

616.63-074(091)

HISTORIE A SOUČASNOST ANALÝZY MOČI

Doc. RNDr. Miloš TICHÝ, CSc.
Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

I. Antické a islámské lékařství (do 11. stol. n. l.)

Moč byla první tělesný materiál, který byl zkoumán ve vztahu k nemoci. Tato pozorování byla zcela obecná a sestávala se z dokumentace vizuálního hodnocení především barvy moči, konzistence a měření objemu. Praxe sledování změn v moči ve vztahu k nemoci se rozvinula v raných kulturách Egypta, Persie, Východní Indie a Číny. Hlavní metodou, která byla pro analýzu této

základní tělesné tekutiny užívána, bylo použití vlastních smyslů. Analýza moči smysly, nazývaná uroskopie, je důležitou součástí historie diagnostiky v lékařství. Uroskopie je tedy zkoumání moči podle barvy, konzistence, pachu a chuti. Byl to test založený na doktríně 4 tělesných šťáv, na jejichž bilanci záleželo zdraví organismu. Jednalo se o hlen, krev, žlutou žluč a černou žluč, čemuž odpovídaly barvy bílá, červená, žlutá a černá. Předávání znalostí uroskopie může být dokumentováno v literatuře starých civilizací. Lékařské texty staré Mezo-

potámie obsahují mnoho pečlivě popsaných pozorování urologických problémů, včetně nejčastějších popisů močové analýzy. Klasifikovaly moč podle barvy mriadiných stínů od bílé až po černou. Moč byla srovnána se sedimenty piva, vína a mléka. Popisovaly abnormální zápach, hematurii, a dokonce i urologické aspekty venerických chorob.

První opravdu popsané využití moči k diagnostickým účelům pochází od Hippokrata (460-377 př. n. l.). V Aforismech napsal: "... vytvoří-li se na povrchu moče pěna, indikuje dlouhodobé onemocnění ledvin." Šlo o jednoduchý průkaz přítomnosti bílkoviny v moči. Hippokrates také komentoval přítomnost krve nebo hnisu v moči jako průkaz ulcerace ledvin nebo močového měchýře. Obrátil tak pozornost k moči jako k jasné stopě vedoucí k určení zdravotního stavu organismu. Jeho pravidla byla převzata lékařstvím starého Říma a mohou být zjištěna i u Celsua a Galéna. Galénos (130-201 př. n. l.) diagnostikoval cukrovku podle pozorování velkého objemu vylučované moči. Popsal toto onemocnění jako diarrhoea močová a říká, že je velmi raritní, sám za svého života viděl jen dva případy. První dobrý klinický popis diabetu je od Aretea z Cappadociana (2.-3. stol.). Popisoval diabetes jako podivuhodné onemocnění, u lidí vzácné, při kterém se rozpouští maso a končetiny do moči. Z toho je odvozen i název choroby "diabetes" - řecky sifon, násoska.

Rufus z Efesu, lékař, který žil v Alexandrii v 1. stol., popsal hematurii. Protože žil v Egyptě, mnoho případů hematurie vzniklo pravděpodobně v důsledku tropického parazitárního onemocnění schistosomiázy. Kalcifikovaná vajíčka schistosomiázy byla nalezena v tubulech ledvin 4000 let starých mumii. Většina benigních hematurií mohla být také intermitentní hematurií spojenou s malárií.

Tradice antických lékařů našla pokračování v arabských pracích. Rhazes (850-923) - velká postava islámského lékařství, nám poskytl dobrý popis pyelonefritidy se správnou diagnostikou i terapií.

Avicenna (Abu Ali al-Husain ibn Abdallah ibn Sina, 980-1037) byl perský lékař, který pracoval v období rozkvětu islámské vědy a napsal rozsáhlá díla v perštině a v arabštině. Avicennův "Canon", který je jedním z nejvlivnějších lékařských spisů všech dob, věnoval celou kapitolu metodám sběru a vyšetřování moči. Vzorek moči se sbíral po lačnění, celou noc, do skleněné širokohrdlé nádoby a pak byl pozorován. Před sběrem moči bylo zakázáno užívat diuretika, léky, víno, kosmetické přípravky, které mohly ovlivnit barvu moči. Celkem bylo podle Avicenny možné získat z moči informace o 17 chorobných stavech. Protože bylo pro lékaře životně důležité odlišit lidské moči od podobně vyhlížejících tekutin, Avicenna věnoval část kapitoly rozeznání moči od medové vody, od vody s nabobtnalým senem nebo s příměsí šafránu, rozlišení lidské moči od moči osla, muly, koně, kozy, jelena atd. Červenou moč považoval za vážný příznak akutního zánětu ledvin. Zápach moči mu indikoval infekci močových cest nebo žloutenku, při které popisoval zabarvení prádla močí.

II. Středověk a renesance - rozkvět urologie

Zenit urologie, její popularity, byl v Evropě ve středověku a v období renesance. V tomto období došlo jen

k velmi malému pokroku v technikách používaných k analýze moči a bylo populární zejména vizuální zkoumání moči. Po více než 500 let byl lékař zobrazován, jak zkoumá nádobu s močí, a tato bývá i emblémem označujícím profesi lékaře na jeho domě nebo ordinaci (obr. 1, 2).



Obr. 1 "Smrt lékařů", Hans Holbein mladší (1497-1543), ze série "Tanec smrti". Smrt přivádí starého muže a podává nádobu s jeho močí lékaři.

Na mnoha obrazech byli znázorněni patroni lékařů, sv. Kosma a sv. Damián (obr. 3). Kosma vždy drží nádobu s močí a reprezentuje diagnostickou část medicíny a Damián má v rukou buď knihu, hmoždíř s paličkou nebo dózu s léčivem a reprezentuje terapii v medicíně nebo farmacii.

Rozbor moči činil na laiky velký dojem a je to patrné dokonce i v alchymistické terminologii. Salmiak slul močová esence, ocet se nazýval vinná moč a kámen mudrců byl nazýván moč mladých choleriků. Moč sloužila i jako lék a byly jí připisovány mnohé vynikající hojivé vlastnosti. Používala se vně i vnitřně. Vně k léčbě bradavic, k omývání ran po kousnutí psem a k zvýšení účinků mastí. Vnitřně se používala k léčení dny, epilepsie, k léčbě ledvin, při žlučových kamenech. Jeden z členů francouzské akademie věd, Nicolas Lémery, napsal ještě v r. 1759: "Čerstvá lidská moč počišťuje a je dobrá proti dně, větrům hysterickým, proti zácpě, vypije-li se jí 2-3 sklenky ráno na lačný žaludek".

Slavný italský lékař Bartholomeo Montagnana uveřejnil v r. 1487 zajímavé dílo o úkazech v moči. V tomto díle je zobrazeno porovnávání barvy moči s 20 nádobami naplněnými tekutinou různě zbarvenou od světle žluté až hnědé, růžové, červené až k temně šedé a černé. Kapitola se jmenuje "Jak posuzovati moč dle její barvy". Na obr. 4



Obr. 2 Peter Bruegel, výsek z kresby "Prudentia" (kolem r. 1550). V levém rohu postava lékaře zkoumajícího baňku s močí, v pravé ruce drží košík, ve kterém se baňka na moč nosila.



Obr. 3 "Kosmas a Damián", mědiryt od J. Meckenema (1450-1503)



Obr. 4 Rytina ze spisu "Hortus Sanitatis" (1496). Známořňuje porovnávání barvy moči s řadou baňek s různě zabarvenými tekutinami. V popředí je několik košů, které se používaly na nošení baňek s močí.

reprodukuje rytinu ze spisu "Hortus Sanitatis" z r. 1496, která vychází z učení Montagnana o významu barvy moči. Nesmyslné počínání mnohých urooskopistů dokumentují práce Leonharda Thurneisera (1530 - 1595), který např. používal metodu analýzy na základě vaření moči ve speciálním zařízení nazývaném "anatomická pec". Páry a kapičky moči putovaly do různých částí skleněné figuríny, a tak ukazovaly lokalizaci choroby.

Věhlas urooskopistů, obávaný v diskretních záležitostech, zavládl podnět k četným žánrovým malbám a kresbám, které se obvykle jmenují "Obávaná konzultace". Jakmile se začalo pochybovat o ctnosti dívky v rodině, šlo se s močí k urooskopistovi, neboť jen ten mohl udat, jak se věci mají, a včas se mohl učinit nátlak na nápadníka, a tak zachovat čest rodiny. Slávu urooskopistů také zachytili mnozí spisovatelé ve svých dílech, např. Shakespeare, Molière aj.

Malé skupiny spíše vědecky orientovaných lékařů se snažily získat více objektivních informací z moči a vypracovávaly nové metody. Byli to především žáci Theophrasta Bombasta von Hohenheim zvaného Paracelsus (1493-1541), kteří se nespokojovali jen s prostým prohlížením moči, ale snažili se dělat, co bylo možné. Občas jejich úsilí vedlo k poměrně použitelným informacím, jako když přidávali k moči ocet a precipitace byla vlastně průkazem přítomnosti bílkoviny. Tento náález však nedovedli interpretovat.

Roku 1637 vydal Thomas Brian knihu o věštění z moči "The Pisse - Prophet", ve které tvrdě napadl používání starobylých praktik uroskopie. Brian soudil, že je lépe jednou prohlédnout nemocného než dvacetkrát prohlížet moč. To byl zlom, který vedl k serióznímu bádání při analýzách moči. Jan Baptista van Helmont v 17. stol. experimentoval se zjišťováním specifické hmotnosti moči. Porovnával váhu moči s váhou stejného objemu dešťové vody.

III. První racionální poznatky (18.-19. stol.)

Jako první demonstroval průkaz přítomnosti bílkoviny v moči Frederick Dekkers (r. 1694) v Leydenu, a to povahou nebo přidáním kyseliny octové, nicméně objev proteinurie je přisuzován slavnému neapolskému lékaři Domenicu Cotugno (1736-1822).

V r. 1773 byla Rouellem izolována z moči močovina jako důležitý produkt látkové směny. V r. 1776 Karl Wilhelm Scheele izoloval z močového kamene kyselinu močovou. Jednou z křížovek v historii lékařství je kniha "Reports of Medical Cases" z r. 1827 od Richarda Brighta. V této knize popsal chronickou nefritidu, ale hlavně tato kniha znamenala přechod od pouhého pozorování za pomoci smyslu k laboratorním metodám a technikám.

Významným objevem v lékařství minulého století byl průkaz tzv. Bence Jonesovy bílkoviny v moči. Protože tento objev je velmi zajímavý i z hlediska dějin vědy obecně, zmíníme se o něm podrobněji. Dr. Thomas Watson, rodinný lékař nemocného pana Thomase Alexandra McBeana, poslal tohoto nemocného ke konzultačnímu vyšetření k dr. Williamu McIntyremu. Dr. McIntyre, 53letý lékař, vynikající klinik, velmi známý konzultant prokázal v moči nemocného bílkovinu neobvyklých vlastností. Dr. Watson pak poslal dopis popisující tuto analýzu moči a vzorek moči k analýze dr. Bence Jonesovi.

Saturday, Nov. 1st, 1845

Dear Dr. Johnes, The tube contains urine of very high specific gravity. When boiled, it becomes slightly opaque. On the addition of nitric acid, it effervesces, assumes a reddish hue, and becomes quite clear, but as it cools, assumes the consistence and appearance which you see. Heat re-luifies it. What is it?

Dr. Thomas Watson

Henry Bence Jones, 31letý lékař v St. George's Hospital v Londýně, byl v této době již uznávaným patologem ("an able pathologist"). Studoval lékařství v Londýně a chemii u Liebiga v Giessenu. Bence Jones potvrdil neobvyklé termoprecipitační vlastnosti bílkoviny v moči nemocného McBeana a provedl její elementární analýzu. Prokázal, že jde o bílkovinu odlišnou od albuminu a nazval ji "hydrated deutoxide of albumen". Dále prokázal, že každých 1000 dílů moči obsahuje 66,97 dílů této nové substance. Svůj objev publikoval v r. 1848. Henry Bence Jones byl vynikající lékař, s výnosnou praxí, k jeho pacientům patřil i Charles Darwin. Je velice zajímavé, že v r. 1873 při jeho úmrtí byly v nekrologu vzpomenuy jeho práce o močových kamenech, diabetu, malignitách a tuberkulóze ledvin, byl zdůrazněn význam jeho prací o mikroskopické analýze moči, ale nebyla tam ani zmínka o jeho publikaci popisující záhadnou bílkovinu v moči, která nyní nese jeho jméno. Kdyby dr. Watson svůj dopis adresoval nějakému lékařskému časopisu místo dr. Jonesovi, mohla mít tato neobvyklá bílkovina dnes název Watsonova nebo

McIntyrová bílkovina. Správně měla znít diagnóza nemocného "McBeans disease with McIntyre's proteinuria". Dr. Jones otázku dr. Watsona nezodpověděl. Tato otázka byla zodpovězena až v r. 1962 Edelmanem, který prokázal, že tzv. Bence Jonesova bílkovina je tvořena monoklonálními lehkými řetězci imunoglobulinů.

V minulém století dochází k rozvoji nemocničních laboratoří. U nás došlo k založení první laboratoře v r. 1845 ve Všeobecné nemocnici na Karlově náměstí v Praze, tzv. "Pathologicko-chemické laboratorium", které vedl PhMr. Lerch, mimořádný profesor chemie lékařské fakulty. 1. 6. 1872 byly zřízeny na všech lékařských fakultách rakouského mocnářství katedry užitě lékařské chemie. Vedoucím katedry na pražské fakultě se stal v r. 1883 v té době 29letý prof. Horbaczewski, který kromě jiného vypisuje i přednášky "Analýza moče". Ke konci minulého století nabývá základní vyšetření moči - fyzikální, chemické, mikroskopické - té podoby, jakou má dodnes.

IV. Analýza moči ve 20. století

V r. 1886 publikoval Jaffe metodu na stanovení kreatininu reakcí s kyselinou pikrovou v alkalickém prostředí. Do biochemické praxe ji zavedl v r. 1904 O. Folin. I když není specifická, používá se v širokém měřítku i dnes. Praxe vyžadovala jednoduché, rychlé a správné postupy umožňující spolehlivou informaci o funkčním stavu ledvin. Výraz clearance pochází z r. 1928 od Van Slyka a charakterizuje množství krve, které obsahuje množství močovin vyložené ledvinami za jednu minutu. V r. 1931 Rehberg použil clearance exogenního kreatininu pro určení glomerulární filtrace. Předpokládal, že kreatinin, vzhledem ke svému vysokému koncentračnímu indexu, je vylučován pouze glomerulární filtrací, a tak jeho clearance může sloužit jako její míra. Miller a Winkler ukázali, že exogenní kreatinin je částečně eliminován i tubulární sekrecí, a navrhli v r. 1935 využívat kreatinin endogenní.

První elektroforetické studie bílkovin moči u onemocnění ledvin jsou z r. 1939 od Longswortha a spol., kteří prokázali, že obraz bílkovin v moči je podobný jako v séru. Elektroforetická studie bílkovin normální moči po jejím zahuštění ultrafiltrací je z r. 1951 od Rigase a Hellera. O 10 let později použil Berggard imunochemické metody pro identifikaci proteinů v moči a podařilo se mu určit 14-20 různých komponent.

V r. 1908 tvrdil anglický lékař sir Archibald Garrod, že pentosurie, alkaptonurie a cystinurie jsou vrozená metabolická onemocnění. Díky tomu, že norský lékař Fölling byl také výtečný biochemik, podařilo se mu v r. 1934 u skupiny oligofrenních pacientů izolovat z jejich moči kyselinu fenylpyrohroznovou, a tak určit další vrozené onemocnění, které svým významem předčilo ostatní dosud známá onemocnění. Fenylketonurie je autosomální, recesivní onemocnění spojené s deficitem fenylalanin hydroxylázové aktivity. V současné době je známo kolem 200 různých klinicky a biochemicky definovaných vrozených metabolických poruch, z nichž celá řada je provázena typickým zápachem moči. Nejčastější je fenylketonurie, jejíž incidence v naší populaci je 1: 6500 osob. Úspěch dietní léčby od novorozeneckého věku si vynutil požadavek včasné biochemické diagnostiky pomocí indikátorových papírků.

Prvními indikátorovými papírky na analýzu moči byly papírky Albustix na stanovení albuminu v moči. V r. 1957 je vyvinuli manželé Free z Ames Division of Miles Laboratories. Semikvantitativní stanovení albuminu v moči je založeno na "protein error of pH indicators". Tento jev zjistil v r. 1909 Sørensen a je založen na tom, že je-li v roztoku s indikátorem pH přítomna bílkovina, dojde k posunu změny zabarvení oproti stejnému roztoku bez bílkoviny. Od té doby byla vyvinuta řada indikátorových papírků, i kombinovaných, na všechna základní vyšetření moči. Vyhodnocení jednotlivých barevných zón je možné provádět také vyhodnocovacími přístroji se zápisem, dokonce je i plně automatizovat.

Elektrolyty v moči hodnotíme obvykle pomocí bilancí za 24 h a snažíme se zachytit dynamické poměry v celém organismu. Z hormonů jsou to především 17-ketosteroidy, které nám ukazují na adrenokortikální a testikulární funkce. Zavedené je stanovení estrogenů, gestagenů a kortikoidů v moči. Známé je stanovení katecholaminů a zejména jejich metabolitu kyseliny vanilmandlové pro diagnostiku feochromocytomu. V moči je přítomno asi 40 enzymů, ale zatím je jich jen malá část využívána k diagnostickým účelům. Je tomu tak proto, že enzymatická aktivita v moči je ovlivňována přítomností inhibitorů, aktivátorů i falešnými aktivitami. V praxi se určuje především aktivita amylázy, laktátdehydrogenázy, lysozymu a N-acetyl-beta-D-glukozaminidázy.

V r. 1971 našel Mogensen u nemocných s nově diagnostikovaným inzulín dependentním diabetem zvýšenou albuminurii, která se normalizovala po terapii inzulínem. V r. 1979 prokázal Viberti, že 30-40 % albustixem negativních inzulín dependentních diabetiků s trváním diabetu 10-20 let má zvýšenou exkreci albuminu, a v r. 1982 publikoval, že mikroalbuminurie je jistý ukazatel nastávající nefropatie. Od té doby se stanovení mikroalbuminurie stalo standardním vyšetřením především u diabetiků, ale i např. u hypertoniků.

Kvantitativní močový sediment zavedl v r. 1925 Addis, který počítal močové elementy v močovém sedimentu po 12hodinovém sběru. Zájem lékařů o infekce močových cest se datuje od 80. let 19. stol. V roce 1890 anglický lékař William Roberts publikoval první pozorování bakterií v čerstvé moči. V r. 1879 německý chemik Griess objevil reagentii pro průkaz nitritů v roztoku (diazotační reakci). V r. 1914 Cruickshank použil Griessho reagens k průkazu nitritů jako důkazu přítomnosti koliformní infekce močových cest. Průkaz je založen na tom, že gramnegativní bakterie redukují nitráty přítomné v moči na nitrity. Test je pozitivní při 100 000 bakterií v 1 ml, což je i hranice významné bakteriurie.

Prvním nádorovým markerem popsaným v literatuře vůbec je průkaz Bence Jonesovy bílkoviny v moči. U onkogenních procesů, zejména zažívacího traktu, bývá v moči prokazována kyselina 5-hydroxyindolactová, hlavní exkreční produkt serotoninu. V r. 1974 Cousar popsal nemocného s karcinomem střeva, který měl nefrotický syndrom a depozita nádorových antigenů v glomerulární membráně. Bylo zjištěno, že asi 65 % nemocných s karcinomem střeva má pozitivní nález tohoto antigenu v moči.

V r. 1961 Butler demonstroval vysokou variabilitu proteinů moči za použití dvojrozměrné elektroforézy

v kombinaci papír-škrob. V r. 1972 pak Pesce použil polyakrylamidový gel s dodecylsulfátem sodným na separaci proteinů v moči podle molekulové hmotnosti. Tato

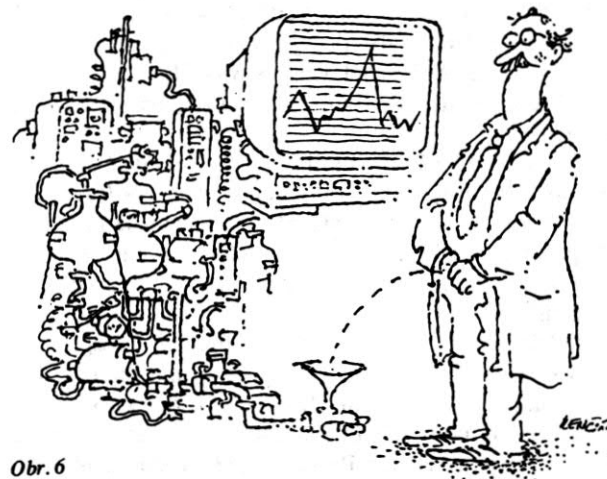


Obr. 5

metoda napomohla rozlišit glomerulární a tubulární proteinurii. Anderson v r. 1979 publikoval dvojrozměrnou elektroforézu proteinů moči v kombinaci polyakrylamidový gel se sodiumdodecylsulfátem v jednom rozměru a ve druhém použil metodu izoelektrické fokuzace. Podařilo se mu tak rozlišit v moči více než 250 proteinů a při použití barvení stříbrem více než 600 proteinů.

V r. 1991 na Evropském kongresu klinické chemie v Krakově byl publikován automat na odečítání močového sedimentu.

I přes bouřlivý rozvoj testů a metodik používaných k analýze moči skrývá tento zajímavý biologický materiál řadu informací (obr. 5), které nám v budoucnu ještě více než v současnosti pomohou při diagnostice onemocnění, při sledování jeho průběhu a účinnosti terapie. V blízké budoucnosti lze očekávat rozvoj stanovení enzymů v moči, nádorových markerů v moči, klinické využití dvojrozměrné elektroforézy bílkovin moči, screening asymptomatických nemocných s infekcí močových cest a další automatizaci jednotlivých analýz moči (obr. 6).



Obr. 6

Souhrn

Moč byla první tělesný materiál, který byl zkoumán ve vztahu k nemoci. Analýza moči byla prováděna za pomoci smyslů (čichu, chuti, zraku) a nazývala se uroskopie. Vrcholu popularity dosáhla uroskopie ve středověku. Více než 500 let byl lékař zobrazován, jak zkoumá nádobu s močí. V 18.-19. stol. byly zavedeny první racionální analýzy moči. Významným objevem v lékařství minulého století byl průkaz tzv. Bence Jonesovy bílkoviny. Na konci minulého století nabývá základní vyšetření moči té podoby, jakou má dnes. Ve 20. století došlo k bouřlivému rozvoji analýzy moči, např. za použití elektroforetických a imunochemických metod, průkaz vrozených metabolických poruch, elektrolytů, hormonů, enzymů, nádorových markerů v moči atd.

Literatura

1. WHITE, W. I.: A new look at the role of urinalysis in the history of diagnostic medicine. Clin. Chem., 37, 1991, č. 1, s. 119-125.
2. KIEFER, J. H.: Uroscopy: the artists portrayal of the physician. Bull. N. Y. Acad. Med., 40, 1964, s. 759-766.

3. ARNOŠT, A.: Analýza moče. III. vyd. Praha, Rundenštejn a Fiala 1903.
4. BUSH, R. B.: Urine is an harlot, or a liar. J. Am. Med. Assoc., 208, 1969, s. 131-134.
5. ROSENFELD, L.: Origins of clinical chemistry. The evolution of protein analysis. New York, Academic Press 1982.
6. HYÁNEK, J.: Vrozené poruchy metabolismu aminokyselin, cukrů, mukopolysacharidů a purinů - jejich vyhledávání a laboratorní diagnostika. Bioch. clin. bohemoslov., 3, 1974, s. 67-97.
7. WEBER M. H.: Urinary protein analysis. J. Chromatogr., 429, 1988, s. 315-344.
8. KYLE, R. A.: Bence Jones proteins. In: Pathology of Immunoglobulins: Diagnostic and Clinical Aspects. New York, Alan R. Liss, Inc. 1982.
9. KIEL, D. P. - MOSKOWITZ, M. A.: The Urinalysis: A Clinical Appraisal. Medical Clinics of North America, 71, 1987, s. 607-623.
10. ANDERSON, N. G. - ANDERSON, N. L. - TOLLAKSEN, S. L.: Proteins in Human Urine. I. Concentration and Analysis by Two-Dimensional Electrophoresis. Clin. Chem., 25, 1979, č. 7, s. 1199 až 1210.
11. VEČERK, B. - TAIZICH, J.: Výuka chemie na lékařské fakultě pražské university. Chem. Listy, 70, 1976, s. 980-1015.

Klíčová slova: Moč; Analýza; Uroskopie; Historie.