

SPECIÁLNÍ ČLÁNEK

„Slavné osmičky“ v historii anesteziologie

Málek J.

Klinika anesteziologie a resuscitace, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Komise pro historii ČSARM

Anest intenziv Med. 2018;29:175–179

SOUHRN

Článek podává základní přehled významných historických událostí spojených s letopočty končícími na číslo osm. Speciálně je věnován pěti výročím: prvnímu popisu úmrtí po podání celkové anestezie chloroformem v r. 1848, podání první spinální (nyní subarachnoidální) anestezie s použitím kokainu Dr. Augustem Bierem v r. 1898, prvnímu popisu intravenózní regionální anestezie týž autorem v r. 1908, zahájení průmyslové výroby diacetylmorfinu (heroinu) v r. 1898 a prvnímu modernímu přístroji na analýzu krevních plynů Johnem W. Severinghausem v r. 1958.

KLÍČOVÁ SLOVA

historie anestezie – komplikace anestezie – Hannah Greenerová – spinální anestezie – August Bier – intravenózní regionální anestezie – heroin – analýza krevních plynů – John W. Severinghaus

ABSTRACT

Málek J.: „The famous eights“ in the history of anaesthesia

The article provides a basic overview of notable historical events concerning years ending with 8. Five events are mentioned: The first case of an anaesthetic attributed death by chloroform administration in 1848, the first spinal anaesthesia introduced by August Bier in 1898, the first intravenous regional anaesthesia introduced by the same author in 1908, mass production of diamorphine by Bayer in 1898 and introduction of the first modern blood gas analyser by John W. Severinghaus in 1958.

KEYWORDS

anaesthesia history anaesthesia complication – Hannah Greener – spinal anaesthesia– August Bier – intravenous regional anaesthesia – diamorphine – blood gas analyser – John W. Severinghaus

ÚVOD

Tento rok si připomínáme celou řadu významných událostí, které se staly v letech končících číslicí osm. Jsou to události jak pozitivní, tak negativní. Jen namátkou: bitva na Moravském poli (1278), založení Karlovy univerzity (1348), narození pro naši historii kontroverzního Zikmunda Lucemburského (1368), zvolení Jiřího z Kunštátu a Poděbrad českým králem (1458), třicetiletá válka (1618–1648), položení základního kamene Národního muzea v Praze (1818), zrušení roboty a všech ostatních poddanských povinností (1848), položení základního kamene Národního divadla v Praze (1868), vznik samostatného Československa (1918), mnichovská dohoda (1938), tak zvaný „Vítězný únor“ (1948), vstup pěti vojsk na území naší republiky (1968) a řada dalších, například založení Světové zdravotnické organizace v roce 1948. Připomeňme si i založení prvního českoslo-

venského samostatného anesteziologického oddělení, které zahájilo činnost 1. ledna 1948 v Ústřední vojenské nemocnici pod vedením Lva Spinadela, vyškoleného v anesteziologii ve Velké Británii.

Významné události týkající se anesteziologie se rokům končícím osmičkou spíše vyhýbaly. Základní pilíře anesteziologie a intenzivní medicíny jsme slavili v letech minulých nebo na své výročí teprve čekají. Alfred Niemann izoloval kokain v r. 1860, pravděpodobně poprvé použil éter pro anestezii Crawford W. Long (jiné prameny udávají medika Williama Clarka) v r. 1842, anestezii oxidem dusným demonstroval Dr. Horace Wells v r. 1844 (1845), injekční stříkačku objevil Francis Rynd v r. 1845, éterovou anestezii poprvé demonstroval William T. G. Mortonem v r. 1846, první anestezie proběhla v českých zemích v r. 1847 (Dr. Göttinger v Brně, Celestýn Opitz v Praze, Dr. Heller v Olomouci), chloroform poprvé použil James Y. Simpson v r. 1847, injekční

jehlu Charles Pravaz a Alexandr Wood v r. 1853, první použití kokainu k anestezii publikoval K. Koller v r. 1884, syntézu prokainu provedl německý chemik Alfred Einhorn v letech 1904–1905, poprvé použil a publikoval anesteziologický záznam E. Amory Codman a Harvey Cushing v r. 1894, první pohlcovač oxidu uhličitého na anesteziologickém přístroji sestrojil Dennis E. Jackson v r. 1914, popis stadií anestezie éterem vyvinutý Arthurem Guedelem vyšel r. 1920, Watersův inhalační systém („tam a zpět“) vyvinul Ralph Waters v r. 1924, první použití barbiturátů k celkové anestezii byla v r. 1932 (hexobarbital), resp. 1936 (thiopental), kurare použili během anestezie jako první Harold Griffith a Enid Johnsonová v r. 1942, Robert R. Macintosh upravil lžici laryngoskopu do podoby, v jaké se dnes běžně používá, v r. 1943 (v r. 1955 byl povýšen do šlechtického stavu za vylepšení záchranné vesty pro letce), základní schéma pro hodnocení zdraví novorozence publikovala kanadská anestezioložka Virginia Apgarová r. 1953, halotan poprvé použil Dr. Michael Johnston v r. 1956, měření potence inhalačních anestetik pomocí MAC publikoval Dr. Edmont I. Eger II v r. 1963 a skóre pro hodnocení obtížnosti intubace publikoval S. R. Mallampati v r. 1985. Co se týče uvedení nových anestetik, první klinické studie s ketaminem provedl Guenter Corssen a kol. v r. 1964, enfluran poprvé použil Robert Virtue v r. 1966, izofluran v r. 1972, propofol byl do klinické praxe zaveden r. 1986 (poprvé byl použit v r. 1976 jako emulze v ricinovém oleji, ale pro anafylaktické reakce byl stažen a přepracován na emulzi v sójovém oleji), desfluran se v klinické praxi používá od r. 1992, sevofluran od r. 1994. V letech nekončících na číslo osm se udála i řada dalších objevů.

Jaké významné události v našem oboru v roce končícím osmičkou tedy zbývají? Je zajímavé, že mnoho protagonistů spojených se začátky anestezie v letech končících na číslici osm umírá: Dr. Horace Wells (1815–1848), Dr. John Snow (1813–1858), William T. G. Morton (1819–1868), Gardner Quincy Colton – muž, na jehož atrakci s demonstrací rajskeho plynu Dr. Horace Wells uskutečnil svůj objev s využitím oxidu dusného pro anestezii (1814–1898), Dr. Crawford W. Long (1815–1878), William Clarke (1819–1908). Z řady dalších objevů je vhodné připomenout a podrobněji popsat první podání kokainu do epidurálního prostoru r. 1898 Dr. Augustem Bierem (1861–1949), který o deset let později publikoval metodu intravenózní regionální anestezie nesoucí nyní jeho jméno. V roce 1898 firma Bayer zahájila průmyslovou výrobu heroinu a v r. 1958 John W. Severinghaus publikoval vytvoření prvního analyzátoru krevních plynů s elektrodami $p\text{CO}_2$ a $p\text{O}_2$ (vlastní konstrukci provedl již v r. 1957). Mezi smutná výročí patří popis úmrtí ve spojení s anestezii: 15letá dívka

Hannah Greenerová z Winlatonu poblíž Newcastlu ve Spojeném království zemřela 28. ledna 1848 po podání chloroformu pro odstranění zarostlého nehtu.

1848 – PRVNÍ POPIS ÚMRTÍ ZPŮSOBENÝ ANESTEZIÍ

Hannah Greenerová (1833–1848) byla prvním člověkem, který má v úmrtním listu napsánu jako příčinu smrti novinku, která přinesla dobrodiní mnoha pacientům – anestezii (v originále „Died from the effects of Chloroform“) [1]. Přestože již v r. 1847 byly známé příklady úmrtí v souvislosti s éterovou narkózou, nejznámější a nejcitovanější je právě tento případ. Jinak zdravé patnáctileté dívce měl být snesen nehet na palci u nohy. Stejný výkon již jednou měla bez komplikací na druhé noze v éterové anestezii. Chloroform byl použit s ohledem na rychlejší nástup účinku. Děvče nemělo předem žádnou přípravu a bylo velmi vystrašené. Doktor Thomas Nathaniel Meggison ji posadil do křesla a přidržel jí před tváří ubrousek politý chloroformem. Poté, co zaznamenal nástup anestezie, jeho asistent Loyd provedl semicirkulární řez u nehtového lůžka. Dívka vykřikla a začala se bránit, ale další anestetikum již nebylo podáno, protože křídově zbledla ve tváři, přestala dýchat a poté, co jí doktor Meggison zvednul víčka, zůstaly její oči otevřené. Resuscitace spočívala v otevření okna, chrstnutí vody do tváře a pokusu o vpravení brandy do úst. Neúspěšné bylo i puštění žilou a dívka zemřela. Dr. Meggison uvedl, že od aplikace chloroformu do vymizení pulsu neuplynulo více než 2 až 3 minuty. Koroner po výslechu lékařů a přizvaných znalců případ uzavřel jako úmrtí na otok plic vyvolaný chloroformem s tím, že doktor Meggison na úmrtí nenese žádnou vinu [1]. Kupodivu tím celá věc neskončila. Hlavním významem této nešťastné události bylo to, že vyvolala širokou debatu o bezpečnosti chloroformu. Mezi tehdy uváděné možnosti patřila aspirace do plic, předávkování anestetika, přímý účinek na plicní parenchym (při sekci byly nalezeny překrvené plíce) a neurotoxický účinek vysoké koncentrace látky. Spor mezi tehdy vůdčími autoritami v oboru J. Y. Simpsonem, zastáncem bezpečnosti chloroformu, který uváděl jako příčinu aspiraci brandy a špatně prováděnou resuscitaci, a J. Snowem, jenž zastával názor o předávkování, skončil tehdy převahou názoru Snowa. Nejpravděpodobnější vysvětlení však muselo čekat na publikaci téměř sto let. V roce 1941 Henry K. Beecher, profesor anestezie na Harvardově univerzitě, přispěl do debaty citací experimentů Goodmana Levyho z r. 1911, který zjistil, že u koček vede povrchní anestezie chloroformem při současném zvýšení plazmatické

hladiny adrenalinu k fatálním arytmiím. Příčinou tedy nebylo nejspíše předávkování, ale naopak příliš povrchní anestezie. Jako kuriozitu lze uvést, že poslední článek zkoumající možné příčiny úmrtí nešťastné dívky vyšel v r. 2002 [2]. Finálním poučením z celého příběhu je doporučení striktní nutnosti laboratorního testování účinku anestetik před zavedením do klinické praxe a dodržení zásad bezpečného vedení anestezie včetně adekvátní předanestetické přípravy.

1898 – PRVNÍ SPINÁLNÍ ANESTEZIE, 1908 INTRAVENÓZNÍ REGIONÁLNÍ ANESTEZIE – DR. AUGUST KARL GUSTAV BIER

Německý chirurg August Karl Gustav Bier (obr. 1) byl muž, který proslul jak rozsahem svých aktivit, tak i poněkud svéráznými způsoby v odborném i soukromém životě [3]. Byl průkopníkem celé řady anesteziologických postupů, ale kromě toho se věnoval i chirurgii, vyvinul novou, bezpečnější ocelovou přilbu pro německé vojáky za 1. světové války, věnoval se ekologii, dendrologii, sportovní medicíně a zajímal se i o homeopatii [3, 4]. V tomto roce si připomínáme 120 let od doby, kdy publikoval svoje výsledky týkající se subarachnoidálního podání kokainu, a 110 let od doby, kdy publikoval metodu regionální anestezie, která je po něm pojmenována.

Některé starší prameny uvádějí jako prvního, kdo podal místní anestetikum do míšního subarachnoidálního prostoru, amerického neurologa Jamese Leonarda Corninga, který aplikoval kokain mezi obratle směrem k páteřnímu kanálu nejprve psovi a později mladému muži, který trpěl „závislostí na masturbaci, spinální slabostí a seminální inkontinencí“ [3]. U něj se zhruba po dvaceti minutách vyvinula anestezie, takže necítil stimulaci dráteným kartáčem na penisu a skrotu [3]. Většina historiků však soudí, že kvůli celkové dávce 120 mg kokainu a latenci nástupu muselo jít o více méně náhodnou epidurální anestezii, protože subarachnoidální podání by pravděpodobně skončilo letálně.

Za objevitele subarachnoidální anestezie je tak považován chirurg August Karl Gustav Bier (1861–1949). Ten velmi pravděpodobně znal pokusy svého kolegy Heinricha Quinckeho se spinálními punkcemi pro terapii tuberkulózy a hydrocefalu a možná použil i jeho instrumentarium. Metodu, kterou nazval spinální kokainizace, poprvé použil v Kielu při operaci dolní končetiny. Pacient nic necítil, ale po operaci trpěl jak bolestí operované končetiny, tak mnoho dní trvající bolestí hlavy. Totéž se opakovalo u dalších pěti pacientů. Dne 24. srpna 1898 provedl spolu s Augustem Hildebrandtem, který pracoval jako asistent von Esmercha, svůj pověstný experiment [3–6]. Nejprve požádal Hildebrandta,

aby mu lumbálně aplikoval kokain. Po delší době pokusů o punkci konečně začal vytékat mozkomíšní mok, ale vzhledem k různým průměrům konusu injekční stříkačky a jehly se nepodařilo kokain podat a poté, co oteklo jehlou pravděpodobně velké množství mozkomíšního moku, byla tato část ukončena. Při opakovaném pokusu si oba výzkumníci prohodili role a Bier byl úspěšný. Podal do spinálního prostoru 5 ml 1% kokainu a do pěti minut od podání nastoupila kvalitní anestezie. Tu Bier ověřil tím, že Hildebrandta štípal nehty, tloukl ho kladivem do holeně, pálil ho cigaretou, tahal za pubické ochlupení a drtil mu varlata, aniž by Hildebrandt cokoliv cítil [3, 4]. Oba pánové oslavili úspěch kouřením doutníků a pitím vína, ale pak několik dní oba trpěli krutou bolestí hlavy. Po této spolupráci se Hildebrandt s Bierem rozešel ve zlém a byl to možná právě on, kdo zpochybňoval Bierovo prvenství upozorněním na Corninga [3]. Bier metodu používal i nadále, byť s ní nebyl příliš spokojený. Jako kuriozitu lze uvést, že Bier údajně při podávání kokainu spinálně nepoužíval aseptický postup, nenosil při punkci rukavice a je známo, že jehlu ucpával prstem, aby nevyteklo příliš mnoho mozkomíšního moku [3].

Druhou metodu, kterou Bier již jako profesor chirurgie v Bonnu publikoval o deset let později, rovněž předem testoval na sobě i na své rodině. Na svém 13letém synovi i na sobě zkoušel, jak dlouho



Obr. 1 August Karl Gustav Bier. Archiv Landessportbund Berlin, otištěno se svolením

může být používán turniket pro zaškrcení končetiny, přičemž s takto zataženou končetinou i ope- roval. S cílem zabránit průniku toxického kokainu do CNS na sobě testoval i turniket na krku. Vydržel 24 hodin, ale pak několik dní trpěl otoky v obličeji, poruchami vidění, bolestmi hlavy a závratěmi. Od současných postupů intravenózní regionální an- estezie se metoda lišila tím, že se nejprve provedla anemizace končetiny obtočením Esmarchovým obinadlem, pak se přiložily dvě gumové hadice nad místo operace a pod něj, a ty vyřadily končetinu z oběhu [7]. Žíla se vypreparovala podélným (byla-li povrchově) či příčným (v hloubce) řezem a provedla se klasická venesekce. Roztok kokainu se dával čas- to do žíly distálním směrem. Po ukončení operace se nejprve vytlačil zbylý obsah krve a anestetika z cévy a měkkých tkání a teprve pak se povolily gumové hadice [7]. Jak je vidět z popisu, metoda byla poměrně pracná, a Bier ji proto záhy opustil.

1898 – VÝROBA HEROINU – FIRMA BAYER

V roce 1897 byla ve firmě Bayer syntetizována dvě slavná analgetika: z kyseliny salicylové kyse- lina acetylsalicylová a o několik málo dní později s využitím podobné technologie z morfinu diace- tylmorfin. Ten byl pro komerční účely pojmenován Heroin podle německého výrazu pro hrdinský - he- roisch, což měl být pocit, který měli zaměstnanci Bayerovy továrny, když se na nich nový preparát testoval [8]. Heroin je v současnosti vnímán jako synonymum pro drogovou scénu, ale nebylo tomu tak vždy. Heroin byl uváděn téměř jako všelék, podobně jako před ním opium a morfin, pouze s tím rozdílem, že nebyl považován za návykový.

Poprvé diacetylmorfin syntetizoval v roce 1874 C. R. Alder Wright, britský chemik pracující v Londýnské St. Mary's Hospital Medical School [7]. Hledal náhražku morfinu, která by měla jeho analgetickou potenci bez vedlejších účinků. Několik hodin vařil morfin s různými kyselinami a získal tím silněji působící acetylovanou formu morfinu, kterou dnes nazýváme diacetylmorfin. Aplikoval ji psům a králíkům a zaznamenal, že u nich působí spánek. Látka dále upadla téměř v zapomnění, až se výzkumu ujal v roce 1897 Felix Hoffmann z německé farma- ceutické společnosti Bayer v Elberfeldu, a to údajně jedenáct dní poté, co syntetizoval kyselinu acetylsa- licylovou. Použil podobnou metodu úpravy morfinu jako dříve u kyseliny salicylové, což výrobu diacetyl- morfinu výrazně zjednodušilo. Je pozoruhodné, že zatímco hlavní chemik Bayerovy továrny profesor Dreser acetylsalicylovou kyselinu zprvu odmítl jako látku obecně neúčinnou a navíc s možnou kardio- toxicitou, diacetylmorfin nadšeně přivítal z hlediska jeho obchodního potenciálu [8]. Veřejnost urgentně potřebovala nový lék především na potlačení kašle,

který sužoval mnoho lidí v důsledku bronchitid, tuberkulózy, astmatu a pneumonie.

Firma Bayer zahájila v roce 1898 masivní mar- ketinkovou kampaň prodeje Heroinu. V listopadu 1898 byla látka představena na kongresu němec- kých přírodovědců a lékařů jako přípravek deset- krát účinnější proti kašli než kodein, ale pouze s jednou desetinou jeho toxicity, navíc účinnější analgetikum než morfin, bezpečný a nenávyko- vý – prostě zázračný lék [9]. Ohlasy byly veskrze pozitivní a Bayer začal rozesílat tisíce bezplatných vzorků lékařům v Evropě i USA. V roce 1899 již byla vyrobena tuna Heroinu ve formě pastilek, lízátek, elixíru i ve vodě rozpustného prášku [8, 9].

Hlavním lékem do té doby bylo opium a pře- devším morfin, který se používal jako potentní analgetikum, antitusikum a sedativum již u ma- lých dětí ve formě sirupu – obrázek 2 [10]. V důsle- dku válek se morfin rozšířil i ve formě injekčního roztoku poté, co byla koncem šedesátých let 19. století objevena injekční jehla a stříkačka. Jako



Obr. 2 Utišující sirup paní Winslowové. British Library, otištěno se svolením

kuriozita je uváděn výsledek epidemiologické studie provedené v Berlíně začátkem 20. století, která skončila konstatováním, že mezi osobami s psychickou závislostí na morfinu je 50 % lékařů a dalších 20 % tvoří jejich manželky [11]. Z těch dob pochází i označení psychické závislosti za nemoc a patologii spíše než za nevhodnou strategii řešení psychických problémů a z téhož důvodu se často mluví o epidemii abúzu opioidů, ačkoli samozřejmě nejde o nakažlivou chorobu [11].

Heroin byl nabízen jako ideální odvykací látka, zejména po omezení dostupnosti opia a morfinu v USA v roce 1911. Byl skutečně vysoce účinný. Kdo ho začal užívat, neměl zájem se k morfinu vracet. Volně prodejně byly soupravy obsahující injekční jehlu, stříkačku a ampulku s heroinem. Firma Bayer měla obrovské zisky, ale již za několik let se prokázalo, že závislost na morfinu je nahrazena závislostí na Heroinu a objevovaly se snahy o legislativní omezení široké dostupnosti opioidních látek. Diacetylmorfin je v současnosti legálně dostupný ve Velké Británii, kde se spotřebuje 95 % legální výroby [10].

Zajímavé je, že v oficiální brožuře vydané firmou „The Bayer Story 1863-1988“ se na mnoha stránkách oslavuje objev Aspirinu, ale o Heroinu není žádná zmínka.

1958 – ANALYZÁTOR KREVNÍCH PLYNŮ – JOHN W. SEVERINGHAUS

John W. Severinghaus, narozený v roce 1922 v Madisonu ve státě Wisconsin, je uznávaným profesorem anesteziologie a dlouhá léta působil jako ředitel výzkumné jednotky na lékařské fakultě Kalifornské univerzity v San Franciscu (University of California Medical School). Jeho hlavním zájmem byla biofyzika a věnoval se především aplikovanému výzkumu v anesteziologii a fyziologii dýchání [12]. Severinghaus je považován za jednoho ze zakladatelů moderních analyzátorů acidobazické rovnováhy. První analyzátor krevních plynů s elektrodami $p\text{CO}_2$ a $p\text{O}_2$ zkonstruoval Severinghaus v roce 1957 a publikoval v roce 1958. Astrupova metoda, kterou u nás častěji citujeme, používala jiný postup – měřila pH třech odebraných vzorků – jednoho nativního a dvou ekvilibrovaných s různým, ale definovaným parciálním tlakem CO_2 – a v odečtení aktuálního $p\text{CO}_2$ z grafu (prezentováno na semináři CIBA na konci roku 1958) [12]. Všechny dnešní acidobazické analyzátoři vycházejí nikoli z Astrupova, ale Severinghausova konceptu [12]. Jako kuriozitu lze uvést, že při vzpomínkách na začátky svého měření připomíná Severinghaus našeho laureáta Nobelovy ceny profesora Jaroslava Heyrovského jako jednoho z autorů, z jejichž prací vycházel [13].

LITERATURA

1. Pears B. The short, sad life and tragic death of Hannah Greener. [on-line]. 2017 [cit. 2018-5-17]. Dostupné z: https://brianpear-sblog.files.wordpress.com/2017/01/short_sad_life.pdf
2. Knigh PR, Bacon DR. An Unexplained Death: Hannah Greener and Chloroform. *Anesthesiology*. 2002;96:1250–1253.
3. Wulf HFW. The Centennial of Spinal Anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89:500–506.
4. Reis Jr. A. Eulogy to August Karl Gustav Bier on the 100th Anniversary of Intravenous Regional Block and the 110th Anniversary of Spinal Block. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58:409–424.
5. Goerig M, Agarwal K, Schulte am Esch J. The Versatile August Bier (1861–1949), Father of Spinal Anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2000;12:561–569.
6. Goerig M. The development of anesthesia in German-speaking countries. In *The Wondrous Story of Anesthesia*, editors Eger EI II, Saidman L, Westhorpe R. New York: Springer Verlag. 2014;371–390.
7. Nippe M. Prof. Dr. August Bier – Arzt, Ökologe und Philosoph. Berlin, Sport und Mehr. *Beiträge von Manfred Nippe* [online]. 1998 [cit. 2018-5-17]. Dostupné z: <http://manfred-nippe.de/?p=650>
8. Chirurgie. Vydáno péčí a nákladem Spolku československých mediků v Praze. Praha: Studentská tiskárna. 1921;10–11.
9. Snaeder W. The discovery of heroin. *The Lancet*. 1998;352:1697–1699.
10. Askwith R. How aspirin turned hero. [online]. 1998 [cit. 2018-5-17]. Dostupné z: <https://www.opioids.com/heroin/heroin-history.html>
11. Málek J. Epidemiologie používání opioidů. In: Kozák J, Lejčko J, Vrba I., a kol. *Opioidy*. Praha: Mladá Fronta. 2018;46–53.
12. Jay M. *Císařové snů*. Praha: Volvox Globator. 2015
13. Jabor A. John W. Severinghaus – fyzik, elektronik, lékař, vědec. *Anest intenziv Med*. 2010;21:68–69.
14. Pokorný J, Dvořáček B, Slánská M. Významný příspěvek Jaroslava Heyrovského pro intenzivní péči. *Anest intenziv Med*. 2009;20:165–167.

Práce je původní, nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.

Část týkající se heroinu byla prezentována formou přednášky a abstraktu na kongresu 8. severočeské algeziologické dny, 23.–24. března 2018.

Autor prohlašuje, že nemá střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Do redakce došlo dne 18. 5. 2018

Do tisku přijato dne 21. 5. 2018.

Adresa pro korespondenci:
doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.
malekj@fnkv.cz