

**Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta**

Studijní program: Experimentální chirurgie
Studijní obor: Lékařství



MUDr. Roman Fraško

Perkutánní elektrogastrografie, princip a možnosti jejího klinického využití v abdominální chirurgii

Percutaneous electrogastrography, principle and possibilities of clinical application in abdominal surgery.

Dizertační závěrečná práce

Školitel: prof. MUDr. Zdeněk Krška, CSc
Konzultant: prof. MUDr. Pavel Maruna, CSc

Praha, 2013

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školící pracoviště: I. Chirurgická klinika VFN

Školitel: prof. MUDr. Zdeněk Krška, CSc

Konzultant: prof. MUDr. Pavel Maruna, CSc

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 21.1.2013

Roman Fraško

FRAŠKO, Roman. *Perkutánní elektrogastrografie, princip a možnosti jejího klinického využití v abdominální chirurgii. [Percutaneous electrogastrography, principle and possibilities of clinical application in abdominal surgery]*. Praha, 2013, 70 stran, 2 přílohy.

Disertační závěrečná práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. Lékařská fakulta, 1. Chirurgická klinika. Školitel prof. MUDr Zdeněk Krška, CSc.

Poděkování

Za rady, technickou pomoc a podporu chci poděkovat prof. Zdeňku Krškovi, přednostovi mého domovského pracoviště, prof. Pavlovi Marunovi, svému školiteli- konsultantovi a prof. Robertovi Gürlichovi, svému dřívějšímu školiteli. Dále děkuji doc. Jaroslavovi Čermákovi za laskavou a trpělivou podporu při psaní práce.

Především bych se ovšem chtěl na tomto místě poděkovat mé rodině za podporu a toleranci, kterou mi poskytuje.

Roman Fraško

Abstrakt:

Autor dizertační práce předkládá v jejím úvodu definici a historické souvislosti vzniku a postupného rozvoje klinického využití metody perkutánní elektrogastrografie. Podrobně je popsán fyziologický, anatomický a embryonální podklad stavby a funkce trávicího traktu se zvláštním ohledem na stavbu a funkci žaludku. Dále jsou rozebrány současné znalosti lokalizace a funkce žaludečního pace-setteru. Je popsána použitá technika záznamu perkutánního elektrogastrogramu.

Ve druhé části jsou rozebrány vlastní výsledky původních studií sledujících obnovu peristaltiky v perioperačním období u nemocných podstupujících klasickou (n=20) a laparoskopickou cholecystectomii (n=30) a laparoskopickou neadjustabilní bandáž žaludku (n=14). Dále jsou prezentovány výsledky měření EGG záznamu u nemocných s mechanickým, cévním a paralytickým ileem v korelaci s měřenými hladinami interleukinu 1 β , interleukinu-6, procalcitoninu a C-reaktivního proteinu.

Klíčová slova: Perkutánní elektrogastrografie, laparoskopická cholecystectomie, laparoskopická žaludeční bandáž, zánětlivé mediatory, neprůchodnost střevní.

Abstract:

Author of this dissertation presentation discuss in the begining definition and historical consequences of origin and consecutive evolution of the method of percutaneous electrogastrography. Intimately is described physiology, anatomy, embryology and function of gastrointestinal tract with special interest on construction and function of the stomach. Next to this author analyses current knowledge about location and function of the gastric pace setter. The technique of used percutaneous electrogastrography equipmentt is described.

In the second part results of original studies monitoring restoration of peristalsis in perioperative period at patients after open (n=20) and laparoscopic cholecystectomy (n=30) and laparoscopic non-adjustable gastric banding (n=14) are discussed. Furthermore results of EGG measurement of patients with mechanic, vascular and paralytic intestinal obstruction are presented in correlation with plasma levels of interleukin 1 β , interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein.

Key words: Percutanous electrogastrography, laparoscopic cholecystectomy, laparoscopic gastric bandage, inflammatory mediators, intestinal obstruction.

Obsah:

I.	ÚVOD.....	7
1.	Definice a princip elektrogastrografie.....	7
2.	Historie perkutánní elektrogastrografie.....	7
3.	Motilita trávicího traktu na buněčné úrovni.....	11
4.	Imunita trávicího traktu.....	15
5.	Historie a metody zkoumání žaludeční činnosti.....	16
6.	Embryologický vývoj a anatomie žaludku.....	18
7.	Myoelektrická aktivita a motilita žaludku.....	23
8.	Technika získání záznamu perkutánní elektrogastrografie.....	25
9.	Analýza získaných dat.....	28
10.	Frekvenční složení elektrogastrografického záznamu.....	30
11.	Artefakty	32
12.	Elektrogastrografické parametry a jejich klinický význam.....	32
13.	Gastroparéza.....	35
II.	HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE.....	36
III.	MATERIÁL A METODIKA.....	37
14.	Sledované cytokiny a reaktanty akutní fáze, patofyziologický podklad.....	40
IV.	VÝSLEDKY	45
V.	DISKUSE.....	56
VI.	ZÁVĚRY.....	60
VII.	POUŽITÁ LITERATURA	62
VIII.	PŘÍLOHY.....	71

I. ÚVOD

1. Definice a princip elektrogastrografie

Elektrogastrografie (EGG) představuje metodu, která umožňuje získávání informací o motilitě horní části trávicího traktu - konkrétně žaludku - pomocí snímání myoelektrické aktivity hladké svaloviny žaludeční stěny.

Podle způsobu uložení elektrod se rozlišuje elektrogastrografie neinvazivní a elektrogastrografie invazivní. Při měření neinvazivním jsou snímací elektrody kladeny na povrch těla, hovoříme o perkutánní elektrogastrografii. Při invazivní monitoraci jsou elektrody kladeny do bezprostřední blízkosti svaloviny stěny žaludku a potom se může jednat o serosní elektrogastrografii, či o mukosní elektrogastrografické vyšetření (1,2). Čím blíže jsou snímací elektrody umístěny ke zkoumané tkáni, tím vyšší je poměr čistého záznamu k šumům, hovoříme o lepším „power to noise ratio“.

Poruchy motility gastrointestinálního traktu postihují značnou část populace. Jejich objektivizace je však spojena s použitím vyšetřovacích metod, které jsou mnohdy drahé a invazivní. Perkutánní elektrogastrografie naproti tomu představuje možnost neinvazivního a poměrně levného vyšetření. V úvodu této práce podávám přehledně anatomický, patofyziologický a elektrotechnický podklad metody perkutánní EGG. V dalším textu se pak zabývám možností klinického využití u některých chirurgických nemocných. Za tímto účelem jsme na I. chirurgické klinice VFN provedli několik klinických studií, jejichž výsledky v textu prezentuji.

2. Historie perkutánní elektrogastrografie.

Historie perkutánní elektrogastrografie se datuje od roku 1921, kdy Walter Alvarez natočil první neinvazivní záznam myoelektrické aktivity žaludku. Signál, který produkuje svalovina žaludku je však velmi slabý, jeho napětí se pohybuje mezi 50 až 100 mikrovoly. Rovněž pro obtížnou filtraci přidružených šumů a pro nesnadné vyhodnocování naměřených záznamů nedoznala perkutánní elektrogastrografie takového rozvoje, jako tomu bylo v případě elektrokardiografie (3).

R. C. Davis se zasloužil o znovuobjevení této metody v roce 1957. V roce 1993

se v Bostonu konala První mezinárodní konference o elektrogastrografii, která si dala za cíl shromáždit současnou úroveň znalostí v technice elektrogastrografie a nastínit možnosti budoucího vývoje této klinicky perspektivní metody. Ke zdokonalení EGG došlo v posledních desetiletích zejména v souvislosti s pokrokem v oblasti výpočetní techniky (3).

V současné době jsou k dispozici přístroje, kterými je možno neinvazivně sledovat myoelektrickou aktivitu žaludku a to nejen v podmínkách laboratorních, nýbrž i ambulantně. Není však unifikována metodika měření, ať se již jedná o počet a uložení elektrod, délku studie, nebo prostředky provokace aktivity svaloviny žaludku. V současnosti je možno detekovat poruchy v oblasti změn pravidelnosti a frekvence žaludečních kontrakcí, avšak bude potřeba provést další studie, abychom lépe porozuměli vztahům mezi těmito poruchami a klinickými nálezy. Perkutánní elektrogastrografie je považována za perspektivní metodu, která po odstranění nastíněných problémů má šanci se stát kvalitním nástrojem studia motility gastrointestinálního traktu a jejích změn (1).

2.1. Perkutánní elektrogastrografie

Jedná se o neinvazivní techniku snímání myoelektrické aktivity žaludku. Elektrogastrografický záznam je možno získávat jak ze svodů přiložených na stěnu břišní, tak i ze svodů končetinových, stejně jako z kombinací obou technik. Nejvyšší výtěžnost však přináší použití abdominálních svodů (4). Záznamy získané měřením elektrického potenciálu mezi elektrodou abdominální a končetinovou je možno považovat za unipolární. Bipolární zapojení, kdy je měřen elektrický potenciál mezi dvěma elektrodami fixovanými na stěnu břišní, však poskytuje nejčistší signál. Nevýhodou bipolárního zapojení je fakt, že nelze odlišit, z jakého svodu pocházejí změny potenciálů. Tato skutečnost však není podstatná v případě, že nás zajímá pouze frekvence signálu a neanalyzujeme tvar jednotlivých kmitů nebo fázové posuny křivek.

Kvalitní perkutánní záznam není možno získat vždy. Závisí nejen na tělesné stavbě zkoumané osoby, ale především na míře její spolupráce. Hodnotitelný záznam povrchové elektrogastrografie lze získat i u pacientů operovaných pro morbidní obezitu. Pokud kvalitní záznam pořídíme, a to se daří přibližně v 80 až 85% případů (5), je vysoce pravděpodobné, že informace z něj vyvozované jsou skutečně validní. Perkutánním záznamem však není možno zjišťovat charakter jednotlivých vln, stejně jako se pokládá za nemožné získat touto cestou informace o rychlosti a směru propagace žaludečních kontrakcí.

Funkce žaludku je dána jeho schopností peristaltiky a vyprazdňování. Žaludeční vyprazdňování (transit time, emptying time) je míra určená průměrným časem, který je zapotřebí k vyprázdnění poloviny žaludečního objemu. Jedním z nejčastějších poruch motility trávicího traktu je zkrácený transit time žaludku (6, 7), který je považovaný za klinický korelát různých žaludečních a intestinálních poruch motility. Proto ve studiích horní části trávicího traktu hraje zásadní roli zjištění motility a vyprazdňování žaludku (8). Objektivizace těchto parametrů však v případě žaludku naráží na mnoho problémů. Studie, které jsou v této oblasti prováděny, jsou ovlivněny vysokou senzitivitou žaludečního vyprazdňování na zevních faktorech - tzv. „confusion factor“. Je známo, že žaludeční motilita je ovlivněna pohlavím zkoumané osoby, její tělesnou váhou, anatomickým umístěním, tvarem a velikostí žaludku, probíhajícím stresem zkoumané osoby, či fází hormonálního cyklu u žen. (9, 10). Vystává tedy nutnost provádět zkoumání žaludeční činnosti za standardizovaných podmínek příznivých k takovému výzkumu. Pro možnost srovnání mezi jednotlivými pracovišti by bylo vhodné sjednotit délku trvání periody lačnění před vlastní monitorací a jiné proměnné. Nezbytnou podmínkou jsou klid vyšetřované osoby, restrikce příjmu nikotinu, kofeinu a podobných látek a léků ovlivňujících činnost gastrointestinálního traktu. Důležitou roli hraje objem, kalorická nálož a podíl karbohydrátů v pokrmu, který je někdy podáván během měření za účelem provokace žaludeční motility.

2.2. Serosní elektrogastrografie

Serosní elektrogastrografie je metoda, při které jsou elektrody aplikovány přímo na povrch žaludku u zkoumaného individua, či subserosně, kdy jsou elektrody zaváděny do stratum musculare žaludeční stěny. Poskytuje nejkvalitnější záznam myoelektrické aktivity žaludku.

Vyžaduje však invazivní chirurgický přístup k žaludku a implantaci nejméně dvou elektrod pod serosu orgánu. Při použití více elektrod ke snímání jsou tyto umístěny většinou podél velké křivky v pravidelných odstupech. Elektrody mají podobu vodičů z nerezové oceli nebo stříbra s odstraněnou izolací na jejich konci, který je zanořen do svaloviny. Technika umístění elektrod ani jejich délka zatím není standardizována a liší se podle pracoviště a především typu zařízení, se kterým daný tým zkoumání provádí. Je možno elektrodu o délce cca 1 mm zavést pod serosu kolmo do stěny dutého orgánu, nebo použít elektrody o délce až 8 mm zaváděné do svaloviny pod ostrým úhlem. Poté jsou elektrody k povrchu orgánu fixovány stehem. Záznam je možno sledovat peroperačně, nebo jsou svody vyvedeny přes stěnu břišní a umožňují získávání elektrogastrografického záznamu i v pooperačním období (2).

V závislosti na vzdálenosti implantovaných elektrod se rozlišují dvě snímací techniky. U techniky SDB (short distance bipolar), kdy vzdálenost elektrod činí 2 až 5 mm, dochází ke snímání myoelektrické aktivity z velice malé plochy stěny orgánu. Druhou metodou je LDB (long distance bipolar), kdy snímaná aktivita již zahrnuje větší plochu orgánu (5).

Studie, které porovnávaly současné záznamy z perkutánní a serosní elektrogastrografie prokázaly dobrou korelaci mezi oběma metodami (2).

Mnohem hlubších a detailnějších poznatků v oblasti zkoumání místa vzniku a propagace pomalých vln bylo dosaženo za pomoci HR (high resolution) snímání pomocí serosních PCB (printed circuit board) elektrod přiložených při laparotomické operaci na ventrální plochu žaludeční stěny (1).

2.3. Mukosní elektrogastrografie

Je semiinvazivním kompromisem mezi serosní technikou a perkutánně snímanou elektrogastrofíí. Informace o GEA (gastric electric activity) jsou stejného charakteru jako při serosním záznamu, avšak s nižší hodnotou poměru signálu k šumu. Zajišťuje kvalitní záznam vzhledem k blízkosti fixovaných elektrod k žaludeční svalovině a zároveň eliminuje potenciální rizika, která s sebou nese invazivita serosního měření. Vyžaduje zavedení snímacích elektrod do dutiny žaludku, většinou za pomoci nasogastrické sondy. Byly vyvinuty různé techniky, které se snaží o zajištění co nejlepšího kontaktu mezi elektrodami a sliznicí žaludku.

Kontakt mezi elektrodou a sliznicí je možno udržet pomocí balónku, na jehož povrchu jsou upevněny elektrody a který je v žádané pozici insuflován.

Další možností je prstenec elektrod, který je ke sliznici fixován pomocí magnetu přiloženého na stěnu břišní zvenčí, nebo zavedení přísavných elektrod (2). Všechny tyto techniky však nezaručují bezpečný kontakt se sliznicí, především během žaludečních kontrakcí. Další nevýhodou je přece jen jistý stupeň invazivity vyšetření a dyskomfort, který vyšetřované osobě přináší. Navíc zavedené elektrody mohou žaludek dráždit a tak arteficiálně pozměnit obraz výsledného záznamu žaludeční myoelektrické aktivity.

3. Motilita trávicího traktu na buněčné úrovni

Pro právnou funkci gastrointestinálního traktu je nutná správná funkce enterálního (nebo žaludečního) nervového systému stejně jako i jeho propojení s vyššími úrovněmi centrálního nervového systému.

Hladké svalové buňky stěny trávicí trubice jsou v současnosti vnímány nejen jako výkonné články zajišťující motilitu trávicího traktu, ale též do značné míry jako aktivní elementy hrající důležitou roli v kontrole této činnosti.

Bazální elektrický rytmus žaludeční stěny (tzv. pomalé vlny) je vytvářen sítí buněk Cajalových (ICC- interstitial cells of Cajal), které zároveň hrají roli v neurotransmisí. Toto vše se děje za ovlivnění činnosti střeva buňkami imunitního systému a gliovými buňkami.

3.1. Enterální nervový systém

Enterální nervový systém (ENS) je odpovědný za řízení motilitní funkce trávicí trubice, regulaci krevního zásobení a sekrece a absorpce, stejně jako ovlivnění buněk imunitního systému.

Skládá se ze dvou součástí:

1/ *Plexus submucosus (Meissneri)*, který je u savců členěn na vnitřní a zevní část a je zodpovědný zejména za řízení slizniční sekrece a vstřebávání živin.

2/ *Plexus myentericus (Auerbachi)*, který se nachází se mezi vnitřní a zevní vrstvou svaloviny stěny trávicí trubice. Řídí zejména koordinaci aktivity svalových vrstev.

V závislosti na funkci neuronů ve svalovině trávicí trubice jsou v současnosti rozlišovány tyto podskupiny neuronů (6):

1) *IPAN- intrinsic primary afferent neurons („Sensoric neurons“).*

Jedná se o buňky, které reagují na různé stimuly (mechanické, chemické) a předávají tyto informace dále k ostatním neuronům. Jsou iniciátory střevních reflexů (11).

Informace se k nim však z lumina nedostávají přímo, nýbrž jsou přenášeny enterochromafinními buňkami.

2) *Motoneurony.*

Tyto inervují hladké buňky stěny trávicí trubice, stěny cév a žlázek. V závislosti na funkci jsou rozlišovány motoneurony excitační a motoneurony inhibiční. Přenos vzruchu na nervosvalové ploténce se v případě excitačních motoneuronů děje prostřednictvím mediátorů- acetylcholinu a tachykininů (substance P, neurokinin A).

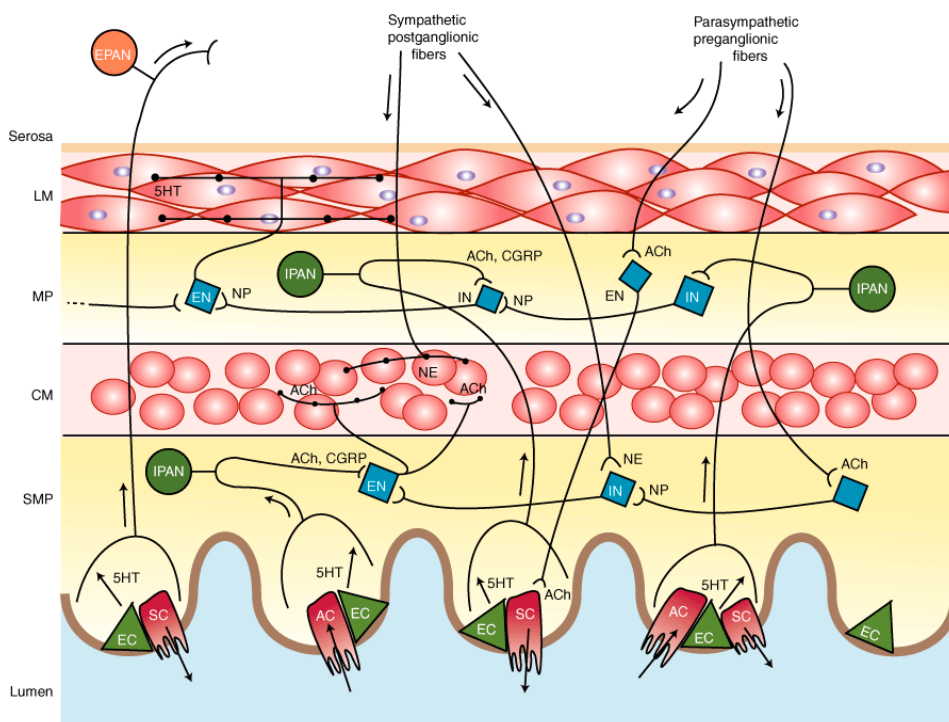
V případě inhibičních motoneuronů byly jako neurotransmittery identifikovány oxid dusný, VIP- vazoaktivní intestinální polypeptid, gama-aminomáselná kyselina, ATP a jiné (12).

3) *Interneurons.*

Jsou považovány za neurony, které přenáší informaci z IPAN buněk na motoneurony směrem orálním či aborálním a tím hrají zásadní roli v regulaci místních střevních pohybových reflexů.

4) *IFAN- intestinofugal afferent neurons.*

V tomto případě se jedná o neurony, které propojují intestinální nervovou síť s buňkami horních mesenterických a celiakálních ganglií a zároveň fungují jako mechanoreceptory reagující na intraluminální změny objemu a tlaku v luminu gastrointestinálního traktu.



Obr. č. 1 : Enterální nervový systém- schematicky podle Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: Basic and Clinical Pharmacology, 11th edition (13)

ACh, acetylcholin; AC, absorbční buňka; CM, cirkulární svalová vrstva; EC, enterochromafinní buňka; EN, excitační neuron; EPAN, extrinsický primární aferentní neuron; 5HT, serotonin; IN, inhibující neuron; IPAN, intrinsický primární aferentní neuron; LM, longitudinální svalová vrstva; MP, myenteric plexus; NE, norepinephrin; NP, neuropeptidy; SC, sekretorická cell; SMP, submucosní nervový plexus.

3.2. Pohybové vzorce stěny trávicí trubice

Zejména pro pohyb stěny tenkého střeva, ale do jisté míry i pro pohyb stěny žaludku a ostatních partií trávicího traktu, jsou typické několikeré vzorce pohybů, které jsou generovány výhradně enterální nervovou sítí a nejsou ovlivněny denervací střeva.

1) *Peristaltika*

Jedná se o vzorec pohybu, který mechanismem střídavých kontrakcí a relaxací úseků stěny trávicí trubice, umožňuje propulsní pohyb tráveniny (14).

2) *Segmentace*

Je rovněž řízena enterálním nervovým systémem, vede k promíchávání stravy a pomáhá vstřebávání chymu.

3) *MMC- Migrating motor complex*

Je pozorován ve fázi lačnění a vede k očištění lumina trávicího traktu od zbytků jídel a odloučených buněk slizničních a napomáhá tak předejít možnému patologickému přemnožení střevní mikroflory.

4) *Postprandiální pohyb*

Jedná se o různé vzorce pohybu stěny trávicí trubice, specifické pro určité části trávicího traktu.

3.3. Kontrola ENS

Bylo zjištěno, že existuje propojení centrálního nervového systému s enterálním nervovým systémem, který je také někdy pro komplexnost své architektiky a funkcí nazýván „minimozkem“ (15). Centrální nervový systém je aferentními drahami neustále informován o acidobázi v lumen trávicí trubice, objemech a tlacích v jednotlivých segmentech, stejně jako o pocitech chladu a tepla. Eferentní dráhy naopak vedou vzruchy z centrálního nervového systému do systému enterálního. Obě tyto dráhy jsou realizovány prostřednictvím vagových vláken a vláken hrudního a bederního sympatiku, respektive v oblasti pánve vlákna parasympatiku vycházejícími z míšních segmentů S2-S4. Tato vlákna se pak rovněž podílejí na kontinenci stolice a moči (14).

Eferentní sympatická vlákna vycházejí z míšních segmentů Th5-L2 a přepojují se povětšinou v prevertebrálních gangliích- ganglion coeliacum, ganglion mesentericum superius et inferius. Prostřednictvím buněk EPAN a těchto nervových systémů jsou realizovány střevní pelvické, vagové a míšní reflexy.

3.4. Cajalovy buňky (ICC- Interstitial Cell of Cajal)

Byly poprvé popsány v roce 1890 a řadí se mezi mesenchymální buňky, které mezi sebou vytvářejí síť. Většina neuronálních propojení mezi nervovými buňkami enterálního systému a hladkými svalovými buňkami se děje právě prostřednictvím interstitiálních Cajalových buněk.

Jsou rozlišovány dva typy Cajalových buněk. ICC-MY se nachází mezi vnitřní a zevní svalovou vrstvou stěny trávicího traktu a ICC IM se nachází přímo v těchto svalových vrstvách.

Některé z Cajalových buněk generují tzv. pomalé vlny, pravidelné depolarizace následované repolarizační fází. Tyto pomalé vlny jsou přenášeny na hladké svalové buňky, coby výkonný orgán. Ve stěně žludku jsou této funkce schopny jak ICC-IM, tak i buňky ICC MY. Činnost buněk Cajalových je ovlivňována motorickými neurony ENS a to jak ve smyslu pozitivním, tak ve smyslu negativním.

3.5. Hladké svalové buňky

Hladké svalové buňky jsou výkonnými buňkami motility trávicího traktu. V závislosti na typu pohybu, který vykonávají, jsou rozlišovány *fázické hladké svalové buňky*, které produkují rychlé cykly kontrakcí a *tonické hladké svalové buňky*, které se nalézají ve stěně cév a v oblastech sfinkterů a které produkují pomalé periody kontrakce a relaxace.

Hladké svalové buňky jsou organizovány do svazků a jsou orientovány převážně tak, že vytváří pro trávicí trubici typický systém vnitřních cirkulárních vláken a zevních vláken longitudinálních. Ovlivnění činnosti hladkých svalových buněk je realizováno na molekulární úrovni zejména vápníkovými kanály, méně frekventně pak i kanály sodnými.

Je možné, že některá funkční onemocnění trávicího traktu mohou být způsobena právě poruchami na úrovni těchto kanálů (16).

4. Imunita trávicího traktu

Buňky imunitního systému jsou odpovědné za identifikaci patogenních agens, imunitní aktivaci a eventuelní navození tolerance. Selhání jejich funkce může na jedné straně vést k zaplavení organismu patogeny a na straně druhé k přemrštěné reakci na původně nepatogenní materiály a tak vést k alergickým reakcím a zánětlivým střevním onemocněním (jako jsou například idiopatická střevní onemocnění - IBD).

Buňky imunitního systému, které se nacházejí ve stěně trávicí trubice, ovlivňují jak motilitu trávicího traktu, tak i permeabilitu slizniční bariery. Nepřímo je do funkce imunitních buněk zapojena i sama neuronální enterální síť, kdy ovlivněním pasáže tráveniny může být urychlena evakuace patogenů ze střevního lumina.

Buňky imunitního systému trávicího traktu (GALT - gut-associated lymphoid tissue) se nalézají jak v nahloučeninách (např. Peyerské pláty), tak i difusně rozptýlené. Zatímco T-lymfocyty se nacházejí mezi epiteliálními buňkami sliznice, B-lymfocyty, plazmatické a žírné buňky jsou lokalizované v lamina propria sliznice. Pro činnost GALT je nezbytná přítomnost membránových buněk (M-buňky) na povrchu střevní sliznice, které transportují makromolekuly z lumina střeva k imunokompetentním buňkám (17, 18).

Humorální imunita je realizována zejména prostřednictvím imunoglobulinu A (IgA) nacházejícího se na povrchu sliznice. 75% IgA vzniká právě ve sliznici trávicího traktu (15). V poslední době je stále větší role v ovlivnění slizniční bariery zánětlivých pochodů a přenosu vzruchů připisována i gliálním buňkám, které byly dříve považovány pouze za podpůrné buněčné elementy.

Kromě specifické imunitní odpovědi se v oblasti trávicího traktu uplatňují i některé nástroje nespecifické imunity, jako je přítomnost lysozymů ve slinách, produkce hlenu mucinosními buňkami, nízké pH žaludeční šťávy, přítomnost fagocytů. Zásadní roli pak hraje neporušená slizniční bariera, přiměřené krevní zásobení a fyziologická peristaltika. Ta umožňuje neustálé odstraňování odloučených slizničních buněk a bakterií a uplatňuje se tak v udržování rovnováhy střevní mikroflóry. Břišní chirurg bývá často svědkem těžkých případů sepse, které jsou spojeny, či přímo způsobeny, právě obleněnou peristaltickou činností trávicího traktu a přestupem bakterií do portálního krevního řečiště a peritoneální dutiny při makroskopicky neporušené střevní stěně (17, 18).

5. Historie a metody zkoumání žaludeční činnosti

5.1. Historický vývoj zkoumání žaludeční činnosti

Zkoumání žaludku, jeho stavby, činnosti a patologických změn, probíhá již od starověkých civilizací (19, 20) Teprve od začátku 19. století se však lékaři mohli opřít o více nežli o vlastní fyzikální vyšetření a odběr anamnestických dat, neboť s objevem a zavedením prvního endoskopu se staly přístupnými aspekty nejen močové cesty, ale tento přístroj byl také využíván k vyšetřování rekta a faryngu. Do tohoto období tedy spadá počátek endoskopických vyšetřovacích metod (21, 22). Rigidní esofagoskop byl zaveden do klinické praxe v roce 1871 a v roce 1883 byla zavedena jícnová manometrie (23). Po zavedení semirigidního gastroskopu Schindlerem a Wolfem (24) pokračoval vývoj flexibilních nástrojů až k instrumentům, které jsou využívány dnes.

5.2. Metody sloužící ke sledování žaludeční činnosti

Metody, které slouží ke sledování žaludeční motility a vyprazdňování, můžeme rozdělit na techniky invazivní a neinvazivní. Mezi metody invazivní řadíme scintigrafii, monitoring průchodu a absorpce orálně podaných roztoků, radiologické metody, manometrii, biomagnetické techniky, dechové testy a endoskopická vyšetření. K metodám neinvazivním patří ultrasonografie, vyšetření magnetickou rezonancí, stethoskopie, perkutánní elektrogastrografie, elektrická bioimpedance a aplikovaná tomografie (25).

Neinvazivní metody	Semiinvazivní a invazivní metody
Fyzikální vyšetření poslechem	Scintigrafie
Ultrasonografie (USG)	Intubace žaludku
EGG	Radiologické metody
Nukleární magnetická rezonance (NMR) - magnetogastrografie	Manometrie
Elektrická impedance	Biomagnetická technika
Aplikovaná tomografie	Dechové testy
	Endoskopie

Tab. č. 1: Metody zkoumající žaludeční činnost.

5.3. Invazivní metody monitorace žaludečního vyprazdňování

Za tzv. zlatý standard je stále považována scintigrafie (25, 26). Jedná se o nejspolehlivější metodu ke sledování vyprazdňování žaludku. Podaný pokrm je v případě scintigrafie značený radiofarmakem, které může být ve formě chelátu, tedy nevstřebatelné. V praxi se používá ^{99}Tc , ^{113}In nebo ^{111}In - DTPA (Diethylentriaminpentaacetová kyselina). Jiné pokrmy mohou být vstřebatelné a jsou značeny $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (27).

Princip techniky intubace žaludku spočívá v hodnocení množství zbylého tekutého pokrmu odsátého sondou ze žaludku po určitém čase od perorálního podání.

Radiologie pracuje s rentgen kontrastní látkou, jejíž průchod trávicím traktem je monitorovaný ve formě tzv. pasáže kontrastu.

Manometrie je metodou používanou na různých místech trávicího traktu. V oblasti zkoumání poruch kinetiky a zejména evakuace žaludku je používána antro-duodenální manometrie, kdy je manometrická sonda zaváděna do oblasti žaludečního antra a orálního duodena. Poloha sondy je verifikována pomocí fluoroskopie (28).

Technika biomagnetismu spočívá v monitoraci průchodu magnetické korpuskule trávicím traktem.

Dechový test je další užívanou neinvazivní modalitou, využívá kyselinu octanoinovou značenou $^{13/14}\text{C}$, která je rychle vstřebatelná z tráveniny v duodenu a jejunu a přeměněna na CO_2 , který je poté detekovaný ve vydechaném vzduchu. (29). Úloha endoskopie je v současnosti zcela zásadní zejména v oblasti diagnostiky strukturálních intraluminálních, některých intramurálních i extraluminálních odchylek. Její role v diagnostice funkčních poruch je zatím zkoumána a tyto metody nejsou součástí běžné diagnostiky a monitorace léčby.

5.4. Neinvazivní metody monitorace žaludečního vyprazdňování

Ultrasonografie pracuje se schopností vizualizace žaludečního antra a pyloru, znázornění fundu a těla žaludku touto ometodou je však již problematické. Potřeba speciálně vyškoleného ultrasonografisty a časová náročnost studie jsou dalšími významnými limitujícími faktory.

Vyšetření poslechem představuje spíše modalitu fyzikálního vyšetření, nežli spolehlivou metodu sloužící k vyšetření žaludeční motility.

Magnetická rezonance umožňuje detailní anatomické zobrazení trávicího traktu a současně měření objemu podaného pokrmu a jeho průchod do dalších partií trávicího traktu.

EBI- elektrická bioimpedance. Princip metody spočívá v monitoraci změn elektrické vodivosti tkáně a podaného elektricky dobře či špatně vodivého pokrmu. (30)

Může být použit ve formě jednokanálového přístroje při využití 3 - 4 elektrod, nebo ve formě multikanálové. Určitou nevýhodou prováděných studií je nutnost dostatečné spolupráce nemocného a relativně dlouhá doba monitorace, která se pohybuje v řádu desítek minut.

Perkutánní elektrogastrografie je relativně mladá metoda, která rovněž umožňuje neinvazivní monitoraci žaludeční motility zkoumáním myoelektrické aktivity žaludeční svaloviny.

6. Embryologický vývoj a anatomie žaludku

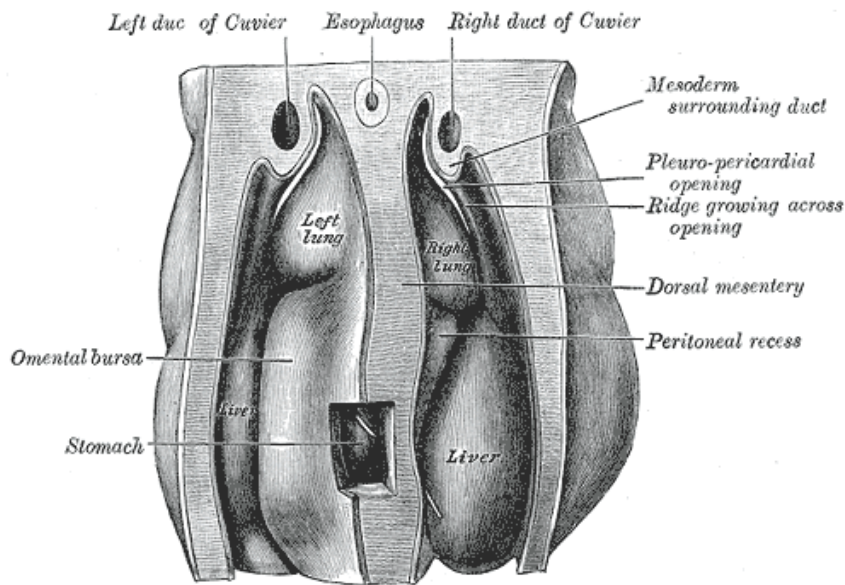
6.1. Embryologie žaludku

Základ žaludku se objevuje u embryí již ve třetím týdnu po oplození jako vřetenovité rozšíření předního střeva následující hned za základem jícnu. Je uložen v mediální rovině a fixovaný k tělní stěně pomocí mesogastrium ventrale a mesogastrium dorsale. V souvislosti s růstem jícnu do délky dochází postupně k sestupu žaludku směrem kaudálním. Samotný žaludek roste nerovnoměrně a tak vzniká z dorzální strany základ velké kurvatury žaludku a z přední stěny, pomaleji rostoucí, základ pro malou žaludeční kurvaturu (31).

Další změna polohy žaludku souvisí s jeho rotací, jejíž příčinou je nestejný autonomní růst žaludku fixovaného k jícnu a dvanácterníku. Dochází k rotaci velké kurvatury na levou stranu a malé na stranu pravou a současně kraniálně, takže postupně žaludek zaujme své typické postavení v dutině břišní. Rotaci následují i útvary se žaludkem bezprostředně související jako nervi vagi a velká a malá předstěra. Po narození je rozepnutím plic a poklesem bránice fudus ventriculi odtlačen kaudálně, plnicí se střeva naopak odtlačují pylorus směrem doprava. Žaludek tak nakonec zaujímá svou definitivní polohu.

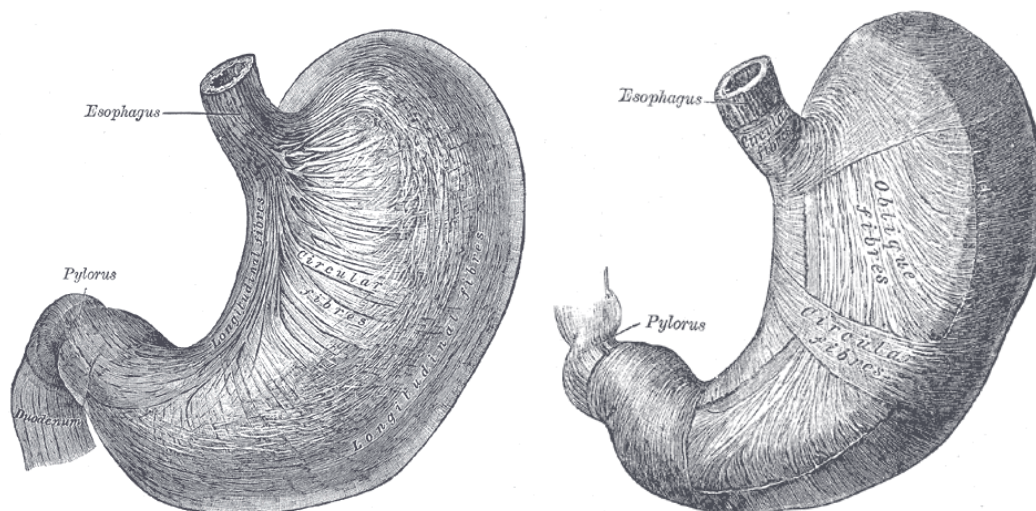
Epitelová výstelka a žaludeční žlázy se vytvářejí z entodermu. Již ve čtvrtém měsíci intrauterinního vývoje je možné detekovat známky sekretorické činnosti žaludku. Nejdříve jsou zakládány glandulae gastricae propriae v oblasti těla žaludku. Teprve později se vyvíjí žlázy pyloru a kardié.

Vazivo a svalstvo stěny žaludku se diferencuje z mesenchymu, diferenciací hladkého svalstva probíhá od konce druhého měsíce života plodu (31).



Obr. č. 2: Embryologický vývoj žaludku podle Grey H: Anatomy of the Human Body (32).

6.2. Anatomie žaludku



Obr. č.3: Anatomie svaloviny žaludeční stěny (32).

Žaludek rozdělujeme na oblast fundu (část žaludku ležící kraniálně od gastroesofageálního spojení), tělo žaludku (střední a nejobjemnější část žaludku) a pylorus (tvoří hranici mezi žaludkem a duodenem).

Histologicky je stěna žaludku tvořena čtyřmi vrstvami, jejichž uspořádání do jisté míry respektuje uniformní skladbu stěny trávicí trubice. Jedná se o sliznici- tunica mucosa, podslizniční vazivovou tkáň- tela submucosa, dále svalovinu- tunica muscularis a serózu.

Tunica mucosa se skládá z jednoduchého cylindrického epitelu, který přechází v oblasti kardiie do typu vrstevnatého epitelu jícnu. Na různých místech žaludku dosahuje šíře až 1,5 mm, nejtenčí je v oblasti kardiie. Povrch sliznice žaludku je rozdělen na areae gastricae o rozměrech asi 2-6 mm² (33, 34). Do foveolae gastricae ústí jednotlivé žaludeční žlázy, které se nacházejí pouze v rozsahu sliznice.

V kardií nacházíme žlázy, které obsahují hlenotvorné buňky- glandulae cardiacaе. V oblasti těla žaludku nacházíme buňky hlavní a parietální- jedná se o glandulae gastricae propriae. Antrum pylori je histologicky poměrně ostře odděleno od žaludečního těla a tvoří asi 1/3 celkové velikosti žaludku. V antrální sliznici se nacházejí tzv. pylorické žlázy, které obsahují především G-buňky, produkující gastrin- glandulae pyloricae.

Tela submucosa je složena z kolagenních vláken prostoupených vláknou elastickými s krevními a lymfatickými cévami. Rovněž zde nacházíme část ENS- enteric nervous systém, tedy plexus submucosus Meissneri. Ve stáří tato vrstva tukově degeneruje.

Tunica muscularis se skládá z třech svalovch vrstev. Vnitřní vrstvu tvoří svalová vlákna, která jsou orientována šikmo, ve střední vstvě svalová vlákna tvoří cirkulární snopce a ve vrstvě zevní nacházíme svalová vlákna orientovaná longitudinálně

Poslední vrstvou žaludeční stěny je serosa, která přechází na serosu ostatních orgánů dutiny břišní. Na povrchu je pokrytá plochými mesotelovými buňkami.

6.3. Žaludeční šťáva

Při hladovění se tvoří asi 500- 1500 ml žaludeční šťávy za 24 hodin. Při každém jídle se pak zvyšuje její sekrece asi o 1000 ml. Žaludeční šťáva se skládá z hlenu, který má především ochrannou funkci, dále z vody, elektrolytů, složek krevních skupin, vnitřního faktoru a pepsinogenu. Pepsinogen je prekurzorem pepsinu a je tvořen v hlavních buňkách těla žaludku. Na účinný enzym pepsin je přeměňovaný odštěpením popypeptidového fragmentu optimálně za pH 2,0. Vnitřní- intrinsický- faktor je protein secernovaný parietálními buňkami a váže se na vitamin B12, čímž umožňuje jeho absorpci v oblasti terminálního ilea. Význam sekrece složek krevních skupin do žaludeční šťávy, která se nachází asi u 75% populace a je spojena s nižší incidencí vředové nemoci, nebyl dosud objasněn. Žaludeční šťáva je isotonická, s vysokou koncentrací HCl (35).

Tvorba žaludeční HCl je regulována třemi mechanismy:

- 1/ cefalická fáze- podněty z oblasti centrálního nervového systému, které jsou vedeny prostřednictvím nervi vagi a zvyšují sekreci HCl parietálními buňkami.
- 2/ gastrická fáze- význam mají zejména natrávené složky potravy jako hydrolyzáty proteinů

a aminokyselin. Menší úlohu hraje mechanické rozepětí žaludku přijatou potravou.

3/ intestinální fáze- tento mechanismus dosud nebyl přesně prozkoumaný (35, 36).

6.4. Žaludeční pacesetter

Žaludeční spouštěč myoelektrické aktivity byl in vivo studiem lokalizovaný do oblasti rozhraní střední a proximální třetiny žaludečního těla při jeho velkém zakřivení (9, 10) Jako zdroj vzniku pomalých vln (pacesetter potential) jsou označovány Cajalovy buňky. V tomto místě vznikají potenciály s průměrnou frekvencí okolo 3,2 cyklů za minutu.

Vagotomie neovlivňuje frekvenci vzniku a rychlost šíření pomalých vln z oblasti pacemakeru, je tedy zřejmé, že vznik potenciálů pomalých vln je čistě myogenní (9).

Při oddělení pacemakeru od zbylého těla žaludečního přebírají aborálněji uložené Cajalovy buňky funkci pacemakeru, ovšem s nižší frekvencí vzniku pomalých vln. Dále pak bylo zjištěno, že ani závažná onemocnění žaludku, jako jsou vředová nemoc žaludku a duodena, či tumory žaludku, neovlivňují zásadně obraz pomalých vln (10).

Nové dimenze v oblasti zkoumání místa vzniku a propagace pomalých vln bylo dosaženo za pomoci HR (high resolution) snímání pomocí serosních PCB (printed circuit board) elektrod přiložených při laparotomické operaci na ventrální plochu žaludeční stěny (9). Pace maker byl ve shodě s jinými pracemi lokalizovaný v oblasti na rozhraní mezi střední a proximální částí těla žaludku, při jeho veliké křivatuře. Tento pacesetter byl charakterizovaný vyšší střední amplitudou (průměrně 0,57 mV), větší rychlostí šíření vln (průměrně 8,0 mm/s) v porovnání se žaludečním tělem, kde se amplituda kmitů pohybovala průměrně okolo 0,57 mV a rychlost jejich propagace činila průměrně 5,9 mm/s. Dalším zjištěním bylo několik- 3-4 vln, které se simultánně propagovaly v organoaxiálním směru žaludečního těla směrem k pyloru. Jejich frekvence se pohybovala okolo $2,83 \pm 0,35$ cpm. Vzdálenost mezi nimi byla závislá na frekvenci a rychlosti propagace pomalých vln a většinou se pohybuje v rozmezí 55 mm (1) či 60 mm (37). Pomalé vlny se z oblasti pacemakeru šíří všemi směry, ovšem pouze směrem k antru pak pokračují plynule dále. V případě směru k fundu žaludku, či k protilehlé malé křivatuře se jejich šíření brzy ukončuje.

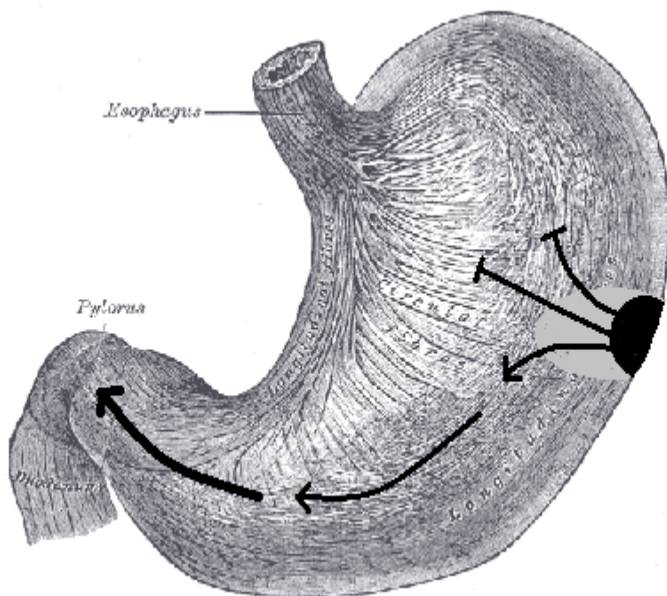
Na oblast žaludečního pacemakeru plynule navazuje žaludeční tělo, aborálně od pacemakeru je aktivita pomalých vln organizovaná ve formě cirkumferenčních pásů, které se propagují směrem k pyloru ve směru podélné osy žaludku. Okraje vlny jsou orientované kolmo na antrální osu. Na základě těchto HR sledování nebyly zjištěny významné rozdíly

v amplitudách pomalých vln naměřených v oblasti proximální částí těla žaludku (průměrně 0,28 mV), střední (průměrně 0,24 mV) a distální částí těla žaludku (průměrně 0,25 mV).

V oblasti žaludečního fundu jsou pomalé vlny detekovány jen výjimečně (10, 38, 39). Pomalé vlny v oblasti těla žaludku mají delší dobu trvání a jejich tvar je méně strmý, nežli vlny naměřené v oblasti pacesetteru a vlny žaludečního antra.

V oblasti žaludečního antra se pomalé vlny propagují kontinuálně v závislosti na vlnách přicházejících z těla žaludku. Mění zde ovšem svou charakteristiku, neboť naměřené pomalé vlny jsou v oblasti žaludečního antra mají vyšší amplitudu (průměrně 0,52 mV) a vyšší rychlost propagace (5,7 mm/s). Nebyly zjištěny podstatné rozdíly mezi oblastí proximálního a distálního žaludečního antra a to ani ve frekvenci pomalých vln, ani v jejich amplitudě.

V oblasti vlastního pylorického svěrače pak nebyla aktivita pomalých vln zachycena.



Obrázek č. 5: Místo vzniku a šíření pomalé vlny (ERA) při HR serosní peroperační EGG, volně podle (9, 32).

Pomalá vlna vzniká v oblasti pacesetteru a rychle se šíří všemi směry, přičemž ve směru k žaludečnímu fundu a proximální třetině těla jen do limitované vzdálenosti. Ve směru aborálním se šíří až k pylorickému svěrači, přičemž rychlost a frekvence pomalé vlny je v oblasti těla žaludku snížena až o 50%. Odstup jednotlivých vln na žaludečním těle se pohybuje okolo 60 milimetrů. Po dosažení žaludečního antra se opět zvyšuje amplituda

a rychlost kmitu na původní hodnoty v místě pacesetteru, ovšem směr propagace zůstává aborální, ve směru podélné osy orgánu. Pomalá vlna nepřechází na pylorický svěrač (40, 41, 42, 43).

7. Myoelektrická aktivita a motilita žaludku

Žaludek slouží jako rezervoár potravy, ve kterém je tato zároveň mechanicky a chemicky zpracovávána. Funkčně jej lze rozdělit na část proximální- fundus a část těla a část distální- antrum a pylorus. Kapacita nenaplněného žaludku je asi 50 ml, při pokračujícím příjmu potravy je však schopen dosáhnout objemu dosahujícího 2000 ml.

Pohyby žaludku jsou zajišťovány zevní cirkulární a vnitřní longitudinální hladkou svalovinou jeho stěny. Tyto vrstvy jsou poměrně složitým způsobem propojeny šikmými vlákny. Kontraktilními proteiny hladkých buněk jsou aktin a myosin, regulačními proteiny kalmodulin a tropomyozin. Hladké svalové buňky jsou propojeny prostřednictvím gap junctions a tvoří syncytium, mezi nimi probíhají nervová vlákna s varikozitami obsahující přenašeče (podobně jako v myokardu). Kontrakce buněk hladké svaloviny je závislá na přísunu vápníku Ca^{2+} kanály z mezibuněčného prostoru a podmíněna fosforylací myozinu. Relaxace hladké svaloviny je naopak spuštěna poklesem cytoplazmatické koncentrace vápníku s následnou defosforylací myozinu (15).

Motorickou aktivitu žaludek jeví jak postprandiálně, tak i ve stavu na lačno.

Ve fázi lačnění, kdy je žaludek prázdný, se periodicky objevují tak zvané interdigestivní pohyby s periodou 1,5 až 2 hodiny. Jejich podkladem je MMC- „migrating motor complex“, neboli interdigestivní myoelektrický komplex. Vzniká v plexus myentericus autonomně a systémem nervovým a endokrinním je pouze ovlivňován. Je tvořen třemi opakujícími se fázemi:

Fáze I: Jedná se o období motorického klidu, které trvá asi 60 minut.

Fáze II: Vyznačuje se nepravidelnými stahy, trvá cca 30 minut.

Fáze III: O délce přibližně 15 minut, která je charakteristická výraznou motorickou aktivitou, kdy žaludeční kontrakce mohou být vnímány až bolestivě (43, 44, 45).

Při požití potravy se u žaludku objevuje receptivní relaxace, tzv. akomodační reflex. Pokud pokračuje další příjem potravy, pak se žaludeční dutina přizpůsobuje tomuto

narůstajícímu objemu pomocí adaptační relaxace svaloviny a intragastrický tlak se tak významněji nezvyšuje. Po ukončení příjmu potravy začíná žaludeční peristaltika.

Je představována vlnami, které začínají v místě pace makeru, na rozhraní proximální a střední třetiny žaludečního těla. Propagují se směrem distálním a postupně se zvyšuje jejich rychlost. Protože pylorus má menší průřez a širší svalovou vrstvu, uzavírá se dříve, nežli orálnější partie žaludku a hrubější kousky tráveniny se vracejí zpět do nitra žaludku. Pouze malá část řídké tráveniny je protlačena přes pylorus do duodena (mechanismus tzv. pylorické pumpy). Tyto popsané vlny vznikají s frekvencí cca 3 stahy za minutu. Jsou důsledkem spontánní depolarizace buněk pace setteru a potenciálů takto vzniklých – PSP (pacesetter potential, neboli BER- bazální elektrický rytmus, čili pomalá vlna). Pomalá vlna je obrazem schopnosti hladkých svalových buněk rytmicky měnit svůj transmembránový potenciál. Tato vlna nemusí být vždy spojena s motorickou aktivitou, pokud na ni ovšem nenasedají salvy hrotových potenciálů. Tyto hrotové potenciály (spikes, neboli ERA- electric response activity) jsou druhou komponentou elektrické aktivity žaludku (GEA). Představují vysokofrekvenční intermitentní depolarizace, které se objevují v souvislosti se žaludečními kontrakcemi (3, 4, 5, 6, 10).

Oproti těmto poznatkům však v poslední době vystupují nová zjištění získaná in vitro dokumentující poznatek, že dokonce pomalé vlny samostatně mohou vést ke kontrakci svalstva stěny žaludku (7).

Perkutánním snímáním GEA je možno zachytit pouze pomalé vlny, nikoliv hrotovou aktivitu (51, 53).

Kontrola žaludečního vyprazdňování

Odehrává se na úrovni žaludeční a duodenální a zahrnuje nervovou a humorální složku kontroly.

A/ Žaludeční kontrola

Rychlost evakuace je ovlivněna množstvím a konzistencí potravy. Pomalejší vyprazdňování žaludku způsobují i pokrmy bohaté na tuky. Nervová složka kontroly je zajištěna pomocí mechanoreceptorů a osmoreceptorů a modulována aktivitou vegetativního nervového systému. Humorální složka kontroly je realizovaná prostřednictvím produktu G- buněk sliznice žaludečního antra - gastrinu, který stimuluje žaludeční motilitu, zvyšuje aktivitu pylorické pumpy a tonus dolního jícnového svěrače.

B/ Duodenální kontrola

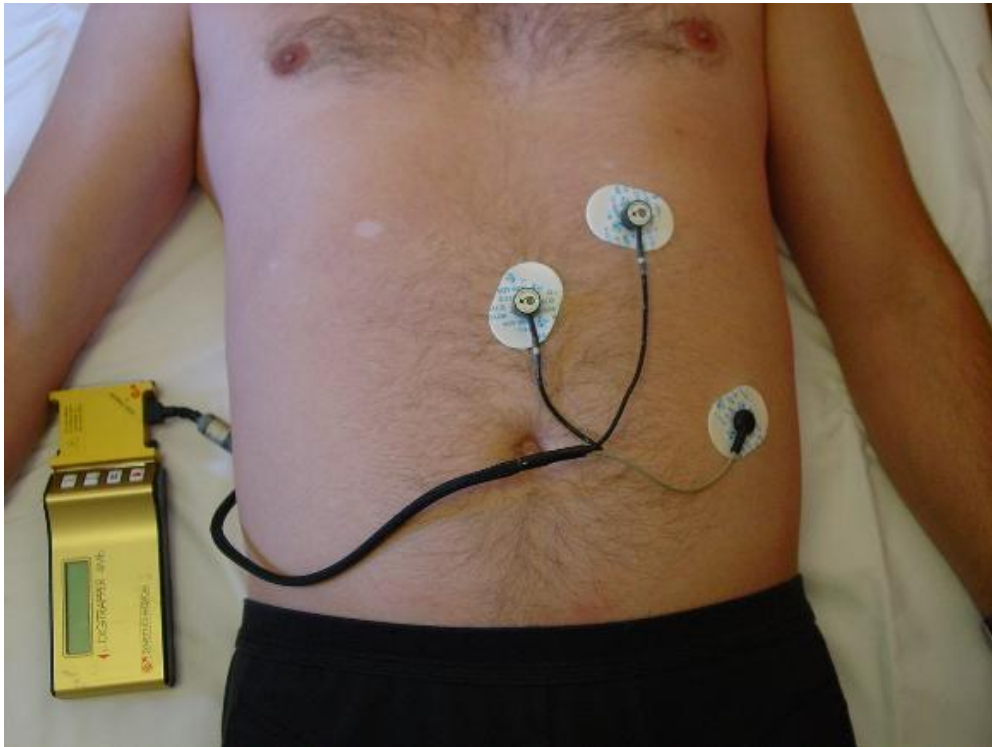
Pomocí enterogastrického reflexu je inhibována činnost žaludku a to na podkladě dráždění mechanoreceptorů osmoreceptorů a chemoreceptorů stěny dvanácterníku. Humorální složka duodenálního tlumícího účinku na žaludeční činnost je realizovaná prostřednictvím cholecystokininu (CCK) a sekretinu. Méně významně se také uplatňují somatostatin a vazoaktivní intestinální polypeptid (VIP) (15, 46).

8. Technika získání záznamu perkutánní elektrogastrografie

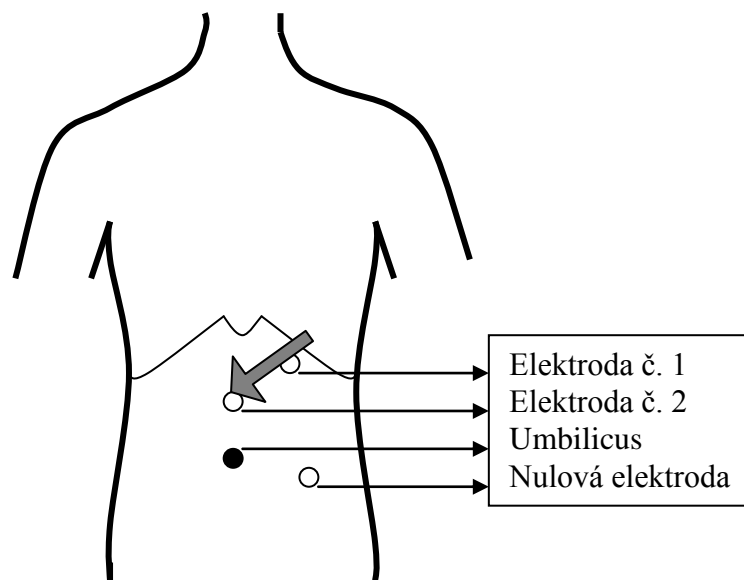
Optimální EGG studie začíná přípravou optimálních podmínek pro snímání (4). Je nutno používat kvalitní elektrody, které produkují co nejméně šumů, především ve frekvenčním rozsahu 0 až 0,5 Hz. Elektrody používané pro dlouhodobé elektrokardiografické záznamy (např. monitoring na jednotkách intenzivní péč) jsou vhodné i pro elektrogastrografické studie. Vlastní kovová elektroda je uzavřena ve výklenku vyplněném elektrolytovým gelem. Tento systém minimalizuje artefakty vznikající pohybem mezi elektrodou a povrchem těla. Po nalepení elektrod na stanovená místa je vhodné nechat se tyto přibližně 10 až 15 minut na povrchu kůže ustálit.

Neexistuje standardní uložení elektrod na stěnu břišní. Také množství elektrod používaných k monitoraci se liší. Někteří autoři používají šest elektrod s jednou elektrodou centrální, které umístí ují do středu epigastria (43), jiní čtyři (45), nebo tři elektrody (47) lokalizované podél antrální osy žaludku (tou se rozumí osa lokalizovaná v podélném směřování žaludečního antra, které je možno zjistit ultrasonograficky, fluoroskopií, nebo se určuje na základě empirických zkušeností a návodu výrobce elektrogastrografu).

V dále popisovaných studiích byl použit k perkutánnímu monitorování elektrogastrografický přístroj Microdigitrapper, a takový způsob zapojení, u kterého byla jedna snímací elektroda umístěna do středu spojnice processus xiphoideus s pupkem, druhá pak asi 5 cm kraniálně od předchozí pod úhlem 45 stupňů s horizontálou, těsně pod levý žeberní oblouk. Jejich uložení tak respektovalo směr antrální osy. Třetí elektroda je referenční a byla umístěována přibližně 10 cm vlevo od pupku těsně pod horizontálu pupek protínající.



Obr. č. 6: Uložení snímacích elektrod na stěnu břišní u pokusné osoby.



Obr. č.7: Schéma uložení snímacích elektrod na stěnu břišní a směru antrální osy (znázorněna šedivou šipkou).

Signál zachycovaný povrchovými elektrodami je zeslabován odporem, který je mu kladen tělesnými tkáněmi. Největší podíl na tomto odporu tvoří přechod pokožka- elektroda. A tak musí být součástí přiložení elektrod také příprava kůže, jejíž povrch by měl být ošetřen šetrnou abrazí jemným skelným papírem a odmaštěním alkoholem. Ve frekvencích, které jsou pro EGG analýzu důležité je možno tímto postupem dosáhnout až desetinásobného snížení odporu přechodu pokožka- elektroda. Po adekvátní přípravě pokožky dosahuje hodnota její impedance asi 10 kiloohmů (4).

Zkoumaná osoba musí při vyšetřování ležet na zádech v naprostém klidu. Během vyšetřování nesmí mluvit, jíst a pít, dýchat by měla volně. Měření má probíhat v klidné, tmavé místnosti s minimem zevních stimulů. Tento fakt klade vysoké nároky na míru pacientovy compliance a je jedním z faktorů omezujících délku studie. Krátký záznam nemusí zachytit některé důležité skutečnosti, příliš dlouhý záznam naopak vede k překrytí různých stavů a je pacienty obtížně tolerován. Za optimální dobu pozorování aktivity žaludeční svaloviny se dnes považuje 30 až 60 minut (48).

Při uložení elektrod dle schématu je snímána aktivita žaludku, neboť ten je v této oblasti dominantním orgánem. Duodenum pracuje s jinou frekvencí kontrakcí a tlusté střevo má vlny velice slabé a nepravidelné. Současné natáčení perkutánního EGG a záznamů ze serosy nebo mukosy potvrdily, že aktivita 3 cpm zjištěná perkutánním EGG odpovídá třem peristaltickým vlnám proběhlým na žaludku. Rovněž odchylky od této normální frekvence ve smyslu bradygastrie a tachygastrie byly věrně zachyceny současným záznamem povrchového snímání a snímáním ze serosy (3).

Snímaná myoelektrická aktivita je přístrojem zesilována, filtrována a převáděna do digitální podoby. Výsledkem je zobrazení elektrogastrografické křivky, kterou je možno orientačně vyhodnotit vizuálně, zjistit přítomnost artefaktů a eliminovat je z dalšího zpracování. Následně jsou data podrobena statistickým analýzám a prezentována ve formě tabulek a grafů za pomoci programu firmy Gastrosoft®.

9. Analýza získaných dat

U EGG záznamu získaného perkutánním měřením hodnotíme především frekvenci vlny a její amplitudu. Není možné získat relevantní informace o fázovém posunu jednotlivých vln, či provádět analýzu jednotlivých kmitů.

Primární EGG záznam je možno vyhodnotit vizuálně (3), nebo za pomoci počítačové analýzy. Vizuální vyhodnocování je složité a časově náročné, proto se dnes dává přednost počítačovému vyhodnocení získaných údajů.

Analýza dat:

1/ Frekvenční analýza

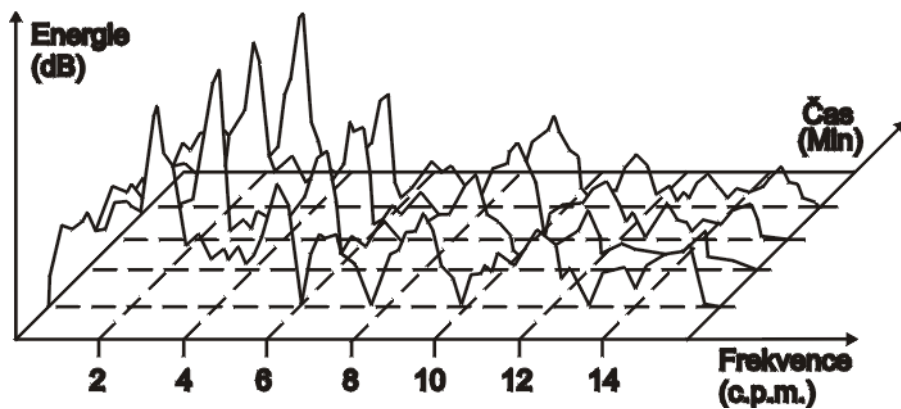
EKG signál v čase má podobu sinusoidy a frekvenční analýza se zaměřuje na pravidelnost a kmitočet tohoto signálu zjišťován pomocí spektrální analýzy. Dnes víme, že zejména tachygastrie je asociována s některými organickými nemocemi žaludku, stejně jako s nauzeou a zvracením.

2/ Fourierova transformace

Podle Fourierovy teorie může být každý signál považován za složeninu sérií sinusových vln. Aplikací Fourierovy analýzy rozložíme daný signál na jeho frekvenční spektrum. Amplituda každé spektrální komponenty ukazuje, do jaké míry se tato složka uplatňuje na výsledném signálu. Dnes se používá tzv. Fast Fourier Transform- FFT.

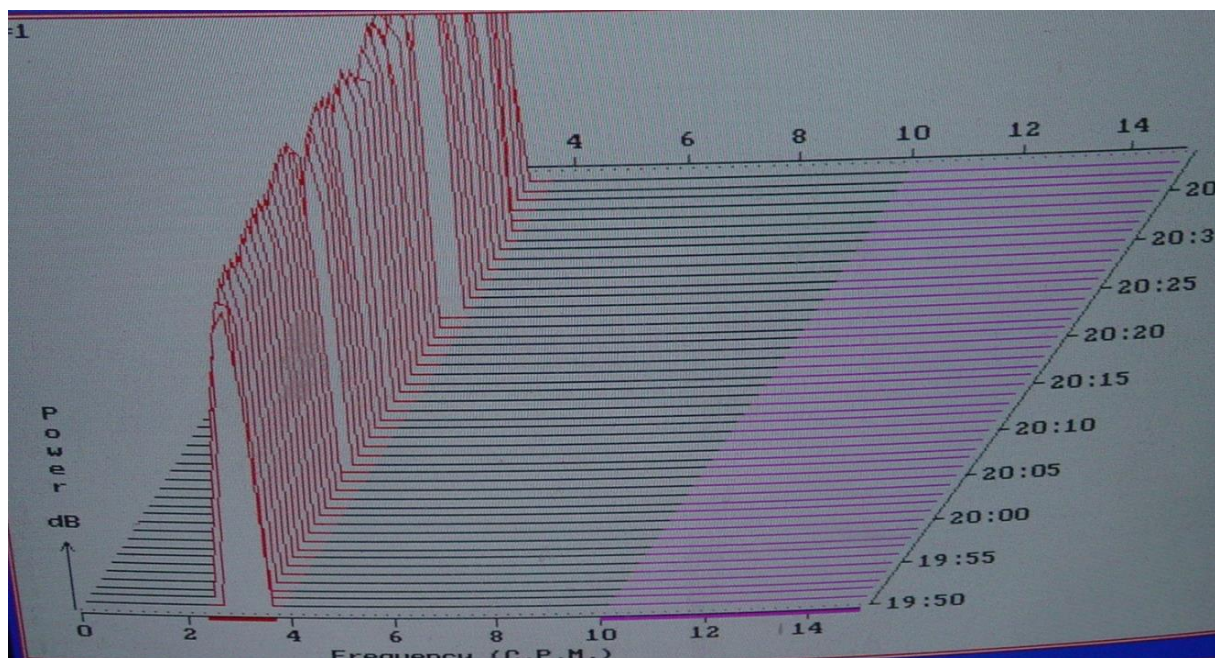
3/ Running spectra analysis (RSA)

Záznamy o délce 4 minut a 16 vteřin jsou propočítávány, překrývány vzájemně o 75 % své délky a zobrazovány ve formě pseudo 3 dimenzionálního grafu, kde každá linie, tzv. FFT linie, odpovídá záznamu o délce jedné minuty. Sousední FFT linie se tak navzájem překrývají o 3 minuty a 16 vteřin. Druhý způsob zobrazení je grey scale plot- plocha šedé škály (4).

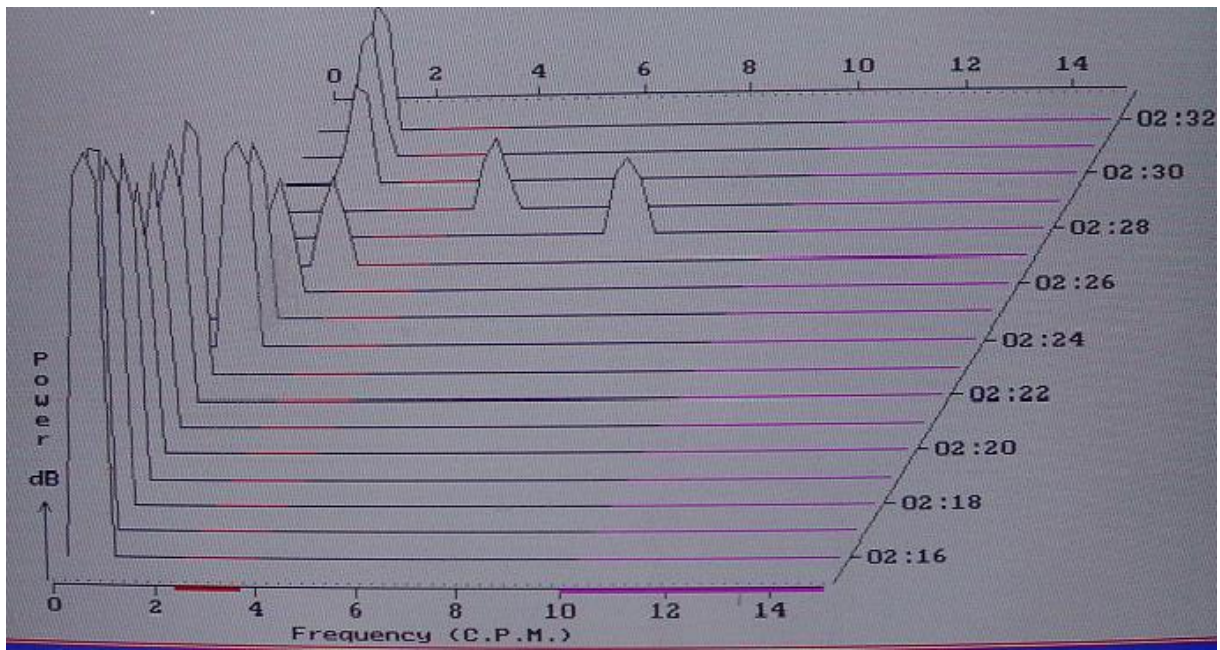


Obr. č. 8: Graf Running Spectra Analysis (RSA)- zjednodušené schéma.

Pro přehlednost jsou znázorněny pouze 4 FFT linie, graf by tedy teoreticky odpovídal záznamu o délce 4 minut. V praxi je tvořen většinou 30 až 60 FFT liniemi.



Obr. č. 9: Graf Running Spectra Analysis (RSA)- reálné zobrazení v programu Gastrosoft®. Červené hroty ukazují PDF pro jednotlivé FFT linie. Dominantním nálezem je normogastrie, záznam je o délce 45 minut.



Obr. č. 10: Graf RSA- 16 minutový záznam s dominantním nálezem bradygastrie (PDF), reálné zobrazení v programu Gastrosoft®. Dobře patrné je snížení amplitudy a rozvoj arytmie po perorálním stimulu (v čase 02:22).

10. Frekvenční složení elektrogastrografického záznamu

10.1. Komponenty EGG záznamu

Fyziologický záznam myoelektrické aktivity žaludku je představován pravidelnými vlnami, které probíhají přibližně s frekvencí 0,05 Hz, čili 3 stahů za minutu (3 cycles per minute, 3 cpm). Běžně se jako fyziologické uvádí poněkud širší rozmezí - 2,4 až 3,7. Frekvence, které se nacházejí pod tímto intervalem, označujeme jako bradygastrii, vyšší frekvence pak jako tachygastrii (47, 49, 50).

	Komponenta	Frekvence (cpm)
Signál	Bradygastrie	0,5 – 2
	Normální pomalá vlna	2 – 4
	Tachygastrie	4 – 9
	Arytmie	-----
Šum	Interference tenkého střeva	9 – 12
	Respirace	12 – 24
	EKG	60 – 90
	Artefakty vzniklé pohybem	Celé rozmezí

Tab. č. 2: Frekvenční složení elektrogastrografické křivky.

10.2. Poruchy motility žaludku a abnormální EGG záznamy;

1/ Tachygastrie

Je přítomna u mnoha onemocnění asociovaných s nauzeou a zvracením, jako jsou například gastroparesa, gestosa, žaludeční vředová choroba, anorexia nervosa (1), či funkční dyspepsie. Je asociována se žaludeční hypomotilitou, častá u osob trpících kinetosou (2,45). Pokud na záznamu nacházíme tachygastrii s frekvencí vyšší nežli 9 cpm, pak je pravděpodobné, že se jedná o zachycenou myoelektrickou aktivitu tenkého střeva (45, 51). Tuto lze odlišit, pokud zároveň nacházíme normální pomalé vlny v tomtéž časovém úseku, byť nedominantní pro daný interval. Tachygastrie je patrně záležitostí multifokální a neumožňuje šíření signálu (kontrakce) jedním směrem.

2/ Tachyarytmie

Jedná se o nepravidelnost žaludeční aktivity ve smyslu tachygastrii a bradygastrii přítomných současně. Vyskytuje se například u idiopatické dyspepsie, u kinetosy. Myoelektrická žaludeční aktivita se rovněž snižuje se stoupajícím věkem (52).

3/ Bradygastrie.

Je podobně jako tachygastrie asociována s gastroparesou, gestózou, žaludeční vředovou nemocí, či funkční dyspepsií, kinetózou (1).

4/ Arytmie

Nález plochých vln na EGG záznamu. Byly zjištěny u pacientek trpících hyperemesis gravidarum a u pacientů po resekci žaludku (45).

11. Artefakty

I nejlépe provedená perkutánní elektrogastrografická studie je ve svém výsledku souborem záznamu myoelektrické aktivity žaludku a směsice šumů. Artefakty vznikající během natáčení mají různorodý původ:

1/ Náhodné artefakty vzniklé pohybem.

Jejich zvýšený počet může záznam i zcela znehodnotit. U kratších studií je možno získanou surovou EGG křivku nejprve vizuálně vyhodnotit, artefakty detekovat a záznam manuálně od těchto artefaktů očistit. U ambulatních studií, které mohou probíhat až 24 hodin (podobně jako na způsob Holterovského monitorování) je možno tyto náhodné artefakty vyloučit použitím matematického modelu neurální sítě (53). Odstranění artefaktů před následnou statistickou analýzou záznamu je velmi důležité pro získání přesných výsledků.

2/ Periodické elektrické či mechanické artefakty vzniklé činností okolních orgánů.

V praxi EGG záznam nejvíce ovlivňuje činnost tenkého a tlustého střeva, které však pracují s jinou frekvencí stahů. Elektrická aktivita srdečního svalu zasahuje do zcela jiného frekvenčního rozmezí a je z křivky odstranitelná technikou filtrace záznamu, neboť frekvenční rozsah je u elektrogastrografické studie nastaven do pásma 1 až 18 cyklů za minutu.

3/ Elektronické šumy vzniklé amplifikací záznamu.

Jejich výskyt závisí na kvalitě použitého přístroje.

12. Elektrogastrografické parametry a jejich klinický význam

12.1. Dominantní frekvence a její energie

Pokud je záznam perkutánního EGG správně proveden, jeho dominantní komponentu tvoří žaludeční signály. Frekvenci, o které předpokládáme, že je žaludečního původu, a při které je voltáž nejvyšší, nazýváme dominantní frekvencí.

Dominantní energie (síla, voltáž) je energie dominantní frekvence. Dominantní energie a její frekvence jsou zjednodušeně nazývány EGG frekvence a EGG energie.

Energie záznamu může být prezentována ve formě lineární, nebo decibelové stupnice. Platí vzorec: $A \text{ (dB)} = 10 \times \log 10 B$,

kde A je energie v decibelech a B je energie v lineárních jednotkách. Výhodou lineárního zobrazení je fakt, že spektrální hroty jsou na výsledném grafu ostřejší. Hlavní nevýhodou pak je skutečnost, že při lineárním zobrazení nejsou v grafu dobře viditelné frekvence o nižší energii. Energetické spektrum zobrazené v decibelové stupnici tento nedostatek eliminuje.

Dominantní frekvence EGG záznamu odpovídá frekvenci žaludečních pomalých vln. Dominantní frekvence žaludečních pomalých vln pak odpovídá frekvenci pomalých vln naměřených serosními nebo intraluminálními elektrodami (3). Energie dominantní frekvence v EGG záznamu je přímo úměrná amplitudě a pravidelnosti žaludečních pomalých vln (24). Klesá pokud je signál méně pravidelný, nebo obsahuje větší podíl šumů. Všeobecně je přijímáno, že význam pro klinickou interpretaci EGG záznamu má pouze relativní hodnota dominantní energie.

12.2. Relativní změny dominantní energie a frekvence

Jak již bylo zmíněno, absolutní hodnota energie dominantní frekvence je závislá na mnoha faktorech a neposkytuje příliš užitečnou informaci. Klinický význam mají pouze relativní změny, změny vztažené k EGG záznamu před a po jistém stimulu- například požití jídla, aplikace farmaka. Reakce na tento stimul může být rozdílná.

1/ Postprandiální vzestup dominantní energie.

Ke srovnání změn u preprandiálního a postprandiálního záznamu se někdy používá faktor power ratio- PR. Jeho hodnoty jsou fyziologicky rovny nebo větší než 2.

Postprandiální vzestup dominantní energie je vysvětlován několika způsoby:

a/ změny amplitudy v EGG záznamu po stimulaci stravou jsou zapříčiněny mechanickými artefakty pocházejícími ze střeva.

b/ zvýšení amplitudy záznamu je asociováno se zvýšením frekvence a intenzity kontrakcí žaludeční stěny.

c/ zvýšení amplitudy je způsobeno distenzí žaludeční stěny a jejím přiblížením se k povrchovým elektrodám (7).

d/ jako nejpravděpodobnější se dnes jeví vysvětlení, že postprandiální vzestup energie dominantní frekvence je způsoben jak mechanismem zvýšení intenzity a pravidelnosti žaludečních kontrakcí, tak i distenzí a dislokací žaludku (50).

2/ Postprandiální pokles dominantní energie.

Je abnormální reakcí na přijatou stravu. Nebyl popisován u zdravých dobrovolníků. Naproti tomu je často nacházen u pacientů postižených gastroparézou. Pokles energie dominantní

frekvence může být způsoben snížením amplitudy žaludečních pomalých vln, snížením pravidelnosti pomalých žaludečních vln, nebo kombinací obou případů.

Velmi záleží na vlastnostech stimulujícího agens, na složení podaného pokrmu (53). Zde jsou zmíněny některé látky, které byly ke stimulaci žaludeční aktivity použity.

1/ Voda- indikuje vzestup dominantní energie asi o 50 % a pokles dominantní frekvence.

2/ Mléko- způsobuje pokles dominantní amplitudy EGG asi o 50 %.

3/ Pevné jídlo- zvyšuje dominantní energii EGG záznamu na dvojnásobek až trojnásobek hodnoty. Variabilita tohoto rozmezí je pravděpodobně způsobena rozdílným množstvím a složením potravy u různých studií.

4/ Fat preload- při podání tukem bohaté stravy a následného pokrmu je energie postprandiálního záznamu signifikantně nižší, nežli po podání vody a následného pokrmu.

Jeví se, že je vhodné podávat pokrm v menším množství, avšak o vysoké kalorické hodnotě (54).

3/ Poměrné zastoupení normálních pomalých vln

Procentuelní zastoupení normálních pomalých vln je kvantitativním vyhodnocením pravidelnosti pomalých žaludečních vln měřených za pomoci EGG. Pokud nahrávání EGG záznamu proběhlo správně a pokud byly eliminovány artefakty před vyhodnocením dat, procentuelní zastoupení normálních vln v EGG záznamu by mělo činit více než 70 %. Tento parametr by tedy mohl být jedním z těch, jichž bude možno využít k rozlišení mezi normálním a patologickým EGG záznamem.

4/ Koeficient nestability dominantní frekvence (dominant frequency instability coefficient, DFIC)

Je vypočítáván na základě RSA a blíže specifikuje stabilitu dominantní frekvence EGG záznamu. Koeficient nestability dominantní frekvence je definován jako poměr mezi standardní odchylkou dominantní frekvence (standard deviation, SD) a aritmetickým průměrem hodnot dominantní frekvence (mean): $DFIC = SD / MEAN$.

Koeficient nestability dominantní frekvence odráží variace dominantní frekvence EGG záznamu v průběhu určité periody a není, jelikož se jedná o relativní hodnotu a nikoliv hodnotu absolutní, závislý na konkrétní situaci při vlastním EGG měření. Koeficient nestability dominantní frekvence dokumentuje jemné změny žaludeční pomalé vlny v rozmezí 2,4 až 3,7 cpm.

5/ Koeficient nestability dominantní energie (dominant energy instability coefficient, DPIC)

Má analogický význam a genesi jako koeficient nestability dominantní frekvence.

13. Gastroparéza

Jedná se o patologický stav, který vede k retenci potravy v žaludku, jejímu opožděnému uvolňování do dalších oddílů trávicí trubice za současné nepřítomnosti mechanické překážky. Nejčastěji je tento stav přítomen u diabetiků, po zejména nitrobřišních výkonech, velkou skupinu pak tvoří tzv. idiopatická gastropareza. Souhrnně jsou možné příčiny gastroparesy uvedeny v tabulce č. 3 (8, 55).

Typ gastroparesy podle příčiny	%
Idiopatická	35,6
Postinfekční	8,2
Diabetická	28,8
Postoperační	13
u Parkinsonovy nemoci	1,5
u onemocnění pojivové tkáně	4,8
Paralytický ileus	4,1
další příčiny	6,2

Tab. č. 3: Etiologie gastroparesy a přibližné procentuelní zastoupení příčin.

Z epidemiologických studií vyplývá, že gastroparesa postihuje přibližně 4% populace a projevuje se škálou symptomů od mírných pocitů nevolnosti a plnosti až po úplné zvracení vedoucí k rozvratu vodního a minerálového metabolismu (55).

II. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Vytýčené cíle:

- 1/ Vytvořit databázi elektrogastrografických záznamů získaných od zdravých dobrovolníků.
- 2/ Posoudit vliv operační zátěže na změnu EGG záznamu u vybraných skupin nitrobršních zákroků.
- 3/ Zjistit, zda je možné pomocí EGG záznamu přispět k diferenciální diagnostice neprůchodnosti střevní.

S úmyslem zodpovědět následující otázky:

1/ Operační zákrok samotný vede vždy působením celkové anestezie, změn v mikrocirkulaci trávicího traktu, reflektoricky při porušení integrity břišní stěny, k rozvoji určitého stupně praresy trávicího traktu. Tyto změny mohou vést v krajním případě až k rozvoji pooperačního ileu a gastroparesy. Soudíme, že monitorací perkutánní elektrogastrografie v perioperačním období by bylo možné tyto změny detekovat v časném stádiu. Bylo by tak možné například aplikovat prokinetika jen v případech, kdy k rozvoji takového stavu dochází a nikoliv paušálně, podle zkušeností, jak se v současnosti děje.

2/ Pokud připustíme vliv rozsahu poranění stěny břišní na rychlost obnovy funkce trávicího traktu v pooperačním období, pak bychom také měli nalézt rozdíly v nástupu fyziologické myoelektrické žaludeční aktivity mezi operacemi laparoskopickými a tzv. klasickými, z laparotomie prováděnými.

3/ Manipulace s orgány trávicí trubice, zejména operace plastické peritonitidy s manipulacemi a určitým stupněm traumatizace tenkého střeva, vede k opožděnému návratu peristaltiky trávicího traktu. Manipulace se žaludkem a aplikace žaludeční bandáže do blízkosti předpokládané lokalizace žaludečního pace-setteru, by měla negativním způsobem záznam perkutánní elektrogastrografií ovlivňovat.

4/ Neprůchodnost střevní je jedním z nejčastějších stavů patřících do skupiny náhlých příhod břišních, tedy akutních onemocnění, které chirurg řeší prakticky každodenně. Diferenciální diagnostika těchto stavů je mnohdy svízelná, nicméně rozhodnutí o indikaci k operaci je

nutno provést bez zbytečných odkladů. Etiologie těchto stavů je však rozličná- rozeznáváme mechanický, cévní a paralytický ileus. Zatímco mechanický a cévní ileus vyžadují chirurgický zákrok, operace ileu paralytického indikována není a nemocného zbytečně zatěžuje. Rozličná etiopatogenese těchto stavů by měla mít rozdílný korelát v nálezu získaném pomocí perkutánního elektrogastrografu.

III. MATERIÁL A METODIKA

Sledovali jsme žaludeční myoelektrickou aktivitu stěny žaludku u nemocných, kteří na uvedeném 1. chirurgické klinice VFN a 1. LF UK podstoupili laparoskopickou neadjustabilní bandáž žaludku. Design studie byl schválen etickou komisí nemocnice a každý vyšetřovaný před zařazením do studie podepsal informovaný souhlas.

Studie se zúčastnilo celkem 14 pacientů (4 muži, 10 žen, jejich průměrný věk činil 41 let a pohyboval se v rozmezí od 28 do 54 let) hospitalizovaných na této klinice. U pacientů byla provedena neadjustabilní bandáž žaludku laparoskopickou cestou pro morbidní obezitu, neřešitelnou konzervativním způsobem.

Někteří nemocní, kteří byli do skupiny probandů zařazeni, trpěli přidruženými nemocemi, které však samy o sobě, ani podávanou léčbou, neovlivňovaly podstatným způsobem motilitu trávicího traktu. Jednalo se o diabetes mellitus II. typu bez nutnosti inzulinoterapie u čtyřech nemocných, dále o dyslipoproteinemi, hyperurikemie a poruchu glukosové tolerance, u dvou nemocných.

Nemocní splňovali tyto požadavky pro zařazení do studie:

- a/ vyhovovali psychologickým, interním a obesitochirurgickým požadavkům pro indikaci tohoto chirurgického výkonu.
- b/ netrpěli žádným doprovodným onemocněním gastrointestinálního traktu.
- c/ neužívali chronickou medikaci, která by ovlivňovala motilitu gastrointestinálního traktu (prokinetika, antitusika, apod.).
- d/ průběh celkového znecitlivění, vlastní operace i pooperační průběh byl nekomplikovaný.

Perkutánní elektrogastrografický záznam jsme pořizovali v časech -24 h, + 5 h., +24 h a +48 h vzhledem k začátku operačního výkonu za pomoci přístroje Microdigitrapper® . Uložení elektrod respektovalo směr antrální osy žaludku ve standardizovaném rozložení

popsaném v předcházejícím textu, viz obr. č. 1. Ke snímání myoelektrické aktivity žaludku jsme používali EKG elektrody ARBO® na jedno použití (4) po příslušné topické přípravě kůže k aplikaci těchto elektrod.

Měření bylo prováděno formou stimulačního testu s výjimkou dne vlastního zákroku, kdy byl u zkoumané osoby po minimálně dvouhodinovém lačnění 20-30 minut pořizovaný perkutánní elektrogastrografický záznam a poté, po vypití 150 ml neslazeného čaje, bylo ve snímání záznamu pokračováno po stejně dlouhou dobu.

V případě dne, kdy proběhla operace, bylo lačnění minimálně šestihodinové, jak je na tomto chirurgickém pracovišti před plánovanou operací zvykem. V den provedení vlastního chirurgického zákroku nebyla zkoumána stimulovaná frekvence žaludečních kontrakcí, neboť perorální příjem u těchto nemocných započíná až první pooperační den a to po rentgenové kontrole s perorálním podáním kontrastní látky- ke kontrole nepropustnosti stěny žaludku a průchodnosti tzv. neopyloru. Získaná data byla neodkladně analyzována za použití FFT (Fast Fourier transform) a spektrální analýzy.

Kontrolní soubor tvořila skupina zdravých dobrovolníků o velikosti dvaceti probandů, jejichž perkutánní elektrogastrografické záznamy byly pořízeny stejnou metodikou.

Dále jsme prováděli perkutánní snímání myoelektrické aktivity žaludeční svaloviny u 30 pacientů, kteří se podrobili na 1. chirurgické klinice VFN laparoskopické cholecystectomii, z nichž bylo 19 žen a 11 mužů, průměrný věk $37 \pm 8,3$ r. (25 až 59 r.). Dále pak u 20 pacientů, kteří podstoupili cholecystectomii klasickou, laparotomickou, a to u 12 žen a 8 mužů, průměrný věk $41 \pm 6,5$ (32 až 60 r.). Poslední skupinu tvořilo 9 nemocných (6 žen, 3 muži) operovaných pro morbidní obezitu, kteří absolvovali laparoskopický zákrok ve formě implantace neadjustabilní bandáže žaludku. Design studie byl schválen etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice a každý vyšetřovaný před zařazením do studie podepsal informovaný souhlas.

Ve skupině se rovněž vyskytli nemocní s jinými přidruženými nemocemi- 4x diabetes mellitus II. bez nutnosti inzulinoterapie a 2x dyslipoproteinemi, hyperurikemie a porucha glukosové tolerance. Čtrnáct zdravých dobrovolníků (ve věku 24 až 38 let, šest žen a osm mužů) tvořilo kontrolní skupinu.

V této studii se zaměřujeme na otázku, zda je možno pomocí metody perkutánní elektrogastrografie detekovat poruchy motility žaludku v časném pooperačním období

u vybraných skupin operantů a zda existují elektrogastrografické nálezy typické pro jednotlivé skupiny těchto nemocných. Za tímto účelem jsme provedli měření myoelektrické žaludeční aktivity pomocí metody perkutánní elektrogastrografie (přístroj Microdigitrapper©) u nemocných podstupujících na 1. chirurgické klinice VFN klasickou a laparoskopickou cholecystectomii. Třetí skupinou pacientů zařazených do této studie byli nemocní podstupující laparoskopickou neadjustabilní žaludeční bandáž pro morbidní obezitu. Ke snímání byly použity nalepovací EKG elektrody (Arbo©) a jejich uložení a zapojení respektovalo směr antrální osy žaludku.

V poslední studii bylo cílem charakterizovat odchylky myoelektrické žaludeční aktivity u nemocných postižených neprůchodností střevní různé etiologie a zjistit, zda je možné metodu perkutánní elektrogastrografie (EGG) použít v diferenciální diagnostice neprůchodnosti střevní. Data získaná měřením byla korelována s hladinou interleukinu 1 β , interleukinu 6, prokalcitoninu a C- reaktivního proteinu, protože zejména cévní ileus může časně vést k poruše integrity slizniční bariery a tak k zánětlivé odpovědi organismu.

Myoelektrická žaludeční aktivita byla měřena po dobu 30 minut u lačnicích nemocných pomocí přístroje Microdigitrapper© a to u 54 dospělých nemocných s mechanickým, cévním a paralytickým ileem verifikovaným klinickým a radiologickým vyšetřením. Kontrolní skupinu tvořilo 14 dobrovolníků. Myoelektrická aktivita byla snímána pomocí Ag-AgCl elektrod k jednomu použití (Arbo©) v pseudounipolárním způsobu zapojení. Získaný signal byl zesílen a digitalizován. Dominantní frekvence byla vypočtena pomocí algoritmů FFT (Fast Fourier transform) a RSA (Running spectra analysis). Výsledky byly porovnány s hladinami prozánětlivých mediátorů- interleukinu 1 β , interleukinu-6, prokalcitoninu a C- reaktivního proteinu u neprůchodnosti střevní známé etiologie.

Do studie bylo zařazeno celkem 54 pacientů (24 mužů a 30 žen ve věku 25 až 71 let) přijatých na I. chirurgickou kliniku VFN s klinickým a paraklinickým nálezem svědčícím pro diagnózu neprůchodnosti střevní. Ze studie byli vyloučeni nemocní, kteří jeví známky systémové zánětlivé reakce organismu, nemocní kteří prodělali v předchozím jednom měsíci abdominální chirurgický výkon a nemocní s komorbiditami, či medikací, která by mohla zkreslit měřené parametry (chronický zánět, usus kortikoidů, opioidních analgetik, prokinetik, antiemetik apod).

Nemocní byli rozděleni do tří základních skupin v závislosti na zjištěném typu neprůchodnosti střevní- na nemocné s obstrukčním, cévním, či paralytickým ileem.

Kontrolní skupina jak pro elektrogastrografický záznam, tak pro hladinu zánětlivých mediátorů čítala 14 zdravých dobrovolníků (osm mužů a šest žen ve věku 24-56 let).

Vzorky krve k dalšímu zpracování určené ke stanovení hladin zkoumaných zánětlivých mediátorů byly spolu s dalšími standardními předoperačními náběry získány odběrem venosní krve z kubitální či jiné žíly na horních končetinách. Odebrali jsme k účelům studie 5 ml venosní krve do tzv. Vacutaineru a tento vzorek byl neprodleně centrifugovaný při 5000 otáčkách za minutu po dobu 15 minut. Separovaná plasma byla následně zmražena na teplotu -80°C a při této teplotě byla také uchovávána až do následného, hromadného zpracování. Sérové hladiny IL-1 β , IL-6 byly stanoveny metodou ELISA, Immunotech, France, hladiny PCT byly stanoveny Kryptor analýzou, BRAHMS, Germany a hladiny CRP pomocí Kryptor CRP-ultrasensitive analysis, BRAHMS, Germany. Tyto vzorky byly stanovovány v duplikátech. Intra a inter- assay koeficient variance byl méně než 5%.

Ke statistickému zhodnocení byl použit softwarový balíček ANCOVA© pro Windows, SPSS Inc, USA. Získaná data byla analyzována pomocí FFT a RSA. Ke zhodnocení normálního rozložení byl použit Kolmogorovův-Smirnovův test. Protože byla získaná data normální distribuce a statisticky nezávislá, byl následně použit Studentův t- test při porovnání jednotlivých skupin nemocných mezi sebou navzájem a skupin nemocných s kontrolní skupinou. Korelace mezi sledovanými parametry byla zhodnocena pomocí Pearsonova a Spearmanova korelačního koeficientu. Data byla hodnocena na statisticky významné hladině $p < 0,05$.

14. Sledované cytokiny a reaktanty akutní fáze, patofyziologický podklad

14.1. Proteiny akutní fáze

Proteiny akutní fáze- APP (Acute Phase Proteins) jsou bílkoviny, které jsou produkovány hepatocyty a jinými buňkami a jejich tvorba a uvolnění do systémové cirkulace podléhá vlivům zánětlivých faktorů. Primárně je jejich syntéza a sekrece regulována prozánětlivými cytokiny. Je však také ovlivňována některými hormony, zejména glukokortikoidy (57), růstovými faktory (58) i faktory fyzikálními, jako je například hypertermie (59). Podle místa vzniku proteinů akutní fáze je můžeme rozdělit na APPE jaterního a mimojaterního původu. Jejich tvorba v mimojaterní tkáni podléhá stejným vlivům, jako tvorba v hepatocytech, kde se také tvoří naprostá většina reaktantů akutní fáze.

V úzkém slova smyslu jsou mezi hlavní reaktanty akutní fáze řazeny pouze pentraxiny

(C- reaktivní protein a SAP) a sérový amyloid A (60). V běžném klinickém významu slova je ovšem mezi APP řazeno dalších přibližně dvacet plazmatických proteinů. Celkový počet proteinů, které splňují kriteria APP, avšak v současnosti nemají v klinické medicíně významnější diagnostické postavení, se blíží počtu cytokinů.

14.2. Rozdělení APP (Moshage 1997)

1/ pozitivní APP:

U těchto reaktantů akutní fáze se uplatňuje stimulační vliv buď interleukinu-1 (IL-1) a faktoru nekrotizujícího tumory (TNF), nebo IL-6, případně jejich kombinace. Jejich plazmatická hladina při zánětu stoupá a většinou do jisté míry koreluje s aktivitou zánětlivého omezení a také s hladinami prozánětlivých cytokinů.

2/ negativní APP:

Prozánětlivé cytokiny inhibují jejich syntézu a sekreci v játrech. Mezi negativní APP patří zejména proteiny s dominantní rolí v klidovém období, jako jsou transportní a strukturální proteiny. Snížení jejich produkce v zátěžových stavech provází zvýšenou proteosyntézu prozánětlivých proteinů. Na jejich poklesu v plasmě během zánětlivé reakce se ovšem také podílí vystupňování katabolických dějů.

3/ neutrální APP:

Jedná se o proteiny, které jsou regulovány prozánětlivými cytokiny (např. IL-1, TNF a IL-6), ale jejich plazmatická hladina je v zánětu neměnná. Příkladem proteinů této skupiny může být sérový amyloid- SAP, či α 2-makroglobulin (AM) (61).

Základní skupiny APP

Rozdělení reaktantů akutní fáze na podskupiny kombinuje jejich biochemické a funkční vlastnosti. Hlavní pozitivní APP se zvykle rozdělují na pentraxiny, inhibitory serinových proteáz (SERPIN), metaloproteiny s antioxidačním působením, imunomodulátory a některé koagulační faktory a složky komplementu (61).

C- reaktivní protein (CRP)

Tento reaktant akutní fáze pojmenovaný podle schopnosti vázat se na polysacharid C *Streptococcus pneumoniae* byl objeven již v roce 1930. Do současnosti bylo zjištěno, že působí jako opsonizující faktor pro fagocytosu bakterií, parazitů a imunokomplexů. Aktivuje kaskádu komplementu. U člověka představuje hlavní reaktant akutní fáze (62).

Z molekulárního hlediska se jedná o pentraxin, protein s pentamerickým uspořádáním molekul, z nichž každá váže dva atomy vápníku Ca^{++} . Hladiny CRP mohou z fyziologických

hodnot, které se pohybují přibližně okolo 1 mg/ l během systémové zánětlivé odpovědi stoupat až na tisícínásobek.

V organismu je CRP přisuzováno mnoho funkcí. Za nejlépe prozkoumanou funkci je považována opsonizace- kalcium dependentní vazba pentameru CRP na fosfatidylcholin stěny bakterií i vyšších organismů. Váže se také na nukleární chromatin a membránové struktury nekrotických a poškozených buněk. Tímto mechanismem zvyšuje destrukci těchto zmíněných objektů pomocí neutrofilů a makrofágů.

Podle recentních studií jsou C- reaktivnímu proteinu rovněž přisuzovány schopnosti imunomodulačního efektu (64), antioxidační aktivity, účast v patogenezi aterosklerozy (64, 65, 66). Jeho přítomnost byla prokázána v depozitech amyloidu v mozkových lézích u nemocných postižených Alzheimerovo demencí (67).

Dynamika změn CRP v průběhu reakce akutní fáze odráží aktivaci cytokinové kaskády. CRP je rutinně používaným markerem k detekci a monitoraci závažných zánětlivých stavů. Je známo, že nejvyšších koncentrací dosahuje u akutních bakteriálních infekcí (68), zatímco virové, parazitární a mykotické infekce zvyšují jeho sérové hladiny jen mírně.

Velikou klinickou výhodou C- reaktivního oproteinu je i fakt, že dynamika jeho sérové hladiny se prudce mění i u imunokompromitovaných jedinců, u kterých klinické známky probíhající infekce jinak mohou chybět. CRP je jedním z nejpřesnějších ukazatelů aktivity zánětu pojivové tkáně.

14.3. Cytokiny

Jsou definovány jako solubilní mediátory obranné odpovědi organismu, přičemž v širším smyslu slova jsou do této skupiny řazeny také hemopoetické růstové faktory a růstové faktory buněk mesenchymu a pojiva. Jedná se tedy o rozsáhlou skupinu molekul se strukturou peptidu. Jejich působení je převážně parakrinní a autokrinní, někdy také endokrinní.

Jsou to peptidy o nízké molekulární hmotnosti, většinou méně než 80 kiloDaltonů a na cílové buňce se váží na specifické buněčné orgánové receptory (68, 69). Schopnost tvorby cytokinů mají prakticky všechny somatické buňky, které takto zajišťují meziorgánovou komunikaci a homeostázu. Majoritním zdrojem cytokinů jsou ovšem zejména buňky imunitní. Cytokiny nejsou skladovány v intracelulárních strukturách, ale vždy jsou produkovány de novo při reakci na jisté aktivační impulsy. Hlavním regulátorem genomové exprese klíčových prozánětlivých cytokinů je nukleární faktor NF- κ B.

14.4. Klasifikace cytokinů

Klasifikace cytokinů vychází z WHO-IUIS Nomenclature ustanovené v roce 1992. V současnosti se uvádí, že je známo asi 130 cytokinů a jejich celkový počet je odhadován na přibližně 300 (69). Rozlišujeme tyto skupiny cytokinů: interferony, faktory stimulující kolonie, interleukiny a chemokiny.

1/ Interferony (IFN)

Jsou to cytokiny s antivirovým a antiproliferativním potenciálem (70). Řadíme sem např. IL- 6, IL- 28A, IL- 28B, IL- 29.

2/ Faktory stimulující kolonie (CSF- colony-stimulating factors)

Jsou růstové faktory hemopoetických kmenových buněk. Do této skupiny cytokinů patří granulocytární CSF, granulocyto- monocytární CSF, monocytární CSF, IL- 3, erythropoetin a IL- 11.

3/ Chemokiny

Jinak též chemoatraktanty či interkiny, jsou peptidy s chemotaktickým působením na granulocyty, makrofágy a další skupiny bílých krvinek. Zvyšují adhesivitu leukocytů ke struktuře endotelu, tvorbu leukotrienů apod. Tato skupina cytokinů se dále dělí na podřidy: *CXC chemokiny* (α - chemokiny), např. IL- 8, *CC chemokiny* (β - chemokiny), *C chemokiny* (γ - chemokiny) a *CX3C chemokiny*.

4/ Interleukiny

Jsou zánětlivé mediátory s jak prozánětlivou aktivitou, tak i funkcí protizánětlivou. Patří sem skupina interleukinů IL- 1 až IL- 35, TNF- α a TNF- β .

Interleukin 1- β (IL-1 β)

Jedná se o cytokin, který není za fyziologických okolností v lidské plasmě přítomný, při stimulaci monocytů, makrofágů a neutrofilů endotoxinem a dalšími stimuly se jeho hladina zvyšuje (71).

Po vzniku sepse stoupá jeho hladina v rozmezí asi 4 až 12 hodin. Působí synergicky s TNF- α , se kterým se vzájemně indukují k produkci. Jeho vysoké úvodní hodnoty a trvale zvýšená hladina jsou známkami prognosticky velmi nepříznivými.

Interleukin 6 (IL- 6)

Jedná se o jeden z nejdůležitějších prozánětlivých cytokinů. Jeho syntéza je stimulována jinými cytokiny (IL- 1, TNF, IL- 4, IL- 13), ale i dalšími mechanismy- například hypoxií. Maximálních plasmatických hladin tento cytokin dosahuje za 3 až 5 hodin od insultu. Má

delší biologický poločas, což je vlastnost, která ho předurčuje k diagnostickému využití (72). Je hlavním spouštěčem syntézy reaktantů akutní fáze v jaterních buňkách, stimuluje B- lymfocyty, ovlivňuje pozitivně reparaci tkání, angiogenesu a syntézu erythropoetinu. Jeho hladiny 48 hodin po přijetí septického pacienta na lůžko dobře korelují s výslednou mortalitou. Stanovení hladiny v mozkomíšním moku odlišuje bakteriální meningitidu od ostatních příčin zánětu mozkomíšních obalů a jeho detekce v moči má význam pro časné stanovení rejekce transplantovaného štěpu.

Prokalcitonin (PCT)

Je protein s řetězcem obsahujícím 116 aminokyselin, molekulová hmotnost činí 13 kD (73). Jeho struktura je totožná s prohormonem kalcitoninu, který je vytvářený C- buňkami štítné žlázy. Ovšem prokalcitonin produkovaný při zánětu není těmito buňkami vytvářen, neboť dynamika PCT při zánětu je totožná i u nemocných po anamnesticky provedené totální thyreoidektomii (74). Dále pak není plasmatický prokalcitonin konvertovaný na kalcitonin a hyperkalcemie nemá na jeho hladinu vliv. Nejvyšší schopnost tvorby tohoto zánětlivého prokalcitoninu má jaterní buňka, dále pak plíce, varlata, prostata, ledviny a tenké střevo (75, 76). Tvorba prokalcitoninu během zánětu je vázána na přítomnost bakteriálního endotoxinu a přítomnost ostatních prozánětlivých cytokinů (77).

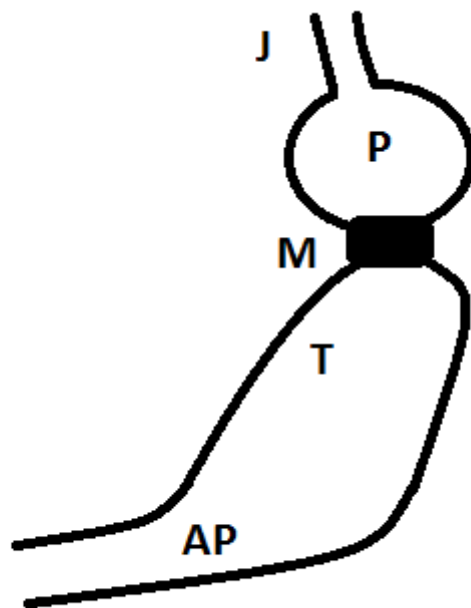
Hladina prokalcitoninu stoupá zejména u septických stavů bakteriální etiologie, ovšem přesná fyziologická úloha PCT během zánětu je dosud nejasná. Předpokládá se jeho zapojení do kaskády reaktantů akutní fáze a cytokinů (78), nebo modulace tvorby NO. Poslední studie poukazují na jeho možné analgetické účinky (79). Zvýšení jeho hladiny u akutních bakteriálních infekcí a sepsí bakteriální etiologie je úměrné typu zánětu a především jeho rozsahu. Při těžkých infekcích stoupají plasmatické hladiny PCT až k hodnotám 1000 µg/l. Fyziologické koncentrace v séru pak činí do 0,5 µg/l. Infekce gramnegativními bakteriemi vede k tvorbě vyšších plasmatických hladin, nežli je tomu u infekcí s grampozitivními původci. Ve srovnání s C- reaktivním proteinem a ostatními proteiny akutní fáze reaguje prokalcitonin na infekční podnět rychleji a rovněž pak případný následný pokles hladiny PCT časně ukazuje zlepšování klinického stavu nemocného.

Další zajímavou vlastností prokalcitoninu je absence down- regulace během probíhajícího protražovaného infektu, čímž se opět odlišuje od některých cytokinů, jejichž hladiny při protražované sepsi postupně klesají (80). Jeho plasmatický poločas je dlouhý, a činí 25- 30 hodin.

Hladiny prokalcitoninu se u autoimunitních zánětů a neoplasií zvyšují jen minimálně, virové a mykotické infekce nezvyšují hladinu PCT buď vůbec, nebo opět pouze minimálně. Mírné zvýšení PCT se nachází i v časném pooperačním období a potom koreluje s rozsahem operačního zákroku (81).

IV. VÝSLEDKY

1/ Perkutánní elektrogastrografie v perioperačním období u pacientů podstupujících laparoskopickou bandáž žaludku.



Obr. č. 11: Neadjustabilní gastrická bandáž, schema, pohled zředu.

J- abdominální jícen, P- proximální pouče, M- manžeta tvořící „neopylorus“, T- tělo žaludku, AP- antrum pylori.

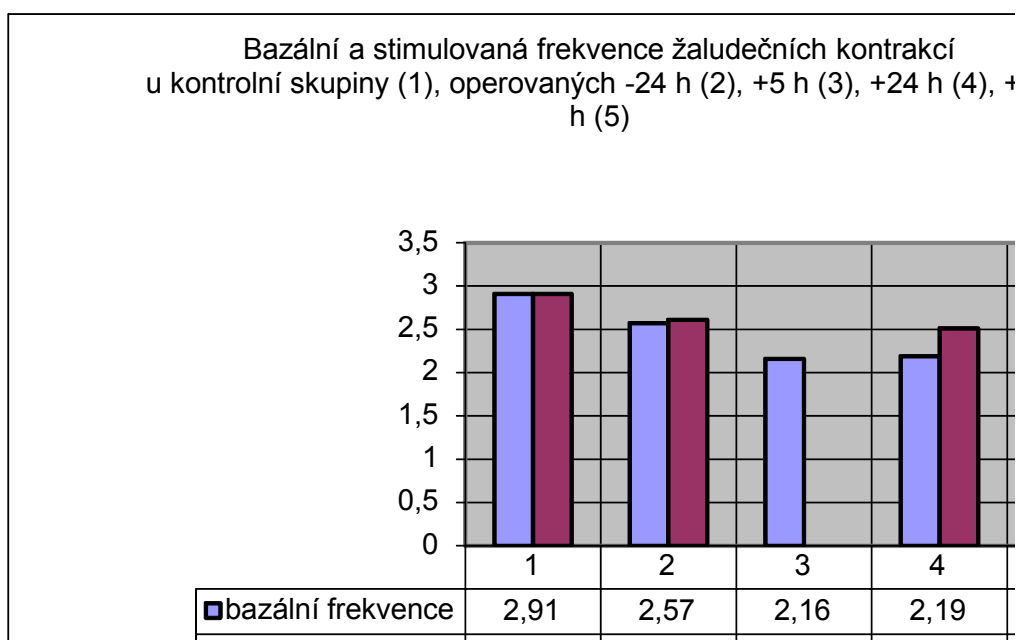
14.2. Získané výsledky:

Průměrná hodnota body mass indexu (BMI) u vyšetřovaného souboru pacientů činila $45 \pm$

7,4.kg.m⁻². BMI kontrolního souboru činil 23,5 ± 3,5 kg.m⁻².

Obrázek č. 12 znázorňuje průměrné hodnoty bazální a stimulované frekvence žaludečních kontrakcí v jednotlivých perioperačních dnech. Prvé dva sloupce zobrazují hodnoty získané od zdravých dobrovolníků. Ostatní čtyři dvojice sloupců pak ukazují změny bazální a stimulované frekvence u naší skupiny pacientů v jednotlivých perioperačních dnech, to znamená -24 hodin, +5 hodin, +24 hodin a +48 hodin vzhledem k začátku bariatrického výkonu.

Z obrázku č. 12 je patrné, že v den výkonu byla zjištěna nejnižší průměrná bazální frekvence žaludečních stahů, stimulovaná frekvence nebyla tento den z výše uvedených důvodů sledována. Následující pooperační den pak docházelo k vzestupu průměrné frekvence žaludečních kontrakcí a druhý pooperační den jsme nacházeli přibližně stejné hodnoty frekvencí bazální i stimulované žaludeční aktivity, jako u této skupiny operantů 24 hodin před zákrokem.



Obr. č. 12: Bazální a stimulovaná frekvence žaludečních kontrakcí

Tabulka č. 4 znázorňuje procento fyziologických záznamů myoelektrické žaludeční aktivity před a po stimulaci tekutinou u nemocných podstupujících neadjustabilní žaludeční bandáž laparoskopickým přístupem.

Čas měření (h)	-24	+ 5	+ 24	+ 48
Procento fyziologické reakce před stimulací (%)	27,4	33	58,5	77
Procento fyziologické reakce po stimulaci (%)	64	-	61,2	89,6

Tab. č. 4: Procento fyziologických EGG záznamů

Do statistického hodnocení nebyla zařazena pacientka (zde označena pacientka A) u které se vyskytla časná pooperační komplikace- neprůchodnost tzv. neopyloru, čili příliš těsné naložení goretexové pásky na žaludeční tělo. Tato komplikace si následně vyžádala operační revizi a laparoskopické odstranění bandáže žaludku.

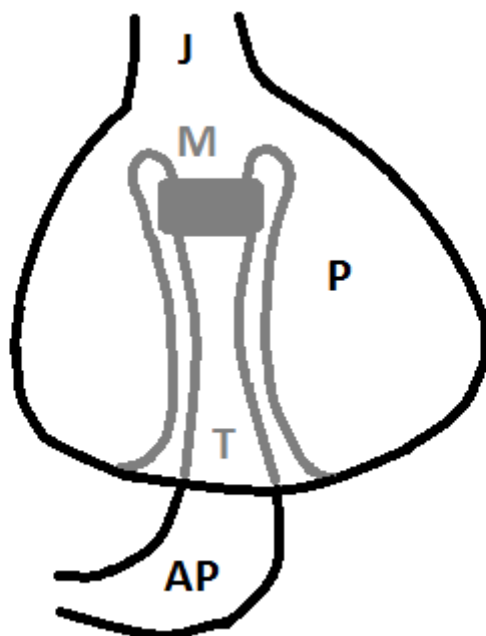
Nemocná „A“ byla sledována dva pooperační dny, během které byla neprůchodnost neopyloru opakovaně potvrzena RTG pasáží s ve vodě rozpustnou kontrastní látkou. Nemocné byla ponechána nasogastrická sonda, zavedená na operačním sále a výživa byla zajišťována kompletně parenterálním přístupem.

Z tohoto důvodu u pacientky A v prvních dvou pooperačních dnech měření EGG proběhlo bez použití stimulace žaludeční činnosti tekutinou. V první pooperační den jsme na záznamu trvajícím přibližně 30 minut zachytili obraz výlučné bradygastrie, druhý pooperační den pak 80% záznamu prokázalo fyziologický rytmus- 3 cpm, přičemž se ovšem klinický ani RTG obraz v uvedených dvou pooperačních dnech nijak nezměnil.

Mimo uvedenou skupinu primoimplantací jsme rovněž zachytili pacientku (zde označena jako pacientka B) s pozdní komplikací implantované bandáže žaludku, tzv. slippage žaludku. Jedná se o komplikaci zavedení gastrické bandáže, při kterém postupná dilatace proximální části žaludku nad škrťací manžetou vlivem neadekvátně velikého příjmu potravy způsobí překlopení tohoto rezervoáru směrem kaudálním. To vede ke kompresi lumina žaludku těsně nad manžetou a k vysokému ileu. Nemocná během těhotenství trpěla nauseou a zvracením, které byly mylně přičítány právě její graviditě. Po porodu byla dovyšetřena a přijata pro známky neprůchodnosti horní části gastrointestinálního traktu k reoperaci, explantaci neadjustabilní bandáže, která je v této situaci jedinou možnou variantou řešení.

U nemocné „B“ se zavedenou nasogastrickou sondou jsme zaznamenali PEEG včetně stimulace tekutinou. Před podáním tekutiny žaludek jevil normogastrii, po jejím podání

pak došlo k rozvoji silné nausea a posléze k vyzvrácení žaludečního obsahu. Tato událost se na PEEG záznamu projevila jako tachygastrie. Po odstranění manžety pak pooperační průběh již nejevil odchylek od nálezů u nemocných s primoimplantací neadjustabilní bandáže.



Obr. č. 13: Slippage žaludku, schema, pohled zředu.

J- dilatovaný jícen, M- škrťící manžeta, P- dilatovaný pouche, T- tělo žaludku, AP- antrum pylori.

2/ Perkutánní elektrogastrografie v perioperačním období u nemocných podstupujících laparoskopickou a klasickou cholecystectomii a laparoskopickou neadjustabilní bandáž žaludku.

Prováděli jsme snímání myoelektrické aktivity žaludeční stěny u 30 pacientů, kteří se podrobili na 1. chirurgické klinice VFN laparoskopické cholecystectomii, z nichž bylo 19 žen a 11 mužů, průměrný věk $37 \pm 8,3$ r. (25 až 59 r.). Další zkoumanou skupinu tvořilo 20 pacientů, kteří podstoupili cholecystectomii klasickou, z otevřené laparotomie, a to u 12 žen a 8 mužů, průměrný věk $41 \pm 6,5$ (32 až 60 r.). Poslední skupinu tvořilo

9 nemocných (6 žen, 3 muži) operovaných pro morbidní obezitu, kteří absolvovali laparoskopický zákrok ve formě laparoskopické implantace bandáže žaludku. Měření probíhalo celkem 4 dny, započalo den před operací, pokračovalo v den výkonu a pak následující dva pooperační dny.

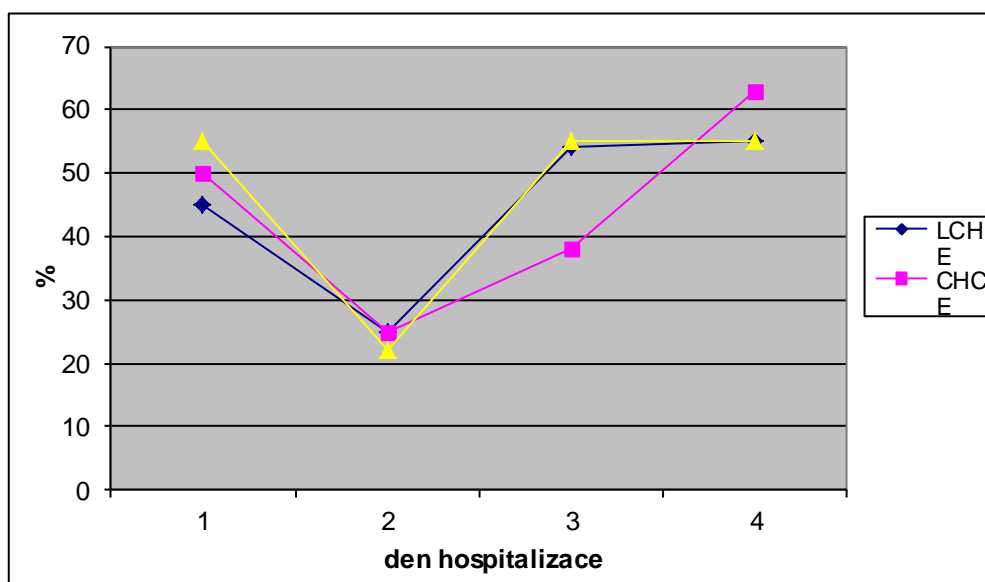
Po 20 minutovém měření ve stavu nalačno jsme stimulovali žaludeční činnost 150 ml neslazeného čaje a dále v měření pokračovali po stejně dlouhou dobu. U pacientů po bandáži žaludku jsme motilitu GIT v den operace nestimulovali, neboť perorální příjem je u této skupiny nemocných zahajován teprve druhý den po operaci, po rentgenové kontrole s polknutím ve vodě rozpustné kontrastní látky (Verografin®) k ověření průchodnosti neopyloru a neporušenosti žaludeční stěny.

Není vždy možné získat hodnotitelný perkutánní elektrogastrografický záznam. Jeho kvalita závisí především na míře spolupráce pacienta, méně pak na jeho tělesné konstituci. Literární údaje uvádějí úspěšnost v 80- 85% měření (43). My jsme byli úspěšní v 75% měření a kvalitní záznamy byly získány i od morbidně obesných pacientů. Nejčastěji jsme zjistili nehodnotitelný elektrogastrografický záznam při měření v den operace a tento fakt dáváme do souvislosti s nízkou mírou compliance pacienta s fyzickou a patrně i psychickou alterací několik hodin po vlastním operačním výkonu.

Výsledky jsou přehledně shrnuty v tabulce č. 5 a na obrázku č. 14. V pooperačním období jsme u sledovaných skupin nemocných nenalezli obraz poruchy myoelektrické aktivity, který by byl pro některý z operačních výkonů typický. Nejčastější patologické záznamy byly představovány obrazem bradygastrie, méně často pak tachygastrie. K návratu k fyziologické myoelektrické žaludeční aktivitě docházelo druhý (skupina nemocných po laparoskopické cholecystectomii a laparoskopické bandáži žaludku), respektive třetí pooperační den (skupina nemocných podstupující klasickou, otevřenou cholecystectomii).

Den hospitalizace (vzhledem k operaci)		1 (-1)	2 (0)	3 (1)	4 (2)
LCHE	Fyziologický záznam	45%	25%	54%	55%
	Nefyziologický záznam	28%	36%	19%	13%
	Nehodnotitelný záznam	27%	39%	27%	32%
CHCE	Fyziologický záznam	50%	25%	38%	63%
	Nefyziologický záznam	33%	37%	32%	12%
	Nehodnotitelný záznam	17%	38%	30%	25%
LGB	Fyziologický záznam	55%	22%	55%	55%
	Nefyziologický záznam	18%	45%	18%	12%
	Nehodnotitelný záznam	27%	33%	27%	33%

Tab. č. 5: Procentuelní zastoupení fyziologických EGG záznamů v jednotlivých perioperačních dnech u daných operací.



Obr. č. 14: Časový průběh výskytu fyziologické reakce žaludku

Laparoskopická cholecystectomie- LCHE (modrá křivka), klasická cholecystectomie- CHCE (žlutá křivka), laparoskopická bandáž žaludku - LGB (fialová křivka).

3/ Perkutánní elektrogastrografie u nemocných s neprůchodností střevní. Korelace s hladinami interleukinu 1 β , interleukinu-6, prokalcitoninu a C- reaktivního proteinu.

Do studie bylo zařazeno celkem 54 pacientů (24 mužů a 30 žen ve věku 25 až 71 let) přijatých na naše chirurgické oddělení s klinickým a paraklinickým nálezem svědčícím pro diagnózu neprůchodnosti střevní. Ze studie byli vyloučeni nemocní, kteří jeví známky systémové zánětlivé reakce organismu, nemocní kteří prodělali v předchozím jednom měsíci abdominální chirurgický výkon a nemocní s komorbiditami, či medikací, která by mohla zkreslit měřené parametry (chronický zánět, usus kortikoidů, opioidních analgetik, prokinetik, antiemetik apod).

Nemocní byli rozděleni do tří základních skupin v závislosti na zjištěném typu neprůchodnosti střevní- na nemocné s obstrukčním, cévním, či paralytickým ileem (tab. č. 6).

Kontrolní skupina jak pro elektrogastrografický záznam, tak pro hladinu zánětlivých mediátorů čítala 14 zdravých dobrovolníků (osm mužů a šest žen ve věku 24-56 let).

Skupina	Poč. nemocných	m / ž	Věk (roky)
Obstrukční ileus	28	11 / 17	25 – 64
Cévní ileus	16	7 / 9	39 – 71
Paralytický ileus	10	6 / 4	28 - 61
Kontrolní skupina	14	8 / 6	24 – 56

Tab. č. 6: Složení a počet nemocných podle diagnózy.

Všichni nemocní s diagnosou mechanického a cévního ileu, kteří byli přijati k chirurgické revizi, byli operováni v den přijetí na pracoviště. Rovněž bylo operováno pět nemocných s paralytickým ileem pro diagnostickou nejistotu a tato diagnosa byla následně stanovena během operace. Mortalita během hospitalizace se u jednotlivých skupin nemocných lišila: pro obstrukční ileus zemřeli tři z 28 nemocných, pro cévní ileus 13 z 16 nemocných, pro paralytický ileus 0 z 10 nemocných (u pěti nemocných s diagnosou paralytického ileu

nebyla operační intervence provedena). Průměrná doba hospitalizace byla $13,2 \pm 5,4$ dne u nemocných s obstrukčním ileem, 16 ± 27 dní u tří přeživších nemocných po cévním ileu a $8,1 \pm 2,4$ dne u nemocných s paralytickým ileem.

Nemocní s obstrukčním ileem a překážkou lokalizovanou na tenkém střevu měli anamnesu obtíží trvajících od 12 do 72 hodin. U nemocných s později prokázanou překážkou na tlustém střevu se doba od uvedeného začátku obtíží k provedené operaci pohybovala od 16 hodin do sedmi dnů. Klinické projevy u nemocných s cévním ileem trvaly od začátku obtíží do času operace od 12 do 16 hodin a ti z nemocných s ileem paralytickým, kteří byli operováni, měli symptomy akutních abdominálních obtíží trvajících od 24 do 72 hodin. Pět z nemocných s paralytickým ileem byli pro psychiatrickou diagnosu léčeni sedativy a validita odebraných anamnestických údajů je tedy diskutabilní. 15 nemocných z celkového počtu 54 již mělo v době perkutánní monitorace zavedenou nasogastrickou sondu jako standardní součást léčby, nicméně nenalezli jsme signifikantní korelaci mezi zavedením této sondy a změnou na elektrogastrografickém záznamu. Rovněž pak nebyla nalezena signifikantní korelace mezi úrovní intestinální obstrukce v podskupině pacientů s obstrukčním ileem a elektrogastrografickým záznamem, či hladinou zánětlivých parametrů. 19 nemocných mělo překážku lokalizovanou v oblasti distální části tenkého střeva (15 nemocných z důvodu nitrobřišních adhesí a čtyři nemocní s překážkou způsobenou extraintestinálním útlakem. Nemocní s disseminovaným maligním procesem byli ze studie vyloučeni pro možný vliv paralytické složky při útlaku vegetativních pletení střevních. 9 nemocných mělo prokázanou maligní stenózu tlustého střeva- pět nemocných s tumorem lokalizovaným v rektosigmoideální oblasti, tři nemocní s maligní překážkou v oblasti lienální flexury a transverza a jeden nemocný se stenující tumorem colon ascendens.

U pěti nemocných s vaskulárním ileem byla při operační revizi nalezena nekrosa tenkého střeva v délce od 30 do 150 cm, v osmi případech byla nutno provést extensivní resekci většiny tenkého střeva spolu s provedením subtotální kolektomie. Tři nemocní měli ohraničenou nekrózu colon descendens a colon sigmoideum.

Vzorky krve byly odebírány od jedné do šesti hodin před chirurgickou intervencí.

Skupina	PDF (cpm)	PCT ($\mu\text{g} / \text{l}$)	IL-1 β (ng / l)	IL-6 (ng / l)	CRP (mg / l)
Obstrukční ileus 1-A	2,5	0,69 ^b $\pm 0,11$	4,4 $\pm 3,6$	354,5 $\pm 109,2$	15,1 $\pm 11,6$
Obstrukční ileus 1- B	1,1	0,93 ^b $\pm 0,22$	3,9 $\pm 5,4$	642,0 $\pm 214,7$	16,2 $\pm 9,4$
Cévní ileus	0,6	2,09 ^{a, d} $\pm 1,15$	10,0 $\pm 8,5$	561,1 ^a $\pm 210,1$	168,3 ^{a, d} $\pm 80,8$
Paralytický ileus	0,8	0,17 $\pm 0,07$	5,9 $\pm 3,8$	310,7 ^a $\pm 136,8$	7,4 $\pm 6,24$
Kontrolní skupina	2,7	0,21 $\pm 0,11$	4,3 $\pm 1,8$	222,8 $\pm 73,3$	4,7 $\pm 2,4$

Tab. č. 7: PDF a sledované laboratorní zánětlivé markery u nemocných s neprůchodností střevní a kontrolní skupiny (průměrná hodnota).

^a ... Statistický rozdíl mezi skupinou pacientů a kontrolní skupinou na $p < 0,05$.

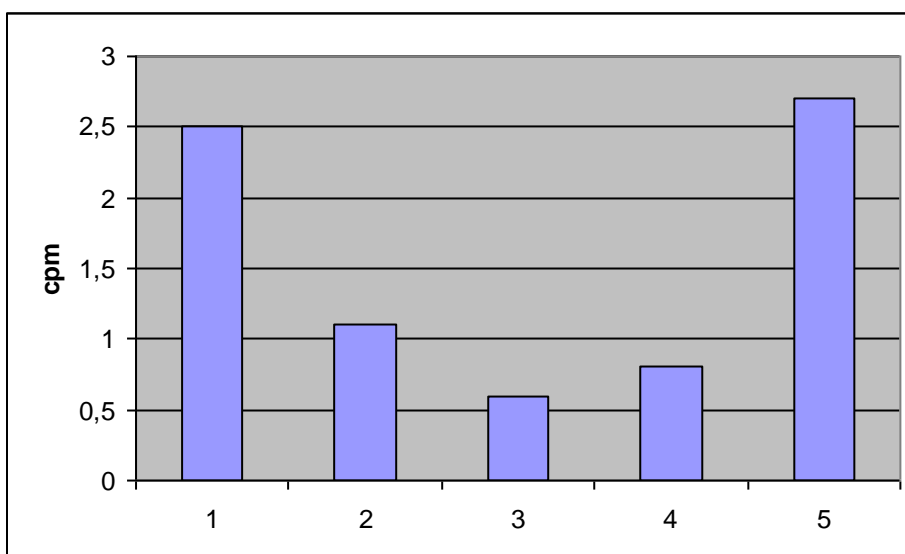
^b ... Statistický rozdíl mezi skupinou s obstrukčním ileem a cévním ileem na $p < 0,05$.

^c ... Statistický rozdíl mezi skupinou s obstrukčním ileem a paralytickým ileem na $p < 0,05$.

^d ... Statistický rozdíl mezi skupinou s cévním ileem a paralytickým ileem na $p < 0,05$.

Výsledky jsou graficky znázorněny v tabulce č. 7 a na obrázku č. 15. Osa y na obr. č. 15 zobrazuje průměrnou frekvenci žaludečních kontrakcí v dané skupině- PDF (Period dominant frequency), to znamená průměrnou hodnotu dominantní frekvence pro jednotlivé typy intestinální obstrukce ve srovnání s průměrnou hladinou PDF skupiny zdravých dobrovolníků. Hodnota PDF je zobrazena v cpm- počtech cyklů za minutu.

Nález u kontrolní skupiny se pohybovaly v mezích normogastrie. Nemocní postižení neprůchodností střevní z důvodu uzávěru kmene, či větví a. mesenterica superiora nemocní s paralytickým ileem prokazovali PDF v mezích bradygastrie. Naproti tomu u 9 nemocných s obstrukčním ileem jsme našli normogastrii. Zbýlých 19 nemocných s obstrukčním ileem pak mělo na EGG záznamu nálezy bradygastrie.



Obr. č. 15: Dominantní frekvence žaludečních kontrakcí u jednotlivých skupin pacientů s intestinální neprůchodností a skupiny zdravých dobrovolníků.

- 1- 1-A: obstrukční ileus s normogastrií (9 nemocných)
- 2- 1-B: obstrukční ileus s bradygastrií (19 nemocných)
- 3- cévní ileus (16 nemocných)
- 4- paralytický ileus (10 nemocných)
- 5- kontrolní skupina zdravých dobrovolníků (14 osob)

V tabulce č. 7 jsou zobrazeny průměrné hladiny detekovaných zánětlivých mediátorů v jednotlivých skupinách nemocných. Prokazujeme statisticky signifikantní elevaci plasmatických hladin PCT u nemocných s obstrukčním a cévním ileem při srovnání se skupinou zdravých dobrovolníků ($p < 0,05$ a $p < 0,01$). Nejvyšší úroveň plasmatických hladin PCT, IL-6 a CRP jsme našli u nemocných s cévním ileem, elevace IL-6 a CRP byly statisticky významné při srovnání s kontrolní skupinou na $p < 0,05$. Hladiny PCT a CRP u nemocných s paralytickým ileem nebyly statisticky významné na hladině $p < 0,05$. Dále jsme našli statisticky významné rozdíly mezi skupinou nemocných č. 1 (obstrukční ileus) a č. 2 (cévní ileus) pro hladiny PCT ($p < 0,01$) a CRP ($p < 0,01$), stejně jako mezi skupinou č. 2 (cévní ileus) a skupinou č. 3 (paralytický ileus) ($p < 0,01$).

Regresní koeficienty byly nejvyšší pro PCT a CRP ($r=0,78$, $P < 0,01$) u nemocných s cévním ileem. Nebyla nalezena statisticky významná korelace u PCT a IL-6 mezi testovanými skupinami na hladině $p < 0,05$.

Nemocné s obstrukčním ileem jsme rozdělili do dvou podskupin v závislosti na EGG nálezů: Podskupina 1A- nemocní s normogastríí ($n=9$) a podskupina 1B- nemocní s bradygastríí ($n=19$). Tyto podskupiny se lišily statisticky významně v plasmatických hladinách jak IL-6, tak PCT, ale nikoliv v plasmatických koncentracích CRP. Vyšší koncentrace IL-6 ($642,0 \pm 214,7$ ng / l) a PCT ($0,93 \pm 0,22$ μ g / l) jsou u nemocných v podskupině 1B. Podskupina 1A měla průměrné hladiny IL-6 = $354,5 \pm 109,2$ ng / l a PCT = $0,69 \pm 0,11$ μ g / l. Hladiny CRP nebyly statisticky signifikantně zvýšeny na hladině $p < 0,05$ (1A: $15,1 \pm 11,6$ mg / l; 1B: $16,2 \pm 9,4$ mg / l).

V. DISKUSE

Metodika elektrogastrografických studií není v současnosti unifikovaná. Neexistuje standardní uložení elektrod na stěnu břišní. Také množství elektrod používaných k monitoraci se liší. Někteří autoři používají šest elektrod s jednou elektrodou centrální, které umísťují do středu epigastria (43), jiní čtyři (45), nebo tři elektrody (47) lokalizované podél antrální osy žaludku (tou se rozumí osa lokalizovaná v podélném směřování žaludečního antra, které je možno zjistit ultrasonograficky, fluoroskopií, nebo se určuje na základě empirických zkušeností a návodu výrobce elektrogastrografického snímacího zařízení).

Rovněž pak neexistuje shoda v tom, jaký perorální stimul ve studiích používat. Někteří autoři (48) doporučují používat nízkoobjemový, vysokokalorický pokrm. Tento pokrm fyziologicky způsobuje zvýšení frekvence a amplitudy žaludečních stahů. V naší studii jsme použili neslazený čaj, což myšlenice vysokokalorické potravy zjevně odporuje. Volili jsme však tak proto, abychom pacientům mohli podávat po celé čtyři dny jeden a ten samý pokrm a to včetně dne operačního. Zjistili jsme, že tento neslazený čaj jak ve skupině zdravých dobrovolníků, tak i ve skupině nemocných zařazených do studie způsobil poststimulační zvýšení frekvence myoelektrických signálů, respektive posun většiny hodnot dominantní frekvence do oblasti normogastrie. Ovšem nedošlo k význačnějšímu vzestupu amplitudy stahů. Domníváme se, že vzhledem k nemožnosti použít standardizovaný vysokokalorický pokrm v průběhu celého námi zkoumaného perioperačního období, je stimulace 150 ml neslazeného čaje vhodným univerzálním prostředkem, který je možno, za určitých podmínek, podat i operovaným několik hodin po ukončení výkonu, po dokonalém odeznění celkové anestezie.

Při uložení elektrod dle schématu je snímána aktivita žaludku, neboť ten je v této oblasti dominantním orgánem. Duodenum pracuje s jinou frekvencí kontrakcí a kolon má vlny velice slabé a nepravidelné. Současné natáčení perkutánního elektrogastrografického záznamu a záznamů ze serosy nebo mukosy potvrdily, že aktivita 3 cpm zjištěná perkutánním elektrogastrografem odpovídá třem peristaltickým vlnám proběhlým na žaludku (3, 83, 84).

Měření myoelektrické aktivity žaludeční stěny je významně závislé na míře spolupráce nemocného. Je dokonce možné tvrdit, že zásadní vliv na kvalitu záznamu pomocí perkutánního elektrogastrografu nemá přístroj ani zkoumající, ale zkoumaná osoba. Úroveň compliance jistě po patřičném poučení může být vysoká u zdravých dobrovolníků, či nemocných s chronickým onemocněním, ale zcela jiná bude u nemocných akutně a těžce

nemocných, navíc připravovaných k neodkladné chirurgické intervenci. U pacientů zařazených do studie jsme byli úspěšní v 84% měření, což považujeme za velmi dobrý výsledek v uvedených souvislostech.

Laparoskopická neadjustabilní bandáž žaludku je metoda, při které se používá tenkostěnná 10 mm široká Gore-tex® cévní protéza pro vytvoření manžety na žaludečním těle. Bandáž je umístována na žaludeční tělo těsně pod úroveň prvních venae gastricae breves. Nasogastrická sonda o velikosti 32 Ch je zaváděna v celkovém znecitlivění peroperačně anesthesiologem a slouží jako cejch, podle které je bandáž dotažena na požadovaný průměr takto vzniklého neopyloru (85). V současnosti se tato metoda v České republice nepoužívá pro nespornou nevýhodu, kterou představuje rigidita takto vzniklé manžety a tedy nemožnost postoperačně v případě vzniku obtíží charakteru například slippage žaludku regulovat míru obstrukce neopyloru.

Cílem poslední prezentované studie bylo určit možné vztahy mezi hladinami mediátorů systémové zánětlivé odpovědi a perkutánními elektrogastrografickými záznamy u nemocných s diagnosou neprůchodnosti střevní různé etiologie. Ileus, neprůchodnost střevní, je chirurgické onemocnění, které podle různých literárních údajů tvoří přibližně 10% všech náhlých příhod břišních (56).

Zjistili jsme, že nemocní s obstrukčním ileem a na elektrogastrografickém záznamu zjištěnou bradygastrií vykazovali vyšší plasmatické koncentrace jak IL-6 a PCT ve srovnání s nemocnými s obstrukčním ileem a normálním elektrogastrografickým záznamem. Tyto dvě skupiny se nelišily významně v hladinách IL-1 β a CRP. Role změn plasmatických koncentrací IL-6 v patogenézi ileu byla nastíněna v jiných studiích. Recentní zjištění ze studií ileu na hlodavcích podporují tézi o roli místní zánětlivé reakce ve stěně střevní. Již jemná manipulace se střevem iniciuje vzestup sérové hladiny IL-1 β a IL-6 a zvyšuje lokální koncentraci kineticky aktivních mediátorů (oxidu dusného a prostaglandinů), což dále vede ke zvýšení lokální koncentrace leukocyte a k útlumu motility střevní. IL-6 se zdá být mediátorem odrážejícím střevní iritaci stejně jako patogenetickým faktorem sekundárně oslabené střevní motility (43, 44).

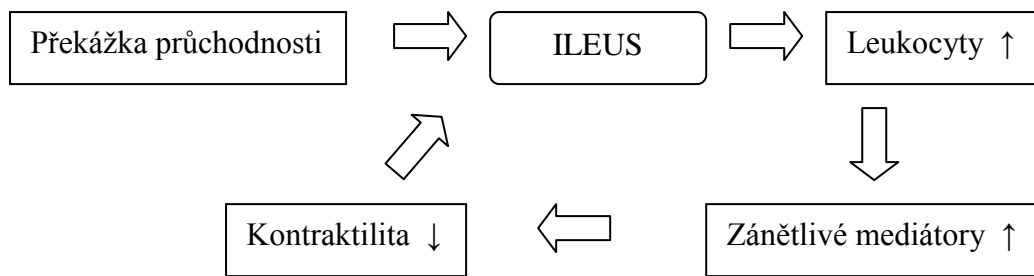
U nemocných s neprůchodností střevní jsme prokázali zvýšené plasmatické hladiny prozánětlivých cytokinů, PCT a CRP. Systémová zánětlivá reakce je aktivována na místní úrovni a místní zánětlivé změny iniciují systémovou zánětlivou odpověď organismu (3, 45). Předchozí studie potvrdily, že fyziologicky přítomné makrofágy ve vrstvě muscularis

mucosae jsou rychle aktivovány během poruchy střevní motility (48) a tato aktivace spouští zánětlivou kaskádu vedoucí ke zvýšení hladiny cytokinů, chemokinů a kineticky aktivních substancí (54). Tato místní zánětlivá reakce, ve spojení se zvýšenou expresí adhesivních molekul ve stěně cévních struktur v oblasti muscularis externa vede k atrakci a extravazaci leukocytů do cirkulární svalové vrstvy stěny trávicího traktu. Sekrece multipotentních leukocytárních působků vede k inhibici kontraktility hladké svaloviny stěny trávicí trubice.

Hladiny IL-1 β byly elevovány jen u nemocných s vaskulárním ileem, ale tato elevace nebyla statisticky signifikantní ve srovnání se skupinou zdravých dobrovolníků. Aktivita IL-1 β jako pivotního prozánětlivého cytokinu se primárně odehrává ve tkáních a nejsou provázeny zvýšením plasmatických hladin IL-1 β . RT-PCR u modelu krysího ileu prokázalo časově vázanou indukci IL-1 β ve tkáních.

PCT je vysoce specifický ukazatel klinicky významné bakteriální infekce a sepse (78). Jedna z velkých výhod PCT oproti ostatním dvěma prozánětlivým cytokinům a reaktantům akutní fáze je jeho časná a specifická elevace u těžkých systémových bakteriálních infekcí (61). U našeho souboru sledovaných pacientů je zřejmé, že rovněž u nemocných s obstrukčním a cévním ileem dochází k elevaci plasmatických hladin PCT, ovšem jeho hladina nedosahuje hodnot typických pro systémovou zánětlivou reakci organismu. Zvýšená hladina PCT má vyšší schopnost predikovat infekční komplikaci než stanovení plasmatické hladiny CRP (60, 81).

Naše výsledky podporují dříve publikovaná experimentální zjištění, že ileosní stav je doprovázen zvyšováním hladin prozánětlivých mediátorů a chemokinů, stejně jako leukocytární infiltrací lamina muscularis a zvýšenou hladinou mediátorů jak rezidentních, tak rovněž infiltrujících leukocytů (86). Tato zvýšená hladina pak přímo snižuje kontraktilitu hladké svaloviny trávicí trubice a tak vlastně uzavírá bludný kruh a prohlubuje poruchu kontraktility hladkého svalu, která přetrvává řadu dní po odstranění příčiny střevní obstrukce (obr. č. 8).



Obr. č. 17: Circulus vitiosus střevní neprůchodnosti

VI. ZÁVĚRY

Závěr č. 1:

Nejčastějším patologickým nálezem v den operace u nemocných podstupujících laparoskopickou neadjustabilní bandáž žaludku pro morbidní obezitu byla bradygastrie, která se jako dominantní frekvence vyskytla v 61% záznamů. K návratu na předoperační úroveň bazální a stimulované frekvence ERA docházelo v průběhu dvou pooperačních dnů. Technika perkutánního záznamu myoelektrické žaludeční aktivity se ukázala jako proveditelná i u nemocných v časném pooperačním období, i když perorální stimulus k provokaci žaludeční aktivity musel být modifikován. V naší studii se nevyskytl nemocný s projevem gastroparesy či pooperačního ileu.

Závěr č. 2:

V pooperačním období jsme u sledovaných skupin nemocných (pacienti podstupující laparoskopickou neadjustabilní bandáž žaludku, laparoskopickou a tzv. klasickou cholecystectomii) nenalezli obraz poruchy myoelektrické aktivity, který by byl pro některý z operačních výkonů typický. Nejčastější patologické záznamy byly představovány obrazem bradygastrie, méně často pak tachygastrie. K návratu k fyziologické myoelektrické žaludeční aktivitě docházelo druhý (skupina nemocných po laparoskopické cholecystectomii a laparoskopické bandáži žaludku), respektive třetí pooperační den (skupina nemocných podstupující klasickou, otevřenou cholecystectomii).

Závěr č. 3:

Z obrázku č. 14 je zřejmé, že návrat k fyziologické peristaltice byl u operovaných klasickou, otevřenou technikou, prodloužen. Laparoskopické metody ovlivňovaly žaludeční peristaltiku méně, než výkony vyžadující laparotomický přístup k operovanému orgánu. Přitom v případě laparoskopické bandáže je se žaludkem přímo manipulováno a na jeho tělo je nakládána manžeta sloužící k vytvoření neopyloru. Toto zjištění podporuje tézi o vlivu reflexních mechanismů na peristaltiku gastrointestinálního traktu a je v souladu s klinickým pozorováním a zkušeností. Více nežli manipulace se žaludkem se tedy spíše uplatňuje rozsah traumatu břišní stěny.

Závěr č. 4:

Předložené výsledky ukazují, že záznam perkutánní elektrogastrografie může přispět

ke zlepšení diferenciální diagnostiky neprůchodnosti střevní. Je neinvazivní metodou, která chirurgovi poskytuje doplňující informace o změnách myoelektrické aktivity svaloviny stěny žaludku jak v předoperačním, tak v pooperačním období. Nemocní s neprůchodností střevní o různé etiologii prokazovali zvýšené hladiny zánětlivých mediátorů IL-6 a PCT a domníváme se, že změny plasmatických i místních koncentrací těchto prozánětlivých mediátorů ovlivňují žaludeční myoelektrickou aktivitu.

Kombinace perkutánního elektrogastrografického záznamu a stanovení hladin zánětlivých mediátorů (zejména IL-6 a PCT) spolu s důsledným provedením již standardních vyšetřovacích metod a zejména pečlivého klinického vyšetření rozšiřuje možnosti diferenciální diagnostiky neprůchodnosti střevní.

VII. POUŽITÁ LITERATURA

1. *Abell, T. L.: The pathophysiology of gastric electrical dysrhythmias, Electrogastrography, principles and applications, Raven Press, Ltd., 121-136 1994.*
2. *Camilleri, M. Hasler, W. L., Paekman, H.P., Eamonn, M., Quigley, M., Soffer, E.: Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory, Gastroenterology, 1998, Sep;115(3):747-62. Review.*
3. *Koch, K.L., Stern, R.M.: Electrogastrographic data acquisition and analysis: The Penn state experience, Electrogastrography, principles and applications, Raven Press,140-5.1994.*
4. *Smouth, A.J., Jebbink, H.J., Samson, M.: Acquisition and analysis of electrogastrographic data: The Dutch experience, Raven Press, 1994.75-9.*
5. *Mintchev, M.P., Bowes, K.L.: Capabilities and limitations of electrogastrograms, Raven Press, 1994.80-91.*
6. *Liang, J., Chen, J.: What can be measured from surface electrogastrography. Computer simulations, Digestive Diseases and Sciences, Jul;42(7):1331-43. 1997.*
7. *Pfaffenbach, B., Wedmann, B., Adamek, R.J., Wegener, M.: The significance of electrogastrographically determined amplitude. Is there a correlation to sonographically measured antral mechanical contractions? Z. Gastroenterol, Feb;33(2):103-7, 1995.*
8. *William L, Hasler MD. Gastroparesis: Symptoms, Evaluation and Treatment. Gastroenterol Clin N Am 2007 (619-647).*
9. *Gregory O'Grady, Peng Du, Leo K. Cheng, John U. Egbuji, Wim J. E. P. Lammers, John A. Windsor, and Andrew J. Pullan. Origin and propagation of human gastric slow-wave activity defined by high-resolution mapping. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010 September; 299(3): G585–G592.*
10. *Hinder RA, Kelly KA. Human gastric pacesetter potential. Site of origin, spread, and response to gastric transection and proximal gastric vagotomy. Am J Surg 133: 29–33, 1977.*

11. Kirchgessner AL, Tamir H, Gershon MD. Identification and stimulation by serotonin of intrinsic sensory neurons of the submucosal plexus of the guinea pig gut: activity-induced expression of Fos immunoreactivity. *J Neurosci* 1992 (235-48).
12. Lecci A, Santicoli P, Maggi CA. Pharmacology of transmission to gastrointestinal muscle, *Curr Opin Pharmacol* 2002 (630-641).
13. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic and Clinical Pharmacology*, 11th edition, McGraw-Hill Medical; 11 edition (July 1, 2009)
14. Čihák R.: *Anatomie III. Díl*, Grada-Avicenum, Praha, 145-9. 2001.
15. Švíglerová J, Slavíková J. *Fyziologie gastrointestinálního traktu*. Karolinum, Praha 85-9. 2008.
16. Locke GR, Ackerman MJ, Zinsmeister AR, et al. Gastrointestinal symptoms in families of patients with an SCN5A- encoded cardiac channelopathy: evidence of an intestinal channelopathy. *Am J Gastroenterol* 2006 (1299-1304).
17. Koscielny A, Engel D, Maurer J, Wehner S, Kurts C, Kalff JC.
The role of lymphoid tissue in the attenuation of the postoperative ileus.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013 Feb 15;304(4)
18. Pearson C, Uhlig HH, Powrie F.: *Lymphoid microenvironments and innate lymphoid cells in the gut.* *Trends Immunol*. 2012 Jun;33(6):289-96. doi: 10.1016/j.it.2012.04.004.
19. el-Assal GS.: *Ancient Egyptian medicine.* *Lancet*. 1972;2:272–274.
20. Sródka A. *The short history of gastroenterology.* *J Physiol Pharmacol*. 2003;54 Suppl 3:9-21.
21. Verger-Kuhnke AB, Beccarí ML. *[The biography of Maximilian Nitze (1848-1906) and his contribution to the urology]* *Actas Urol Esp*. 2007;31:697–704.

22. Schultheiss D, Machtens SA, Jonas U. Air cystoscopy: the history of an endoscopic technique from the late 19th century. *BJU Int.* 1999;83:571–577.
23. Ségalas M. Description of an instrument for inspecting the urethra and bladder. *Lancet.* 1827;7:603.
24. Schäfer PK, Sauerbruch T. [Rudolf Schindler (1888--1968)--"father" of gastroscopy] *Z Gastroenterol.* 2004;42:550–556.
25. Smout A, Horowitz M, Armstrong D. Methods to study gastric emptying. *Frontiers in gastric emptying. Dig Dis Sci.* 1994;39:130S–132S.
26. Akkermans LM, van Isselt JW. Gastric motility and emptying studies with radionuclides in research and clinical settings. *Dig Dis Sci.* 1994;39:95S–96S.
27. Donohoe KJ, Frey KA, Gerbaudo VH, Mariani G, Nagel JS, Shulkin B. Procedure guideline for brain death scintigraphy. *J Nucl Med.* 2003;44:846–851.
28. Byrne KG, Quigley EM. Antroduodenal manometry: an evaluation of an emerging methodology. *Dig Dis.* 1997;15 Suppl 1:53–63.
29. Perri F, Pastore MR, Annese V. ¹³C-octanoic acid breath test for measuring gastric emptying of solids. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005;9:3–8.
30. Giouvanoudi AC, Spyrou NM. Epigastric electrical impedance for the quantitative determination of the gastric acidity. *Physiol Meas.* 2008;29:1305–1317.
31. Vacek, Z.: *Embryologie pro pediatrii*, str. 147-9, Praha 1992.
32. Gray's *Anatomy of the Human Body*, 1918, New York: Bartleby. Com., dostupné z www.bartleby.com.

33. Maršala J.: *Tkanivá a orgány človeka, histológia, mikroskopická a elektrónovooptická anatómia, str. 302-3, Veda, 1983.*
34. Čihák R.: *Anatomie II, Grada Avicenum, 96-9, Praha 2001.*
35. Černý J.: *Špeciálna chirurgia, 1. díl, chirurgia tráviacej rúry, str. 96-98, Bratislava, Osveta 1995.*
36. Lawrence W. Way a kol.: *Současná chirurgická diagnostika a léčba, 1. díl, Grada publishing 1998, 598-600.*
37. Pal A, Indireskumar K, Schwizer W, Abrahamsson B, Fried M, Brasseur JG. *Gastric flow and mixing studied using computer simulation. Proc Biol Sci 271: 2587–2594, 2004.*
38. Halpern NB, Shepard RB, Laws HL, Jimenez H, Aldrete JS. *Effects of partitioning operations on the electrical activity of the human stomach. J Surg Res 32: 275–282, 1982.*
39. Waldhausen JH, Shaffrey ME, Skenderis BS, 2nd, Jones RS, Schirmer BD. *Gastrointestinal myoelectric and clinical patterns of recovery after laparotomy. Ann Surg 211: 777–784; discussion 785, 1990.*
40. Sanders KM. *Regulation of smooth muscle excitation and contraction. Neurogastroenterol Motil 20, Suppl 1: 39–53, 2008.*
41. Ozaki H, Stevens RJ, Blondfield DP, Publicover NG, Sanders KM. *Simultaneous measurement of membrane potential, cytosolic Ca^{2+} , and tension in intact smooth muscles. Am J Physiol Cell Physiol 260: C917–C925, 1991.*
42. Carlson HC, Code CF, Nelson RA. *Motor action of the canine gastroduodenal junction: a cineradiographic, pressure and electric study. Dig Dis Sci 11: 155–72, 1966.*
43. Chiloiro, M., Riezzo, FG., Guerra, V., Reddy, S., Giorgio, I.: *The cutaneous electrogastrogram reflects postprandial gastric emptying in humans, Electrogastrography, principles and applications, Raven Press: 95-8 1994.*

44. Kimura, M., Sekiguchi, T., Tsunoda, T., Yamada, T., Horikochi, T., Kawamura, O., Matsuzaki, T.: *Relationship between electrogastrogram and interdigestive gastric motor activity in humans*, *Electrogastrography, principles and applications*, Raven Press: 87-91 1994.
45. Koch, K.L., Stern, R.M.: *Nausea and vomiting and gastric dysrhythmias*, *Electrogastrography, principles and applicatins*, Raven Press, 32-36. 1994
46. Trojan, S.: *Lékařská fyziologie*, Grada Avicenum 152-4 1994.
47. Chen, J., Lin, Z., McCallum R.W.: *Clinical applications of electrogastrography*, *The American Journal of Gastroenterology*, – Vol. 88. – № 9. – P. 1324-1336. 1993.
48. Levanon, D., Zhang, M., Chen, J.: *Efficiency and efficacy og the electrogastrogram*, *Digestive Diseases and Sciences*, May;43(5):1023-30. 1998.
49. Hongo, M., Okuno, Y., Nishimura, N., Toyota, T., Okuyama, S.: *Electrogastrography for predeiction of gastric emptying state*, *Electrogastrography, principles and applications*, Raven Press, Ltd.: 41-7 1994.
50. Hulín, I.: *Patofyziológia*, Slovak Academic Press, str. 97-100 1996.
51. Stern, R.M., Koch, K.L.: *Using the electrogastrogram to study motion sickness*, Raven Press, 3-30, 1994.
52. Yamamoto T, Matsuura Y, Takada H, Iwase S, Sugenoja J. *Electrogastrography in the elderly and effect of hot stupes on the solar plexus*. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2011 Jan;66(1):71-6.
53. Chen, J., Lin, Z., McCallum, R., W.: *Toward ambulatory recording of electrogastrogram*, *Electrogastrography, principles and applications*, Raven Press, 56-70. 1994.

54. *Levanon, D., Zhang, M., Orr, W.C., Chen, J.D.: Effects of meal volume and composition on gastric myoelectrical activity, Am J Physiol, Feb;274(2 Pt 1):G430-4.1998.*
55. *Soykan I, Sivri B, Saroseik I, et al. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. Dig Dis Sci 1998 (400).*
56. *Černý J.: Špeciálna chirurgia, 1. díl, chirurgia tráviacej rúry, str. 250-6, Bratislava, Osveta 1995.*
57. *Baumann, H., Richards, C., Gauldie, J. Interaction among hepatocyte- stimulating factors, interleukin 1 and glucocorticoids for regulation of acute phase proteins in human hepatoma (Hep G2) cells. J Immunol, 1987, 139, p. 4122-4128.*
58. *Guillen, MI., Gomez-Lechon, MJ., Nakamura, T., et al. The hepatocyte growth factor regulates the synthesis of acute-phase proteins in human hepatocytes: divergent effect on interleukin-6-stimulated genes. Hepatology, 1996, 23, p. 1345-1352.*
59. *Yiangou, M., Paraskeva, E., Hsieh, CC., et al. Induction of a subgroup of acute phase protein genes in mouse liver by hyperthermia. Biochem Biophys Acta, 1998, 1396, p 191- 206.*
60. *Uhlar, CM., Whitehead, AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute- phase reactant. Eur J Biochem, 1999, 265, p. 501- 523.*
61. *Maruna , P. Proteiny akutní fáze. Praha. Maxdorf, 2004, 282 s.*
62. *Chenillot, O., Henny, J., Steinmetz, J., et al. High sensitivity C- reactive protein: biological variations and reference limits. Clin Chem Lab Med, 2000, 38, p. 1003- 1011*
63. *Zhong, W., Zen, Q., Tebo, J., et al. Effect of human C- reactive protein on chemokine and chemotactic factor- induced neutrophil chemotaxis and signalling. J Immunol, 1998, 161, p. 2533- 2540.*

64. Hulthe, J., Wikstrand, J., Fagerberg, B. Relationship between C- reactive protein and intima-media thickness in the carotid and femoral arteries and to antibodies against oxidized low- density lipoprotein in healthy men: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Clin Sci*, 2001, 100. P. 371- 378.
65. Packard, RR., Libby, P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*, 2008, 54, p 24-38.
66. Hage, PG., Szalai, AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C- reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2007 50. P. 1115- 1122.
67. Duong, T., Acton, PJ., Johnson, RA. The in vitroneuronal toxicity of pentraxin associated with Alzheimer's disease brain lesions. *Brain Res*, 1998, 813, p. 303-312.
68. Snyers, L., Fontaine, V., Content, J. Modulation of interleukin-6 receptors in human cells. *Ann N Y Acad Sci*, 1989, 557, p. 388- 395.
69. Šterzl, I. Cytokin, struktura a funkce I a II. *Diabet Metabol Endokrinol Výž*, 1999, 2, p. 185- 205.
70. Takaoka, A., Haykawa, S., Yanai, H., et al. Integration of interferon- alpha/beta signalling to p 53 responses in tumour suppression and antiviral defence. *Nature*, 2003, 424, p. 516- 523.
71. Dinarello, CA. Interleukin-1 and interleukin- 1 antagonism. *Blood* 1991, 77, p. 1627- 1632.
72. Gaillard, JP., Mani, JC., Liautard, J., et al. Interleukin-6 receptor signaling. *Eur Cytokine Netw*, 1999, 10, p. 43- 48.
73. Maruna, P., Gürlich, R., Fraško, R., et al. Proteiny akutní fáze v urgentní medicíně. *Trendy v medicíně*, 2000, 2, s. 73-77.

74. Nishikura, T. *Procalcitonin production in a thyroidectomized patient. Intensive Care Med*, 1999, 25, p. 1031.
75. Kretzschmar, M., Kruger, A., Schirrmeister, W. *Procalcitonin following elective partial liver resection- origin from the liver? Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45, p. 1162- 1167.
76. Russwurm, S., Wiederhold, M., Oberhoffer, M., et al. *Molecular aspects and and natural source of procalcitonin. Clin Chem Lab Med*, 1999, 37, p. 789- 797.
77. Whang, KT., Vath, SD., Becker, KL., et al. *Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. Shock*, 2000, 14, p. 73- 78.
78. Hoffmann, G., Schobersberger, W. *Anti- inflammatory procalcitonin in a human whole blood model septic shock. Cytokine*, 2001, 14, p. 127- 128.
79. Wiedermann, FJ., Kaneider, N., Egger, P., et al. *Migration of human monocytes in response to procalcitonin. Crit Care Med*, 2002, 30, p. 1112- 1117.
80. Brunkhorst, FM., Heinz, U., Forycki, ZF. *Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. Intensive Care Med*, 1998, 24, p. 888- 889.
81. Meisner, M., Brunkhorst, FM., Reith, HB., et al. *Clinical experiences with a new semi- quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. Clin Chem Lab Med*, 2000b, 38, p. 989- 995.
82. Lindberg, G., Iwaron, M., Hammarlund, B.: *24- hour ambulatory electrogastrography in healthy volunteers, Scand J Gastroenterol*, 1996, 658-64.
83. Familoni, B. O.: *Validity of the cutaneous electrogastrogram, Electrogastrography, principles and applications, Raven Press, Ltd., 181-6 1994.*
84. Sun, W.M., Smout, A., Malbert, C., Edelbroek, M.A., Jones, K., Dent, J., Horowitz, M.: *Relationship between surface electrogastrography and antropyloric pressures, Am J Physiol*, 1995, 268(3 Pt 1):G424-30.

85. Kasalický M, Michalský D.: Long-term experience with adjustable gastric banding. *Rozhl Chir.* 2005 Jun;84(6):314-9.

86. Gürlich R., Maruna P.: Poruchy střevní motility u pacientů na chirurgické jednotce intenzivní péče. *Sborník přednášek, II. motilitní symposium, 9.-10. 4. 1999, Brno, s. 49-52.*

PŘÍLOHY:

1/ SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

A/ Publikace, které jsou podkladem disertace- první autor:

1/ Transcutaneous electrogastrography in patients with ileus. Relations to interleukin-1beta, interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein.

Frasko R, Maruna P, Gurlich R, Trca S.

Eur Surg Res. 2008;41(2):197-202. Epub 2008 May 27. PMID: 18504369.

IF 0,684

2/ The onset of physiological activity in the stomach in the postoperative period. A comparative study with a prokinetic preparation, Ganaton.

Frasko R, Maruna P, Gürlich R.

Rozhl Chir. 2004 Oct;83(10):527-30. Czech. PMID: 15663103.

3/ Percutaneous electrogastrography in the perioperative period in laparoscopic and classical cholecystectomy and in laparoscopic nonadjustable gastric banding.

Frasko R, Maruna P, Gürlich R, Fried M, Kasalický M, Chachkhiani I, Pesková M.

Sb Lek. 2002;103(2):247-55. Czech. PMID: 12688149.

4/ Percutaneous electrogastrography in the perioperative period in laparoscopic gastric banding at the First Surgical Clinic of the General Faculty Hospital in Prague.

Frasko R, Maruna P, Gürlich R, Fried M, Kasalický M, Chachkhiani I.

Rozhl Chir. 2001 Nov;80(11):596-601. Czech. PMID: 11794060.

B/ Publikace, které jsou podkladem disertace- spoluautorství:

1/ Disturbances of gastric electrical control activity after laparotomic cholecystectomy are related to interleukin-6 concentrations.

Maruna P, Frasko R, Lindner J.

Eur Surg Res. 2009;43(4):317-24. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19690422.

IF 0,684

2/ Plasma procalcitonin in patients with ileus. Relations to other inflammatory parameters.

Maruna P, Frasko R, Gürlich R.

Physiol Res. 2008;57(3):481-6. Epub 2007 May 30. PMID: 17552872.

IF: 2,093

3/ Pathophysiology of postoperative dysfunctions of the intestinal motility. A review.

Maruna P, Gürlich R, Frasko R.

Rozhl Chir. 2005 Jul;84(7):356-62. Review. Czech. PMID: 16164085.

4/ Therapeutic approach for treatment of postoperative ileus.

Gürlich R, Maruna P, Frasko R.
Rozhl Chir. 2004 Nov;83(11):562-6. Review. Czech. PMID: 15736381.

5/ Transcutaneous electrogastrography in the perioperative period in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy and laparoscopic non-adjustable gastric banding.

Gürlich R, Maruna P, Frasko R.
Obes Surg. 2003 Oct;13(5):714-20.PMID: 14627465.
IF 3,72

C/ Publikace bez vztahu k tématu disertace

2/ Výsledky léčby nemocných s toxickým megakolon

Fraško R, Uchytíl Z, Šváb J, Výborný J, Krška Z
Rozhledy v chirurgii, Jun;90(6):339-42.

3/ Hemodynamic response to thoracoscopy and thoracotomy.

Trca S, Krska Z, Kittnar O, Mlcek M, Demes R, Danzig V, Simek S, Bruthans J, Frasko R.
Physiol Res. 2010;59(3):363-71. Epub 2009 Aug 12.PMID: 19681665.
IF: 2,093

4/ A case of strangulation ileus of the ascending colon

Frasko R, Krska Z, Masek M, Sváb J.
Rozhl Chir. 2005 Dec;84(12):599-601. Czech. PMID: 16447579

5/ Ghrelin and leptin elevation in postoperative intra-abdominal sepsis.

Maruna P, Gürlich R, Frasko R, Rosicka M.
Eur Surg Res. 2005 Nov-Dec;37(6):354-9.PMID: 16465060
IF 0,684

6/ Colon resection in elderly patients: comparison of data of a single surgical department with collective data from the Czech Republic.

Gürlich R, Maruna P, Kalvach Z, Peskova M, Cermak J, Frasko R.
Arch Gerontol Geriatr. 2005 Sep-Oct;41(2):183-90. Epub 2005 Apr 18.PMID: 16085070

7/ The postoperative stress response and its reflection in cytokine network and leptin plasma levels.

Chachkhiani I, Gürlich R, Maruna P, Frasko R, Lindner J.
Physiol Res. 2005;54(3):279-85.PMID: 15588161.
IF: 2,093

8/ Procalcitonin in the diagnosis of postoperative complications.

Maruna P, Gürlich R, Frasko R, Chachkhiani I, Marunová M, Owen K, Pesková M.
Sb Lek. 2002;103(2):283-95. Czech. PMID: 12688153.

9/ Cytokines and soluble cytokine receptors in the perioperative period.

Maruna P, Gürlich R, Frasko R, Chachkhiani I, Marunová M, Owen K, Pesková M.

Sb Lek. 2002;103(2):273-82. Czech. PMID: 12688152.

10/ Leptin as an acute phase reactant after non-adjustable laparoscopic gastric banding.

Maruna P, Gürlich R, Fried M, Frasko R, Chachkhiani I, Haluzik M.

Obes Surg. 2001 Oct;11(5):609-14. PMID: 11594104.

IF 3,72

11/ Leptin--a new acute phase reactant.

Maruna P, Gürlich R, Frasko R.

Vnitř Lek. 2001 Jul;47(7):478-83. Review. Czech. PMID: 11505720.

12/ Dynamics of leptin plasma levels after abdominal surgical procedures.

Maruna P, Gürlich R, Frasko R.

Rozhl Chir. 2001 Jun;80(6):299-303. Czech. PMID: 11482152.

13/ Serum leptin levels in septic men correlate well with C-reactive protein (CRP) and TNF-alpha but not with BMI.

Maruna P, Gürlich R, Frasko R, Haluzik M.

Physiol Res. 2001;50(6):589-94. PMID: 11829320.

IF 2,093

14/ Differences in the dynamics of leptin and cortisol during the non-infectious stress reaction.

Maruna P, Gürlich R, Marunová M, Frasko R, Chachkhiani I.

Sb Lek. 2001;102(4):489-99. Czech. PMID: 12448201.

15/ Postoperative immunosuppression--a physiological process and source of complications. Minireview.

Maruna P, Gürlich R, Frasko R, Chachkhiani I.

Rozhl Chir. 2000 Dec;79(12):589-95. Czech. PMID: 11265326.

16/ Cytokines in the diagnosis of peritoneal inflammation.

Gürlich R, Maruna P, Pesková M, Cermák J, Chachkhiani I, Frasko R.

Rozhl Chir. 2000 Dec;79(12):585-8. Czech. PMID: 11265325.

17/ The anatomical studies of the female pelvis innervation as a source of information for urethra sparing cystectomy.

Jarolím L, Grim M, Tichý M, Fraško R, Naňka O, Šimša J, Eis V, Babjuk M, Hanuš T, Jáněký M (1996):. European Urology 30 (Supplementum 2): 82

18/ Anatomická studie plexus hypogastricus jako podklad pro cystektomii šetřící urethru
Naňka O, Fraško R, Eis V, Tichý M, Jarolím L, Grim M (1996):. Sborník: 37. sjezd České anatomické společnosti s mezinárodní účastí, Brno 28.-31.8.1996

19/ Klinicko-anatomická studie průběhu nervových vláken pro m. sphincter urethrae
Naňka O, Tichý M, Fraško R, Jarolím L, Grim M (1997):. Zborník: 37. zjazd slovenskej anatomickéj spoločnosti s medzinárodnou účastí, Nitra 2.-4.9. 1997

2/ Separátní práce, ze kterých bylo především vycházeno při sepisování této disertační práce: