužov (3). Osobitý významný pokrok vo farmakoterapii kardiovaskulárneho systému zaznamenali β -adrenoreceptorový antagonisti (4) a blokátory vstupu vápnika. V súčasnosti sa preto často v terapeutickej praxi používa ich kombinácia

v snahe zvýšiť biologickú využiteľnosť týchto liečiv (5). Nakoľko sa v poslednej dekáde koncentruje terapia okrem odstránenia primárnej príčiny ochorenia i na korekciu štrukturálnych abnormalít srdca a ciev, projekcia a zavádzanie nových látok s výhodnejšími vlastnosťami pokračuje a prináša úspech v terapeutickej praxi (6). Tieto skutočnosti sa stali podnetom k syntéze tzv. hybridných zlúčenín, pri ktorých sa predpokladá zvýšená antihypertenzívna aktivita v dôsledku inkorporácie časti molekuly s vazodilatačným pôsobením (7).

Systematickým štúdiom základných vzťahov štruktúry a účinku aryloxyamino-propranolov boli pripravené viaceré β -adrenolytické účinné deriváty. Zo získaných poznatkov o štruktúre a účinku sa ako perspektívne ukázali deriváty substituované v para-polohe 3–4 uhlíkovým alkykarbamátovým zoskupením voči éterickému kyslíku spojovacieho reťazca a v rámci snahy získať zlúčeniny so širokým spektrom biologických účinkov bol na dusíkatý atóm v hydrofilnej časti molekuly zavedený objemnejší N-substituovaný piperazín. Vznikli tak látky, ktoré sa svojou β -drenolytickou aktivitou vyrovnali účinným, v terapeutickú praxi úspešne používaným látkam (8). Takéto štruktúrne zoskupenie je vlastné látkam zo skupiny neselektívnych kalciových antagonistov typu flunarizínu.

Mlynarová so spol. zistili významnú mieru kardioselektívneho pôsobenia a súčasne i vysokú vazodilatačnú aktivitu (2) u látky IIIv, t. j. derivátu (4-fluórphenyl)piperazínu. V experimentoch rozšírených o pozorovania fyziologických parametrov na izolovaných aortách po sedemdňovej premedikácii látkou IIIv zaznamenali pozitívne výsledky. Týždňová aplikácia látky IIIv znižovala veľkosť fázickej časti kontrakcie predkontrahovanej tromi látkami (KCl, prostaglandín $F_{2\alpha}$, noradrenalin) s rozdielnym pôsobením (1). Antihypertenzívne pôsobenie látky IIIv pozorovali aj u spontánne hypertenzných potkanov (SHR), kde po perorálnej aplikácii látky došlo k významnému poklesu tlaku krvi v priebehu piatich hodín po podaní (nepublikované).

Positívna úprava fyziologických parametrov vyvolaná 7-dňovou (krátkodobou) aplikáciou látky IIIv Wistar potkanom nás podnietila k morfometrickej (merali sme celkovú hrúbku steny aorty (médiu a intimu) a histologickej analýze. Pri sledovaní histologických zmien sme sa zamerali na vznik možných štruktúrnych abnormalít vyvíjajúcich sa v dôsledku aplikácie nosyntetizovanej látky IIIv na vybraných orgánoch (srdce, aorta, pečeň a oblička).

Experimentálna časť

Príprava a charakteristika študovanej látky s pracovným označením IIIv, t. j. butylester kyseliny 4-[2-hydroxy 3(4fluórphenyl) piperazín]propoxybenzylkarbámovej, už bola popísaná (2).

Použité zvieratá

V experimente boli použité potkany samce kmeňa Wistar (Dobrá voda) s hmotnosťou 350–400 g. Potkany boli chované za štandardných podmienok (pri teplote vzduchu 22–24 °C, s vlhkosťou vzduchu 60 %, pričom mali zabezpečený potrebný prísun vody „ad libitum“).

Schéma pokusu

Zvieratá boli randomizované do troch experimentálnych skupín. 1. a 2. skupine zvierat bola s. c. po dobu 7 dní v 24-hodinových intervaloch aplikovaná látka IIIv v dávke 5 mg/kg a 50 mg/kg. Kontrolnej skupine bol s totožným dávkovacím režimom aplikovaný izotonický roztok NaCl.

Meranie hmotnosti orgánov

Po usmrtení zvierat sme izolovali orgány srdce, pečeň, obličky, aorta a mozog, ktoré boli hneď odvážené a ich hmotnosti boli dodatočne prepočítané v miligramoch k celkovej hmotnosti tela.

Histologická analýza

Tkanivá boli následne fixované tekutým dusíkom a uskladnené pri teplote –20 °C po dobu 2 mesiacov až do konečného spracovania. Rezy jednotlivých orgánov (s hrúbkou 10 μ m) boli narezané zmrazovacím mikrotómom a zafarbené štandardným farbiacim postupom hematoxylin/eozin. Z každého orgánu bolo pripravených 40 rezov.

Morfometrická analýza

Série za sebou nasledujúcich rezov aorty boli spracované okulárovým mikrometrom, merali sme celkovú hrúbku steny aorty (intimu a médiu) v 4 na seba navzájom kolmých bodoch na 16 rezoch aorty.

Štatistické spracovanie výsledkov

Výsledky sú uvedené ako aritmetické priemery a ich stredné chyby priemeru. Rozdiely medzi jednotlivými skupinami boli hodnotené nepárovým Studentovým t-testom. Za štatisticky významné sú považované hodnoty $p < 0,05$.

Výsledky a diskusia

V doposiaľ vykonaných experimentoch sa nám podarilo dokázať, že látka IIIv, t. j. derivát (4-fluórphenyl)piperazínu spĺňa požadované kritériá pre optimálne kardiovaskulárne účinnú štruktúru s β -adre-

nolytickým a vazodilatačným pôsobením (2). Na základe úpravy funkčných parametrov srdca a zníženia kontrakčnej odpovede izolovaného prstenca aorty po krátkodobej (7-dňovej) aplikácii látky IIIv Wistar potkanom môžeme predpokladať, že inkorporácia vhodne substituovaného piperazínu do bázikovej časti základnej štruktúry aryloxyamonipranolu priaznivo ovplyvňuje komplexné kardiovaskulárne pôsobenie celej molekuly (1).

V experimente sme sa zamerali na morfo-metrickú analýzu hrúbky steny aorty a histologické hodnotenie vybraných orgánov (srdce aorta, pečeň, oblička). Potkanom sme po dobu siedmich dní s. c. aplikovali látku IIIv v dávke 5 a 50 mg/kg. Aplikované množstvá látky vychádzali z hodnôt LD₅₀ (1).

Po aplikácii novo syntetizovanej látky IIIv došlo v porovnaní s kontrolnou skupinou (393 ± 22,0 g) k štatisticky významnému zníženiu hmotnosti tela v oboch experimentálnych skupinách (345 ± 10,0 g a 337 ± 8,3 g). Krátkodobá aplikácia látky IIIv v dávke 5 mg/kg a 50 mg/kg viedla k štatisticky významnému zníženiu hmotnosti srdca (z 1,03 ± 0,04 g na 0,83 ± 0,03 g a 0,65 ± 0,02 g). aj po prepočítaní hmotnosti srdca v mg k celkovej hmotnosti tela (tab. 1). Veľmi vysoko štatisticky významný nárast hmotnosti obličky k celkovej hmotnosti tela (z 2,51 ± 0,12 mg/g na 3,02 ± 0,18 mg/g) sme pozorovali u zvierat s vyššou dávkou (tab. 1). Signifikantný nárast tkaniva mozgu (z 5,07 ± 0,17 mg/g na 5,56 ± 0,38 mg/g) sme zaznamenali po prepočítaní hmotnosti mozgu k hmotnosti tela v skupine zvierat, ktorej bola aplikovaná menšia dávka látky IIIv (tab. 1). Hmotnosť sleziny, pečene a aorty sa aplikáciou látky IIIv, ako ukázali výsledky, nemenila ani v jednej experimentálnej skupine (tab. 1).

Morfometrická analýza ukázala rozdiely v hrúbke steny aorty medzi jednotlivými skupinami. Sedemdňová aplikácia látky IIIv v dávke 5 mg/kg hrúbku steny aorty nemenila. Po podaní 10-násobne vyššej dávky došlo k signifikantnému zúženiu hrúbky steny aorty (tab. 1). Kardioselektívne pôsobenie a súčasne i relatívne vysoká vazodilatačná aktivita látky IIIv (6) môže pravdepodobne súvisieť so zmenami hrúbky steny aorty.

Na transversálnych rezoch aorty farbených základným farbivom postupom hematoxylín/eozín sme nepozorovali rozdiely v štruktúre aorty preliečených

a nepreliečených zvierat (viď farebná príloha s. I–II, obr. 1–3).

Tabuľka 1

Priemerné hmotnosti potkanov a ich odobratých orgánov prepočítané k celkovej hmotnosti tela v mg/g ± SEM, priemerné hodnoty hrúbky steny aorty μm ± SEM po 7-dňovej aplikácii látky IIIv (n=7, p<0,05*, p<0,01 vzhľadom ku kontrole)**

Skupina	kontrola	5 mg/kg	50 mg/kg
celková hmotnosť (g)	393 ± 44,00	345 ± 20,25*	337 ± 16,61*
srdce (mg/g)	2,64 ± 0,41	2,40 ± 0,21	1,94 ± 0,11*
slezina (mg/g)	2,22 ± 0,48	2,11 ± 0,16	2,27 ± 0,27
pečeň (mg/g)	34,06 ± 3,87	32,44 ± 3,41	35,94 ± 1,67
oblička (mg/g)	2,51 ± 0,24	2,89 ± 0,46	3,02 ± 0,21**
mozog (mg/g)	5,07 ± 0,34	5,56 ± 0,39*	5,49 ± 0,37
aorta (mg/g)	0,26 ± 0,12	0,27 ± 0,11	0,34 ± 0,10
hrúbka steny aorty (μm)	112,54 ± 2,32	110,58 ± 3,33	96,42 ± 2,19**

Sedemdňová premedikácia látkou IIIv v oboch dávkach (5 a 50 mg/kg) neviedla k vzniku štruktúrnych abnormalít v tkanive myokardu. Skoršie zaznamenané signifikantné zníženie masy myokardu (1) bez sprievodných patologických nálezov v histologickom obraze nám umožňujú predpokladať, že tieto výsledky môžeme považovať skôr za priaznivé z hľadiska remodelácie myokardu. V súčasnosti je už všeobecne akceptovaný a klinicky potvrdený účinok β-blokátorov (9) a blokátorov kalciového vstupu (10) v procese regresie hypertrofie. Predpokladá sa, že dôvodom regresie hypertrofie je skôr znížený tlak krvi ako priamy účinok liečiv (9). Ich mechanizmus vplyvu na remodeláciu je otázný (3). Nevyriešená však zostáva i tá skutočnosť, či regresia hypertrofie vyvolaná antihypertenzívnymi skupinami liečiv predstavuje pozitívnu odpoveď (12).

Histopatologické zmeny sme nepozorovali ani na rezoch pečene a obličky ako v skupine zvierat preliečených nízkymi, tak i vysokými dávkami. Mor-

fologické poškodenia hepatocytov sme nezaznamenali ani pri väčšom zväčšení, bunky si zachovali normálnu veľkosť a mononuklearitu.

Proximálne tubuly vonkajšieho kortexu a drene obličky neboli porušené. Morfológia Bowmanovho puzdra a distálnych tubulov zostala nezmenená.

V našich predchádzajúcich experimentoch vykonaných na izolovaných orgánoch sa nám podarilo dokázať, že látka IIIv t. j. derivát (4-fluórfenyl)piperazínu, disponuje β -adrenolytickými a vazodilatačnými účinkami na kardiovaskulárny systém (1, 2). Vzhľadom na to, že hodnoty LD_{50} sa pohybovali v rozmedzí terapeuticky používaných liečiv zamerali sme sa na sledovanie vplyvov látky IIIv v *in vivo* experimentoch, v ktorých sme podávali látku v dávke 5 a 50 mg/kg. Potvrdili sme efekt látky IIIv na kardiovaskulárny systém. Mikroskopická analýza neukázala štrukturálne zmeny na tkanivách po 7-dňovej aplikácii látky IIIv v oboch dávkach.

Práca vznikla s podporou grantu Univerzity Komenského číslo 147/2001/UK.

Literatúra

1. MLYNÁROVÁ, R., a kol. Účinky (4-fluórfenyl)piperazínového derivátu (látka IIIv) na kardiovaskulárne funkcie. Čes. a Slov. Farm., 2000, roč. 49, s. 177–180.
2. MLYNÁROVÁ, R., a kol. Priprava a farmakologická charakteristika aryloxyamino-propanolových derivátov s predpokladaným kardiovaskulárnym pôsobením. Čes. a Slov. Farm., 1996, roč. 45, s. 260–264.
3. STRUIJKER-BOUDIER, HAJ., et al. Pharmacology of cardiac and vascular remodeling. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1995, vol. 35, p. 509–539.
4. CLELAND, JG., et al. Beta-blocking agents in heart failure. Eur. Heart J., 1996, vol. 11, p. 1629–1639.
5. KÖPPE, HG. Recent chemical developments in the field of beta adrenoreceptor blocking drugs. Progr. Clin. Biochem. Med., 1986, vol. 3, p. 29.
6. RUFFOLO, RR. – FEUERSTEIN, GZ. Recent development in the use of beta-blockers in the treatment of the heart failure. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, vol. 32, Suppl 1, p. S22–30.
7. BOTROS, S. – SAAD, F. Synthesis, anti-hypertensive and beta-adrenoreceptor antagonist activities of 3-(4-(3-(4-aryl-1-piperazyl)-isopropanoloxo)-phenyl-4(3H)quinazolones. Eur. J. Med. Chem., 1989, vol. 24, p. 585–590.
8. RAČANSKÁ, E. a kol. Pharmacological evaluation of new alkylesters (4-(2-hydroxy-3-alkyl-amino)propoxy)phenyl-carbamic acid with beta-adrenolytic properties. Pharmazie, 1990, vol. 45, p. 851–853.
9. MICHEL, JB., et al. Pathophysiological role of the vascular smooth muscle cell. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1990, vol. 16 (Suppl. 1), p. S4-S11.
10. DAHLHOF, B., et al.: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. Am. J. Hypert., 1995, vol. 5, p. 95–110.
11. ŠIMKO, F.: Pathophysiological principles of the relation between myocardial hypertrophy of the left ventricle and its regression. Physiol. Res., 1994, vol. 43, p. 259–266.

Předneseno na 6. česko-slovenské mezioborové toxikologické konferenci s mezinárodní účastí v Hradci Králové 4. 9. 2001.

Korespondence: RNDr. Dana Ťažká
Katedra farmakológie a toxikológie
Farmaceutickej fakulty
Univerzita Komenského
Kalinčiakova 8
832 32 Bratislava
Slovenská republika

Do redakce došlo 11. 10. 2001

Z HISTORIE VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ A FARMACIE

355.721(437.268)

ZKUŠENOSTI A PERSPEKTIVY VOJENSKÝCH NEMOCNIC (K dvousetému výročí působení Vojenské nemocnice Olomouc na Klášterním Hradisku)

Josef ŠVÁB

Souhrn

Při příležitosti 200. výročí přemístění Vojenské nemocnice (VN) Olomouc z centra města Olomouce do budovy po zrušené premonstrátské kanonii na Klášterní Hradisko u Olomouce jsou porovnávány výsledky činnosti VN Olomouc v období válečných konfliktů, při nichž VN plnila své vlastní základní poslání – ošetření a vyléčení zraněných a nemocných vojáků v době války. VN Olomouc byla takto využita za napoleonských válek po bitvě u Slavkova, po bitvě u Wagramu a nakonec i po bitvě u Lipska. Poté byla plně využita za prusko-rakouské války v roce 1866 a nakonec nejvíc během obou světových válek.

Ve všech válečných konfliktech výsledky poskytnuté zdravotnické pomoci raněným a nemocným vojákům závisely na předchozím výcviku a přípravě zdravotnických záloh v době míru. Tato historická zkušenost je komentována v souvislosti se současným stavem naší armády a především se snahami o další redukci vojenského zdravotnictví a vojenských nemocnic.

Klíčová slova: Historie vojenských nemocnic; Význam vojenského zdravotnictví za války; Klášterní Hradisko u Olomouce; Vojenská nemocnice Olomouc.

The Experience and Prospects of Military Hospitals (On the two-hundredth anniversary of the Olomouc Military Hospital in Klášterní Hradisko)

Summary

On the occasion of the two hundredth anniversary of the Olomouc Military Hospital's relocation from the centre of town to the abolished Premonstratensian monastery building in Klášterní Hradiště near Olomouc, the results of the Olomouc Military Hospital's operations during periods of military conflicts are compared. During these conflicts the military hospital fulfilled its own basic mission – the treatment and cure of wounded and sick soldiers in wartime. The Olomouc Military Hospital was used in this way during the Napoleonic Wars after the battles of Austerlitz, Wagram and Leipzig. Then it was fully used during the Prussian-Austrian War of 1866 and especially during both World Wars.

In all military conflicts the results of the medical care provided to wounded and sick soldiers depends on the prior training of medical reserves in peacetime. This historical experience is commented on in connection with the present state of our army and above all with the effort to further reduce military health service and military hospitals.

Key words: The history of military hospitals; The significance of the military health service during wartime; Klášterní Hradisko near Olomouc; The Olomouc Military Hospital.

Úvod

V lednu r. 1802 byla Vojenská nemocnice (dále VN) Olomouc po 54 letech trvání velmi urychleně přestěhována z centra města Olomouce do areálu Klášterního Hradiska, na tehdy ještě poněkud vzdá-

lené předměstí města Olomouce. V tomto areálu Vojenská nemocnice Olomouc sídlí do dnešních dnů.

Při příležitosti 200. výročí přemístění VN Olomouc připomínáme historické příčiny tohoto ukvapeného rozhodnutí a také dlouhodobé následky, které toto přestěhování přineslo.

Za 250 let trvání VN Olomouc došlo k několika evropským a celosvětovým válečným konfliktům, při kterých bylo toto vojenské zdravotnické zařízení plně využito. Při porovnávání výsledků a důsledků činnosti VN Olomouc jsme dospěli k velmi zajímavým závěrům, které jsou právě v současné době při uvažování o další existenci vojenských nemocnic mimořádně důležité.

Z historického hlediska je nutno alespoň krátce připomenout, proč byla vojenská nemocnice zřízena jako první na území českých historických zemí právě v Olomouci.

Příčiny vzniku VN Olomouc

Po celé 15., 16. a 17. století trval v Evropě válečný stav. Všechny mírové smlouvy uzavřené v těchto stoletích se ukázaly být nakonec jen velmi krátkodobým příměřím. Mohutný a stále se urychlující technický pokrok přinášel nové a stále účinnější zbraně. V důsledku toho po každé bitvě bylo více raněných a válečná poranění byla těžší a hroživější. Vyhrát první bitvu už neznamenovalo zvítězit v celé válce. Válku vyhrával ten, kdo po prvních bitvách, ať vyhraných nebo i prohraných, měl stále velkou a bojeschopnou armádu. Ukázalo se, že je nezbytné postarat se o vyléčení poraněných vojáků a co nejrychleji je vrátit do armády. To byl ten hlavní důvod, proč vzniklo vojenské zdravotnictví a proč vládcové a jejich generalita iniciovali vznik vojenských nemocnic. Nešlo tedy o soucit s trpícími raněnými vojáky, dříve obvykle ponechávanými na bitevních polích svému osudu. A také velmi často uváděný medicínský pokrok a jeho odraz v oblasti armády a stále rostoucí vliv humanismu hrály při vzniku VN ve skutečnosti zcela podřadnou a zanedbatelnou úlohu.

Sotva se Marie Terezie ujala zděděného císařského trůnu, tak byla okamžitě a opakovaně napadena Pruskem. Obě války katastrofálně prohrála a v důsledku toho přišla o Kladsko a o větší část Slezska. To však bylo pro pruského krále Fridricha II. stále málo. Chtěl Slezsko celé a nejméně ještě celou Moravu. Proto vídeňský císařský dvůr a rakouská generalita upřednostnily urychlené vybudování obranných pevností na směrech Prusky nejvíce ohrožovaných. Tak se Olomouc stala první a nejdůležitější bastionovou pevností, a také proto byla v květnu 1748 právě v Olomouci zřízena VN jako první v českých zemích.

VN Olomouc za sedmileté války (1756–1763)

Prusko-rakouské územní nároky vyvolaly roku 1756 další válku, kterou historici nazvali válkou sedmiletou. V jejím průběhu, v roce 1758, byla bastionová pevnost Olomouc obklíčena pruským vojskem. Avšak právě v době obležení Olomouce se hlavní a velmi úporné bitvy odehrávaly mimo Olomouc, po celém území Moravy a Slezska. Sice se střídavými úspěchy, ale vždy s velkými ztrátami mrtvých a raněných vojáků. Jenže VN umístěná v obležené Olomouci nemohla zraněné vojáky přijímat. A tak Vídeň byla donucena urychleně zařídit jinou, alespoň provizorní vojenskou nemocnici mimo hradby města Olomouce.

Premonstráti z Klášterního Hradiska byli donuceni opustit svou budovu a od 3. března 1759 byla v místnostech konventu etablována první rakouská vojenská polní nemocnice. Hned v následujících dnech a týdnech byly na Hradisko přiváženy vysoké počty raněných z armády generála Laudona. V dubnu 1759 tyto přísuny vojáků dosahovaly často i několika stovek poraněných vojáků během jednoho dne.

Tehdejší odborná úroveň ošetřování válečných zranění byla však všeobecně na nízké úrovni, navíc úroveň rakouské medicíny proti světovému vývoji zaostávala. K tomuto stavu nutno připočít, že urychleně vytvořená „hlavní polní nemocnice“ na Klášterním Hradisku neměla téměř žádný vlastní zdravotnický personál a zraněné vojáky ošetřovali povětšinou buď vojenští rekonvalescenti, nebo z nejbližších sídlišť a vesnic nadirigovaní prostí občané, případně lidoví léčitelé, nebo výjimečně ranhojiči. Proto byla tenkrát na Hradisku velmi vysoká úmrtnost – udává se 60–90 % z celkového počtu přivezených raněných vojáků.

Zdůvodňování vysoké úmrtnosti zkaženou vodou a špatným vzduchem v prostorách Klášterního Hradiska sice odpovídalo tehdejšímu všeobecnému znalostem, ale ve skutečnosti to bylo jen vykonstruované zdůvodnění nepřipravenosti rakouské generality na válku.

Polní nemocnice na Hradisku u Olomouce neměla dlouhého trvání. Po roce se Prusové postupně z Moravy stáhli, takže v dalších několika letech na Hradisku přetrvávalo jen doléčování zbylého malého počtu přeživších vojáků.

Důvody přestěhování VN z Olomouce na Klášterní Hradisko

Zadluženost panovnického vídeňského dvora se soustavně prohlubovala, přičemž finanční nároky na žold vojáků se stále zvyšovaly. Početní stav armády rok od roku rostl a technický rozvoj si neúprosně vyžadoval modernizaci výzbroje. Nesmírně nákladným projektem bylo také budování obranných pevností chránících území rakouského mocnářství před Pruskem. Tuto svízelnou finanční situaci vyřešil osvícenský císař Josef II. zcela nečekaně: zrušil nejbohatší církevní řády, jejich majetek zabavil a kláštery změnil v kasárna.

Roku 1784 byla mezi jinými církevními řády zrušena i bohatá kanonie premonstrátů na Klášterním Hradisku a na Svatém Kopečku. Do budovy na Klášterním Hradisku byla umístěna zestátněná olomoucká Teologická fakulta pod novým názvem „Generální seminář pro výchovu kněží na Moravě“. Přestože do čela této nové fakulty byl postaven náš nejvýznamnější osvícenec abbé Josef Dobrovský, tato zestátněná instituce za necelé 4 roky dospěla k úplnému krachu a byla zrušena. Rozsáhlý monumentální stavební komplex Klášterního Hradiska byl předán, podobně jako ostatní olomoucké klášterní budovy po zrušených řádech, vojenské správě, která tuto rozsáhlou budovu využila jako fortifikační skladiště pro vojenský materiál všeho druhu.

V té době již celou Evropu ohrožovala expanze francouzských vojsk. Napoleonova armáda porážela kdejakou mocnost a na řadě bylo rakouské císařství. Vídeňská generalita si vzpomněla na zkušenosti ze sedmileté války a rozhodla se VN vystěhovat mimo olomouckou pevnost, za olomoucké hradby. Jako nejvhodnější se jevilo už ze sedmileté války vyzkoušené Klášterní Hradisko. A tak v lednu 1802 byla VN urychleně přestěhována z velkých prostor v jezuitském konviktu v centru města Olomouce do ještě většího Klášterního Hradiska.

Období napoleonských válek (1797–1815)

Koncem 18. století se celá Evropa dostala do víru myšlenek francouzské revoluce šířených porevoluční Francií, jak jinak než na bodácích armády. Expanze francouzských vojsk nevynechala ani rakouské mocnářství. Modernější, cílevědomější a lépe vede-

ná francouzská armáda své bitvy povětšinou vyhrávala. Pro „svatou říši římskou národa německého“ nastalo těžké období bojů o zachování vlastní existence.

Během listopadu 1805 Napoleonova vojska obsadila jižní Čechy, celé Rakousko i s hlavním městem Vídní, a také celou jižní Moravu včetně Brna. Olomouckou stálou „polní vojenskou nemocnici“ umístěnou v prostorách Klášterního Hradiska čekalo první velké prověření.

Dne 2. prosince 1805 během šesti hodin Napoleon vybojoval u Slavkova v „bitvě tří císařů“ své největší vítězství na území „říše římskoněmecké“, když se svou 70 000 armádou porazil 90 000 spojenou armádu rakousko-ruskou. Byla to bitva nebývale krvavá, na bitevním poli zůstalo 25 000 až 35 000 ponejvíce mrtvých, ale také zraněných vojáků. Z tohoto nebývale velkého počtu ztrát měli Francouzi raněných asi 4000, Rusové více než 9000 a Rakušané přes 3000 raněných bojovníků.

Bitva u Slavkova měla zásadní význam pro budoucnost vojenského zdravotnictví. Totiž způsob řešení zdravotnické pomoci raněným vojákům byl v té době naprosto odlišný pro každou ze tří armád bojujících u Slavkova. Právě po této bitvě lze porovnat výsledky naprosto odlišných systémů vojenského zdravotnického zabezpečení armády ruské, francouzské a rakouské.

Carská ruská armáda v době bitvy u Slavkova použila ještě naposled ve své historii tradiční způsob přístupu ke svým mrtvým a raněným vojákům. Vžitým zvykem u všech armád a bojujících jednotek v předchozích létech, stoletích a tisíciletích bylo mrtvé a raněné zanechávat na bitevních polích s předpokladem, že se jich ujmu (pohřbí je či ošetří, případně vezmou do domácího ošetřování a často také i okradou) okolní místní občané. Carská ruská armáda po prohrané slavkovské bitvě jen v ojedinělých případech odnášela své raněné z bojiště a odkládala je na dlažbu nejbližších kostelů, kde je ponechala jejich osudu. Malý počet ruských vojenských lékařů a chirurgů sloužil pouze pro osobní potřebu šlechty a vyššího důstojnictva. Proto po bitvě u Slavkova nepatrná část raněných Rusů byla léčena dokonce i ve francouzské vojenské nemocnici v Brně. Avšak naprostá většina raněných ruských vojáků byla převzata do péče rakouské armá-

dy a nejčastěji umístěna do těch nejméně vybavených lazaretů rakouské armády provizorně zřízených v odlehlých městečkách a v zapadlých vesnicích. Právě v těchto lazaretech se zakrátko rozšířila smrtící epidemie střevních onemocnění, takže se nelze divit, že při tehdejší úrovni „léčení“ nakonec z přijatých poraněných ruských vojáků od Slavkova přežilo sotva 5–15 %. A tento malý zbytek přeživších Rusů se již povětšinou do své vlasti nevrátil a asimiloval mezi místním moravským venkovským obyvatelstvem. Uváděné počty ponechaných ruských vojáků na Moravě jsou více než přehnané. Platí to také o číselném údaji v tehdejších dobovém popěvku na Moravě:

„Přišlo nám na pomoc Moškanů tuze moc,
škodu nadělali, Moravu vyžrali...
Lidu tam zahynulo, Moškanů zůstalo,
jak se praví, že víc než šedesát tisíc.“

Naopak francouzská armáda v této době přijala nový, na svou dobu vynikající a velmi pokrokový postup pomoci raněným. Jako první začala používat k odsunu raněných zdravotnická nosítka. Avšak především již za bitvy u Slavkova disponovala Larreyovými „létajícími ambulancemi“, tj. pohyblivými pojezdými polními lazarety s 340 vycvičenými zdravotnickými pracovníky a 3 zkušenými chirurgy, kteří už tenkrát pracovali podle zásady „co nejvčasnějšího a pokud možno definitivního chirurgického ošetření“ raněných. Uplatnění této zásady v případě bitvy u Slavkova znamenalo provádět přímo na bitevním poli co největší počet chirurgických zákroků (tedy v té době amputací poraněných končetin) a pak takto odoperované převézt lehkými vozy až do vzdálených domovských lazaretů. V jediné francouzské vojenské nemocnici, rozvinuté v době bitvy u Slavkova v budovách biskupství v Brně, byli ponecháváni pouze neschopní odsunu. Tento systém zdravotnické pomoci byl po určité úpravě v následujících desetiletích převzat všemi státy bojujícími v oblastech vzdálených od mateřské země. V minulém století byl tento systém vojenského zdravotnického zabezpečení maximálně rozvinut a používán americkou armádou za korejské války, v níž i vysoce specializovaná lékařská pomoc byla poskytována co nejbližší bitevní linii.

Rakouská armáda a obdobně ostatní středoevropské armády si vybudovaly jiný systém vojenské zdravotnické pomoci. Spočíval v síti stálých vojenských nemocnic, z nichž každá měla přidělené spá-

dové území, na kterém v době války zřizovala (tj. vybavovala materiálem i personálem) větší počet dočasných záložních nemocnic (tedy takzvaných pomocných a nouzových filiálek). Obvykle to bylo v budovách kasáren, škol, klášterů, zámků nebo obdobných větších budovách. Při tomto systému se na bojišti a v týlových prostorech prováděly pouze nezbytné, nejčastěji život zachraňující výkony a definitivní ošetření bylo odloženo po odsunu zraněného do stálé nebo do etablované záložní vojenské nemocnice. Tento systém zdravotnické pomoci s malými obměnami se udržel ve středoevropských armádách dodnes.

V době bitvy u Slavkova měla rakouská armáda k dispozici jen tu část nemocnic, které byly rozvinuty na střední a severní Moravě. Jih Moravy a celé Rakousko bylo okupováno francouzskými vojsky. Hlavní velitelství rakouských vojenských nemocnic se tehdy etablovalo v Novém Jičíně. Stálé vojenské nemocnice byly urychleně budovány teprve koncem listopadu a v prosinci 1805 ve Valašském Meziříčí, Uherském Hradišti, Kartouzích, Rokytnici, Odrách, Příboru, Opavě, Těšíně, Velkých Losinách, Šumperku, Mírově, Jaroměřicích, Jevíčku, Jihlavě a Znojmě. VN sídlící na Klášterním Hradisku u Olomouce rozvinula během listopadu a prosince 1805 větší záložní lazarety v okolních městech a obcích, např. v Uničově, Dlouhé Loučce, Nových Zámcích atd. Avšak malé záložní lazarety rozvinula ve všech větších obcích svého spádového regionu. Ještě v březnu roku 1806 bylo v těchto filiálkách VN Olomouc ošetřováno přes 1200 raněných vojáků z bitvy u Slavkova.

Podstatnou chybou velení rakouské armády bylo velmi opožděné budování stálých i záložních vojenských nemocnic. Rakouská armáda neměla dostatek zdravotního materiálu pro vybavení těchto urychleně zřizovaných vojenských nemocnic a co nejhoršího, nezajistila a nevyvíčila pro tyto nemocnice prakticky žádný personál, ani ošetrovatelský, ani odborný. Tento nedostatek opět řešila tradičním způsobem: okamžitým nadirigováním zdravotnické péče okolním civilním lékařům, ranhojičům a lidovým léčitelům a nařízením ošetrovatelské péče nejbližším místním obyvatelům. Opožděné a tudíž urychlené zřizování nemocnic, jejich naprosto nedostatečné personální i materiální vybavení a také zmatkářské řízení, to vše způsobilo, že úmrtnost zraněných a nemocných vojáků z bitvy u Slavkova

přesahovala 60 % a často se blížila až k 90 %. Je však nutné připomenout, že na této nejvyšší úmrtnosti se nejvíce podílela epidemie nakažlivých střevních chorob, která se rozšířila v několika dnech po bitvě u Slavkova ve všech vojenských lazaretech. Následkem podcenění zdravotnického zabezpečení armádní generalitou došlo k neúměrně vysoké a definitivní ztrátě značné části rakouské armády. Velké ztráty mrtvých, raněných a zajatých vojáků způsobily, že po prohrané bitvě u Slavkova trvalo Rakousku několik let, než se mu podařilo obnovit armádu schopnou odporu.

Když došlo k další bitvě s vojsky Napoleona dne 5. a 6. června 1809 u Wagramu a Znojma, měla rakouská armáda na Moravě rozvinuto šest velkých polních nemocnic s kapacitou téměř 5000 volných lůžek. VN Olomouc měla připraveno na Klášterním Hradisku 1000 volných lůžek. Další své filiálky VN Olomouc měla v té době rozvinuté v Rokytnici, Veselíčku, Potštátu, Odrách a jinde. Ale po uvedené bitvě bylo zraněných tolik, že bylo nutné urychleně postavit za Hradiskem dřevěné baráky. Avšak i tenkrát VN Olomouc největší nedostatek pocítila v nedostatku lékařského personálu a malé odborné připravenosti vojenských lékařů. Ve VN Olomouc a jejích filiálkách pracovalo v té době celkem 18 lékařů a 259 ošetřovatelů. V kritické situaci vojenským zdravotníkům vypomohl olomoucký profesor chirurgie Dominik Waidele z ranhojičského učiliště, který se svými 18 studenty převzal na Hradisku veškerou chirurgickou péči. Bez této pomoci by VN Olomouc nebyla schopna zajistit tuto nejdůležitější odbornou pomoc zraněným vojákům. I přes tato opatření byla úmrtnost vojáků na Hradisku velká, jak je možno soudit ze skutečnosti, že ze 3441 hospitalizovaných v srpnu roku 1809 zbylo v prosinci stejného roku 1809 jen 1524 vojáků.

V následujících letech další bitvy mezi vojskem Napoleona a rakouským vojskem se přesunuly do vzdálenějších oblastí. Avšak teprve v „bitvě národů“ u Lipska ve dnech 16.–18. října 1813 zvítězila nad Napoleonem spojená rakousko-prusko-ruská armáda. V této bitvě mezi sebou bojovalo 450 000 vojáků a celkový počet raněných dosáhl 34 000.

K ošetření tak vysokého počtu raněných vojáků musela armáda využít i vzdálená zdravotnická zařízení, včetně olomoucké VN, a dokonce i její stále funkční filiálky, etablované ve Veselíčku, Rokytni-

ci, Přestavlkách, Přerově, Odrách, Holešově a Konicích. Ještě v prosinci 1813 bylo z bitvy od Lipska hospitalizováno na Moravě téměř 13 000 vojáků, z nichž bylo 2731 v péči VN Olomouc na Klášterním Hradisku.

Napoleonské války skončily. Vysoká, až 90% úmrtnost raněných vojáků z bitvy u Slavkova klesla pod 50 % u raněných z bitvy od Lipska. Tyto neblahé zkušenosti a velmi špatné výsledky vyvolaly imperativní požadavek na změnu a modernizaci celé rakouské vojenské organizace zdravotnické pomocí raněným a nemocným.

Rakousko-pruská válka roku 1866

Opěvovaný hrdina z bitvy u Aspern a Wagramu a hlavní strůjce porážky Napoleona v bitvě u Lipska, legenda c. k. armády, polní maršálek Jan Josef Václav hrabě Radecký z Radče (1766–1858) byl bezprostředně po bitvě u Lipska odsunut na podřadné místo divizionáře do Šoproně, pak do Budína a nakonec na místo velitele olomoucké pevnosti. A právě tuto dobu maršál Radecký využil pro vypracování návrhu na komplexní reorganizaci armády, v kterém upřednostnil přetvoření organizace vojenského zdravotnictví. Z jeho osobní iniciativy byl v roce 1838 v rakouské armádě vytvořen nový vojenský útvar „sanitätskorpus“ v počtu 3500 mužů cvičených pro poskytnutí první pomoci a pro odsun raněných z bojiště. Díky cestě nastoupené právě maršálem Radeckým se stal systém rakouské vojenské zdravotnické služby efektivnější.

VN Olomouc zasahovala při válečném konfliktu do konce 19. století už pouze jednou. V roce 1866 došlo k další prusko-rakouské válce. V této válce byla budova nemocnice na Klášterním Hradisku změněna v pevnost: okna byla zazděna, případně proměněna v střílny. Ploty a stavby v okolí Hradiska byly srovnány se zemí. Okolí Hradiska bylo zaplaveno řekou Moravou, a tak proměněno v neprostopupné bahnisko. VN Olomouc byla z větší části krátce před vypuknutím války a opět urychleně přestěhována do centra olomoucké pevnosti, tentokrát do připravených záložních Špitálních (Hanáckých) kasáren.

V bitvě u Sadové u Hradce Králové dne 3. července 1866 modernější pušky a hlavně bystřejší

velení štábu pruské armády způsobilo velmi těžkou porážku rakouských a saských vojsk a navíc neporovnatelně vyšší zdravotnické ztráty rakouské a saské armády. Zatímco na pruské straně se uvádí 7000 raněných, tak na rakouské straně na bojišti zůstalo raněných více než 18 000. K zabezpečení odborné pomoci všem těmto raněným vojákům bylo nutné je rozmístit do všech vojenských zdravotnických zařízení v Čechách a na Moravě. I přes problémy s transportem raněných vojáků přece jen medicínský pokrok způsobil podstatně lepší výsledky. Úmrtnost hospitalizovaných vojáků se za této války ve všech vojenských nemocnicích pohybovala kolem 10 procent.

Bitvou u Hradce Králové ale prusko-rakouská válka neskončila. Prusové v krátké době obsadili celé Čechy a také Moravu. Ačkoli rakouské pevnosti, jako byla i Olomouc, pruská armáda obcházela, tak docházelo k drobným bitvám s rakouským vojskem na celém obsazovaném území. (Na Moravě to byly bitvy u Svitav, Tišnova, Dubu, Biskupic, Kralic, Čechůvek, Tovačova, Rokytnice a u Dluhonic.) Z bitvy u Tovačova dne 15. července 1866 byly do Olomouce přivezeny stovky raněných vojáků.

Výrazně nižší úmrtnost raněných vojáků ve válce prusko-rakouské nebyla způsobena jen pokrokem medicíny. Mnohem větší měrou se na výsledku podílela nová organizace zdravotnické pomoci, jejíž základy položil právě maršál Radecký. Ukázalo se, že nastoupená cesta, spočívající v přípravě záloh, ve výcviku sběračů, nosičů raněných, pomocného a i odborného zdravotnického personálu v době míru, je právě to nejdůležitější pro dobré výsledky činnosti zdravotnické služby za války.

Právě proto v následujících desetiletích došlo k rozšíření a zdokonalení průběžného výcviku potřebných záloh, k vytváření skladů veškerého předpokládaného materiálu, nejen pro bojové jednotky, ale také pro vytváření a chod záložních nemocnic. A k tomuto cíli se začaly zpracovávat důkladné a podrobné mobilizační plány. Tato příprava se i přes svou náročnost osvědčila a byla využita právě nejvíce olomouckou VN v době 1. světové války.

1. světová válka

VN Olomouc během 1. světové války zajišťovala hospitalizaci raněných a nemocných vojáků

především z haličského a lvovského frontu. Po vyhlášení mobilizace počátkem července 1914 během čtyř dnů zmobilizovala zálohy a vybavila pro bojové jednotky tři polní nemocnice, šest mobilních záložních nemocnic a jeden divizní zdravotní ústav. Během tří dnů vzrostl mírový lůžkový fond budovy Klášterního Hradiska z 470 lůžek na 1100 válečných lůžek. VN zmobilizovala zálohy a vybavila „Zeměbraneckou nemocnici“, (tedy dnešní budovu chirurgie na Pasteurově ulici,) která byla při mobilizaci rozšířená o budovy uvolněných Jiskrových kasáren a měla pak celkovou kapacitu 1000 lůžek. K tomu navíc VN podle mobilizačního plánu během několika dnů zřídila v městě Olomouci „I. záložní nemocnici“ s dalšími 800 lůžky v kasárnách Jánošíkových a Jiřího z Poděbrad a také vybavila nemocnici Červeného kříže zřízenou v klášteře uršulinek.

Avšak už v této době, ani ne měsíc od začátku mobilizace, byl příliv raněných a nemocných z bojových linií tak velký, že počet připravených 3020 lůžek nestačoval. V této kritické situaci velitelství nemocnice iniciovalo vznik dalších nouzových, často provizorních a krátkodobých nemocnic ve všech možných použitelných budovách po celé Olomouci: v Salesaniu, v budově občanské střelnice, ve škole v Nové ulici, v podkovářské škole, v českém a německém gymnáziu, v kasárnách na Šibeníku a na Tabulovém vrchu, v Novosadech a ještě v několika dalších budovách.

Nečekaný velký příliv nemocných vojáků byl způsoben epidemií střevních infekcí. Jen během tří měsíců od počátku války bylo v Olomouci hospitalizováno 15 000 nemocných úplavici, 1000 onemocnělých břišním tyfem a 600 případů cholery. Kapacita původně vyčleněné nemocnice pro infekčně nemocné v Rainerových a Jezdeckých kasárnách nestačila, a tak během zimních měsíců 1914–1915 byla postavena na cvičišti na Novém Světě „epidemiická záložní nemocnice“, která měla v 35 dřevěných barácích 2500 lůžek. Masivní příliv těchto infekčně nemocných byl zanedlouho zastaven zavedením povinného očkování proti choleře a tyfu. V návaznosti na epidemickou záložní nemocnici byla na stejném cvičišti postavena ještě „II. záložní nemocnice“ o 2100 lůžkách, která fungovala až do roku 1920. Také za Hradiskem byly kromě čtyř velkých stanů postaveny další nové dřevěné baráky, takže v době 1. světové války stálo po Olomouci navíc celkem 73 provizorních dřevěných baráků vy-

užívaných k léčení vojáků. V těchto vojenských zařízeních pracovalo kolem 100 lékařů a necelý 1000 ošetřovatelů, kteří byli postupně během války nahrazení dobrovolnými pomocnými sestrami. Připomínám, že VN Olomouc také po celou dobu 1. světové války připravovala muže odvedené pro výkon zdravotnické služby v poli v čtyřtýdenních až osmítýdenních kurzech.

K celkem velmi úspěšné organizaci zdravotnického zabezpečení za 1. světové války přispěla také kvalitní a zodpovědná organizace transportu raněných a nemocných. Především je nutné si uvědomit, že tento transport v celém rozsahu nezajišťovala armáda, ale dobrovolnické organizace:

Červený kříž, řád německých rytířů, maltézský řád a mnoho dalších soukromých olomouckých organizací i jednotlivců. VN pouze mobilizačně zajišťovala vybavení divizní kolony řádu německých rytířů, kolony Červeného kříže, zdravotnického vlaku řádu maltézských rytířů, horské uherské kolony Červeného kříže a námořní zdravotní ambulance.

Transport raněných z fronty se prováděl převážně vlaky. Na hlavním nádraží organizoval vykládky z vagonů a další transport olomoucký Červený kříž. Nemocní a ranění byli rozvázeni pomocí stěhovacích koňských povozů olomouckých přepravních firem nebo několika speciálně přizpůsobenými tramvajovými vozy a také mnoha dalšími příležitostně poskytovanými vozidly soukromníků.

Ve vojenských zdravotnických zařízeních Olomouce (VN, Zeměbranecká nemocnice, I. a II. záložní nemocnice, epidemická záložní nemocnice, nouzové nemocnice) bylo od poloviny roku 1914 až do roku 1920 hospitalizováno 447 589 vojáků, z tohoto počtu necelých 60 000 s infekčním onemocněním. Jenom v budově Klášterního Hradiska a v přilehlých provizorních přístavbách bylo hospitalizováno téměř 100 000 raněných a nemocných.

2. světová válka

Z příkazu Ministerstva národní obrany dne 15. března 1939 v 5.00 hodin ráno narychlo svolání důstojníci nemocnice dostali rozkaz předat v 6.00 hodin, tedy za necelou hodinu, německé branné moci celou VN Olomouc. S příkazem, aby předání proběhlo bez odporu a aby bylo vyhověno všem požá-

davkům německých přejímacích orgánů. Zástupci Wehrmachtu, dva lékaři – generál a podplukovník, se však dostavili až čtvrtý den. Při prohlídce ústavu byli překvapeni jeho rozsáhlostí, počtem odborných oddělení i personální a materiální vybaveností. Proto Němci převzali jenom budovu chirurgie v Pasteurově ulici, a to až dne 4. 4. 1939. Do této budovy nastěhovali samostatný „Ortslazarett“, tj. stacionární vojenskou nemocnici.

Na převzetí nečekaně rozsáhlého a vybaveného Klášterního Hradiska německá okupační armáda neměla potřebný odborný personál. A tak německá generalita přikázala, aby VN Olomouc v budově Klášterního Hradiska pokračovala v dosavadní činnosti do konce roku 1939, kdy Wehrmacht zajistí převzetí. Avšak přepadení Polska 1. září 1939 a vznik válečného stavu donutil Němce převzetí nemocnice urychlit. VN Olomouc přestala administrativně existovat 15. 9. 1939, ale ve skutečnosti skončila svou činnost až dne 15. 10. 1939, tedy jako ta daleko nejposlednější ze všech vojenských nemocnic bývalé ČSR.

Wehrmacht budovu na Klášterním Hradisku použil k provozování německé záložní nemocnice vyčleněné pro chirurgická řešení, s názvem „Reserve-Lazarett Olmütz/Mähren“. Také Němcům v této světové válce nedostačoval ani spojený lůžkový fond Klášterního Hradiska a Zeměbranecké nemocnice, a tak i německá armáda zřídila v olomouckých civilních objektech dalších 6 vojenských pomocných záložních nemocnic: lazaret v hospodářských školách (z vyšší hospodářské školy, ze zimní hospodářské školy a z hospodyňské školy), lazaret v Pöttingu, lazaret v klášteře v Řepčíně, lazaret v Komeniu, lazaret ve škole ve Starých Hodolanech a lazaret v chudobinci ve Chvalkovcích.

O počtu hospitalizovaných vojáků a ani o příčinách jejich přijetí se nedochovaly žádné doklady. Ve vojenském archivu v Praze na Invalidovně jsou pouze opisy úmrtních listů, které jsou však u každého doplněny zápisem vojenského kaplana – datem a hodinou pohřbu, místem pohřbení a číslem hrobu. Navíc kurát zanechal přesný a přehledný souhrn všech pohřbených vojáků.

Z úmrtních listů lze doložit, že v období 2. světové války zemřelo na Hradisku celkem 566 vojáků. Z tohoto počtu bylo 514 úmrtí jen za rok 1945, tedy za čtyři měsíce a jeden týden, kdy se fronta přiblížila k Olomouci a kdy i Olomoucko postihlo letecké bombardování. Také příčiny úmrtí němec-

kých vojáků odpovídají charakteru posledních měsíců 2. světové války. Nejvíce, 169 vojáků, zemřelo následkem mnohočetných poranění, 72 vojáků po těžkém poranění lbi a mozku, 67 po střelném poranění břicha, 55 vojáků po obdobném poranění hrudníku a 37 vojáků na válečná poranění končetin. Jen na přímé vykrvácení po střelném poranění úmrtní listy uvádějí 32 mrtvých. Na následné zánětlivé komplikace po těžkých válečných zraněních zemřeli 3 vojáci na plynatou sněť, 61 vojáků na sepsi nasedající na základní, většinou devastující poranění a 36 osob zemřelo na komplikující bronchopneumonii. U třinácti válečných poranění je uvedena jako vlastní náhlá příčina smrti plicní embolie. Tedy 545 vojáků zemřelo přímo v důsledku těžkého válečného poranění.

V období před přiblížením se frontové linie byla úmrtnost německých vojáků minimální. V roce 1940 na Hradisku zemřeli 3 vojáci, v roce 1941 a 1942 po jednom německém vojákovi, v roce 1943 zemřeli 4 a v roce 1944 zemřelo 43 vojáků. Na choroby běžné i v míru zemřelo za celou válečnou dobu 7 hospitalizovaných (apendicitida, perforace střeva, iktus, diabetes a 3 na sepsi: z peritonizilárního abscesu, z karbunklu a z folikulitidy). Třikrát byla příčinou smrti sebevražda.

Velmi nás zajímalo, zda mezi zemřelými nebyli nemocní postižení „uhlákem“ čili antraxem. Někteří olomoučtí občané z Černovířského předměstí totiž vyprávějí, že mezi německými vojáky na Hradisku proběhla epidemie antraxu a Němci zemřelé na tuto nebezpečnou infekci pohřbili a zazdili ve sklepeních Hradiska. To by pak mohla být pod Hradiskem biologická bomba, která by i ve vzdálené budoucnosti ohrožovala životy nejen občanů Olomouce, ale i okolního regionu. Při podrobném prověření úmrtních listů bylo nalezeno pouze 11 úmrtí na infekční chorobu (6 případů meningitidy, 2 nemocní plicní tuberkulózou, po jednom úmrtí na skvrnitý tyf, diftérii a malárii). Žádnou, ani vzdáleně podobnou diagnózu připomínající antrax jsme v úmrtních listech nenalezli. A také všichni mrtví byli řádně pohřbeni v označených hrobech, v naprosté většině na komunálním městském hřbitově.

Závěr

Při letošní příležitosti 200. výročí vystěhování VN z centra města Olomouce na Klášterní Hradi-

sko do budovy po zrušené premonstrátské kanonii lze konstatovat, že toto přestěhování nikdy neomezilo činnost VN Olomouc. Naopak, budova Klášterního Hradiska postačovala úkolům a potřebám vojenské zdravotnické služby v každé době a postačuje jim doposud.

Během těchto uplynulých dvou století zasáhly střední Evropu celoevropské i světové válečné konflikty, při nichž byla VN Olomouc více než plně využita. Konkrétně se tak stalo po „bitvě tří císařů“ u Slavkova, po bitvě u Wagramu a Znojma, po „bitvě národů“ u Lipska, po prusko-rakouské válce roku 1866 a za 1. a 2. světové války. Za všech válečných konfliktů došlo k přísunu naprosto nečekaně vysokého počtu raněných a nemocných vojáků – jejich záchrana, vyléčení, tedy jejich přežití jednoznačně záviselo na úrovni mírové materiální a personální připravenosti. Ve všech těchto konfliktech VN Olomouc dokázala nejen oprávněnost, ale i nezbytnost své existence.

Ve srovnání se všemi ostatními moravskými vojenskými nemocnicemi VN Olomouc ve všech výše uvedených bitvách a válkách posledních dvou století poskytovala zdravotnické ošetření největšímu počtu raněných a nemocných na Moravě. Ani v jediné válečné situaci však budova Klášterního Hradiska ani při své maximálně rozšířené lůžkové kapacitě nepostačovala velkému přílivu raněných vojáků a vždy bylo nutno rozvinout další záložní a nouzové nemocnice ve všech vhodných veřejných budovách města Olomouce.

Úmrtnost přijatých raněných a nemocných vojáků přivezených z frontových linií do VN Olomouc konflikt od konfliktu velmi výrazně klesala. Je však nutné neustále připomínat chybná historická rozhodnutí generálních štábů armády, jejichž důsledkem byly neúměrně vysoké ztráty lidských životů. Rakouská generalita se snažila zajistit opomenuté zdravotnické zabezpečení během jediného měsíce listopadu 1805, tedy neuváženě velmi krátce před „bitvou tří císařů“, která se odehrála u Slavkova dne 2. prosince 1805. Toto opomenutí bylo jednou z příčin až 90% úmrtnosti raněných vojáků a podstatně se podílelo na definitivní ztrátě části rakouské a ruské armády. Při dalších napoleonských bitvách se stav vojenské zdravotnické připravenosti poněkud zlepšil, a tak po bitvě u Wagramu a Znojma v roce 1809 a po relativně vzdá-

lené „bitvě národů“ u Lipska v roce 1813 úmrtnost klesla pod 50 %. Zkušenosti z napoleonských válek si vynutily, aby v dalších létech rakouská armáda už v době míru zajistila výcvik a přípravu záložních vojáků určených v případě války pro zdravotnickou službu. Tato opatření se výrazně podílela na tom, že v dalších válečných konfliktech došlo k ještě podstatnějšímu snížení úmrtnosti vojáků:

v prusko-rakouské válce roku 1866 počet zemřelých ve VN Olomouc klesl na 10 % a později za 1. světové války úmrtnost raněných a nemocných vojáků přijímaných z Ivovského a haličského frontu nedosahovala již ani 3 % a za 2. světové války, kdy budovy VN využíval Wehrmacht k zdravotnickému zabezpečení německé armády, odhadujeme vyšší úmrtnosti německých vojáků s určitostí pod 1 % z celkového počtu hospitalizovaných.

Dobré výsledky vojenské zdravotnické pomoci jsou dány samozřejmě především odbornou úrovní medicíny celé společnosti, avšak výrazně se na nich podílí také poctivě realizovaná preventivní opatření, jako např. proočkovanost, a v neposlední řadě spočívají na schopnosti organizačních pracovníků zajistit raněnému odbornou a specializovanou pomoc. Aby i ta nejvyšší specializovaná úroveň lékařů pomohla, musí být poskytnuta raněnému vojákovi včas, tedy v nejkratší možné době. To je nejdůležitější úkol vojenské zdravotnické služby, aby již v době míru připravila a zajistila všechny potřebné materiální, technické i personální podmínky pro rychlou a účinnou odbornou i specializovanou lékařskou pomoc. Jak ukázaly historické zkušenosti VN Olomouc ze všech minulých válečných konfliktů právě jednou z nejdůležitějších podmínek pro efektivní dobré výsledky činnosti vojenské zdravotnické služby za všech katastrofických situací je připravit dobře vycvičený sbor zdravotnických pracovníků už v době míru.

Diskuse

Hlavní smysl existence vojenských nemocnic spočívá v jejich pomoci raněným vojákům v období války. Toto jednostranné válečné zaměření vojenských nemocnic se nutně v posledních letech rozšiřuje i na zdravotnickou pomoc veškerému obyvatelstvu při nepředvídaných přírodních katastrofách a při nečekaných teroristických útocích. Proto hlavní činnost vojenských nemocnic nemůže spočí-

vat na pouhém zdravotnickém zabezpečení existujícího mírového početního stavu armády. To je pouze vedlejší, přidružený úkol vojenských nemocnic!

Hlavní směr činnosti vojenských nemocnic v době míru musí být nasměrován na složitou přípravu záloh. Vývoj lidské společnosti nás v budoucnosti donutí pravděpodobně k tomu, aby vojenská zdravotnická služba byla pověřena zorganizováním doplňování výchovy a výcviku zdravotnické části veškeré naší dospělé populace pro její možné zdravotnické využití při nenadálých situacích. V současné době nám sice nehrozí žádný válečný konflikt, ale nemůžeme prakticky nikdy vyloučit nenadálou a nečekanou přírodní katastrofu a navíc nyní jsme a budeme neustále ohrožováni možností hromadných teroristických činů. Právě proto je nutno soustavně zdůrazňovat právě tu v současnosti opomíjenou základní funkci vojenských nemocnic – jejich povinnost připravovat a vycvičit zdravotnické zálohy použitelné pro zvládnutí i nepředvídaných situací.

V nedaleké budoucnosti specializace lékařských oborů dosáhne takového stupně, že lékaři nebudou mít tu donedávna širokou odbornou erudici, a tak po odborné stránce ani nebudou schopni účinně zasahovat při náhlých hromadných katastrofách. Právě z toho důvodu se vojenské nemocnice musí stát centrem pro doplnění výchovy a výcviku civilních lékařů pro případ jejich nutného nasazení za mimořádných situací.

V posledních letech soustavně probíhající snižování početního stavu české armády a její profesionalizace ve svém průběhu automaticky vede k redukci vojenské zdravotnické služby, včetně vojenských nemocnic a lazaretů. V minulých letech tak došlo ke zrušení spádových vojenských nemocnic v Jaroměři, Terezíně a Českých Budějovicích a posádkových nemocnic v Klatovech a v Karlových Varech.

Někteří naši politikové navrhuji další redukci podstatné části vojenské zdravotnické služby, včetně zdravotnických zařízení, a zdůvodňují ji plánovaným snížením početního stavu české armády. Tyto snahy o další redukci vojenského zdravotnictví se v současné době objevují i v programech některých politických stran. Takový cíl bohužel plně vyhovuje a odpovídá všeobecně přijímanému většino-

vému názoru naší současné společnosti a v důsledku toho se stává v předvolebním období součástí politického boje o získání vyššího počtu volebních hlasů.

Podle tohoto předkládaného mylného hlediska by české armádě měla postačovat jediná vojenská nemocnice (při předpokládaném snížení stavu české armády na 35 000–45 000 vybraných zdravých osob mladšího věkového složení). Dokonce ojedinelí politikové dnes prohlašují, že i tato jediná vojenská nemocnice je zbytečná, že plně postačí potřebné zdravotnické úkony nasmlouvat s civilními zdravotnickými zařízeními.

Uvedené snahy jsou v naprostém rozporu se všemi dosavadními historickými zkušenostmi. Historické zkušenosti jednoznačně ukazují, že míra rozsahu definitivních ztrát lidských životů při válečném konfliktu nezávisí jen na současné odborné úrovni zdravotnictví, ale také na několika dalších zásadních ukazatelích. Mezi ně na jedno z předních míst patří úroveň materiální připravenosti a její zajištění státem. Avšak nejsou důležité jenom sklady potřebného lůžkového materiálu, léků a zdravotnických potřeb! Jako ještě důležitější se jeví mít předem připravený zdravotnický personál jak pro ošetrovatelskou službu, tak pro lékařskou odbornou i specializovanou pomoc, a to vyškolený a vycvičený pro naprosto mimořádné, specifické a v míru se nevyskytující podmínky.

Je potřebné neustále připomínat všem odpovědným pracovníkům, že současné podceňování významu vojenských nemocnic je nedomyšlené a krátkozraké. Neboť na další existenci vojenských nemocnic závisí v případě války i obnovitelnost a tedy další existence naší armády!

Ale nejen to, pro případy nečekaných přírodních i jiných katastrof by vojenské nemocnice měly být již v době klidu a míru pověřeny organizací a zajištěním potřebné mimořádné zdravotnické pomoci.

K zvládnutí těchto pro naši společnost životně důležitých úkolů **nestačí** jedna a ani dvě vojenské nemocnice!

Literatura a prameny

1. DURYCH, J. *Kronika divízní nemocnice 7 v Olomouci*. 1926. Rukopis uložen na ředitelství VN Olomouc.
2. FRYČ, V. *Kronika Sborové nemocnice 6 v Olomouci*. 2. díl. 1945. Rukopis uložen na ředitelství VN Olomouc.
3. PRUCEK, J. *Šest kapitol z dějin kláštera Hradiska*. Olomouc, Danal, 1999. 90 s.
4. ŠVÁB, J. Počátky činnosti a historické kořeny olomoucké vojenské nemocnice. *Voj. zdrav. Listy*, 1998, roč. 67, č. 1/2, s. 44–49.
5. ŠVÁB, J. Příčiny úmrtí německých vojáků na Klášterním Hradisku v letech 1939–1945. Přednáška na XVI. medicinsko-historických dnech 20. 10. 2000, Olomouc.
6. VESELÝ, M. 250 let Vojenské nemocnice Olomouc. *Voj. zdrav. Listy*, 1998, roč. 67, č. 4, s. 101–103.
7. WONDRÁK, E. K obrazu vojenských nemocnic a jejich činnosti za napoleonských válek na Moravě. *Zprávy VÚO*, Olomouc, 1965, č. 1235, s. 1–12.
8. WONDRÁK, E. *Krev smyly deště*. Hradec Králové, Kruh, 1989, 94 s.
9. Vojenský historický archiv. Praha, Fond MNO, č. 6956 a 5661.

Korespondence: MUDr. Josef Šváb
Ladova 7
779 00 Olomouc

Do redakce došlo 15. 3. 2002

615.4:069(437.1/2)

ČESKÉ FARMACEUTICKÉ MUZEUM – KUKS

Karel KRÁL, Ladislava VALÁŠKOVÁ
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Souhrn

Více než sto let usilovali představitelé farmacie o vybudování farmaceutického muzea, které by zachytilo vývoj farmacie. V roce 1969 vznikla v Hradci Králové Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy. Úkolem vybudování farmaceutického muzea v hospitalu nedalekého Kuksu, kde existovala barokní lékárna řádu milosrdných bratří „U granátového jablka“, byl pověřen Václav Rusek. V roce 1996 byla v návaznosti na zdejší lékárnu otevřena expozice s názvem „Kouzlo apatyky“. V roce 2001 o další tři místnosti rozšířená expozice zachycuje vývoj jednotlivých odvětví farmacie. Česká farmacie tak má vlastní muzeum, které dokumentuje významnou roli české farmacie v Evropě.

Klíčová slova: Farmaceutické muzeum; Barokní lékárna; Kouzlo apatyky; Expozice odvětví farmacie.

Czech Pharmaceutical Museum – Kuks

Summary

For more than a century representatives of the field of pharmacy were putting their efforts into building a pharmaceutical museum which would reflect the development of pharmacy. In 1969 the Pharmaceutical Faculty of Charles University came into existence in Hradec Králové. The task to create a pharmaceutical museum in the hospital near Kuks where there was a baroque pharmacy called “The Pomegranate” which belonged to Merciful Brothers’ Order was given to Václav Rusek. In 1996 an exhibition called “The Charm of a Pharmacy” was opened in connection with the baroque pharmacy. In 2001 the exhibition was extended by three more rooms representing the development of individual branches of pharmacy. Thus the Czech pharmacy has its own museum which documents the significant role of Czech pharmacy in Europe.

Key words: Pharmaceutical museum; Baroque pharmacy; The charm of a pharmacy; An exhibition on the branches of pharmacy.

Na konci 19. století zesílily snahy o vybudování farmaceutického muzea, které by ukázalo vývoj farmacie a lékárenství v Čechách, na Moravě a ve Slezsku. Byly to zejména mezinárodní farmaceutické výstavy ve Vídni (1883), v Praze (1896) a opět ve Vídni (1913), které podnítily zájem o dějiny farmacie a vše, co souviselo s farmacií a lékárenstvím. Na různých místech v Evropě vznikaly farmaceutické sbírky. Jednou z prvních se mohlo pochlubit Germánské národní muzeum v Norimberku, kde v roce 1883 vznikla lékárenská sbírka. V letech 1924 až 1927 vzniklo jako součást univerzity v Basileji Švýcarské lékárenské muzeum.

V letech 1880–1905 se i v českých zemích začínají objevovat články věnované dějinám české farmacie. Bez těchto článků, podněcujících zájem o dějiny farmacie, by vznik farmaceutického muzea

nebyl možný. K předním autorům článků a propagátorům budování farmaceutického muzea patřili PhMr. Emil Šedivý (1872–1923), PhMr. Josef Svetožár Novák (1877–1943) a PhDr. RNDr. JUDr. PhMr. Karel Pejml (1892–1965). V souvislosti s mezinárodními farmaceutickými výstavami začala v roce 1876 „Farmaceutická společnost“ vytvářet historickou sbírku, ale čeští lékárníci nedokázali využít příznivou dobu a vybudovat farmaceutické muzeum. Nepomohl ani osobní zájem PhMr. Emila Šedivého, který v rámci „Farmaceutické společnosti“ zřídil v roce 1911 sekci, která měla za cíl vybudování muzea. Ani snahy prvního docenta dějin farmacie Jaroslava Hladíka nebo prof. E. Skarnitzla nevedly ke vzniku muzea.

Po II. světové válce bylo na Karlově Univerzitě a její lékařské fakultě obnoveno studium farmacie. Byl to opět Jaroslav Hladík, kdo usiloval o založení

muzea v rámci lékařské fakulty. V roce 1947 bylo na Albertově otevřeno muzeum, které mělo čtyři místnosti, ale bylo určeno ke studijním účelům a nebylo přístupné veřejnosti.

S přemístěním studia farmacie do Brna a Bratislavy, kde v roce 1952 vznikly farmaceutické fakulty, vzrostly naděje zastánců vytvoření muzea. Vybudováním muzea byl pověřen RNDr. PhMr. Václav Rusek. Se zánikem Farmaceutické fakulty v Brně v roce 1960 a jejím přesunem do Bratislavy však veškeré přípravné práce skončily. Na Slovensku v roce 1960 vzniklo Farmaceutické muzeum v prostorách lékárny „U červeného raka“ v blízkosti Michalské brány, kde je dodnes.

V roce 1969 byla zřízena Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Docent Václav Rusek, pověřený výukou dějin farmacie, s velkým nasazením usiloval o založení farmaceutického muzea. Navrhl vybudovat muzeum v nedalekém Kuksu (viz barevná příloha s. III, obr. 1 a 2), kde se základem muzea měla stát sice zrušená, ale dobře zachovaná lékárna hospitalského řádu milosrdných bratří „U granátového jablka“. Nastalo období sběru „muzeálií“.

Díky tomu, že docent Rusek učil dějiny farmacie prakticky všechny, nebo téměř všechny, lékaře v ČSR, všichni věděli, že buduje farmaceutické muzeum. Posílali mu tedy z rušeného inventáře lékáren vše, co bylo z jejich hlediska nepotřebné, ale z historického hlediska nedocenitelné – přístroje, součásti vybavení lékáren či dokumenty, které zachycovaly vývoj české farmacie. Do depozit byly přemístěny části sbírek z Brna a Prahy.

V nepředstavitelně obtížných podmínkách, za pomoci lékařníků, pracovníků a studentů Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové vznikalo České farmaceutické muzeum. Dne 18. června 1996 byla otevřena první část expozice tohoto muzea pod názvem „Kouzlo apatyky“. Tím však práce na budování muzea zdaleka neskončily, neboť byla otevřena jen malá expozice zachycující převážně vývoj officín (viz barevná příloha s. III, obr. 3).

V letech 1997–2000 Památkový ústav Pardubice za přispění „Spolku pro vybudování českého farmaceutického muzea“, který z darů sponzorů a lékařníků nashromáždil potřebné peněžní prostředky, zahájil náročné stavební úpravy dalších 3 místností, které navazovaly na stávající expozici. Vnitřní vy-

bavení vyrobil podnik Dřevotvar Hradec Králové na návrh architekta Ing. Miroslava Kopeckého, CSc.

Dne 9. června 2001 byla slavnostně otevřena nová část expozice. Česká republika má od tohoto dne své farmaceutické muzeum. Vydejme se na krátkou prohlídku jeho expozicí.

V prvních dvou místnostech dýchne na návštěvníka minulost. Uvidí nejen krásnou barokní lékárnu řádu milosrdných bratří, ale i bájněho „jednorozce“, porcelánové a dřevěné stojatky v krásně vyřezávaných a zlatem zdobených repositoriích, hmoždíře různých velikostí – zkrátka uvidí, jak vypadaly nejen řádové, ale i světské lékárny v 2. pol. 18. století.

V třetí místnosti začíná expozice nesoucí název „Kouzlo apatyky“. Zachycuje vývoj lékařství v 19. století a na počátku 20. století. Je orientována na lékařství a ukazuje především vývoj officín, tj. místností, kam v lékárně vstupoval a dodnes vstupuje pacient. Uvidíme zde, jak vypadala tára – pracovní stůl lékaře, na kterém před pacientem připravoval lék, v expozici se nachází bohatá sbírka skleněných a porcelánových stojatek, průmyslově vyráběná léčiva-speciality, nejrůznější přístroje, zařízení, lékopisy a speciality (viz barevná příloha s. III, obr. 5 a s. IV, obr. 8).

Nově vybudovaným vchodem vstoupíme do další místnosti, kde se nachází „materiálka“, tj. sklad, ve kterém lékárník přechovával léčiva. Jsou zde dřevěné sudy a zásobnice, ve kterých se uchovávala rostlinná léčiva – drogy. Nalezneme zde i nástroje na jejich zpracování – řezačky nebo mlýnky. Nepochybí ukázky starobylých rostlinných, minerálních, chemických a živočišných léčiv. Z mnoha historických léčiv zde nalezneme „španělské mušky“, které se ještě i dnes používají jako afrodisiakum (viz barevná příloha s. III, obr. 4 a s. IV, obr. 6).

Další místnost nás zaujme svojí rozlohou. Je největší místností muzea a je rozdělena sloupy na dvě části. Nalezneme zde expozici farmaceutické technologie – tabletovačku a průmyslovou míchačku mastí, pilulkovnici (přístroj na zhotovování pilulek), strojky na plnění oplatek a kapslí nebo lis na čípky.

V prosvětlených skříních a vitrínách se můžeme seznámit s vývojem vojenské farmacie. Nalezneme zde různé dokumenty týkající se vojenských farmaceutů, vojenskou polní lékárnu v podobě skřínky. V dalších vitrínách se seznámíme s vývojem farma-

ceutického školství, farmaceutických společností a spolků. Jsou zde exponáty dokumentující umělecké zájmy a tvorbu farmaceutů – ex libris, grafiky nebo knihy lékárnice Marie Kubátové, která náměty svých knih čerpala z Podkrkonoší.

Druhá část místnosti je zařízena jako informační centrum. Návštěvníci tu mohou shlédnout videofilmy z historie farmacie, videofilm o řádu milosrdných bratří a jejich lékárnách na území dnešní ČR nebo videofilmy o farmaceutických muzeích v Basileji a Heidelbergu (barevná příloha s. IV, obr. 7).

V poslední místnosti muzea je vystaven lékárenský nábytek z druhé poloviny 20. století. Expozici vévodí kruhový výdejní box, nalezneme zde i nejrůznější přístroje a zařízení, které se používaly v lékárnách ještě před 10–20 lety. Mnohé přístroje a zařízení této části expozice většina návštěvníků, zejména těch starších, zná z návštěv lékárny.

Zvláštností expozice farmaceutického muzea je skutečnost, že při poznávání dějin farmacie není návštěvník jen pasivním pozorovatelem vystavených exponátů a posluchačem odborného výkladu, ale může si např. na tabletovačce (barevná příloha s. IV, obr. 9) zhotovit „svoji vlastní tabletu“ a odnést si ji jako památku na návštěvu muzea.

V roce 2001 vznikla v hospitalu Kuks expozice Českého farmaceutického muzea, která se koncepcí, rozsahem a vystavenými unikátními exponáty plně vyrovná nejznámějším farmaceutickým muzeím v Evropě.

Literatura

1. KRÁL, K. II. mezinárodní výstava lékárnická. *Čas. čes. Lék.*, 1996, roč. 68, s. 22–24.
2. RUSEK, V. – SMEČKA, V. *České lékárny*. Praha, Nuga, 2000.
3. ŠEDIVÝ, E. *Příspěvky k dějinám lékárnictví na Moravě a ve Slezsku*. Praha, 1905.

Korespondence: Doc. PhDr. Karel Král, CSc.
Univerzita Karlova Praha
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Ak. Heyrovského 1203
500 05 Hradec Králové
e-mail: kralk@faf.cuni.cz

Do redakce došlo 5. 3. 2002

ZAHRANIČNÍ PŘÍSPĚVKY

ASSESSMENT OF THE DRUG COMBINATIONS CONTAINING BIPERIDEN AND CHOLINESTERASE REACTIVATORS AS A PROPHYLAXIS AGAINST SOMAN INDUCED POISONING

Ivan SAMNALIEV

Laboratory of Experimental Toxicology, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria

Abstract

Protection against nerve agent-induced convulsive activity is a very important problem which is not solved yet. Pretreatment usually consists of reversible acetylcholinesterase inhibitor, such as pyridostigmine or physostigmine, alone or associated with centrally acting antimuscarinic compound. Biperiden is a tertiary amine antimuscarinic compound with strong atropine-like blocking effects in the central nervous system. It possess anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) activity as well. It is well known that biperiden is very effective against soman-induced lethality and convulsions. In the present study, biperiden (1.25 mg/kg i.m.) was combined with different types of cholinesterase reactivators – HI-6, VT-89 (2,3) and VT-93 (2,3) (2×10^{-4} mol/kg i.m.). The drug combinations were administered 15, 30 and 60 min prior to exposure to 2 LD₅₀ soman and their antilethal and anticonvulsive activity were studied in rats. The studies showed that biperiden + HI-6 protected all animals from lethality and convulsive/subconvulsive activity especially when given 15 and 30 min before the challenge. The pretreatment regimen consisting of biperiden and VT-89 (2,3) was not able to prevent soman-induced lethality and convulsions. The third combination tested – biperiden + VT-93 (2,3) provided the same anticonvulsive protection as biperiden + HI-6 when given 60 min prior to exposure to 2 LD₅₀ soman.

Key words: Biperiden; Cholinesterase reactivators; Soman; Anticonvulsive pretreatment.

Introduction

The main mechanism of action of highly toxic organophosphorus compounds (OPCs), such as soman, sarin and Vx, is well known – irreversible inhibition of enzyme acetylcholinesterase (EC 3.1.1.7.) and subsequent excessive accumulation of acetylcholine at cholinergic receptor sites which causes a cholinergic crisis in central and peripheral nervous system. As a consequence of these events, different toxic effects including repeated tonic-clonic limbic seizures, convulsions and subsequent brain neuropathological changes are observed. (McLeod et al., 1984; McLeod, 1985). Previous studies have shown a relationship between seizure/convulsive activity and brain lesions (Pazdernik et al., 1985). In addition, the intoxication with OPCs is responsible for a neurological syndrome with long-lasting effects called organophosphate-induced neuropathy (OPIDN) (Abou-Donia et al., 1990). Thus, one of the most important problem which must be resolved by a successful prophylaxis is the elimination or amelioration of convulsions produced by OPCs. Pyridostigmine

is a currently fielded compound for pretreatment of nerve agent poisoning. Pyridostigmine pretreatment provides protection against exposure to highly toxic OPCs, however, when combined with postexposure antidote therapy. For this reason it is classified as a pretreatment adjunct (M. Dunn et al., 1998). Centrally acting carbamate pretreatment compounds, such as physostigmine, offer a degree of protection against nerve agent-induced brain injury. Unfortunately, the pretreatment with known brain-protecting compounds such as physostigmine, the benzodiazepine anticonvulsants, and benactyzine are not acceptable because of their decremental effects on the performance. At the same time, some centrally acting cholinolytics, such as scopolamine, trihexyphenidyl and biperiden have also been found efficacious against OPCs-induced convulsions (Capaccio and Shih, 1991; Anderson et al., 1994).

The purpose of the present study is to assess the anticonvulsive efficacy of three drug combinations containing biperiden and cholinesterase reactivators administered prior to intoxication with a highly toxic OPC in rats.

Material and methods

Drug combinations and dose regimen: HI-6 and VT-93 (2,3) are bis-pyridinium oxime reactivators and VT-89 (2,3) is a benzoyl derivate of bis-pyridinium compounds. All compounds were synthesized at MMA, Sofia. They were administered separately i. m. at equimolar doses (2×10^{-4} mol/kg of body weight) in combination with biperiden (Akineton, 5 mg/1 ml, Knoll Pharmaceutical Co.). The dose of biperiden was 1.25 mg/kg (3.1×10^{-6} mol) of body weight. The drug combinations were applied 15, 30 and 60 min prior to intoxication with 2 LD₅₀ soman (92% purity). The final concentration of soman was 0.5 mg/kg. Experiments were carried out on 210 male albino Wistar rats.

A seven degree scale for assessment of the toxic signs observed after exposure to 2 LD₅₀ soman was used: 0 – none toxic signs,

- 1 – hyperactivity,
- 2 – chewing and/or salivation,
- 3 – fasciculations and/or tremors,
- 4 – subconvulsive movements;
- 5 – convulsions
- 6 – death.

The grade of the most severe signs observed for a given animal was noted at 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 and 240 min and 24 hours after intoxication. The cumulative results presented as a sum of all grades for a given animal obtained across the observation time and mortality were noted as well.

Statistical significance was determined by the use of Student's *t*-test and the differences were considered significant when $P < 0.05$.

Results

The data summarized in Tables 1–3 represent 24 hours survival in the experimental groups pretreated with the drug combinations tested. Data are given in percentage for each group. The results obtained in this study showed that the combination consisting of HI-6 and biperiden provided complete protection from death when was administered 15 and 30 minutes before exposure to 2 LD₅₀ soman (Tables 1, 2). At the same time a high level of mortality was observed in the group pretreated by VT-89 (2,3) + biperiden – 24 h after the intoxication the lethality was almost 60 %. The third combination tested provided negligible protection against lethality produced by soman when given 15 min prior

to the challenge. Survivors in this group were hardly 30% at the last time of observation. The protective efficacy of the same combination remarkable increased when the time of pretreatment was prolonged to 30 minutes. In this case all of pretreated animals survived an intoxication with 2 LD₅₀ soman.

Survival (%) in the experimental groups pretreated with the drug combinations tested: HI-6 + biperiden, VT-89 (2,3) + biperiden and VT-93 (2,3) + biperiden

Table 1

15 min prior to exposure to 2 LD₅₀ soman

Time	Groups		
	HI-6 + biperiden	VT-89 (2,3) + biperiden	VT-93 (2,3) + biperiden
60 min	100	66.7	83.3
120 min	100	58.3	83.3
180 min	100	58.3	83.3
240 min	100	58.3	75.0
24 hrs	100	41.7	33.3

Table 2

30 min prior to exposure to 2 LD₅₀ soman

Time	Groups		
	HI-6 + biperiden	VT-89 (2,3) + biperiden	VT-93 (2,3) + biperiden
60 min	100	75.0	100
120 min	100	66.7	100
180 min	100	66.7	100
240 min	100	66.7	100
24 hrs	100	41.7	100

Table 3

60 min prior to exposure to 2 LD₅₀ soman

Time	Groups		
	HI-6 + biperiden	VT-89 (2,3) + biperiden	VT-93 (2,3) + biperiden
60 min	75.0	66.7	100
120 min	75.0	66.7	100
180 min	75.0	66.7	100
240 min	75.0	66.7	100
24 hrs	50.0	0	50.0

Generally, the effectiveness of the drug combinations tested against soman-induced mortality de-

creased when they were administered 60 min before the exposure (Table 3). The highest level of lethality (100%) was observed in the group pretreated by VT-89 (2,3) and biperiden. The pretreatment with HI-6 + biperiden and VT-93 (2,3) + biperiden provided 75% and 100% survival, respectively, during the initial time of observation. Their protective efficacy decreased to 50% at 24 hours after the exposure.

The anticonvulsive studies showed that HI-6 and biperiden protected animals from the severe toxic signs, including convulsions when the combination was given 15 and 30 minutes before intoxication with 2 LD₅₀ soman. The most severe signs observed were fasciculations and tremors. At the last observation time – 24 h after the challenge, animals were in good clinical condition (Figures 1 and 2). Some animals demonstrated hyperactivity and chewing, symptoms graded as 1 or 2 in according to the scale used. The comparative study showed that the combination consisting of VT-89 (2,3) and biperiden was less effective in reducing convulsive activity produced by soman. Some of animals demonstrated subconvulsions and/or convulsions which started 10–15 minutes after the intoxication. Animals did not show recovery 24 hours after the exposure. Significant differences between the effects of both combinations were available at all observation times.

A tendency to decrease the anticonvulsive efficacy of HI-6 and biperiden was noted when the time of pretreatment was prolonged to 60 minutes. Some of animals demonstrated subconvulsive or convulsive activity, especially 2 h after the exposure. Mortality was observed as well. No recovery to the normal behavior 24 hours after the intoxication was observed (Figure 3). The second combination tested was not able to protect the animals from the severe toxic signs. Convulsions were available in this group during all the time of observation. The comparison of the effectiveness of both combinations showed that HI-6 and biperiden was superior in reducing soman-induced convulsions especially at the beginning of observation.

The third combination tested consisting of VT-93 (2,3) and biperiden demonstrated moderate anticonvulsive activity. The most severe signs observed in the experimental groups pretreated by this combination were tremors or fasciculations. Some animals showed subconvulsions as well. The most ma-

nifested anticonvulsive efficacy was noted when the combination was administered 30 min before the exposure to 2 LD₅₀ soman (Figures 4 and 5). In this case, a recovery to the normal behavior, was available 24 hours after the challenge. The comparison of the effectiveness of VT-93 (2,3) + biperiden with HI-6 + biperiden showed that the second combination was somewhat more effective against convulsive activity produced by soman when it was given 15 and 30 minutes before to the exposure.

Significant differences were noted at some observation times. The efficacy of both combinations was quite similar when the time of pretreatment was prolonged to 60 minutes prior to the intoxication (Figure 6). Generally the prolongation of the term of pretreatment led to decrease the anticonvulsive activity.

The data obtained for 24 hours severity scores of the drug combinations tested are summarized in Table 4. The severity scores give important information for the extent of the intoxication for each experimental group. The results obtained in this study showed that the severity scores for groups pretreated by HI-6 and biperiden at 15 and 30 minutes before the intoxication with 2 LD₅₀ soman are quite similar and lower than those obtained for the other combinations tested. The highest scores among studies were found for the groups pretreated with VT-89 (2,3) + biperiden. The third combination tested consisting of VT-93 (2,3) and biperiden provided a medial scores ranging from 55.50 to 61.80. Equal severity scores were obtained for the groups pretreated with HI-6 + biperiden and VT-93 (2,3) + biperiden when given 60 min prior to the challenge.

Table 4

24 hrs severity scores of experimental groups*

Time of pretreatment	Experimental Groups		
	HI-6 + biperiden	VT-89 (2,3) + biperiden	VT-93 (2,3) + biperiden
15 min	48.81	72.65	61.76
30 min	48.62	74.17	55.52
60 min	60.95	77.20	60.59

* Severity score for each group is represented as a sum of all average values determined at 11 obs. times (5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min, 4 and 24 hrs).

♣ The drug combinations tested were applied 15, 30 and 60 min before exposure to 2 LD₅₀ soman.

Discussion

The cholinesterase reactivators tested in the current study belong to the group of bis-pyridinium oximes. Each compound has an oxime group in the first pyridinium ring. In the second pyridinium ring, they possess different chemical groups as mentioned above. It is well known that the antidotal activity of cholinesterase reactivators including interaction with cholinesterase receptors depends on the type and disposition of the functional groups. Many studies have shown that HI-6 is one of the most efficacious oximes against highly toxic OPC's. The effectiveness of this compound can be explained by its chemical structure which includes two different chemical groups: an oxime group on the second place in the first pyridinium ring and a carboxamide group on the fourth place in the second pyridinium ring. Obviously HI-6 possesses an optimal chemical structure which ensures a strong antidote activity against highly toxic organophosphorus agents. This suggestion is reinforced by the QSAR studies performed by Binenfield et al. (1984) and Dishovsky (1989).

Biperiden is a synthetic, tertiary amine antimuscarinic compound. It has strong atropine-like blocking effects in the CNS, and on parasympathetic-innervated peripheral structures. In addition to the anticholinergic properties, biperiden has anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) activity (Olney et al., 1987). It is known that excitatory amino acid antagonists with anti-NMDA activity are effective anticonvulsants when given before or after initiation of soman-induced seizures (McDonough et al., 1993; Shih et al., 1991). Previously studies have shown that biperiden is very effective against soman-induced lethality and convulsive activity (Shih et al., 1991; Capacio, Shih, 1991; Anderson et al., 1994).

Since biperiden is available in all combination tested the beneficial effect demonstrated by HI-6 + biperiden against soman-induced lethality and convulsive activity compared to the lack of efficacy of VT-89 (2,3) + biperiden can be attributed to HI-6. When VT-89 (2,3) is replaced by the bis-pyridinium bis-oximes VT-93 (2,3), an increase in anti-lethal and anticonvulsive activity is observed.

In summary, the drug combination consisting of biperiden and HI-6 is effective against soman-induced lethality and convulsive activity in rats, especially when it is administered 15 and 30 min prior to the challenge. The results herein suggest that the same

combination is superior to the other two combinations tested – biperiden + VT-89 (2,3) and biperiden + VT-93 (2,3).

Acknowledgements

This study was supported by the Linkage grant SST.CLG.978337. The author appreciates the financial support from Scientific and Environmental Affairs Division in Brussels.

References

1. ABOU-DONIA, M. – LAPADULA, D. Mechanisms of organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity: Type I and Type II. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1990, vol. 30, p. 405–440.
2. ANDERSON, R., et al. Efficacy of injectable anticholinergic drugs against soman-induced convulsive/subconvulsive activity. *Drug and Chem. Toxicol.*, 1994, vol. 17, no. 2, p. 139–148.
3. BINENFIELD, Z. – DELJAC, V. – KAMMENAR, B. Structure activity relationship in bispyridinium monooxime antidotes against soman poisoning. *Acta Pharm. Yugosl.*, 1984, vol. 34, p. 156–164.
4. CAPACIO, B. – SHIH, TM. Anticonvulsant actions of anticholinergic drugs in soman poisoning. *Epilepsia*, 1991, vol. 32, p. 604–615.
5. DISHOVSKY, CH. Doctor of Science Dissertation, 1987, p. 346–358.
6. DUNN, M. – HACKLEY, B. – SIEDEL, F. Pretreatment for nerve agents exposure. In *Medical aspects of Chemical and Biological Warfare*, 1998, p. 181–196.
7. McDONOUGH J. – SHIH, TM. Pharmacological modulation of soman-induced seizures. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1993, vol. 17, p. 203–215.
8. McLEOD, G. – SINGER, A. – HARRINGTON, D. Acute neuropathology in soman poisoned rats. *Neurotoxicol.*, 1984, vol. 5, no. 2, p. 53–58.
9. McLEOD, G. Pathology of nerve agents: Perspectives on medical management. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1985, vol. 5, p. 10–16.
10. SHIH, T-M., – KOVIK, T. – CAPACIO, B. Anticonvulsant for poisoning by the organophosphorus compound soman. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1991, vol. 15, p. 349–362.
11. OLNEY, W. – PRICE, M. – SALLES, K. *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, vol. 142, p. 319.
12. PAZDERNIK, T. – GROSS, R. – GIESLER, F. – NELSON, S. – SAMSON, F. Changes in local cerebral glucose utilization induced by the convulsants. *Neurosci.*, 1985, vol. 14, p. 823.

Correspondence: Assoc. Prof. Ivan Samnaliev
Military Medical Academy
3, St. G. Sofiisky Str.
1606 Sofia
Bulgaria

Received 20. 11. 2001

