

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

VEDOUČÍ REDAKTOR

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

I. interní klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Pšeničkova 16,
142 00 Praha 2

Doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.
Centrum alergologie a klinické imunologie
Nemocnice Na Homolce
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/1200, 169 02 Praha 6

Pavel Hamet, M.D., Ph.D.
Centre hospitalier de l'université de Montreal
Hotel Dieu 3840, rue Saint-Urbain
Montreal (Québec) H2W 1T8, Canada

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.
Ústav patologické fyziologie LF UKa
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
Slovenská republika

Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
I. interní klinika FN
tr. SNP 83/11, 040 11 Košice
Slovenská republika

Doc. MUDr. Lubomír Kukla, CSc.
RECETOX, Přírodovědecká fakulta MU
Kamenice 126/3, 625 00 Brno

Prof. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.
II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91/7, 181 02 Praha 8

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.
čestný člen redakční rady
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. PhDr. Milada Říhová, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
Interní klinika 1. LF UK s ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/1200, 169 02 Praha 6

Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol

Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

KONZULTANTI

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
I. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.
Ústav molekulární genetiky AV ČR v.v.i.
Útvar BIOCEV, City Point
Hvězdova 1689/2a, 140 62 Praha 4

OBSAH

Přehledové články

Neckař P, Syková E. Kmenové buňky v ortopedii	107
Kubíková T, Filová E, Prosecká E, Plencner M, Králíčková M, Tonar Z. Histologické hodnocení vlivu <i>in vivo</i> aplikace biomateriálů na hojení chrupavky, kosti a kůže	110
Irmíš F. Spiritualita a etika v psychosomatické medicíně – biopsychosociospirituální vztahy	115
Škrha P, Hajer J, Anděl M, Hořínek A, Korabečná M. miRNA jako nový ukazatel u diabetes mellitus a rozvoje karcinomu pankreatu	122

Speciální sdělení

Kuglík P, Páralová D, Smetana J, Vallová V, Mikulášová A, Gaillyová R, Hubinka V, Koudelka M. První zkušenosti s preimplantačním genetickým screenem chromozomových abnormalit pomocí komparativní genomové hybridizace na oligonukleotidových DNA mikročipech	127
Navrátil V, Navrátil L. Připravenost izraelského zdravotnictví na krizové situace	132

Dějiny lékařství

Krejčová J, Šmahelová A, Dohnal F. Historie výroby inzulínu v Československu	137
Hlaváčková L. Zásady prof. Josefa Hally o rozvoj pražské lékařské fakulty	142

Sjezdy

Kinkorová J. Doprovodná mise věda, výzkum, inovace G2G (Tel Aviv, 24.–26. listopadu 2014)	146
Mlčák P. 16. Vejdovského olomoucký vědecký den (Olomouc, 28. března 2015)	147

Zprávy	136, 148
--------------	----------

Osobní zprávy	149
---------------------	-----

Knihy	150
-------------	-----

Laureáti Nobelovy ceny

Čech P. Godfrey N. Hounsfield	151
-------------------------------------	-----

CONTENTS

(No. 3, 22nd June 2015) Journal of Czech Physicians

Přehledové články

Neckař P, Syková E. Stem cells in orthopaedics	107
Kubíková T, Filová E, Prosecká E, Plencner M, Králíčková M, Tonar Z. Histological evaluation of biomaterials administration <i>in vivo</i> on the cartilage, bone and skin healing	110
Irmíš F. Spirituality and ethics in psychosomatic medicine	115
Škrha P, Hajer J, Anděl M, Hořínek A, Korabečná M. miRNA as a new marker of diabetes mellitus and pancreatic carcinoma progression	122

Special article

Kuglík P, Páralová D, Smetana J, Vallová V, Mikulášová A, Gaillyová R, Hubinka V, Koudelka M. First experiences with preimplantation genetic screening of chromosomal aberrations using oligonucleotide-based array comparative genomic hybridization	127
Navrátil V, Navrátil L. Preparedness of health system in Israel for mass emergencies	132

History of Medicine

Krejčová J, Šmahelová A, Dohnal F. History of insulin production in Czechoslovakia	137
Hlaváčková L. Professor J. Hall's merit on the development of Prague Medical Faculty	142

Congresses

Kinkorová J. Accompanying Mission Science, Investigation, Innovation G2G (Tel Aviv, November 24 to 26, 2014)	146
Mlčák P. Vejdovsky's scientific day (Olomouc, March 28, 2015)	147

News	136, 148
------------	----------

Personal News	149
---------------------	-----

Books	150
-------------	-----

Nobel Prize Laureates

Čech P. Godfrey N. Hounsfield	151
-------------------------------------	-----

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2015

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/cls

Registrací a zadáním svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:
prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Odpovědná redaktorka:
Mgr. Helena Glezgová,
e-mail: helena.glezgova@seznam.cz

**Vydává: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2**

Pro ČLS JEP připravuje Mladá fronta a. s.



Generální ředitel: Ing. David Hurta

Ředitel divize Medical Services:
Karel Novotný, BA (Hons)

Koordinátor odborných časopisů ČLS JEP:
MUDr. Michaela Lizlerová

Produkční: Jana Schrammová

Grafická úprava, sazba: Radek Hrdlička

Marketing:
ředitelka marketingu: Hana Holková
brand manager: Veronika Zofová

Distribuce a výroba:
ředitelka distribuce a výroby: Soňa Štarhová
koordinátorka výroby a distribuce:
Lucie Bittnerová; e-mail: bittnerova@mf.cz

Tisk: EUROPRINT a. s.

V ČR rozšiřuje: A.L.L. production s.r.o.,
P.O. BOX 732, 111 21, Praha 1

V SR: Mediaprint Kapa – Pressegrasso, a. s.,
Vajnorská 137, P.O. BOX 183
831 04 Bratislava

Vychází: 6krát ročně
Předplatné: na rok pro ČR je 636,00 Kč,
SR 32,40 €, jednotlivé číslo 106 Kč,
SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296 181 805 – J. Spalová,
e-mail: spalova@cls.cz

Inzerce: František Bauer, bauer@mf.cz
tel.: +420 225 276 393

Rukopisy zasílejte na adresu:

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: jjhorak@gmail.com

Rukopis byl předán do výroby 8. 4. 2015.
Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých
procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles publisher in the Journal of Czech
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Kmenové buňky v ortopedii

¹Pavel Neckář, ²Eva Syková

¹Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

²Institute of Experimental Medicine AS CR, EU Centre of Excellence, Prague, Czech Republic

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 107-109

SOUHRN

V dnešní době je žádoucí publikovat a veřejně sdílet nová fakta a výsledky preklinického i klinického zkoumání na poli kmenových buněk. V tomto přehledovém článku prezentujeme současný stav poznání z oblasti využití kmenových buněk při léčbě poruch pohybového ústrojí z pohledu ortopeda. Nejprve definujeme základní charakteristiku, typy a zdroje kmenových buněk. V další části se zaměříme na klinickou aplikaci kmenových buněk u tkání, pro které je charakteristická jejich snížená schopnost sebe obnovy. Mezi tyto tkáně řadíme chrupavku s jejím postižením při osteoartróze, kostní defekty a paklouby, dále šlachy a svaly v místě úponů, typic-

kým zástupcem je rotátorová manžeta. Výsledky klinických aplikací kmenových buněk jsou slibné. Ale k vytvoření konečného závěru je nutné vyčkat výsledků větších, dlouhodobých, prospektivních a randomizovaných studií.

KLÍČOVÁ SLOVA

kmenové buňky – chrupavka – buňky kostní dřene – klinická aplikace

SUMMARY

Neckář P, Syková E. Stem cells in orthopaedics

Sharing new ideas and approaches is needed to advance basic scientific research as well as the clinical application of stem cells. In this newsletter we present the current knowledge in stem cell research and therapy within the field of orthopaedics, presenting the definitions, types and sources of the stem cells. The second part of this newsletter focuses on the clinical application of stem cells in the therapy of tissues with very limited capacity for self-regeneration; this includes tendons and ligaments, particularly found in rotator cuff rupture. The severe problems associated with articular cartilage repair have lead to the

need for the development of clinical research, with the aim of finding efficient clinical applications of stem cell therapy in cartilage defects and osteoarthritis. However in addition to this, such therapy could be used for the regeneration of bone, as in bone defect repair. The clinical outcome of stem cell therapy is a promising option for the treatment of cartilage, bone and tendon defects; however an increased sample size and additional long-term prospective randomised studies are needed to confirm these preliminary results.

KEYWORDS

stem cells – cartilage – bone marrow stem cells – clinical application

ÚVOD

V dnešní době se dostává v medicíně do popředí terapie z oblasti regenerativní medicíny. Do této skupiny léčebných metod patří také aplikace kmenových buněk. Slibné výsledky pokusů na zvířatech vedou ke klinickým studiím a tyto dávají optimistický výhled do budoucna. Z dále uvedených objektivních důvodů je terapie kmenovými buňkami pod drobnohledem odborných lékařských společností a veřejných médií. V současné době, kterou lze označit za mírně nepřehlednou, při záplavě publikovaných údajů, je snaha o kritický pohled na danou problematiku vždy žádoucí.

KMENOVÉ BUŇKY

Kmenové buňky jsou buňky schopné se diferencovat v různé typy dospělých buněk. Celou skupinu lze rozdělit na dvě základní podskupiny, a to 1. embryonální (ESCs), fetální a indukované pluripotentní buňky (iPSC) a 2. multipotentní dospělé buňky, které se nacházejí v každém dospělém organismu v kostní dřeni, tukové tkáni, čichovém epitelu, ale i v pupečníku a placentě. Embryonální kmenové buňky se nacházejí v organismu jen ve fázi raného vývoje a jen tyto

buňky jsou ve smyslu slova pluripotentní. Naproti tomu buňky získané z dospělého organismu – např. mezenchymální (stromální) kmenové buňky (MSCs) – jsou multipotentní a mají chondrogenní, osteogenní a adipogenní potenciál, tj. jsou schopny se diferencovat především do buněk mezenchymální řady, jmenovitě chrupavek, šlach a kostí. Pro použití MSCs hovoří zejména to, že nejsou teratogenní, MSCs mohou být získány z autologní nebo alogenní tkáně a s jejich použitím není tak vážný etický a legislativní problém. MSCs lze získat z kostní dřene, tukové tkáně, synoviální tkáně atd. Věk a pohlaví dárce MSCs jsou faktory, které se zdají bez vlivu na schopnost expanze MSCs. Větší vliv mohou mít podmínky *in vitro* kultivace MSCs. Poznání faktorů, které ovlivňují množství a kvalitu MSCs může minimalizovat čas buněk v kultivaci, a tím zlepšit jejich viabilitu, snížit riziko infekce a urychlit jejich klinické použití.

APLIKACE KMENOVÝCH BUŇEK

V zásadě jsou dvě možnosti aplikace kmenových buněk: systémová a lokální. Do první skupiny aplikačních

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

metod patří aplikace intravenózní, intraarteriální, intra-thekální a do druhé přímá buněčná aplikace do poškozené tkáně. U tohoto druhu aplikace se využívá specifických schopností mezenchymálních kmenových buněk. Mezi tyto vlastnosti patří: schopnost migrovat pomocí chemotaxe do tkání, které mají známky zánětu či poškození. Další výhodnou vlastností je schopnost sekrece cytokinů a růstových faktorů, takto MSCs modulují zánětlivou reakci tkáně a působí imunosupresivně (1). Díky tomuto působí MSCs na různé úrovni buněčné regenerace a zánětlivé kaskády. MSCs jsou schopny se diferencovat v různé buněčné typy dané tkáně, ovlivňují vaskularizaci tkáně, růst buněk poškozené tkáně a jejich diferenciaci (2). Dalším druhem lokální aplikace, která je označována jako tkáňové inženýrství, je kombinace kmenových buněk s třídimenzionálním nosičem (scaffoldem) s cílem vytvořit chybějící tkáň. Vlastnosti nosiče, které musí daný materiál splňovat, musí být široce prozkoumány (imunokompatibilita, netoxičita, biodegradabilita, solubility nosiče, mechanické vlastnosti matrice blízké se originální tkáni, třídimenzionální struktura atd.) (3).

KMENOVÉ BUNĚKY V REPARACI ŠLACH A VAZŮ

Tkáň šlachy a kloubního vazy patří mezi tkáň s limitujícími schopnostmi regenerace. Výskyt poruchy hojení takovýchto tkání vede lékaře k hledání nových cest léčby. Nabízí se použití nosiče s vlastnostmi nativní matrix, která by zajistila optimální adhesi a integraci nanesených kmenových buněk. Tento druh terapie se zdá být cestou k úspěchu (4). Další možností je podpora hojení, kdy se injekční aplikací podají kmenové buňky v kombinaci s kostní spongializací v místě úponu šlachy či vazy. Cílem je zlepšení šlachové refixace a zajištění optimálního hojení ve spojení šlachy-kost (5). Poranění předního zkříženého vazy (PZV) patří mezi nejčastější poškození kolena při úrazu. Aplikace kmenových buněk v této indikaci by mohla zlepšit výsledky rekonstrukčních operací PZV. Vyšší náklady na operaci se dají v tomto případě ospravedlnit především očekávaným benefitem pro pacienta. Mezi tyto výhody patří zejména snížení bolesti spojené s operací, zkrácení rekonvalescence a snížení incidence reruptury plastiky předního zkříženého vazy, jak uvádějí recentní studie (6, 7). Dalším místem využití aplikace kmenových buněk, dle publikovaných studií s pozitivním efektem v procesu hojení, snížení bolesti a délce rekonvalescence, je poškozená rotátorová manžeta. Důvodem zkoušek MSCs v terapii poškozené rotátorové manžety jsou relativně neuspokojivé dlouhodobé výsledky dosavadní chirurgické i konzervativní terapie. Relativně časté reruptury v dlouhodobém horizontu sledování vedou k hledání nových cest zlepšení operační terapie. Samotná úspěšná operační terapie zcela nezajistí reverzi atrofie svalu a degeneraci šlachy. Cílem použití MSCs při ruptuře rotátorové manžety je snížit výskyt fibrovaskulární tkáně, která je méně odolná vůči stresovým silám působícím na úpon rotátorové manžety než původní fibrokartilaginózní tkáň, a tím snížit riziko reruptury (4, 8). V současné době začala v České republice klinická studie AMSC RC 001: Utilization of autologous mesenchymal cells to enhance rotator cuff repair, a prospective, non-randomized, open-label study to assess safety and the efficacy.

APLIKACE KMENOVÝCH BUNĚK PŘI POŠKOZENÍ CHRUPAVKY

Mezenchymální kmenové buňky splňují očekávání „biologické arthroplastiky“ v *in vitro* testech (9, 10), na zvířecích modelech (11, 12) i v prvních klinických testech u lidí (13-17). Bylo prokázáno, že kmenové buňky z kostní dřevě (BM MSC) mají vyšší schopnost chondrogenní diferenciaci než kmenové buňky získané z tukového lipospirátu. BM MSC také produkují signifikantně více kolagenu typu II a glykosaminoglykanu než kmenové buňky získané z tuku (18, 19). Mezenchymální kmenové buňky (MSCs) aplikované do poškozeného kloubu ovlivňují celou homeostázu kloubu. Výsledkem je omezení buněčné apoptózy lokální tkáně, stimulace angiogeneze, stimulace proliferace endogenních buněk a snížení zánětlivé reakce tkáně poškozeného kloubu (20-23). Využití poznatků o vlastnostech kmenových buněk vedlo k rozvoji buněčné terapie chondrálních defektů. První klinické studie u lidí byly zaměřeny na bezpečnost aplikace MSCs. Posléze se klinické studie zaměřily na porovnání výsledků mezi jednotlivými operačními metodami, kde byly aplikovány MSCs. Ve světě publikované studie jednoznačně prokázaly, že aplikace kmenových buněk v terapii chondrálních defektů je bezpečná a efektivní (13-17). Klinické výsledky u těchto prací jsou srovnatelné či lepší s výsledky dosavadních operačních technik (12, 13, 17). Nejadnik et al. (16) porovnával výsledky aplikovaných BM-MSCs s terapií pomocí autologního chondrocytárního implantátu (ACI) při ošetření defektů chrupavky kolena v celé její výšce. Jeho práce prokázala, že terapie BM MSCs je stejně efektivní, u starší populace nad 45 let dokonce efektivnější než terapie pomocí ACI. Práce také potvrdila, že aplikace BM MSCs má tu výhodu, že se jedná o jednodobý operační výkon a přináší s sebou nižší náklady na terapii. Podobné výsledky vykazuje ve své práci i Goobi et al. (14), který zhodnotil výsledky po dvou letech u 25 pacientů po aplikaci monocytárního aspirátu kostní dřevě krytých kolagenní matrix, která slouží k udržení koncentrace buněk v oblasti defektu chrupavky. Z uvedených poznatků lze usuzovat, že „one-step“ operační procedura s využitím kmenových buněk kostní dřevě má pozitivní efekt na výsledek operační terapie chondrálních defektů. Tímto novým biologickým postupem je dosaženo snížení nákladů na operační terapii a zrychlení rekonvalescence pacientů. Objektivně je nutné uvést, že počet klinických studií je zatím nízký a skupiny sledovaných pacientů nejsou veliké. Proto je nutné s objektivním kritickým hodnocením vyčkat dalších výsledků.

APLIKACE KMENOVÝCH BUNĚK V KOSTNÍ REGENERACI

V oblasti regenerace kostí pomocí kmenových buněk je nejvíce skloňováno jejich užití při řešení hypotrofičkových kostních paklobů a náhrady ztrátových defektů kosti. V současné době se tyto stavy nejčastěji léčí pomocí autologního štěpu z ilické kosti nebo pomocí alogenního štěpu. Tyto techniky mají některé nevýhody, pro které se hledají nové cesty terapie (6, 24). *In vitro* studie prokázaly slibné výsledky aplikace MSCs směrem k regeneraci kostních defektů. Zejména díky schopnosti MSCs diferencovat se v osteogenní tkáň (25). Terapie autologními MSC z kostní dřevě byla úspěšná u léčby pacientů s pomalým kostním hojením u pacientů po osteotomiích, při terapii defektů tkáně v kostní cistě, osteonekrózy nebo

při jejich použití pro spinální fúzi (26, 27). V současné době je na území České republiky Státním ústavem pro kontrolu léčiv schválena klinická studie AMSC DSD 001: Utilization of autologous mesenchymal cells in posterolateral fusion in degenerative spine disease: a prospective, non-randomized, open-label study to assess the safety and efficacy.

ZÁVĚR

Aplikace kmenových buněk v ortopedii má jistě obrovský potenciál. Je to fascinující biologická léčba. Toho je důkazem neustále rostoucí počet publikovaných prací v odborné literatuře. Kriticky je nutné však podotknout, že je stále málo dokumentovaných studií, které publikují výsledky aplikací kmenových buněk u lidí. Z těchto a dalších uvedených aspektů je nutné podpořit randomizované studie, které by kriticky posoudily výhody i nevýhody této biologické terapie v porovnání s dosavadní běžně užívanou terapií jak u defektů chrupavky, tak v terapii poškozených šlach, vazů či kostí.

Seznam použitých zkratk

ACI	autologní chondrocytární implantát
BM MSC	kmenové buňky z kostní dřeně
ESCs	embryonální kmenové buňky
iPSC	indukované pluripotentní kmenové buňky
MSCs	mezenchymální (stromární) kmenové buňky
PVZ	přední zkřížený vaz

Konflikt zájmů: žádný.

Literatura

1. Porada D, Almeida-Porada M. Mesenchymal stem cells as therapeutics and vehicles for gene and drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2010; 62(12): 1156–1166.
2. Granero-Molto M, Weis JA, Miga Mi I, et al. Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing. *Stem Cells* 2009; 27(8): 1887–1898.
3. Ma PX. Biomimetic materials for tissue engineering. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2008; 60(2): 184–198.
4. Longo UG, Lamberti A, Maffulli N, et al. Tissue engineered biological augmentation for tendon healing: a systematic review. *British Medical Bulletin* 2011; 98(1): 31–59.
5. Nourissat G, Diop A, Maure N, et al. Mesenchymal stem cell therapy regenerates the native bone-tendon junction after surgical repair in a degenerative rat model. *PLoS ONE* 2010; 5(8): Article ID e12248.
6. Cypher T, Grossman J. Biological principles of bone graft healing. *Journal of Foot and Ankle Surgery* 1996; 35(5): 413–417.
7. Fu S, Cheuk Y, Yung S, Rolf Ch, Chan M. Systematic Review of Biological Modulation of Healing in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine* 2014; 3(2): 10–19.
8. Hernigou P, Lachaniette ChHF, Delambre J, et al. Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: a case-controlled study. *Int Orthop* 2014 [Epub ahead of print].
9. Chen WH, Lai MT, Wu T, et al. In vitro stage-specific chondrogenesis of mesenchymal stem cells committed to chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2): 450–459. Epub 2009/01/31
10. Sudo K, Kanno M, Miharada K, et al. Mesenchymal progenitors able to differentiate into osteogenic, chondrogenic, and/or adipogenic cells *in vitro* are present in most primary fibroblast-like populations. *Stem Cell* 2007; 25(7): 1610–1617.
11. Fortier LA, Potter HG, Rickey EJ, et al. Concentrated bone marrow aspirate improves full-thickness cartilage repair compared with with microfracture in equine model. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 18(10): 1927–1937.
12. Lee KB, Wang VTZ, Chan YH, et al. A novel, minimally-invasive technique of cartilage repair in the human knee using arthroscopic microfracture and injections of mesenchymal stem cells and hyaluronic acid. A prospective comparative study. *In press Ann Acad Med Singapore* 2012.
13. Giannini S, Buda R, Vannini F, Cavallo M, et al. One-step bone marrow-derived cell transplantation in talar osteochondral lesions. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467(12): 3307–3320.
14. Gobbi A, Karnatzikos G, Scotti C, et al. One-step cartilage repair with bone marrow aspirate concentrated cells and collagen matrix in full-thickness knee cartilage lesion. Results at 2 year follow up. *Cartilage* 2011; 2(3): 286–299.
15. Harris JD, Brophy RH, Siston RA, Flanigan DC. Treatment of chondral defects in the athlete's knee. *Arthroscopy* 2010; 26(6): 841–852.
16. Nejadnik H, Choong PC, Tai BC, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocytes implantation: an observed cohort study. *Am J Sports Med* 2010; 38(6): 1110–1116.
17. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, et al. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10(3): 199–206.
18. Afrizah H, Yang Z, Hui JH, et al. A comparison between the chondrogenic potential of human bone marrow stem cells (BMSCs) and adipose-derived stem cells (ADSCs) taken from the same donors. *Tissue Eng* 2007; 13(4): 659–666.
19. Beane OS, Darling EM. Isolation, characterization and differentiation of stem cells for cartilage regeneration. *Ann Biomed Eng* 2012; 40(10): 2079–2097.
20. Caplan A, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell* 2011; 8(1): 11–15.
21. Caplan A, Denis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediator. *J Cell Biochem* 2006; 1(5): 1076–1084.
22. Gnecci M, Zhang Z, Ni A, et al. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res* 2008; 21(11): 1204–1219.
23. Prockop DJ. Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms. *Mol Ther* 2009; 17(6): 936–946.
24. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *Journal of Bone and Joint Surgery: Series A* 2002; 84(3): 454–464.
25. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, et al. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 2007; 25(11): 2739–2749.
26. Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bonemarrow cells. A pilot study. *Journal of Bone and Joint Surgery: Series A* 2004; 86(6): 1153–1160.
27. Zamzam MM, Abak AA, Bakarman BK. Efficacy of aspiration and autogenous bone marrow injection in the treatment of simple bone cysts. *International Orthopaedics* 2009; 33(5): 1353–135

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Pavel Neckář

Ortopedické oddělení, Masarykova nemocnice, o.z.
Krajská zdravotní a.s.
Sociální péče 3316/12A, 400 11 Ústí nad Labem
e-mail: dr.neckar@gmail.com

Histologické hodnocení vlivu *in vivo* aplikace biomateriálů na hojení chrupavky, kosti a kůže

¹Tereza Kubíková, ²Eva Filová, ²Eva Prosecká, ²Martin Plencner, ¹Milena Králíčková, ¹Zbyněk Tonař

¹Ústav histologie a embryologie a Biomedicínské centrum LF UK, Plzeň
²Oddělení tkáňového inženýrství, Ústav experimentální medicíny AV ČR, v. v. i.

Čas. Léč. čes. 2015; 154: 110–114

SOUHRN

Cílem příspěvku je ukázat přínosy i omezení histologického hodnocení ovlivnění hojení při implantaci podpůrných biomateriálů. Podáváme přehled a fotodokumentaci histologických přehledných a imunohistochemických metod využitelných pro posouzení žádoucích i nežádoucích účinků biomateriálů při hojení tvrdých i měkkých tkání. Diskutujeme jednak mikroskopické hodnocení hojení s využitím semikvantitativních skórovacích systémů, jednak kvantifikaci složení tkáně pomocí jednotlivých spojitéch proměnných, které popisují např. počet buněk v jednotkovém objemu, délky cév či vláknitých struktur matrix,

plochy povrchů, plošné a objemové podíly složek tkáně, shlukování a kolokalizaci mikroskopických objektů. Strategie systematického nestranného náhodného výběru vede v histologii k významné redukci variability kvantitativních dat.

KLÍČOVÁ SLOVA

tkáňové inženýrství – stereologie – imunohistochemie

SUMMARY

Kubíková T, Filová E, Prosecká E, Plencner M, Králíčková M, Tonař Z. Histological evaluation of biomaterials administration *in vivo* on the cartilage, bone and skin healing

Our aim was to show the benefits and limitations of histological assessment of healing supported by implantable biomaterials. We reviewed and showed photographs of the histological and immunohistochemical methods applicable for the assessment of desirable and undesirable effects of biomaterials on the healing of hard and soft tissues. Currently used methods for evaluating the microscopic effects of bioengineered materials on the recipient tissue are reviewed. For

histopathological analysis, semiquantitative scoring systems can be used. Alternatively, the main tissue constituents may be quantified using continuous variables giving the numerical densities of cells, lengths of microvessels or connective tissue fibres, area surfaces, area and volumes fractions, or clustering and colocalization of microscopic objects. Using systematic uniform random sampling strategies at the level of tissue blocks, sections, and image fields leads to a reasonable low variability of the quantitative results.

KEYWORDS

tissue engineering – stereology – immunohistochemistry

ÚVOD

Termínem biomateriál označujeme podpůrný prostředek určený k ochraně, posílení nebo náhradě tkání, orgánů nebo tělesných funkcí, používaný v těsném kontaktu s živou tkání (1). Může jít o materiál živočišného či rostlinného původu nebo inspirovaný přírodou. Funkcí biomateriálů je nejčastěji mechanická opora buněk, ale mohou být také modifikovány k podněcení buněčné reakce (např. k adhezi molekul) nebo ke změně jejich chemických vlastností v čase (např. uvolňování růstových faktorů) (2). Od takového podpůrného prostředku očekáváme biokompatibilitu s přijatelnou odezvou u příjemce. Jednou z možností, jak ověřujeme bezpečnost a zároveň účinnost zdravotního prostředku, je analýza vlivu *in vivo* aplikovaného biomateriálu. Náš příspěvek je zacílen na histologické vyšetření, které je součástí hodnocení účinnosti biomateriálu při *in vivo* implantaci.

HODNOCENÍ BIOMATERIÁLŮ

Biokompatibilita materiálu je testována z bezpečnostního hlediska jak *in vitro*, tak *in vivo* podle vyhlášky ISO 10993 s názvem „Biologické hodnocení zdravotnických prostředků“ (3).

K *in vitro* analýze například patří zkoušky na cytotoxicitu *in vitro*, zkoušky interakce s krví a zkoušky na genotoxicitu, karcinogenitu a reprodukční toxicitu.

In vivo analýza zahrnuje zkoušky na dráždivost a přecitlivělost oddáleného typu, zkoušky systémové toxicity, zkoušky lokálních účinků po implantaci a kvalitativní a kvantitativní stanovení degradačních produktů z prostředků zdravotnické techniky vyrobených z polymerních materiálu (4).

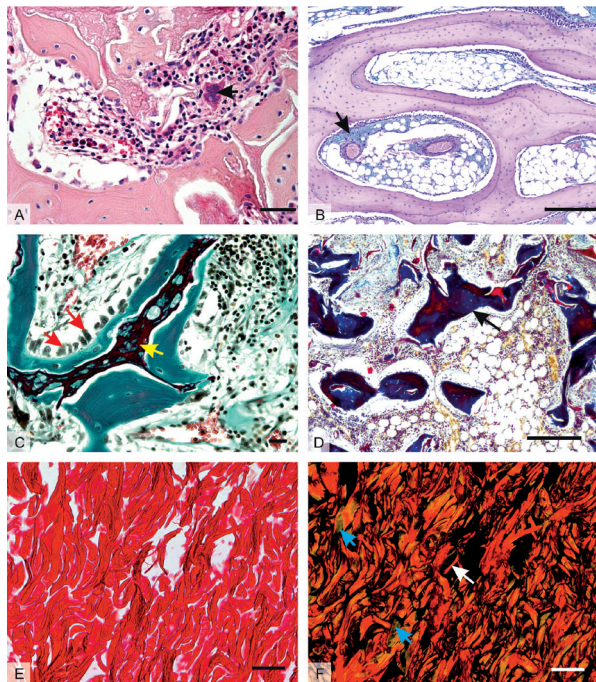
Při *in vivo* hodnocení účinků biomateriálu na hojení se využívají modelová zvířata. Biomateriál je jim implantován do poškozeného orgánu a v různé dlouhých časových úsecích jsou odebírány vzorky pro analýzu. Hojení defektu

poté hodnotíme pomocí neinvazivních zobrazovacích metod (skiografie, výpočetní tomografie, ultrasonografie, magnetická rezonance) nebo histologickým vyšetřením.

HISTOLOGICKÉ HODNOCENÍ Vlivu BIOMATERIÁLU

Při hodnocení vhodnosti biomateriálu lze s výhodou kombinovat testy mechanické, biochemické a histologické. Komplementárně k makroskopickým zobrazovacím metodám, biochemickému vyšetření a mechanickému testování poskytuje histologie informaci o mikroskopické morfologii, lokalizaci, historii i aktuální fázi hojení, tvorbě extracelulární matrix (ECM), vaskularizaci, architektonice tkáně, zánětlivé reakci na přítomnost biomateriálu aj. U vzorků měkkých tkání je nejběžnější metodou chemická fixace a parafinový proces, avšak teplota parafínu při zalévání bločků (56 °C) vede k poškození termolabilních materiálů. Alternativně lze tedy obejít parafinový proces zmrazením (cca -25 °C) a pořídít řezy na zmrazovacím mikrotomu.

U vzorků tvrdých tkání lze volit dvojí cestu – výbrusy nedemineralizovanou tkání nebo odvápnění a klasické histo-

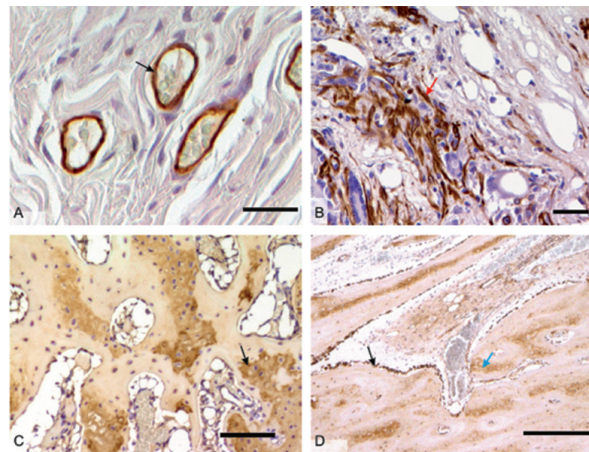


Obr. 1 Mikrofotografie orgánů za použití přehledných barvicích metod: 1A – mnohоядерná obří buňka z cizích těles (černá šipka) v hojící se kosti králíka, barveno HE, měřítko 20 μm ; 1B – glykosaminoglykany v pojivové tkáni (černá šipka) kosti králíka, barveno alcianovou modří + PAS, měřítko 500 μm ; 1C – osteoblasty (červené šipky) na povrchu novotvořeného kostního trámce (zelené) obrůstajícího reziduální část tkáňového nosiče (žlutá šipka) v kosti králíka, barveno modifikovaným zeleným trichromem, měřítko 20 μm ; 1D – kostní trámec (černá šipka), v hojícím se defektu barveno Malloryho trichromem, měřítko 500 μm ; 1E – kolagení vlákna hojící se dermis kůže králíka v procházejícím světle, barveno pikrosiriovou červení, měřítko 100 μm ; 1F – identické zorné pole, polarizované světlo rozlišuje červená a žlutá kolagení vlákna typu I (bílá šipka) a zelené fibrily kolagenu typu III (modrá šipka), měřítko 50 μm

logické řezy. Pro techniky výbrusů jsou vzorky po odvodnění zalaty do pryskyřice (často epoxidové či polymethylmetakrylátové) a cca 0,5 mm tenké plátky uříznuté na přesné pile jsou dále broušeny na tloušťku kolem 60–80 μm a leštěny na konečných 30–60 μm . K získání výbrusů jsou velmi vhodné pomaloběžné pily a poloautomatické brusky používané v petrografii. Výbrus dobarvujeme např. toluidinovou modří, která dokáže odlišit plnohodnotně mineralizovanou kostní tkáň od dosud nekalcifikovaného osteoidu (5). Pokud chceme využít imunohistochemické metody na standardních 3–5 μm silných řezech, bločky tkáně nejprve demineralizujeme působením naředěných anorganických či slabších organických kyselin (kyselina dusičná, kyselina mravenčí aj.) nebo roztokem disodné soli kyseliny etylendiaminotetraoctové (EDTA) (6). Takto demineralizovanou tkáň pak můžeme zalít do parafínu a s využitím speciálních žiletek krájet obdobně jako běžně měkké tkáně.

Části buněk a orgánů na sebe vážou různá barviva, díky tomu jsme pak schopni v mikroskopu odlišit jednotlivé buňky a tkáně při vhodné zvolené metodice barvení. Ke specifickému průkazu antigenů proteinové povahy využíváme jeho reakce s protilátkou. Tabulka 1 shrnuje přehledné barvicí metody a běžně využívané imunohistochemické metody využitelné v histologii pro *in vivo* hodnocení hojení tkání. Některé z těchto metod jsou ilustrovány na obrázku 1 a 2.

Úkolem histologa při hodnocení vlivu biomateriálů je také vybrat správnou techniku hodnocení. Jednou z možností jsou skórovací systémy, v nichž jsou vyšetřované parametry klasifikovány pomocí semikvantitativní bodovací škály, do níž se promítají např. buněčná mor-



Obr. 2 Mikrofotografie imunohistochemických preparátů orgánů z *in vivo* hodnocení biomateriálů: 2A – průkaz endotelálních buněk (černá šipka) při testování sítěk pro prevenci vzniku hiátové hernie v břišní stěně prasete, detekce pomocí protilátky anti-CD31, měřítko 50 μm ; 2B – kontraktální myofibroblasty (červená šipka) v břišní stěně prasete, detekce pomocí protilátky proti hladkosvalovému aktinu, měřítko 100 μm ; 2C – průkaz kolagenu typu II v hyalinní chrupavce (černá šipka) diferencující se v osteochondrálním defektu kondylu femuru králíka, detekce pomocí protilátky proti-kolagenu II, měřítko 100 μm ; 2D – průkaz kostního proteinu osteokalcinu v osteoblastech (černá šipka) a kostní matrix (modrá šipka) v osteochondrálním defektu u králíka, detekce pomocí protilátky anti-osteokalcin, měřítko 50 μm . U všech snímků vizualizace pomocí peroxidázové reakce a diaminobenzidinu, kontrabarvení jader Gillovy hematoxylinem.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Tab. 1 Přehledné barvení a imunohistochemické metody s příklady užití při *in vivo* hodnocení hojení ran

Barvení a příklad aplikace u biomateriálů a tkáňových náhrad	Odlišeno
hematoxylin-eosin (HE) (7) (obr. 1A)	vazivo, svalovina, buněčná jádra
Malloryho trichrom (8) (obr. 1D)	kolagen
picrosirius red (9) (obr. 1E, 1F)	kolagen typu I a III (za použití polarizovaného světla rozlišíme oba typy)
Verhoeffův hematoxylin a zelený trichrom (10, 11) (obr. 1C)	elastin, kolagen, svalovina
alcian blue + PAS (Periodic Acid Schiff) (12) (obr. 1B)	kyselé a neutrální glykosaminoglykany, glykogen
anti-collagen I (13)	kolagen typu I (diferenciace kosti a vazivové chrupavky v osteochondrálním defektu)
anti-collagen II (13, 14) (obr. 2C)	kolagen typu II (v hyalinní a elastické chrupavce)
anti-smooth muscle actin (15) (obr. 2B)	hladkosvalové buňky, myofibroblasty a myoepiteliální buňky
anti-myeloperoxidase (16)	neutrofilní granulocyty
anti-CD 3 (17)	lidské T-lymfocyty
anti-CD 20 (18)	lidské B-lymfocyty
anti-MAC 387 (19)	makrofágy
anti-CD 68 (20)	buňky mononukleární fagocytární linie
anti-CD 31 (15) (obr. 2A)	lidské endoteliální buňky
anti-laminin (21)	bazální lamina kapilár kontinuálního typu
anti-von Willebrand factor (9)	endoteliální buňky
anti-osteocalcin (22) (obr. 2D)	osteoblasty a nascentní kostní matrix jimi tvořená
anti-osteopontin (23)	osteoblasty a novotvořená kostní matrix
anti-bone morphogenetic protein 2 (23)	tvorba chrupavčité nebo kostní ECM

Tab. 2 Parametry kvantitativní analýzy vzorků a interpretace jejich biologického významu

Tkáňová komponenta	Možné biologická interpretace*	Kvantitativní parametr (rozměr veličiny)
kolagen I	vysoký podíl zralých vláken kolagenu typu I přispívá k mechanické odolnosti tkáně (27, 28)	plošný podíl ve tkáni (-)
	rostoucí poměr kolagenu I/III znamená maturaci mechanicky pevného kolagenu z prekurzorů typu III (29)	poměr kolagenu I/III ve tkáni (-)
elastin	vysoký podíl vláken elastinu přispívá k pružnosti tkáně (27)	plošný podíl ve tkáni (-)
aktin	vysoký podíl kontraktilních myofibroblastů přispívá ke kontrakci rány (30, 31)	plošný podíl ve tkáni (-)
markery cév	vysoká hustota mikrocév přispívá k regeneraci a růstu tkáně (32, 33)	plošná mikrovazální hustota (mm ⁻²) numerická hustota mikrocév (mm ⁻³) délková hustota (mm ⁻²)
leukocyty; makrofágy	vysoký počet zánětlivých buněk se podílí na imunitní odpovědi organismu na poranění (4, 34)	plošný podíl ve tkáni (-) numerická hustota buněk (mm ⁻³)
glykosaminoglykany	vysoký podíl glykosaminoglykanů přispívá k regeneraci tkáně (35)	plošný podíl ve tkáni (-)
osteocalcin	vysoký podíl osteocalcinu se podílí na výstavbě kostí a zubů (36, 37)	plošný podíl ve tkáni (-)

*Vztahy mezi hodnotou kvantitativního parametru a jeho interpretací nemají mnohdy charakter přímé závislosti nebo přímé lineární závislosti.

fologie, pozitivita pojivové matrix na neutrální či kyselé glykosaminoglykany, pravidelnost povrchu, strukturální integrita, tloušťka, míra integrace s přilehlou tkání, cellularita, shlukování chondrocytů, přítomnost degenerativních změn aj. (24,25). Výhodou je relativní robustnost škál umožňující posoudit heterogenní skupiny vzorků a integrálně zhodnotit řadu vlastností do celkové pozice na škále, jejímž jednotlivým parametrům může být přiřazována různá váha dle jejich biologické důležitosti. Na druhou stranu se do výsledků značně promítají zkušenosti hodnotitele, což negativně ovlivňuje reprodukovatelnost výsledků. Robustnost skórovacích systémů se může projevit i jako jejich slabina, protože nadprůměrně dobré skóre v některých parametrech může být kompenzováno podprůměrnými výsledky v parametrech jiných a v celkovém pořadí mohou skončit vzorky s naprosto odlišným biologickým chováním blízko sebe.

Odlišnou strategií je proto kvantifikace složení tkáně pomocí jednotlivých spojitých proměnných, které popisují např. počet buněk v jednotkovém objemu, délky cév či vláknitých struktur matrix, plochy povrchů, plošné a objemové podíly složek tkáně, shlukování a kolokalizaci mikroskopických objektů. V současnosti je pro výzkumné účely k dispozici řada technik analýzy obrazu, která většinou vychází z automatické či poloautomatické segmentace obrazu pomocí prahování v barevných či fázových prostorech, eventuálně může kombinovat více kritérií pro automatické odlišení tkáňových komponent (např. kritéria založená na analýze kontrastu a tvarových charakteristikách). Obrazová analýza dokáže zpracovat velké objemy dat, vyžaduje však vysokou uniformitu vstupních obrazů. Ta nebývá i přes pečlivou laboratorní práci v histologii vždy dosažitelná a spolu s přítomností artefaktů (prachové částičky, precipitáty barviva, mikrotrhliny ve vzorcích) zvyšuje riziko jak nadhodnocení, tak podhodnocení. Proto v řadě aplikací kvantitativní mikroskopie dominují postupy stereologie, s jejíž pomocí můžeme získat informace o trojrozměrném objektu z měření provedených na dvourozměrných rovinných řezech (26). Na rozdíl od prahovacích postupů využívaných v analýze obrazu je ve stereologický přístup založen na efektivním využití stochastické geometrie, kdy jednotlivé charakteristiky vzorku jsou statisticky vypočítávány z interakce hodnocených preparátů s geometricky definovanými testovacími mřížkami. U interaktivních stereologických metod je obvykle posuzování pozitivivity histologických struktur ponecháno na posouzení hodnotitele. Vedle vlastního hodnocení mikroskopických objektů je nezbytně nutné zachovat na všech úrovních, kdy dochází k redukci materiálu, nevyčleněnou strategii vzorkování (systematický náhodný sběr tkáňových bločků z celého orgánu, výběr histologických řezů k hodnocení a výběr mikroskopických zorných polí při zvětšení potřebném pro jednoznačnou identifikaci mikrostruktur). Zachování strategie systematického nestranného náhodného výběru vede pak k významné redukci variability kvantitativních dat (26). Příklady interpretace takto získaných kvantitativních parametrů jednotlivých tkáňových komponent podává tabulka 2.

Biomateriály, u nichž *in vitro* a *in vivo* analýza neprokáže negativní vliv na buňky nebo organismus zvířete a u nichž po analýze usoudíme, že jsou účinnější, postupují dále do jednotlivých fází klinického testování.

SHRNUTÍ

Hodnocení *in vivo* experimentů při aplikaci biomateriálů zahrnuje analýzu jak měkkých tkání s konvenční metodikou, tak tkání tvrdých, které vyžadují méně obvyklé postupy. Histologie má při *in vivo* hodnocení vlivu biomateriálů na hojení nezastupitelnou úlohu, protože poskytuje informaci o distribuci a vzájemných vztazích tkáňových nosičů, buněk i mezibuněčné hmoty. Histologie je tak vhodným doplňkem k biochemické a molekulárně-biologické analýze tkáňových vzorků. Zatímco biochemické analýzy vykazují obvykle vysokou reprodukovatelnost i přesnost, často navíc kontrolovanou akreditacemi a kontrolami laboratoří s vyšetřováním testovacích vzorků, jejich data jsou často založena na vyšetření supernatantů a extraktů z tkáňových homogenátů. Při homogenizaci vzorků je však strukturální informace ztracena. Histopatologické vyšetření dále odráží i historii vzorku, a umožňuje tak odlišit déletrvající procesy hojení od akutních změn. Vhodný výběr přehledných či histochemických metod je spolu s náležitými víceúrovňovým vzorkováním orgánů, tkáňových bločků a řezů základem pro kvantitativní posouzení jak žádoucích, tak nežádoucích účinků biomateriálů.

Seznam zkratk

CD	cluster of differentiation
ECM	extracellular matrix
EDTA	etylenediaminetetraacetic acid
HE	hematoxylin-eosin
ISO	International Organization for Standardization
MAC	macrophage
PAS	periodic acid Schiff

Práce byla podpořena projektem ED2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj a částečně financováno z Univerzity Karlovy v Praze, projektem č. SVV266801, projektem PRVOUK č.P36 a projektem č. LO1309 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy na podporu výzkumu, experimentálního vývoje a inovací Národní program udržitelnosti.

Konflikt zájmů: žádný.

Literatura

- Williams DF.** Definitions in biomaterials: proceedings of a consensus conference of the European Society for Biomaterials, Chester, England, March 3–5, 1986. Elsevier Science Ltd; 1987.
- Palsson B, Bhatia S.** Tissue engineering. Upper Saddle River, N.J.: Pearson Prentice Hall; 2004.
- Frey, Köppel A.** Requirements for the admission of medical products made of NiTiInol according to the German Medical Products Act (MPG). Minim Invasive Ther Allied Technol 2004; 13: 222–227.
- Anderson JM.** Biological Responses to Materials. Annu Rev Mater Res 2001; 31: 81–110.
- Metzler P, et al.** Nano-crystalline diamond-coated titanium dental implants – a histomorphometric study in adult domestic pigs. J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg 2013; 41: 532–538.
- Bancroft JD, Gamble M.** Theory and practice of histological techniques. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008.
- Truong A-TN, et al.** Comparison of dermal substitutes in wound healing utilizing a nude mouse model. J Burns Wounds 2005; 4: e4.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

- 8. Prosecká E, et al.** Collagen/hydroxyapatite scaffold enriched with polycaprolactone nanofibers, thrombocyte-rich solution and mesenchymal stem cells promotes regeneration in large bone defect *in vivo*. *J Biomed Mater Res* 2015; 103(2): 671-682.
- 9. Meruane MA, et al.** The use of adipose tissue-derived stem cells within a dermal substitute improves skin regeneration by increasing neoangiogenesis and collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130: 53-63.
- 10. Kocová J.** Overall staining of connective tissue and the muscular layer of vessels. *Folia Morphol* 1970; 18: 293-295.
- 11. Kochová P, et al.** The contribution of vascular smooth muscle, elastin and collagen on the passive mechanics of porcine carotid arteries. *Physiol Meas* 2012; 33: 1335-1351.
- 12. Filová E, et al.** A cell-free nanofiber composite scaffold regenerated osteochondral defects in miniature pigs. *Int J Pharm* 2013; 447(1-2): 139-149.
- 13. Breinan HA, et al.** Autologous chondrocyte implantation in a canine model: change in composition of reparative tissue with time. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc* 2001; 19: 482-492.
- 14. Rampichová M, et al.** Fibrin/Hyaluronic Acid Composite Hydrogels as Appropriate Scaffolds for In Vivo Artificial Cartilage Implantation: *ASAIO J* 2010; 56: 563-568.
- 15. Plencner M, et al.** Abdominal closure reinforcement by using polypropylene mesh functionalized with poly-ε-caprolactone nanofibers and growth factors for prevention of incisional hernia formation. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 3263-3277.
- 16. Andrade TAM, et al.** The inflammatory stimulus of a natural latex biomembrane improves healing in mice. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica AI* 2011; 44: 1036-1047.
- 17. Bosch U, et al.** Arthrofibrosis is the result of a T cell mediated immune response. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA* 2001; 9: 282-289.
- 18. Hussein MR, et al.** Immunohistological analysis of immune cells in blistering skin lesions. *J Clin Pathol* 2007; 60: 62-71.
- 19. Marin ML, et al.** Human transluminally placed endovascular stented grafts: preliminary histopathologic analysis of healing grafts in aortoiliac and femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1995; 21: 595-604.
- 20. Böhm G, et al.** Biocompatibility of PLGA/sP(EO-stat-PO)-Coated Mesh Surfaces under Constant Shearing Stress. *Eur Surg Res* 2011; 47: 118-129.
- 21. Nakaya N, et al.** Protein kinase in cultured plant cells. *Biochim Biophys Acta* 1975; 410: 273-278.
- 22. Nishi M, et al.** Engineered bone tissue associated with vascularization utilizing a rotating wall vessel bioreactor. *J Biomed Mater Res A* 2013; 101A: 421-427.
- 23. Ramazanoglu M, et al.** Bone response to biomimetic implants delivering BMP-2 and VEGF: an immunohistochemical study. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg* 2013; 41: 826-835.
- 24. Van Susante JL, et al.** Resurfacing potential of heterologous chondrocytes suspended in fibrin glue in large full-thickness defects of femoral articular cartilage: an experimental study in the goat. *Biomaterials* 1999; 20: 1167-1175.
- 25. Filová E, et al.** Composite hyaluronate - type I collagen-fibrin scaffold in the therapy of osteochondral defects in miniature pigs. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov* 2007; 56(Suppl 1): S5-S16.
- 26. Mouton PR.** Principles and practices of unbiased stereology: an introduction for bioscientists. Baltimore: Johns Hopkins University Press 2002.
- 27. Fung YC.** Biomechanics: mechanical properties of living tissues. 2nd ed. New York: Springer Verlag; 1993.
- 28. Screen HRC.** Investigating load relaxation mechanics in tendon. *J Mech Behav Biomed Mater* 2008; 1: 51-58.
- 29. Junge K, et al.** Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir* 2004; 389: 17-22.
- 30. Nowak D, et al.** Actin in the wound healing process. *Postepy Biochem* 2009; 55: 138-144.
- 31. Van Beurden HE, et al.** Myofibroblasts in palatal wound healing: prospects for the reduction of wound contraction after cleft palate repair. *J Dent Res* 2005; 84: 871-880.
- 32. Götz W, et al.** Coupling of osteogenesis and angiogenesis in bone substitute healing - a brief overview. *Ann Anat Anat Anz Off Organ Anat Ges* 2012; 194: 171-173.
- 33. Kanczler JM, et al.** Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone. *Eur Cell Mater* 2008; 15: 100-114.
- 34. Adamson R.** Role of macrophages in normal wound healing: an overview. *J Wound Care* 2009; 18: 349-351.
- 35. Reitingger S, et al.** Hyaluronan, a ready choice to fuel regeneration: a mini-review. *Gerontology* 2013; 59: 71-76.
- 36. Li L-J, et al.** Osteogenic scaffolds for bone reconstruction. *BioResearch Open Access* 2012; 1: 137-144.
- 37. Kavukcuoglu NB, et al.** Effect of osteocalcin deficiency on the nano-mechanics and chemistry of mouse bones. *J Mech Behav Biomed Mater* 2009; 2: 348-354.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Tereza Kubíková

Ústav histologie a embryologie a Biomedicínské
centrum LF v Plzni UK v Praze
Karlovarská 48, 301 66 Plzeň
e-mail: tereza.kubikova@lfp.cuni.cz

Spiritualita a etika v psychosomatické medicíně – biopsychosociospirituální vztahy

Felix Irmíš

Psychiatrie, Praha

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 115–121

SOUHRN

Pacient se vyrovnává s nemocí tělesně, duševně a duchovně. Je rozdíl mezi religiozitou (náboženskostí, nábožností) a spiritualitou (duchovností), i když oba přístupy mají společné prvky. Spiritualita nezávisle na náboženství má vztah k niternému prožitku, přesahu, smysluplnosti, odpovědnosti, soucitu, etice, zlidšťování, víře. Se spirituálními pohledy se setkáváme v humanistické psychoterapii, pastorální medicíně, práci nemocničních kaplanů, New Age, psychoterapiích s náboženskými přesahy, transpersonální psychoterapii při psychospirituální krizi a neobvyklých stavech vědomí. Dále při alternativních psychoterapiích spojených s meditací, jógou, relaxací, kineziologií, etikoterapií, reinkarnační terapií, pozitivní motivací, holotropním dýcháním aj. Jsou popsána hlediska racionálního a iracionálního prožívání spirituality, studium z hlediska kvantové fyziky, spirituální

inteligence, neuroteologie, fyziologických změn, vliv na zlepšení adaptace při stresu, u návykových nemocí aj. Spiritualita ve vztahu k etice je diskutována z hlediska sociobiologie, evoluce, emocí, agresivity, genetiky a sociálních vlivů. Tato práce rozebírá vliv zátěžových situací na zhoršení morálních postojů při nedostatku času, poslušnosti k autoritě a nařízením. Popisuje se, jak temperament a poruchy osobnosti mohou ovlivňovat prožívání spirituality, pocit viny a svědomí. Je upozorněno na odcizení lékaře pacientovi při zátěžových situacích, nedostatku času a při spoléhání jen na pomocné objektivní metody. Spiritualita může zlepšovat vztah lékař-pacient, komunikaci, humanitu a smysl pro odpovědnost.

KLÍČOVÁ SLOVA

spiritualita a psychosomatika – etika a stresové situace – psychoterapie – osobnost – věda a duchovnost – svědomí

SUMMARY

Irmíš F. Spirituality and ethics in psychosomatic medicine

A patient has to cope with an illness on a physical, mental and spiritual level. There exists a difference between religiousness and spirituality even though the approach has a common foundation. Nonreligious spirituality relates to an inner experience, transcendent states of consciousness, meaningfulness, responsibility, sympathy, ethics, humanisation, faith. We encounter the spiritual point of view in humanistic psychotherapy, pastoral medicine, work of hospital chaplains, New Age, psychotherapies with religious and alternative aspects, transpersonal psychotherapy, psychospiritual crises, unusual states of consciousness, in meditation, Yoga, relaxation, kinesiology, ethicotherapy, reincarnation therapy, positive motivation, holotropic breathing, etc. There is description of different degrees of spiritual development, rational and irrational feeling of spirituality, Quantum Physics,

spiritual intelligence, neuro-theology, physiological change, effects on improving adaptation during stress, drugs addiction, etc. Spirituality in relation with ethics is discussed in terms of socio-biology, evolution, emotions, aggressivity, genetics and social influence. The work analyses the effect of stressful situations on the deterioration of moral attitudes: during lack of time, obedience to authority and order. It is described how temperament and personality disorders can affect perception of spirituality, guilt feeling and conscience. Stressful situations, lack of time, relying only on the auxiliary objective methods leads to alienation of physician with a patient. Spirituality can partially improve the doctor-patient relationship, communication and sense of responsibility.

KEYWORDS

spirituality and psychosomatic – ethics and stressful situations – psychotherapy – personality – science and spirituality – conscience

ÚVOD

Spiritualita (duchovnost) se stala v posledních desítkách let předmětem lékařského a psychologického výzkumu i praxe. Zvyšuje odolnost proti stresu, duševní vyrovnanost, příznivě působí u některých somatických a návykových nemocí aj. Řada pacientů hledá duchovní podporu v těžkých

životních situacích. Setkávají se s různými spirituálně zaměřenými psychoterapeutickými přístupy. Lékaři s nimi nejsou většinou seznámeni.

Teprve roku 1990 se komise expertů Světové zdravotnické organizace o léčení nádorové bolesti a paliativní péči zmiňuje o spiritualitě. Americká psychologická asociace

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

pojem spiritualita zařadila roku 1988 mezi psychologické termíny. Předpokládá se, že individualizovaná, nedogmatická a neinstitucionalizovaná spiritualita má ozdravný potenciál (1). Spiritualita zlepšuje adaptaci a též etické postoje. Z tohoto hlediska existuje biopsychosociospirituální propojenost (2), která je méně často podrobněji rozebíraná, a kterou tato práce popisuje též z hlediska individuálních rozdílů.

SPIRITUALITA A RELIGIOZITA

Mezi spiritualitou a religiozitou jsou vzájemné vztahy. Religiozita je vztahovaná k náboženskosti, nábožnosti, osobní zbožnosti. Může být chápána též kvantitativně jako přítomnost náboženství v populaci. Nábožnost, zbožnost má vztah k náboženství, které studuje religionistika (věda o náboženství). Pojem náboženství má více definic v závislosti na historii, kulturách, společnostech, teologii, psychologii, sociologii aj. (3). Řada náboženských směrů je většinou odvozena z pěti světových náboženství (křesťanství, židovství, buddhismus, hinduismus, islám). Název sekty u některých hnutí je třeba volit uvážlivě (hanlivý nádech).

Pojem spiritualita (duchovnost) je odvozen z latinského spiritus = duch nebo dech a je též různě definována (1). Má kořeny v křesťanské tradici a je chápán jako vnitřní duchovní život člověka, který může mít také vztah k Bohu. V posledních čtyřiceti letech se pojem spiritualita používá nezávisle na náboženství („nenáboženská spiritualita“). Emmons (4) popisuje spirituální inteligenci, do které zahrnuje schopnost ponořit se do transcendence (přesahu běžné skutečnosti), do vyššího spirituálního mystického stavu vědomí, schopnost morálního života zahrnující odpuštění, vděčnost, pokoru, soucit, smysluplnost a schopnost uvést tyto vlastnosti do běžného života. Spiritualita nezávisle na náboženství je péčí o ducha. Je to metoda zlidšťování. Stává se určitou alternativou k pojmu religiozita a nástrojem pro odmítnutí organizovaného náboženského života (5). V rámci psychosomatiky jsem definoval spiritualitu jako cestu a vztah k hledání životních hodnot jako jsou pravda, etika, smysl, víra, odpovědnost a cíle života, vedoucí k životní moudrosti, humanitě a posílené adaptaci (6). Spiritualita může být nazírána z různých pohledů (umění, dějin, výchovy aj.).

Duchovní cesta je individuální. Je závislá na výchově, temperamentu, osobnosti, víře, společenství, rodině, kultuře a duševních zátěžích. Tento proces může být více zaměřen buď na vnitřní růst (pomocí meditace, modlitby aj.) nebo na vnější aktivity (misie, sociální pomoc), eventuálně na spojení obou přístupů (Matka Tereza).

Jedna z neznámějších teorií vývoje víry je rozpracována v práci amerického psychologa a teologa Fowlera (7), „stupně víry“ o šesti stadiích. M. P. Peck (8) rozlišuje zjednodušené čtyři stadia duchovního vývoje:

1. Chaoticko-autoritářské (až antisociální). Jde o jedince bez zásad, preferují osobní prospěch.
2. Formálně institucionální (dogmaticko-normativní). Přimknutí k řádu a instituci (církvi) vymaňuje tyto jedince z chaosu.
3. Skepticko-individuální (smysluplné). Jde o osoby uvažující racionálně. Vytváří často sociálně prospěšné organizace.
4. Mysticko-komunitní (správnost a moudrost).

Různá náboženství a spirituální hlediska, která obsahují podobné zákonitosti, chápou tyto jedinci z hlediska jednoty a sjednocení. Snaží se přispět k dobru. Každý jedinec může mít v sobě něco ze stadia předcházejícího, někdy i různá hlediska.

PSYCHOTERAPIE A SPIRITUALITA

Se spirituálními pohledy se setkáváme v existenciální psychoterapii, kam patří logoterapie, dále v humanistické psychoterapii (Erikson, Fromm, Maslow), v pastorální medicíně, hagioterapii a některých nekonvenčních alternativních metodách.

Franklova logoterapie je zaměřena na duchovní stránku lidské existence projevující se svobodnou volbou, odpovědností a smysluplností. V současné době řada lidí trpí noogenní neurózou ze ztráty smyslu života. Jde o existenciální frustraci. V. Frankl píše, že ve zdravém těle může být chorý duch, anebo v chorém těle může být zdravý duch. Lékař by měl pomoci nalézt pacientovi smysl života v souladu s jeho osobností, a to i u nevyléčitelné nemoci (9). U nás vyšla v tomto duchu monografie „Mít pro co žít“ (10). Řada zátěžových situací přináší výzvu k nalezení smysluplnosti a seberealizaci i v utrpení. To pomáhá adaptaci, vyrovnání se s nemocí. U každého však tento přístup není vhodný, např. u fobické neurozy.

Vůdčí osobností humanistické psychoterapie je Američan A. Maslow. Humanistická psychoterapie se snaží, aby si jedinec uvědomil svoje vnitřní zážitky a naučil se je ovládat a stal se adaptabilnější. Transcendentní a mystické stavy se snaží chápat jako přirozené stavy, nezávisle na náboženských interpretacích.

Pastorální medicína zaujímá hraniční oblast mezi lékařskými vědami, psychologií a teologií. Pastorační péče se obrací především k těm nemocným, kteří jsou věřící, aby jejich víru posílila a dala jim odvalu žít (11). Od šedesátých let se rozvíjí křesťanské i mimokřesťanské pastorační poradenství, přibývá pastoračních pracovníků, kteří prošli psychotherapeutickým výcvikem (1). Duchovní útěcha v nemocnicích může snižovat stresové situace nemocných i personálu (12). Objevuje se pojem nemocničního kaplanství.

Jedním ze směrů spirituální psychoterapie je hagioterapie (13). Základem jsou skupinové „meditace“ při pročítání některých biblických textů. Pracuje se s pojmy dobra, zla a morálně hodnotovými postoji. Často u jedinců s neurotickou a osobnostní poruchou a u závislých jedinců (alkohol, drogy).

U některých dospívajících může dojít vlivem nesprávného náboženského výkladu a ortodoxní výchovy k nepříznivému potlačení emocí, sexuality, k nesprávnému výkladu agrese a odpuštění, strachu z drobných prohřešků, pocitu viny, obavám o svoji spásu. Rodiče se někdy snaží svou direktivní výchovu zaštitit autoritou Boha. Někdy dochází k rozvoji neurotické poruchy. Pro tyto děti se používá nyní označení „Boží vnoučata“ (1). Vytváří se metodika psychoterapie u takto stresovaných jedinců (14).

ALTERNATIVNÍ PSYCHOTERAPIE A NEW AGE

V současnosti se setkáváme v různých populárních knížkách se spiritualitou ve vztahu k psychosomatice. Spojují pozitivní myšlení, relaxaci, meditaci, jógu s různými du-

chovními postoji. Nemoc je brána jako varování a výzva ke změně stylu života a nalezení smysluplnosti v utrpení. I u rakoviny hraje pozitivní roli nácvik relaxace s vyrovnáváním životních situací, odpuštěním, víry v uzdravení, stanovení cílů. Předpokládá se zlepšení imunitních procesů (15).

Některé přístupy vycházejí úžeji z toho, že příčinou různých tělesných i duševních nemocí je nemorální život. Např. v etikoterapii (16). Některé knihy zdůrazňují léčivou moc podvědomí a autosugesce. Nesprávné je, když jsou tyto aspekty brány u nemocí jako klíčové a nikoliv doplňkové (duchovní redukcionismus v léčbě).

V současnosti se setkáváme často s jedinci, kteří věří v něco, co je přesahuje („něcisti“, „hledáči“), ale nepřimykají se k žádnému náboženství. Zastávají právo na individuální cestu, nejsou zavázáni morálními předpisy církve, ale zároveň chtějí uniknout ze své osamocenosti (17).

V osmdesátých letech 20. století dochází k dalšímu oživení ezoterických směrů – tajných nauk mimo oficiální náboženství, určených pouze zasvěceným (řecké esoterikós = vnitřní, uzavřený), alchymie, magie, skrytých zákonitostí duchovní podstaty světa a podobnosti makrokosmu a mikrokosmu, mystiky aj.

Tento přístup je též součástí hnutí Nového věku („New Age“), ve kterém se mluví o duchovní evoluci, holistické životní perspektivě spojující tělo, mysl, ducha, o humanismu Nového věku, zrození rozšířeného vědomí v harmoničtějším světě, novém paradigmatu, věku Vodnáře. Přitahuje mladé lidi, kteří se nikdy o spiritualitu nezajímali. „New Age“ někdy zahrnuje astrologii, karmické učení, zdůrazňuje intuici, holistické ezoterické názory propojené s léčitelstvím, učení o čakrách (energetických tělových centrech), různá pojetí jógy, zdravé výživy, nirvány aj. K hnutí nového věku se hlásí i několik vědců (F. Capra, K. Pribram). V New Age je velká různorodost, někdy komerce, ale též snaha po integrujícím moderním chápání spirituality.

Toto hnutí přispělo ke vzniku psychotherapeutických metod s náboženskými přesahy. V knize „Mezi psychoterapií a religiozitou“ se popisují alternativní či nábožensky zabarvené psychoterapie (18). Pracují s hypotézou raného psychického traumatu, představou životní energie, změněných stavů vědomí. Autor sem zařazuje hlubinnou abreaktivní terapii, regresní terapii, reinkarnační terapii, šamanské terapie, rodinné konstelace, kineziologii, Silvou metodu, Modrou alfu, holotropní dýchání, enneagram, Život v radosti, etikoterapii aj. Tato hnutí nevytvářejí náboženské instituce, ale volná společenství.

JUNG, ARCHETYPY A NEOBVYKLÉ STAVY VĚDOMÍ

Jedním z uznávaných myslitelů, který se zabýval vnitřním světem člověka ve vztahu k spiritualitě, je C. G. Jung. Vedle Freudova individuálního nevědomí (potlačená přání, zapomenuté zážitky, konflikty z dětství) mluví Jung (19) o vrozeném kolektivním nevědomí (patřící celému lidstvu), které není získané osobní zkušeností. C. G. Jung ho pokládá za určitou archetypální vrozenou moudrost. Archetypy se objevují v mytologických motivech (pohádky, mýty, folklor, legendy) a snech. Jde o symboly („pravzory“), jádra představy, určité vzorce chování, např. smrt a zrození, hrdina a drak (zápas s dobrem), kříž (pobožnost), moudrý stařec (duchovní princip), persona (maska – role na veřejnosti), animus a anima (mužskost a ženskost v jedinci). Archetyp „stín“ je primitivní, temná (až zlá) stránka lidské přiroze-

nosti v protikladu ke „světlu“ (dobru). Každý člověk má obě složky. Prostřednictvím zmiňovaných archetypů, se podle C. G. Junga uskutečňuje propojení s duchovní realitou. Jungova psychoterapie je spojena s tzv. procesem individualizace, při které má dojít k rovnováze mezi nevědomím (reprezentovaným symboly a archetypy, představami) a prožívaným vědomím.

Dále se můžeme setkat s pojmem tzv. psychospirituální krize. Patří k ní dramatické zážitky a neobvyklé stavy vědomí až psychotického charakteru, různá oslovení, ezoterické zážitky naší jednoty s vesmírem, konfrontace se smrtí, zážitkové děje při některé psychoterapii (např. holotropním dýcháním), po léčích (např. LSD) a zejména pak při různých krizích a bolestech. Jsou někdy nesprávně diagnostikovány jako duševní choroba. Při jejich správném porozumění (namísto potlačení) působí příznivě. U někoho dojde ke zlepšení zdravotního stavu, obrácení k duchovnímu vývoji aj. Zabývá se tím podrobně tzv. transpersonální psychologie (20).

INDIVIDUÁLNÍ BIOPSYCHOSOCIOSPIRITUÁLNÍ VZTAHY

Tato kapitola naznačuje větší či menší možný vliv osobnosti, temperamentu a psychopatologie na spiritualitu a etiku. Temperament je asi z 60 % vrozený a zahrnuje (zjednodušeně): styl chování, reaktivitu, aktivitu a převládající náladu. Osobnost jedince zahrnující též temperament je však již více formována sociálně ovlivněným charakterem.

Ukazuje se, že spiritualita je na psychologické osobnosti spíše nezávislá. Piedmont (21) popisuje, že religiozita by mohla být potenciálně jako šestý nezávislý faktor „velké pětky“ (big five), která zahrnuje pět faktorů: extraverte – introverte, neurotičnost, otevřenost, vstřícnost, svědomitost. Je řada prací, které se zabývají vztahem spirituality, religiozity, osobností a též náboženskou konverzí (22)

C. G. Jung rozlišuje ve svém pojetí extraverte a introverte iracionální funkce (cítění a intuici) a racionální funkce (myšlení a smyslové vnímání), čímž vzniká několik skupin s hypotetickým sklonem k spirituálnímu a etickému založení (23):

1. Vnímavý extravert – je realista. Duchovní postoje vnímá v kráse přírody.
2. Vnímavý introvert – vnímá mytologické složky skutečnosti, má cit pro druhé.
3. Intuitivní extravert – je tvořivý, praktický, je hybnou silou nových podniků.
4. Intuitivní introvert – má sklon k meditaci.
5. Přemýšlivý extravert – má sklon k racionálnímu zabývání se sociální spravedlností.
6. Přemýšlivý introvert – nepraktický filozof, medituje o tajemství víry.
7. Extravert s cítěním – obětuje se pro druhé, má smysl pro spravedlnost.
8. Introvert s cítěním – je málo pochopený. Může být mravní oporou skupiny.

Existují různé teorie temperamentu, u kterých můžeme najít psychofyzilogický korelát (24). Jedna z prvních je extraverte – introverte podle Eysencka. Extravertované společenské osoby hledají měnící se podněty na rozdíl od společensky uzavřených introvertů. Introvert i extravert může být labilní nebo stabilní. Další dimenzí je psychoticismus. Nižší psychoticismus asi vztah k některým rysům spirituality podporuje (25).

J. A. Grey (26) u osob s vysokou anxiozitou (častěji labilní introverti) popisuje velkou citlivost na trest a menší citlivost na signály odměny. Oproti tomu u osob o vysoké impulzivité (častěji labilní extraverti) popisuje necitlivost na trest a silnou citlivost na signály odměny a netrestání. To vede k chování bez zábrán, kde výchovné prostředky selhávají, a k častějšímu porušování zákona. Vysoká anxiozita a neuroticizmus koreluje s vyšší labilitou autonomního nervového systému, zatímco vysoká impulzivita koreluje s nižší hladinou „autonomní a korové“ aktivace, což vede u těchto jedinců k výrazné potřebě stimulace a vzrušení, po které se cítí lépe (24).

Cloninger se spolupracovníky (27) vypracoval biosociální teorii temperamentu s hereditárními dimenzemi (nespecifickými motivacemi). Popisují tři dimenze, kam patří: a) hledání nového, b) vyhnutí se zlu, c) závislost na odměně. Jejich kombinací vzniká osm osobnostně temperamentových charakteristik (antisociální, hysterická, pasivně agresivní, explozivní, obsedantně úzkostná, schizoidní, cyklotymní, pasivně závislá). Vedle toho autoři určují ještě tzv. perzistenci (vytrvalost). Popisují též osobnostní rysy charakteru. Je v nich obsažena kromě složky cílového úsilí, odpovědnosti a sociální zralosti (self-directedness), složky empatie a pomoci ostatním (cooperativeness), též složka duchovního transcendentálního postoje filozofického a náboženského (self-transcendence). Ta má vztah ke kreativité, opravdovosti, duchovnosti, zaměření na ostatní.

Podle W. Jamese (28) temperament ovlivňuje sklon ke dvěma typům spirituality, a sice náboženství zdravé mysli anebo nemocné duše. První je optimistické a je spojené s radostným prožíváním (např. R. W. Emerson). Spiritualita nemocné duše je prožívána smutně. Takový jedinec je citlivý k utrpení ve světě a má porozumění pro tragické situace (L. N. Tolstoj, F. M. Dostojevský) a hůře se s tím vyrovnává. Z hlediska současné biopsychologie a temperamentu toto dvoupólové třídění můžeme rozvést (29).

1. U temperamentu orientovaného na akci (extraverze, vyhledávání nového, sensation seeking) se setkáme častěji s prosazováním bez většího pocitu viny. Prožívání spirituality může být optimističtější.
2. U temperamentu orientovaného na inhibici (introverze, úzkostnost, pasivita) nacházíme častěji neurotické pocity viny, někdy spirituální zacílení pro vyrovnání se s úzkostí, nebo konflikt mezi přirozenými potřebami a nesprávným spirituálním výkladem.

Je otázkou, zda některé temperamentové protiklady nemohou být hlubší příčinou teologických a spirituálních sporů (3). Např. M. Luther, reformátor a zakladatel protestantismu, byl pyklník, cyklotym, vitální, robustní, se smyslem pro humor. Hypomanické veselí se střídalo s melancholií. Oproti tomu J. Kalvín, který prosazoval doslovné dodržování Bible, byl schizotyp, sužovaný vnitřními protiklady a pochybnostmi, eticky přísný, až fanatický idealista.

Psychoanalytik Fritz Riemann (30) popisuje, že schizoidní osobnost, která se bojí závislosti, je často skeptická ke spiritualitě. Depresivní osobnost má strach z izolace a ztráty blízkých a inklinuje k duchovnosti, pokoře, lásce, empatii, neurotickému pocitu viny. Obsedantní jedinci mají strach ze změny. Hledají řád a vnímají lépe etické zákonitosti. Hysterické osobnosti mají strach z řádu, hledají nové podněty (carpe diem) a obdiv. Ke spiritualitě mohou

mít vztah ambivalentní, vinen je vždy ten druhý, vše se dá nějak zdůvodnit.

Duševní poruchy se mohou projevovat v některých aspektech náboženského prožívání. U deprese je to pocit viny. U mánie může mít některý pacient pocit, že je Bohem a nadaný k mimořádným spirituálním vhledům. Schizofrenní onemocnění může vést věřícího pacienta k náboženským prvkům v halucinacích a bludech.

Narušené svědomí a pocit viny vidíme zřetelněji u některých disociálních poruch osobnosti, kam se někdy řadí též amorální, asociální, antisociální, psychopatická a sociopatická osobnost z jiných klasifikací. Již v mládí tyto jedinci kradou, lžou, zakládají asociální skupiny. Později se u nich setkáváme s kriminálním chováním. Mají nízký práh pro výbuchy agresivity. Je u nich řada důkazů pro vliv dědičnosti. Těžko se ovlivňují výchovou a trestáním.

Jsou též jedinci, kteří nemají vyvinutý pocit viny a svědomí. Nepatří do poruchy osobnosti z hlediska psychiatrické klasifikace. Jde o tzv. deprivanty (31), kteří jsou inteligentní, opatrní, a nedostávají se proto do rozporu se zákonem při svém bezohledném prosazování. Myslí a jedná jen z hlediska svého prospěchu, zejména tam, kde jde o moc a majetek.

VĚDA, VÝZKUM, SPIRITUALITA

Potřeby propojovat vědy přírodní a humanitní, včetně spirituálních, je si v současné době vědoma jak teologie (32), tak i někteří biologicky orientovaní vědci. Sociobiolog E. O. Wilson (33) píše: „Většina problémů, které znepokojují lidstvo, nemůže být vyřešena bez doplnění poznatků společenských a humanitních věd znalostmi věd přírodních.“

V rámci pokusů o vědecký přístup ke spiritualitě se v současnosti setkáváme např. s interpretací holotropního vědomí (vše ve vesmíru se v něm odráží) na podkladě kvantové fyziky. Podle ní neurofyziolog K. Pribram a fyzik D. Bohm navrhli tzv. holografické paradigma mozku. Též se hledá neurofyziologický korelát pro spirituální inteligenci. Autoři Zogar a Marschal (34) popisují, že je spojená s neuronovými oscilacemi 40 Hz, které prostupují napříč celým mozkem. Podle autorů spirituální inteligence pomáhá řešit problémy ve smysluplném, humánním a celostním kontextu. Mnoho humanistů, kam mohou patřit i ateisté, má vysokou duchovní inteligenci.

Někdy se mluví o neuroteologii, zejména po vydání knihy „Biologie Boha“ (35). Tato teorie se snaží vysvětlit některé spirituální fenomény pomocí fyziologických a chemických změn. Zjistilo se, že svazky neuronů umístěných v horním temenním laloku utlumují svoji činnost na vrcholu náboženské meditace. V knize „The God Gene“ Hamer (36) popisuje, že lidská spiritualita je součástí genetické výbavy. Změny v genu VMAT2, které odpovídají za transport monoaminů, mohou být v korelaci s výsledky testu spirituality a sebe-transcendence.

Lépe přístupné výzkumu je např. studium o tom, že religiózní lidé jsou spokojenější a méně úzkostní (3). Též studie sledující příznivý vliv odpuštění na psychofyziologické regulace, např. tep, krevní tlak (37). Řada prací dokládá, že spiritualita je spojena s nižší mortalitou, nižším výskytem sebevražd, nižším pitím alkoholu, nižším kouřením, s příznivým ovlivněním návykových nemocí, optimističtější životní orientací, vyšší odolností vůči stresu, větší délkou abstinence (38).

GENETIKA, SOCIOBIOLOGIE A ETIKA

Pozitivnímu vlivu spirituality a s ní spojené etiky často brání naše lidská přirozenost, to je emocionálně pudová stránka, agresivita, instinkty, soutěživost, zátěžové situace, necitelnost („dědičný hřích“).

Morálkou a etikou se vedle filozofie, teologie a psychologie zabývá v rámci biologie též sociobiologie a evoluční etika. Dá se předpokládat, že evoluci přešly naše získané zkušenosti a morální sklony do genetické výbavy. Sociobiologie, jejímž zakladatelem je E. O. Wilson, vychází z přirozených reakcí (instinkty, emoce) a jejich vztahu k výchově a sociálnímu chování u zvířat a lidí. Zahrmuje v sobě poznatky z etologie, evoluce, biologie, ekologie, genetiky, zoologie aj., ve snaze odvodit všeobecné principy a vzorce chování, týkající se vlastností celých společností (39). Studuje mj. vliv genetiky na altruismus a agresivitu ve společnosti, sexuální morálku, žárlivost, výběr partnera, alkoholismus aj. Uvádím větu etologa K. Lorenze (40): „Lidstvo není agresivní a k boji ochotné proto, že se rozpadlo v různé strany, nýbrž je takto organizováno právě proto, že to vytváří vzruchové situace, které jsou pro odražení sociální agrese potřebné.“ Kromě genů nás ovlivňuje ovšem též prostředí a výchova, což sociobiologie nepopírá.

Lidská mysl je zčásti vrozeně naprogramovaná. Máme sklon dělit lidi na přátele a lidi nám cizí a podle toho se někdy chováme. Richard Dawkins (41) rozpracovává teorii o sobeckém genu a snaží se dokázat, že jednotkou přírodního výběru nejsou jedinci, ale geny, které se přenášejí na další generace. Úspěšné geny vytvoří více svých kopií a vytlačí méně zdatné geny. Sobectvím genů se nemusí však projevat sobectvím jedinců, kteří mohou mezi sebou spolupracovat.

Epigenetika nyní ukazuje, že dědičné změny v aktivitě genů a buněčných genotypech mohou být vyvolány vlivy vnějšího prostředí i bez toho, že by se měnila vlastní sekvence DNA. A to na základě životních zkušeností předků.

Ukazuje se (42), že řada vlastností, které drží společnost pohromadě, jako je nesobeckost, soucit, přátelství, láska, svědomí a spravedlivost, mají prokazatelně genetický základ. Máme však sklon morální výbavu zneužít a schopnost zneužití nevidět. V knize „Původ ctnosti“ (43) autor v závěru píše: „Lidé mají instinkty, které jim velí usilovat o dobro celku, jakož i instinkty pro sebestředné a asociální chování. Naše společnost by měla podporovat ty první a potlačovat ty druhé.“

Otázka lidské přirozenosti, genetiky, evoluce, morálky a altruismu je značně složitá. Její studium spadá též do evoluční etiky. Proč někteří lidé pomáhají jiným bez ohledu na riziko? Děje se tak jen v některých situacích a u některých jedinců? I čtrnácti- až šestnáctiměsíční děti, které ještě nejsou ovlivněny výchovou, pomohou neznámému člověku otevřít skřín. A jak a kdy je to u dospělých? Otázky morálky studuje též neurobiologie (44). Porušení určitých částí prefrontálního kortexu narušuje sociální chování a rozhodování při zachování intelektových schopností.

Je nerozumné hádat se o to, zda mají pro naše chování větší význam geny nebo prostředí, protože obojí je spolu složitě propojeno. Jsme podmíněni, ale nejsme předurčení. Člověk není determinován jen měřitelnými vlivy genů nebo výchovou, ale též neměřitelnou schopností tvořit morální rozhodnutí a brát za ně odpovědnost (45). Biopsychosociospirituální vztahy jsou více či méně zřetelné jen v některých styčných bodech. Specializace v jednotlivých hlediscích, která je však nutná a která má své specifické

hodnocení, může vést k nesprávné generalizaci (až redukcionismu) pronikající do sousedních oborů a jejich kritice.

Biologie žije stále ve světle newtonovské fyziky („kauzální uzavřenost světa“) a jen pozvolna se učí brát v úvahu kvantově – mechanickou revoluci z počátku 20. století. Kvantové procesy jsou nedeterminovatelné. Pokud se tyto procesy promítají do biologických jevů (některé typy genetických mutací, procesy v nervových buňkách aj.), otevírá se tím možnost působení nefyzikálních faktorů na životní procesy (46).

Vedle dispozice (rysu jedince), biopsychosociospirituálních hledisek, výchovy jsme ovlivňováni též současným emočním stavem, zátěžovými situacemi. Ve stresu hůře rozpoznáváme, co je správné.

MORÁLKA A ZÁTĚŽOVÉ SITUACE

Morálka nekoreluje s racionální inteligencí (IQ) ani s úspěšností nebo emoční inteligencí, která hraje roli v sociální dovednosti. Je třeba si uvědomit, že některé situace ovlivňují naše morální postoje a soucítění s ostatními. Darley a Batson (47) se studenty teologie ukázal, že pouze 40 % studentů bylo ochotno nějakým způsobem pomoci ležícímu a vzdychajícímu nemocnému člověku na ulici, zatímco 60 % dělalo, že nemocnou osobu nevidí. Čím více studenti pospíchali do vedlejší budovy, tím méně byli ochotni pomoci ležícímu člověku. To naznačuje, že vliv na naše morální rozhodování může mít často konkrétní situace. Nemělo by se to však zobecňovat pro každého.

Milgram (48) se pokusil na dobrovolnících ukázat, kam až mohou dojít vybraní „učitelé“ ve své poslušnosti k autoritě, kterou představoval vedoucí experimentu. Na pokusu s elektrošoky vůči „žákům“ při jejich nesprávných odpovědích se ukázalo, že „učitelé“ jsou ochotni zvyšovat sílu elektrošoků až do života nebezpečných intenzit. A to i při bédování žáků, avšak povzbuzování vedoucího experimentu k pokračování. Žáci svoji bédující roli pouze hráli, což „učitelé“ nevěděli.

Ve stanfordském vězeňském experimentu (49) se ukázalo, že sama role vězeňských „dozorců“ v bachařské uniformě vedla až k brutálnímu chování, násilí a šikaně vůči provinilým „vězňům“ (pokusné osoby) k určitým pravidlům, které měli dodržovat. Jak „dozorci“ tak „vězni“ byli vybráni tak, aby šlo o psychicky zdravé a vyrovnané jedince.

Výsledek by mohl vést k názoru, že slušní lidé se od sociálně agresivních jedinců neliší tím, co jsou, ale tím, že se nacházejí v jiných podmínkách. Avšak v chování „dozorců“ byly rozdíly závislé též na charakterech „dozorců“ i „vězňů“. Je třeba si uvědomit, že výsledky jen z průměru se nedají zevšeobecňovat.

SVĚDOMÍ A ETIKA V MEDICÍNĚ

Základní normy vztahu mezi lékaři a pacienty upravují právní a etické normy. Je o tom řada monografií, komunikačních návodů spojených s výcvikem (50). Citlivěji jejich dodržování hodnotí naše svědomí, pocit viny a veřejné mínění. Svědomí může být ovlivněné „vyhořením“, emocemi, alibismem, spěchem, rutinou, odcizením, osobností a „schovávaním“ se za objektivní pomocná vyšetření.

Komunikace s pacientem se zkracuje následkem rozvoje vyšetřovacích metod a medicína se stává stále více „biotechnologií“. Mravnost v medicíně byla dříve jakousi samozřejmostí a mladí lékaři ji přebírali od svých učitelů. Výuka etiky a návody k jejímu řešení, bez příkladů, důvěry,

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

morálky a vztahu k pacientovi, může být méně účinná (51). Objevuje se též volání po zařazení duchovní úrovně do klasifikace psychických nemocí (8).

V kapitole o morálce a zátěžových situacích jsou uvedeny tři experimenty, které ukazují, jak naše chování a vztah ke druhým je negativně ovlivněn nedostatkem času, poslušností k nařízením autority zbavující nás odpovědností a dominantní pozicí jedince. I když nemůžeme tyto pokusy přenášet přímo do medicíny, najdeme z těchto hledisek některé situace ovlivňující práci lékaře. Nedostatek času a časové limity zhoršují komunikaci s pacientem, vedou k méně podrobnému rozboru nemocí, spoléhání jen na pomocné „objektivní“ metody (léčí se „laboratoř“). Přitom pomocné metody nejsou vždy dokonalé a specifické pro určité onemocnění, jejich interpretace je i věcí názoru. Je mnoho nesouladu (disociací) mezi objektivním, subjektivním a klinickým. Bez podrobné anamnézy a rozboru dynamiky potíží v závislosti na různých zátěžích se to nepozná (52). Balint (53) mluví o potřebě hlubší, komplexnější diagnózy, která může eliminovat různorodé představy lékařů, jak by u pacienta měla nemoc-diagnóza probíhat. Jinak pacient musí najít svého lékaře.

Je mnoho situací, kdy se něco v léčbě nedaří. Úzkost z chyby může vést lékaře k alibismu a dalším nejasnostem. Náprava je pak možná pouze v případě nalezení určité objektivní metody (pro diagnózu), která musí být respektovaná a jejíž nerespektování by znamenalo určité ohrožení pacienta i lékaře. Do té doby může nemocný pacient pocítovat odcizení.

Řada lékařů se spoléhá při složitějších nemocích na specialistu, sekundář na primáře, posílání na hospitalizaci a další a další vyšetření. Při nejasné nemoci je pacient stresovaný potížemi, současně při určité zátěži lékaře, který nemá návod jak postupovat. Je pak rozpor mezi soucitem, objektivitou, subjektivitou, doporučovanými postupy a hledáním řádu pro posudkové lékařství.

Vše komplikuje ještě to, že existují simulanti. Z hlediska právního je to ještě složitější. Existuje velký rozpor mezi právem morálním a zákonným.

Nařízení, výuka, návody, zákony vše neobsáhnou. Spiritualita může některé naznačené nedostatky zmírňovat, pomáhat adaptaci pacienta na nemoc, zlepšovat vztah lékař-pacient, humánní přístup a smysl pro odpovědnost.

Konflikt zájmů: žádný.

Literatura

- Vojtíšek Z, Dušek P, Motl J.** Spiritualita v pomáhajících profesích. Praha: Portál 2012.
- Irmíš F.** Spiritualita v medicíně a psychosomatice: biopsychosociálněduchovní hledisko. Prakt. Léč. 2001; 81: 465–468.
- Řičan P.** Psychologie náboženství a spirituality. Praha: Portál 2007.
- Emmons RA.** Is Spirituality an Intelligence? Motivation, Cognition, and the Psychology of Ultimate Concern. Internat J Psychol Relig 2000; 10: 3–26.
- Štampach IO.** Nahradila spiritualita náboženství? In: Babyrádová H, Havlíček J. Spiritualita: Sborník transdisciplinárních esejů s mezinárodní účastí. Brno: Masarykova univerzita 2006: 99–106.
- Irmíš F.** Spiritualita, zdraví, psychosomatika. Dingir 2005; 8:100–101.
- Fowler JW.** Stages of Faith. San Francisco: Harper and Row 1981.
- Peck MS.** Dále nevyšlapanou cestou. Nekonečná pouť duchovního růstu. Wotobia 1994.
- Frankl VE.** Lékařská péče o duši. Základy logoterapie existenciální analýzy. Brno: Cesta 1996.
- Křivohlavý J.** Mít pro co žít. Praha: Návrat domů 1994.
- Slabý A, Slabý J.** Pastorální medicína. 1. Hledání spirituality. Trendy 1999; 1: 55–59.
- Kalvínská E.** Spirituální péče ve zdravotnictví. Prakt. Léč. 2008; 88: 522–524.
- Remeš P.** Hagioterapie – nový směr psychoterapie. Česká a slovenská psychiatrie 1998; 94: 206–211.
- Burdová I.** Křesťanská psychoterapie. Brno: Nakladatelství Sypták 2006.
- Simonton OC,** Mathes-Simonton SM, Creighton JL. Návrat ke zdraví. Nakladatelství Radost 1994.
- Bezděk C.** Etikoterapie. Záhada života a smrti. Praha Gemma89; Olomouc: Fontána 1995.
- Halík T.** Spiritualita pro naši dobu. Praha: Universum 2011; 21: 26–29.
- Dostálová M.** Mezi psychoterapií a religiozitou. Dingir 2008; 11: 41–43.
- Jung CG.** Analytická psychologie. Její teorie a praxe. Tavistocké přednášky. Praha: Academia 1993.
- Grof S.** Za hranice mozku. Narození, Smrt, Transcendence. Praha: Gemma89 1992.
- Piedmont RL.** Does spirituality represent the sixth factor of personality? Spiritual transcendence and the five-factor model. J Personality 1999; 67: 985–1013.
- Halama P, Adamovová L, Hatoková M, Striženec M.** Religiozita, spiritualita a osobnost. Ústav experimentální psychologie Bratislava: SAV, Vydavatelstvo Don Bosco 2006.
- Repický RA.** Jungovská typologie a křesťanská spiritualita. In: Moore RL, C. G. Jung a křesťanská spiritualita. Sborník reflexí psychologů, teologů a religionistů. Edice Spektrum. Praha: Portál 1998; 148–160.
- Irmíš F.** Temperament a autonomní nervový systém. Diagnostika, psychosomatika, konstituce, psychofyziologie. Praha: Galén 2007.
- Maltby J, Day L.** The Relationship Between Spirituality and Eysenks' Personality Dimensions: A Replication Among English Adults. J Genetic Psychology 2001; 162: 119–122.
- Gray JA.** The structure of the emotion and the limbic systém. In: Porter R, Knight J. Physiology, Emotion and Psychosomatic Illness. Amsterdam: Elsevier-Experta Medica-North Holland 1972: 87–120.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR.** A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiat 1993; 50: 975–990.
- James W.** Druhy náboženské zkušenosti. Praha: Melantrich 1930.
- Gurrera RJ.** Some Biological nad Behavioral Feature Associated with Clinical Personality Types. J Nerv Ment Disease 1990; 178: 556–566.
- Riemann F.** Základní formy strachu. Edice Spektrum. Praha: Portál 1999.
- Koukolík F, Drtilová J.** Vzpouza deprivantů. Nestvůry, nástroje. Praha: Galén 2008
- Pavel II.** Papežský list: Naše znalosti o Bohu a přírodě: fyzika, filozofie a teologie (překlad). Universum Speciál 2005; 15: 17–20.
- Wilson EO.** Konsilience. Jednota vědění. Nakladatelství Lidové noviny 1999.
- Zohar D, Marshall I.** Spirituální inteligence. Praha: Mladá fronta 2000.
- Jean-Baptiste P.** La Biologie de Dieu. Paris: Agnes Vienot Editions 2003.
- Hammer D.** The God gene. How Faith Is Hardwired into Our Genes. NY: Doubleday 2004.
- Křivohlavý J.** Oduštění – jeho duchovní, psychologická a psychosomatická stránka. Prakt. Léč. 2005; 85: 2–3.
- Nešpor K, Csémy L.** Spiritualita v medicíně a u návykových nemocí. Čas. Léč. čes. 2006; 145: 743–745.
- Wilson EO.** O lidské přirozenosti. Praha: Nakladatelství Lidové noviny 1993.
- Lorenc K.** Takzvané zlo. Praha: Mladá fronta 1992.
- Dawkins R.** Sobecký gen. Praha: Mladá fronta 1998.

- 42. Wright RW.** Morální zvíře. Proč jsme to, co jsme. Praha: Nakladatelství Lidové noviny 1994.
- 43. Ridley M.** Původ ctivosti. O evolučních základech a zákonitostech nesobeckého jednání člověka. Praha: Portál 2000.
- 44. Slováčková B, Slováček L.** Příspěvek k biologickým, filozofickým a teologickým aspektům morálky. Kontakt 2005; 7: 372-376.
- 45. Vácha M.** Geny, prostředí a svoboda? http://www.psychosom.cz/?page_id=315
- 46. Vácha J.** Křesťané versus „Inteligentní plán“. Universum 2012; 22: 28-30.
- 47. Darley JM, Batson CD.** From Jerusalem to Jericho: A study of situational and dispositional variables in helping behaviour. J Personality Social Psychol 1973; 27: 100-108.
- 48. Milgram S.** Behavioural study of obedience. J Abnormal Social Psychol 1983; 67: 371-337.
- 49. Haney C, Banks C, Zimbardo PG.** Interpersonal dynamics in a simulated prison. Inter J Criminal Penol 1973; 1: 69-97.

- 50. Ptáček R, Bartůněk P, a kol.** Etika a komunikace v medicíně. Praha: Grada Publishing 2011.
- 51. Koutecký J.** Má spiritualita místo v současné medicíně? Universum 2008; 28: 12-15.
- 52. Irmíš F.** Mezi objektivním a subjektivním, stres pacienta, psychosomatika. Prakt. Lék. 2010; 90: 358-362.
- 53. Balint M.** Lékař, jeho pacient a nemoc. Praha: Grada Publishing 1999.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:
MUDr. Felix Irmíš, CSc.
 Psychiatrie
 Zubatého 330/10, 150 00 Praha 5
 e-mail: irmis.felix@cbox.cz


Inzerce A151002225

CESTOVNÍ NEVOLNOST?

KINEDRYL®

Léčivý přípravek k předcházení a léčbě kinetózy.

KINEDRYL® tablety. Složení a léková forma: Jedna tableta obsahuje 25 mg moxasinu teoklátu (moxasinu teoklátu) a 30 mg kofeinu (coffeinum anhydricum). Přípravek obsahuje monofázní látky. Účinný seznam pomocných látek viz SPC.*
 Farmakoterapeutická skupina: Antinetikum, antivertiginózní. **ATC kód: A04AD**
 Terapeutické indikace: Prolytace a léčba kinetózy (nevolnosti při jízdě autem, letadlem, vlakem, lodí). Terapie vertigo, nauzey a vomitu při vestibulárních poruchách. Antivertiginózní účinek se využívá při léčbě Meniérových chorob. **Dávkování a způsob podávání:** Dávkování a doba léčby jsou individuální a závisí na indikaci, klinickém obrazu a citlivosti pacienta. **Dospělí:** 1 tableta 60 minut před začátkem cesty. Při dlouhotrvajícím cestování stačí podávat 1-2 tablety v intervalu 2-3 hodin. V terapii akutně vzniklé kinetózy se užívají 2 tablety jednorázově. Při nedostatečném účinku potom v intervalech 30 minut 1/2-1 tabletu až do dávky 4 tablety. Při náhlém zvracení je účinnější počáteční dávka 2 tablety nepodávat najednou, ale rozdělenou do 4 dávek v intervalu několika minut. **Děti do 15 let:** Dětem ve věku 2-6 let se podává 1/4 tablety, ve věku 6-15 let 1/2 tablety. První dávka se užívá 60 minut před začátkem cesty, při dlouhotrvajícím cestování se může podávat dvakrát započítáno v intervalu 2-3 hodin. **Děti do 2 let:** Přípravek Kinedryl se nemá podávat dětem do 2 let. **Menierova choroba a další vestibulární poruchy:** Dospělí léčí pacient užívají 2-4 tablety 2-3 krát denně. U ostatních se podává až 8 tablet denně. Tablety je potřebné zapít dostatečným množstvím tekutiny. **Interakce:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, akutní intoxikace léky tlumícími CNS, terapie inhibitory MAO včetně období 14 dní po jejím ukončení, glaukom s úzkým úhlem, retence moči při obstrukci močových cest, hypertenze, prostaty, obstrukce trávicího systému, ulcerózní kolitida, gravidita a laktace, děti ve věku do 2 let. Kinedryl je nevhodný ve všech případech, kde je nežádoucí únavo a ospalost. **Opatrnost je třeba u epilepsie. **Zvláštní upozornění:** Současným užíváním alkoholu a léků s tlumivým účinkem se zvyšují tlumivé účinky přípravku na CNS i při běžném dávkování. Při dlouhodobějším užívání je nutno akceptovat snížení účinnosti nepřímých antikoagulantů, je nutné sledovat hemokoagulační parametry, při podávání perorálních antiidiabetik je nutné kontrolovat glykémii a případně upravit terapii. Zvýšená opatrnost je potřeba při podání léků pacientům se závažným kardiovaskulárním onemocněním a epilepsií, nepříkypným vředem, hyperfunkcí štítné žlázy, při těžké poruše funkce jater, při akutních horečnatých stavech, při závažné hypoxii a cív. pulmonale. U dětí je možný vznik excitace a výskyt křečí. **Starší lidé** mají zvýšenou citlivost na anticholinergní účinky přípravku (sucho v ústech, poruchy mluvy), může u nich vzniknout zmatenost, hypotenze, ale i paradoxní excitací reakce. Lék může ovlivnit pozitivitu alergických kožních testů, proto je potřeba Kinedryl několik dní před testy nepodávat. **Během terapie přípravkem Kinedryl je třeba vyvarovat se při alkoholických nápojích. Přípravek může v ojedinělých případech provokovat status epilepticus. Tento lék přípravek obsahuje monoamidní látky. Pacienti se závažnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, laktózy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **Interakce:** Lék zvyšuje sedativní účinek jiných centrálně tlumivých látek včetně alkoholu, hypnotik, sedativ a spazmolytik. Moxasin teoklát potlačuje antismuskulinový účinek ostatních antismuskulinů jako je atropin a tricyklická antidepresiva. Sníží účinek nepřímých antikoagulantů, perorálních antiidiabetik, hydantoinů, steroidů a steroidálních kontrazeptiv. Účinnost léků zvyšují inhibitory monoaminooxidázy a inhibitory acetylcholinesterázy, hypnosedativní působení zvyšuje zejména alkohol, hypnotika, sedativa, neuroleptika a anxiolytika.****



k předcházení a léčbě nevolnosti a zvracení při cestování dopravními prostředky vhodný pro dospělé i děti od 2 let příznivý bezpečnostní profil finančně dostupný tradiční české OTC léčivo

www.noventis.cz
www.kinedryl.cz

Účinnost léku snižují barbituráty a pyrazolonové deriváty. Při současném podání kofeinu a sympatomimetek nebo jiných xantoinových derivátů se zvyšují jejich bronchodilatační a nežádoucí účinky. **Léhotenství a kojení:** Moxasin teoklát i kofein procházejí placentární bariérou a do mateřského mléka. Podávání přípravku Kinedryl je v graviditě a průběhu kojení kontraindikované. **Užívání u schizofrenie a obsedantní stavy:** Kinedryl ovlivňuje nepřímě pozornost pacienta a jeho schopnost soustředění. Tlumivý účinek se při běžném dávkování projevuje ospalostí a malátností. Pacientova schopnost obsluhovat stroje, pracovat ve výškách nebo řídit motorová vozidla může být při použití přípravku Kinedryl negativně ovlivněna. Přípravek Kinedryl není určen pro řidiče, piloty letadel a obsluhu strojů. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky se vyskytují u 20-30 % pacientů. Projevují se celkovým útlumem, spavostí, slabostí, poruchami koncentrace. **Výjimečně** se může rozvinout zvýšená podrážděnost a bolest hlavy, suchá v ústech, snížená sekrece bronchů, zadržené vidění, těžkosti s močením a retence moči, abstinence, zvýšení žaludečního refluxu. Starší lidé jsou citlivější na nežádoucí účinek antihistaminik, včetně antismuskulinového účinku, sedace a hypotenze. Při vyšších dávkách mohou nastat poruchy srdečního rytmu. Ve výjimečných případech může u citlivějších osob užití léku vyvolat místní poažštění trávicího traktu, které se může projevit průjmem, zácpou, případně nauzeou. U ojedinělých případech se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce většinou s kožními projevy. Velmi vzácně jsou poruchy krevetózy s agranulocytózou, leukopenií a trombocytopenií, které vznikají na imunologickém podkladě. **Zejména u mladších dětí může dojít k paradoxní excitaci a vzácně i ke vzniku epileptických paroxysmů. **Předávkování:** Projevuje se antismuskulinovou, gastrointestinální, extrapyramidovou a další CNS symptomatikou. U dětí převládá stimulace CNS nad útlumem – ataxie, excitace, halucinace, křeče, tremor, psychické projevy. Může nastat hypertenze. Následuje kóma a kardiorespirační kolaps. U dospělých nastává častěji útlum CNS – ospalost, malátnost, křeče. V závažnějších případech nastává respirační selhání, poruchy elektrolytové rovnováhy a kardiorespirační kolaps. **I k základním onemocněním při předávkování nebo intoxikaci patří přerušení terapie a v případě potřeby dostatečná ventilace a oxygenace, vylučování žaludku, podání salinických projímadel. Možné je podání aktivního uhlí v obvyklých dávkách (úvodní dávka 25-100 g, v případě potřeby dále 12,5 g každou hodinu, nebo 25 g každé 2 hodiny, a 50 g každé 4 hodiny). Při výskytu epileptických paroxysmů je potřeba aplikovat benzodiazepiny (např. diazepam nitrooxid, nitrooxidové či rektálně). **Druh obalu a velikost balení:** blister (bezbarvý průhledný PVC/Al), krabička. Velikost balení 10 tablet. **Upoznění pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Iméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Noventis, s. r. o., Filmová 174, 761 79 Zlín, Česká republika **Registrace číslo:** 20/195/69-S/C (Datum registrace: září 1969/15.12.2010) **Datum revize textu:** 15. 12. 2010 **Tento léčivý přípravek není trženo z prostředků veřejného zdravotního pojištění a jeho výdej není vázán na lékařský předpis. Před předepsáním léku si, prosím, pečlivě prostudujte informace o léčivém přípravku. Další informace jsou dostupné na adrese Noventis, s. r. o., Filmová 174, 761 79 Zlín, Česká republika, www.noventis.cz. * SPC – Souhrn údajů o přípravku.******

miRNA jako nový ukazatel u diabetes mellitus a u rozvoje karcinomu pankreatu

¹Pavel Škrha, ¹Jan Hajer, ¹Michal Anděl, ²Aleš Hořínek, ³Marie Korabečná

¹III. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

²III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

³Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 122–126

SOUHRN

Karcinom pankreatu je onemocnění s rostoucí incidencí a vysokou (a téměř neměnnou) letalitou, která je dána především jeho pozdní diagnostikou. Rizikovými faktory nádorové transformace jsou zejména chronická pankreatitida, diabetes mellitus, ale také obezita a kouření. Nalezení vhodných časných markerů se tak stává stěžejním bodem výzkumu v této oblasti. Dle současných poznatků by těmito markery mohly být

microRNA, krátké jednovláčkové molekuly RNA fungující jako regulátory translace. Článek je přehledem současných poznatků o microRNA u diabetes mellitus a karcinomu pankreatu.

KLÍČOVÁ SLOVA

diabetes mellitus – miRNA – karcinom pankreatu – chronická pankreatitida

SUMMARY

Škrha P, Hajer J, Anděl M, Hořínek A, Korabečná M. miRNA as a new marker of diabetes mellitus and pancreatic carcinoma progression

Pancreatic cancer is a disease with increasing incidence and high (and nearly unchanged) lethality that is caused mainly due to its late diagnosis. Risk factors for neoplastic transformation are especially chronic pancreatitis, diabetes mellitus, but also obesity and smoking. The search for sui-

table early markers becomes a key element of research in this area. Such markers could be microRNAs, short single-stranded RNA molecules functioning as regulators of translation. This article serves as a review of contemporary evidence of microRNA in diabetes mellitus and pancreatic cancer.

KEYWORDS

diabetes mellitus – miRNA – pancreatic cancer – chronic pancreatitis

BIOSYNTÉZA A FUNKCE miRNA

U různých nemocí a jejich komplikací dosud používáme biochemické ukazatele, které více či méně přesně charakterizují aktivitu či závažnost procesu, ale jsou velmi často nespecifické. Poznání genetické podmíněnosti, a tedy účasti určitých genů na vývoji patologického procesu vedlo k využívání polymorfismů genů. Cílem časné diagnostiky a výhledově terapie i prevence je využívat časné a specifické markery. Novou oblastí jsou v tomto směru microRNA (miRNA). miRNA jsou krátké, jednovláčkové molekuly RNA o velikosti 21–23 nukleotidů, účastní se regulací exprese genů na posttranskripční úrovni (1). Touto regulací tak ovlivňují mnoho fyziologických i patofyziologických pochodů, při nichž zasahují do dráhy angiogeneze, apoptózy i kancerogeneze. Odlišné exprese miRNA byly popsány u diabetes mellitus, akutního infarktu myokardu, neurologických a dalších onemocnění. Šíře působení v jednotlivých orgánových systémech naznačuje, že se jedná o velmi významný regulační mechanismus v celém organismu.

Termín miRNA byl použit poprvé v roce 2001 (2), přestože první objevenou miRNA byla již v roce 1993 lin-4, kdy byla popsána inhibice proteinu lin-14 u organismu *Caenorhabditis elegans* mechanismem RNA-RNA interakce (3). Dnes je známo přes 1500 lidských miRNA (Sanger miRNA database 19.0 – www.mirbase.org).

miRNA vzniká nejčastěji za účasti RNA polymerázy II jako tzv. pri-miRNA během transkripce z DNA. Po samotném přepisu dojde k vytvoření sekundární struktury za vzniku smyčky a dvojvlákná RNA. Z jednoho vlákna pri-miRNA může vzniknout 1–6 zralých miRNA. Lokalizace genů pro miRNA je v oblastech mimo geny kódující proteiny nebo v intronech uvnitř sekvencí kódujících proteiny (4–6). Tato pri-miRNA, tvořená asi 80 nukleotidy, je následně štěpena tzv. mikroprocesorem, tedy enzymatickým komplexem obsahujícím protein DGCR8 (DiGeorge Syndrome Critical Region 8), rozpoznávajícím dvouvláčkovou sekvenci pri-miRNA, a enzymem Drosha s RNázovou aktivitou, díky které dojde k vlastnímu odštěpení konců pri-miRNA

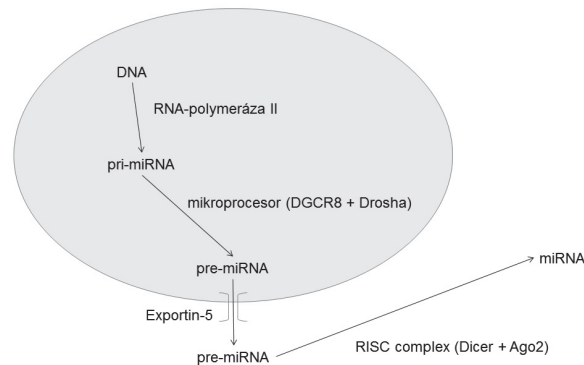
za vzniku prekurzorové miRNA (pre-miRNA) (7-9). Ta je následně aktivně transportována pomocí transportního proteinu exportinu 5 z jádra do cytoplazmy (10-11). Zde dojde k dalšímu štěpení (díky ribonukleázové aktivitě enzymu Dicer), při kterém nakonec z pre-miRNA odštěpením oblasti smyčky vznikne dvojvlákno miRNA. Dicer je součástí tzv. RISC (RNA-induced silencing complex) a je navíc zodpovědný za rozvolnění dvojvlákna miRNA. Nepřítomnost Diceru znamená afunkční miRNA, a tedy i poruchu posttranskripční regulace, jak bylo prokázáno *in vivo* na myších (12). Ve většině případů je použito pouze jedno vlákno miRNA (z pre-miRNA), druhé je degradováno (obr. 1). Vlastní jednovláknová sekvence miRNA je zavzata do RISC, který zprostředkuje navázání na cílovou mRNA, a dále umožní podle míry komplementarity miRNA-mRNA buď přímo degradaci cílové mRNA (v případě úplné komplementarity bází), nebo inhibici její translace. Degradace mRNA je umožněna RNázovou aktivitou proteinu Ago2, který je rovněž součástí RISC (13). Oběma způsoby je dosaženo regulační funkce – inhibice vzniku proteinu.

miRNA není vázána pouze na buňku – je detekovatelná v plazmě a dalších tělních tekutinách. Nicméně volná RNA podléhá v plazmě rychlé degradaci díky přítomnosti RNáz. Proto v plazmě necirkuluje volně, ale ve vezikulech, případně navázána na protein. Tím je zabráněno její degradaci (14-15). Vezikuly mohou být reprezentovány exozomy, mikročásticemi aktivně se uvolňujícími z buňky, nebo apoptotickými tělísky (16-18). Ukázalo se, že vysoce denzní lipoprotein (HDL) má vliv nejenom na snížení kardiovaskulárního rizika ovlivněním transportu cholesterolu, ale navíc je schopen přenášet i miRNA, chránit ji tak před degradací a jejím prostřednictvím ovlivňovat cílovou tkáň (19). Použití HDL jako vektoru v transportu specifických miRNA je jedna z možností, kterou by bylo možné v budoucnu využít i pro cílenou léčbu některých onemocnění (20-21). Kromě HDL cirkulují v plazmě miRNA navázané i na další proteiny, jako je například nucleophosmin 1 (NPM1) a Ago2, výše zmíněný protein, jenž je součástí RISC.

miRNA A DIABETES MELLITUS

Při diabetes mellitus dochází k hyperglykémii, která je způsobena absolutním nebo relativním nedostatkem inzulínu. Inzulín je produkován beta-buňkami v ostrůvcích pankreatu a dále uvolňován do krevního řečiště. V cílových tkáních pak vazbou na svůj receptor usnadní vstup glukózy do buněk s následným poklesem glykémie. Při inzulínové rezistenci je potřeba k dosažení normoglykémie většího množství inzulínu. Tím se zvyšují nároky na beta-buňku. Při jejím selhání se rozvíjí hyperglykémie. miRNA hraje významnou roli jednak v samotném vývoji pankreatických ostrůvků a diferenciaci beta buněk, jednak pak v produkci a sekreci inzulínu a rozvoji inzulínové rezistence. Účastní se taktéž metabolismu tuků a svou úlohu hraje i v patogenezi obezity. miRNA se tak účastní všech důležitých kroků, jejichž selhání může vést k rozvoji diabetes mellitus, metabolického syndromu a jejich komplikací (22).

Diabetes mellitus 1. typu (T1DM) je způsoben autoimunitním mechanismem, který vede k destrukci a zániku beta buněk. Ukázalo se, že regulační T-lymfocyty u diabetiků 1. typu zvýšeně exprimují miR-510, naopak miR-191 a miR-342 byly exprimovány méně v porovnání se zdravými jedinci (23). V jiné studii byly porovnávány exprese miRNA u dětí s nově



Obr. 1 Mechanismus vzniku miRNA
DGCR8 – DiGeorge Syndrome Critical Region 8
RISC – RNA-induced silencing complex

diagnostikovaným T1DM proti zdravým dětem. U 12 miRNA (miR-152, miR-30a-5p, miR-181a, miR-24, miR-148a, miR-210, miR-27a, miR-29a, miR-26a, miR-27b, miR-25, miR-200a) byla pozorována zvýšená exprese. Jedná se o miRNA, které jsou zapojeny do apoptotických dějů a regulací beta buňky. V této studii byla navíc prokázána asociace mezi miR-25 a zbytkovou funkcí beta buňky, vedoucí k lepším hodnotám glykemií (24).

U diabetes mellitus 2. typu (T2DM) byla signifikantně zvýšená exprese sedmi miRNA (miR-9, miR-29a, miR-30d, miR-34a, miR-124a, miR-146a a miR-375) v porovnání s kontrolami, přičemž u pěti z nich byla navíc signifikantně zvýšená exprese v porovnání s prediabetiky (hraniční glykémie nalačno, porušená glukózová tolerance). Rozdíl mezi prediabetiky a kontrolami nebyl zjištěn (25). Zvýšená exprese miR-375 potlačila glukózou stimulovanou sekreci inzulínu a naopak její inhibice vedla k vyplavování inzulínu. Tato miRNA posttranskripčně reguluje translaci proteinu myotrofinu (Mtpn), jehož dereprese snižuje hladinou miR-375 vedla ke zvýšení produkce inzulínu (26). Myši neexprimující miR-375 mají zmnožené alfa buňky pankreatu a zvýšenou hladinu glukagonu. Naopak množství beta buněk je sniženo. To pak vede k hyperglykémii. miR-375 se tak účastní prostřednictvím svých cílových transkriptů i buněčného růstu a proliferace buněk (27).

miR-124, a zejména pak jeho izoforma miR-124a, se také účastní vývoje pankreatu. Inhibuje translaci transkripčního faktoru FOXA2, který reguluje specifické geny beta buňky (PDX1, KIR6.2 a SUR1). Nadbytek miR-124 vede ke snížení produkce inzulínu. Zdá se, že dráhy regulace sekrece inzulínu jsou pro miR-124 a miR-375 shodné (28).

U prediabetiků při rozvoji inzulinidy byla pozorována zvýšená exprese miR-21, miR-34a a miR-146a (29). miR-9 snižuje expresi granophilinu, a tím i vyplavování inzulínu při stimulaci glukózou (30-31).

Ve velké prospektivní studii (n = 822) byla sledována exprese miR-126, kdy byla prokázána významná negativní korelace mezi miR-126 a rozvojem T2DM, navíc s výrazným gradientem mezi kontrolami, prediabetiky a diabetiky. Zatímco nejvyšších hladin miR-126 dosahovala skupina kontrol, nejnižších dosahovali diabetici. Exprese u predia-

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

betiků byla uprostřed. Původ miR-126 zatím není znám, ale její snížení je spojováno s nemocí periferních arterií u diabetu (32), stejně tak jako s nemocí koronárních tepen (33). Cílovou mRNA pro miR-126 je transkript genu IRS-1. Při nadbytku miR-126 v hepatocytech dochází k redukci translace IRS-1, a tím k poruše signalizace inzulinové dráhy (34). Při *in vitro* pokusu na endoteliích pěstovaných v podmínkách hyperglykémie nebyla změněna exprese miR-126, ale bylo sníženo její „balení“ do apoptotických tělísek (32, 35), čímž se snížila možnost parakrinního působení a ovlivnění cílových struktur. Zůstává tedy otázkou, jestli například změna v koncentraci jiných miRNA nemůže ovlivňovat uvolňování apoptotických tělísek, a způsobovat tak sníženou hladinu kolující miR-126 v krvi.

EXPRESSE miRNA U CHRONICKÉ PANKREATITIDY A KARCINOMU PANKREATU

Karcinom pankreatu zaujímá v České republice u mužů i u žen 5. místo v úmrtnosti z nádorové příčiny, pokud neuvažujeme kožní nádory a nádory z pohlavních žláz (36). Mortalita je tak podobná jako v USA (37). Svým maligním chováním, pozdní diagnostikou a zvyšující se incidencí představuje karcinom pankreatu významnou oblast v onkologii, dosud však bohužel se špatnou prognózou. Pozdní diagnostika je dána pozdními klinickými projevy, které se objeví většinou již v pokročilé fázi onemocnění, a také absencí vhodných markerů karcinogeneze (38). Nalezení takového markeru by znamenalo pokrok v diagnostice, a tím i v možném zlepšení prognózy pacienta. Jedním z recentně studovaných mechanismů jsou i odlišné exprese miRNA u nádorů. U karcinomu pankreatu byly pozorovány pozitivní i negativní změny v expresi miRNA.

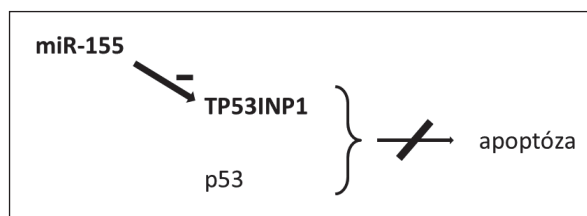
Mezi miRNA, jejichž koncentrace jsou sníženy, patří miR-126, která inhibuje translaci ADAM9, proteinu s metaloproteinázovou a disintegrinovou doménou, jehož nadprodukce byla prokázána při progresi karcinomu (39–41). Substituce miR-126 by tak mohla být jednou z možností prevence progresu a metastazování karcinomu (41). Jak bylo uvedeno výše, tato miRNA má změněnou koncentraci i u jinak zdravých diabetiků. To by mohlo jednak pomoci zdůvodnit, proč mají diabetici obecně vyšší riziko neoplazie než zdraví jedinci, a jednak objasnit časný výskyt diabetu (a zároveň mnohdy první příznak) v souvislosti s rozvojem karcinomu. Oblast DNA kódující miR-148a je u karcinomu pankreatu hypermetylována a exprese samotné miR-148a je pak snížena. Míra metylace této oblasti DNA by tak mohla sloužit jako diagnostický marker k odlišení karcinomu od chronického zánětu (průměrná metylace miR-148a u karcinomu pankreatu a chronické pankreatitidy je 4,25 %, resp. 1,21 %; $p < 0,05$) (42). Taktéž miR-132 je sníženo exprimována u karcinomů pankreatu a její genová sekvence je hypermetylována. Při *in vitro* pokusu na buněčných liniích došlo při podání miR-132 ke zpomalení růstu nádorových buněk a naopak při podání anti-miR-132 k progresi buněčného růstu a tvorbě větších buněčných kolonií (43).

Na rozdíl od diabetiků, kde bylo pozorováno zvýšení exprese miR-375, byla tato miRNA u karcinomu snížena. Nízká exprese pak korelovala s horším stagingem podle pTNM klasifikace (44). Tento poznatek by se mohl využít při výskytu diabetu u rizikové skupiny pacientů, kdy by daná miRNA pomohla rozlišit primární – a sekundární diabetes mellitus (prvotní symptom karcinomu pankreatu).

U pacientů s karcinomem byla rovněž pozorována nižší exprese miR-218, která také korelovala s horší diferenciací nádoru, pokročilostí a horší prognózou pro pacienta (45).

Mezi miRNA, jejichž exprese jsou u karcinomu naopak zvýšené, patří miR-16, miR-21, miR-27a, miR-100, miR-135b, miR-155, miR-181b, miR-196a, miR-200 a miR-221. Liu et al. prokázal signifikantní zvýšení exprese u sedmi miRNA, z nichž pro diagnostiku karcinomu navrhl miR-16 a miR-196a v kombinaci s biochemickým markerem CA 19-9. Tento test k odlišení karcinomu od kontrol a pacientů s chronickou pankreatitidou dosahoval 92% senzitivity a 95,6% specifity. Pro odlišení karcinomu od chronického zánětu pak byla senzitivita a specifita 88,4 % a 96,3 % (46). K odlišení nádoru od zánětu byla v jiné studii použita exprese miR-135b ve vzorku 42 pacientů s karcinomem a 33 s chronickou pankreatitidou, která byla schopna tyto jednotky odlišit se senzitivitou 92,9 % a specifitou 93,4 %. Pozitivní a negativní prediktivní hodnota testu byla 95 % a 91 % (47).

Při analýze vzorků odebraných při aspirační biopsii bylo pozorováno zvýšení exprese miR-21, miR-196a a miR-221 ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,009$) (48). Ke zvýšení miR-21 dochází i u jiných nádorů, např. jícnu, plic, tlustého střeva, u glioblastomu (49–52). Tato miR-21 reguluje translaci LRRFIP1, který



Obr. 2 Schéma působení miR-155 a její role v inhibici apoptózy TP53INP1 – tumor protein 53-induced nuclear protein 1

inhibuje antiapoptotickou signalizační dráhu NF- κ B, a tím významně zasahuje do regulačních procesů buňky. Zvýšením hladiny miR-21 dojde k inhibici LRRFIP1, čímž je dráha NF- κ B deblokována a buňka chráněna před apoptózou, což vede k delšímu přežívání (až imortalizaci) a proliferaci nádorových buněk (52–53). NF- κ B představuje společnou signalizační dráhu, která je aktivní při zánětech i nádorech. Tak lze vysvětlit pojetí chronické pankreatitidy jako rizikového faktoru pro rozvoj karcinomu pankreatu (54). Míra exprese miR-21 nekorelovala s velikostí tumoru, stupněm diferenciaci, ani s metastatickým postižením uzlin. Výrazně zvýšená exprese však souvisela s horší prognózou pacienta (55–56).

Koncentrace miR-155 je taktéž zvýšena u celé řady nádorů (57–59). To ukazuje na společné prvky v karcinogenezi různých tkání. miR-155 reguluje translaci TP53INP1 (tumor protein 53-induced nuclear protein 1), proteinu indukovaného při buněčném stresu, který se s p53 spolupodílí na buněčné smrti v apoptotickém procesu (60–61). Zvýšená koncentrace miR-155 u karcinomů však vede k inhibici TP53INP1, čímž opět dojde k inhibici apoptózy a imortalizaci nádorových buněk (60) (obr. 2).

Sestavením vhodného panelu miRNA by bylo možné získat účinný diagnostický nástroj. Bloomston et al. vybral 25 miRNA, které v 95 % správně určily nádor a nenádorovou tkáň (tedy kontroly a chronickou pankreatitidu), v 93 %

správně zařadily nádor a chronický zánět a ve 100 % odlišily chronickou pankreatitidu od normální tkáně pankreatu (62).

Podobně jako v séru či plazmě, i v pankreatické šťávě byly pozorovány odlišné exprese některých miRNA. Testováním miR-205, miR-210, miR-492 a miR-1247 spolu s CA 19-9 bylo dosaženo senzitivity 91 % při specifitě 100 % (pro záchyt karcinomu), tedy daleko více než při použití samotného CA 19-9 (77 %, 93 %) (63).

miRNA - NOVINKA V ÚČINNÉ TERAPII NÁDORŮ?

Studium miRNA se stává významnou oblastí vědy, což dokládá i množství publikací vznikajících v posledních 10 letech. Rostoucí počet prací směřuje k využití miRNA v diagnostice určitých chorob, ke zpřesnění zažitých testů, k přesunu od invazivní diagnostiky k méně invazivní. Zároveň roste i snaha o využití poznatků v terapii.

Aby však bylo možné ovlivnit cílovou tkáň, je potřeba konkrétní miRNA-modulátor nějakým způsobem dopravit na cílové místo. Způsob podání může být lokální nebo systémový. Zatímco lokální má výhodu v zamezení nežádoucího působení modulátoru na jiném místě v organismu, systémový má zase výhodu v možnosti semi-invazivně (intravenózně) ovlivňovat i tkáně, které nejsou přímo dostupné. Nicméně miRNA při systémovém podání je vystavena nukleázové aktivitě v krevním řečišti, a tak musí být molekula chemicky upravena, konjugována a opouzdřena, aby byla před RNázou ochráněna, dopravena na cílové místo, schopna projít buněčnou membránou a dostat se do cytoplazmy. Pouze chemická modifikace sice stabilizuje molekuly v krevním řečišti a ochrání je od RNáz, nicméně neumožní efektivní vstup do buňky. Proto byly vyvinuty nosiče na virové a nevirové bázi, které prostup buněčnou membránou usnadní. Jako virové nosiče se používají lentiviry, adenoviry a adeno-asociované viry, mezi nevirové nosiče se řadí lipozomy, biodegradabilní polymery, kolagen 1. typu a makrofágy. Pokud se ke komplexu připojí nosič obsahující molekulu, jež bude rozeznána povrchovým receptorem konkrétní buňky, bude dosaženo cíleného působení modulátoru s minimalizováním nežádoucích účinků jinde v organismu a umožněním redukce jeho dávky. V současné době se připravuje ke klinickému testování první lék používající miRNA (proti hepatitidě C). Vzhledem k často velmi limitujícím možnostem protinádorové terapie jsou sníženy nároky na bezpečnost a toxicitu protinádorového léku, což může usnadnit proniknutí miRNA-orientované léčby na trh v oblasti onkologie. To může přinést nové a zatím netušené možnosti v nádorové terapii, ať už se bude jednat o samostatný lék nebo jako senzitivizér v kombinaci s chemoterapií (64).

ZÁVĚR

Oblast miRNA je sice zatím vědecky mladá, málo probádaná, nicméně již současné poznatky předpokládají slibné nasazení miRNA jak v rutinní diagnostice, tak v terapii. Například u diabetu by mohla být detekovatelná časná stadia selhávání beta buňky, u karcinomu pankreatu pak časná stadia neogeneze, včetně zatím problematického odlišení karcinomu v terénu chronické pankreatitidy. Dosud netušené možnosti skrývá předpokládané využití miRNA v terapii, kdy by bylo možné úpravou miRNA spektra (blokováním

zvýšeně exprimovaných, případně doplněním méně exprimovaných miRNA) u nádorů podpořit apoptózu neoplasticky transformovaných buněk, blokovat metastazování, eventuálně docílit redukce ložiska. Blokování destruktivního autoimunitního procesu u diabetes mellitus 1. typu, ochrana beta buňky a snížení inzulinové rezistence u 2. typu atd. by pak znamenalo revoluci v terapii diabetu. To je však zatím hudba budoucnosti, ke které bude ještě potřeba mnoho dalších výzkumných studií.

Konflikt zájmů: žádný.

Literatura

1. Locke JM, et al. MicroRNA expression profiling of human islets from individuals with and without Type 2 diabetes: promises and pitfalls. *Biochem Soc Trans* 2012; 40: 800-803.
2. Ruvkun G. Molecular biology: Glimpses of a tiny RNA world. *Science* 2001; 294(5543): 797-799.
3. Lee RC, et al. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75(5): 843-854.
4. Rodriguez A, et al. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res* 2004; 14: 1902-1910.
5. Lee Y, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J* 2004; 23(20): 4051-4060.
6. Kim V. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 376-385.
7. Gregory RI, et al. MicroRNA biogenesis: isolation and characterization of the microprocessor complex. *Methods Mol Biol* 2006; 342: 33-47.
8. Lee Y. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 2003; 425: 415-419.
9. Lynn FC. Meta-regulation: microRNA regulation of glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20(9): 452-459.
10. Murchison EP, et al. miRNAs on the move: miRNA biogenesis and the RNAi machinery. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16(3): 223-229.
11. Leisegang MS, et al. Exportin T and Exportin 5: tRNA and miRNA biogenesis - and beyond. *Biol Chem* 2012; 393(7): 599-604.
12. Lynn FC, et al. MicroRNA expression is required for pancreatic islet cell genesis in the mouse. *Diabetes* 2007; 56(12): 2938-2945.
13. Carthew RW, et al. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136: 642-655.
14. Tsui NBY, et al. Stability of Endogenous and Added RNA in Blood Specimens, Serum, and Plasma. *Clin Chem* 2002; 48 (10): 1647-1653.
15. Zampetaki A, et al. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovasc res* 2012; 93: 555-562.
16. Xiao D, et al. Identifying mRNA, MicroRNA and Protein Profiles of Melanoma Exosomes. *PLoS One* 2012; 7(10): e46874. doi:10.1371/journal.pone.0046874
17. Hunter MP, et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS One* 2008; 3(11): e3694. doi: 10.1371/journal.pone.0003694.
18. Bidzhekov K, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. *Sci Signal* 2009; 2(100): 81.
19. Vickers KC, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol* 2011; 13: 423-433.
20. King L, et al. HDL drug carriers for targeted therapy. *Clin Chim Acta* 2013; 415: 94-100.
21. Uno Y, et al. High-density lipoprotein facilitates *in vivo* delivery of alpha-tocopherol-conjugated short-interfering RNA to the brain. *Hum Gene Ther* 2011; 22: 711-719.
22. Dehwah MA, et al. MicroRNAs and Type 2 Diabetes/Obesity. *J Genet Genomics* 2012; 39: 11-18.

- 23. Hezova R, et al.** microRNA-342, microRNA-191 and microRNA-510 are differentially expressed in T regulatory cells of type 1 diabetic patients. *Cell Immunol* 2010; 260(2): 70–74.
- 24. Nielsen LB, et al.** Circulating Levels of MicroRNA from Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes and Healthy Controls: Evidence That miR-25 Associates to Residual Beta-Cell Function and Glycaemic Control during Disease Progression. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 896362. doi:10.1155/2012/896362
- 25. Kong L, et al.** Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. *Acta Diabetol* 2011; 48(1): 61–69.
- 26. Poy MN, et al.** A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature* 2004; 432: 226–230.
- 27. Poy MN, et al.** miR-375 maintains normal pancreatic alpha- and beta-cell mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(14): 5813–5818.
- 28. Krek A, et al.** Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet* 2005; 37: 495–500.
- 29. Roggli E, et al.** Involvement of microRNAs in the cytotoxic effects exerted by proinflammatory cytokines on pancreatic B-cells. *Diabetes* 2010; 59: 978–986.
- 30. Plaisance V, et al.** MicroRNA-9 controls the expression of Granuphilin/Slt4 and the secretory response of insulin-producing cells. *J Biol Chem* 2006; 281: 26932–26942.
- 31. Ramachandran D, et al.** Sirt1 and miR-9 expression is regulated during glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic B-islets. *FEBS J* 2011; 278: 1167–1174.
- 32. Zampetaki A, et al.** Plasma MicroRNA Profiling Reveals Loss of Endothelial miR-126 and Other MicroRNAs in Type 2 Diabetes. *Circ Res* 2010; 107(6): 810–817.
- 33. Fichtlscherer S, et al.** Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res* 2010; 107: 677–684.
- 34. Ryu HS, et al.** The induction of MicroRNA targeting IRS-1 is involved in the development of insulin resistance under conditions of mitochondrial dysfunction in hepatocytes. *PLoS ONE* 2011; 6: e17343.
- 35. Zampetaki A, et al.** Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovasc res* 2012; 93(4): 555–562.
- 36. GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information.** (Online) 2008. (Citace: 2. 1. 2013) <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
- 37. Jemal A, et al.** Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10–30.
- 38. Zavoral M.** Gastroenterologie: Nádory pankreatu, žlučového ústrojí a Vaterovy papily. Mařatka Z. (ed.) Praha: Karolinum 1999; 385–405.
- 39. Zubel A, et al.** Expression of ADAM9 in CIN3 lesions and squamous cell carcinomas of the cervix. *Gynecol Oncol* 2009; 114(2): 332–336.
- 40. Fritzsche FR, et al.** ADAM9 Expression is a Significant and Independent Prognostic Marker of PSA Relapse in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2008; 54(5): 1097–1108.
- 41. Frampton AE, et al.** Loss of miR-126 is crucial to pancreatic cancer progression. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12(7): 881–884.
- 42. Hanoun N, et al.** The silencing of microRNA 148a production by DNA hypermethylation is an early event in pancreatic carcinogenesis. *Clin Chem* 2010; 56(7): 1107–1118.
- 43. Zhang S, et al.** Downregulation of miR-132 by promoter methylation contributes to pancreatic cancer development. *Carcinogenesis* 2011; 32(8): 1183–1189.
- 44. Song S, et al.** Expression levels of microRNA-375 in pancreatic cancer. *Biomed Rep* 2013; 1(3): 393–398. Epub 2013 Mar 27.
- 45. Zhu Z, et al.** Expression of microRNA-218 in human pancreatic ductal adenocarcinoma and its correlation with tumor progression and patient survival. *J Surg Oncol* 2014; 109(2): 89–94.
- 46. Liu J, et al.** Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2012; 131(3): 683–691.
- 47. Munding JB, et al.** Global microRNA expression profiling of microdissected tissues identifies miR-135b as a novel biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2012; 33(3): 637–643.
- 48. Panarelli NC, et al.** MicroRNA Expression Aids the Preoperative Diagnosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas* 2012; 41(5): 685–690.
- 49. Feber A, et al.** MicroRNA expression profiles of esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(2): 255–260.
- 50. Yanaihara N, et al.** Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell* 2006; 9: 189–198.
- 51. Schetter A, et al.** MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299(4): 425–436.
- 52. Li Y, et al.** MicroRNA-21 targets LRRFIP1 and contributes to VM-26 resistance in glioblastoma multiforme. *Brain Res* 2009; 1286: 13–18.
- 53. Sheikh M, et al.** Death Receptor Activation Complexes: It Takes Two to Activate TNF Receptor 1. *Cell Cycle* 2003; 2: 549–551.
- 54. Jackson L, et al.** Chronic inflammation and pathogenesis of GI and pancreatic cancers. *Cancer Treat Res* 2006; 130: 39–65.
- 55. Dillhoff M, et al.** miRNA-21 is Overexpressed in Pancreatic Cancer and a Potential Predictor of Survival. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(12): 2171–2176.
- 56. Wang P, et al.** The serum miR-21 level serves as a predictor for the chemosensitivity of advanced pancreatic cancer, and miR-21 expression confers chemoresistance by targeting FasL. *Mol Oncol* 2013; 7(3): 334–345.
- 57. Nikiforova MN, et al.** MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1600–1608.
- 58. Volinia S, et al.** A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 2257–2261.
- 59. Faraoni I, et al.** miR-155 gene: A typical multifunctional microRNA. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(6): 497–505.
- 60. Gironella M, et al.** Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(41): 16170–16175.
- 61. Tomasini R, et al.** TP53INP1s and homeodomain-interacting protein kinase-2 (HIPK2) are partners in regulating p53 activity. *J Biol Chem* 2003; 278(39): 37722–37729.
- 62. Bloomston M, et al.** MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA* 2007; 297(17): 1901–1908.
- 63. Wang J, et al.** Circulating microRNAs in Pancreatic Juice as Candidate Biomarkers of Pancreatic Cancer. *J Cancer* 2014; 5(8): 696–705.
- 64. Pereira DM, et al.** Delivering the promise of miRNA cancer therapeutics. *Drug Discov Today* 2013; 18(5–6): 282–289.

Článek byl doručen do redakce 14. 2. 2014.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Pavel Škrha
 II. interní klinika 3. LF UK a FNKV
 Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
 e-mail: pavel.skrha@email.cz

První zkušenosti s preimplantačním genetickým screeningem chromozomových abnormalit pomocí komparativní genomové hybridizace na oligonukleotidových DNA mikročipech

^{1,2}Petr Kuglík, ^{1,2}Jan Smetana, ³Darja Němcová, ^{1,2}Vladimíra Vallová, ^{1,2}Aneta Mikulášová, ²Renata Gaillyová, ³Vít Hubinka, ³Marek Koudelka

¹Laboratoř molekulární cytogenetiky, Ústav experimentální biologie, Přírodovědecká fakulta, MU, Brno

²Oddělení lékařské genetiky FN, Brno

³Reprofit International, Brno

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 127-131

SOUHRN

Preimplantační genetická diagnostika představuje soubor genetických nebo cytogenetických vyšetření, pomocí kterých můžeme odhalit genetické abnormality embrya před jeho přenosem do dělohy matky. I v této oblasti se začínají využívat moderní genomické technologie založené na DNA mikročipech. Cílem práce je informovat o možnostech i prvních zkušenostech s celogenomovým vyšetřením chromozomových abnormalit v buňkách trofektodermu pětidenních embryí pomocí techniky single cell array-CGH (komparativní genomová hybridizace na mikročipech) s využitím 60-merové oligonukleotidové platformy DNA mikročipů CytoSure 8 × 15 K Aneuploidy Array. I když byla tato platforma původně vyvinuta pro genetická vyšetření prováděná na neamplifikované DNA, současné pokroky v oblasti genomiky jedné buňky umožnily využít tuto technologii v oblasti preimplantačních genetických analýz. Metoda

single cell array-CGH byla validována testováním 30 negativních a pozitivních kontrol, tj. amplifikací a následným vyšetřením DNA izolované z 5–10 buněk s normálním karyotypem a ze vzorků buněk se známými početními i strukturálními abnormalitami chromozomů. Následně jsme úspěšně amplifikovali a vyšetřili vzorky 118 embryí a detekovali aneuploidie u 26,7 % a segmentální nebalancované změny u 6,8 % embryí. Naše zkušenosti potvrzují, že oligonukleotidové platformy DNA mikročipů s vysokým rozlišením jsou vhodné jak pro preimplantační genetický screening aneuploidií všech 23 párů chromozomů embrya, tak pro citlivou preimplantační diagnostiku segmentálních nebalancovaných aberací typu delecí, duplikací či amplifikací.

KLÍČOVÁ SLOVA

chromozomové aberace – preimplantační genetická diagnostika – oligonukleotidové DNA mikročipy – array-CGH

SUMMARY

Kuglík P, Smetana J, Němcová D, Vallová V, Mikulášová A, Gaillyová R, Hubinka V, Koudelka M. First experiences with preimplantation genetic screening of chromosomal aberrations using oligonucleotide-based array comparative genomic hybridization

Preimplantation genetic diagnosis (PGD) is a complex approach for detecting genetic abnormalities in early-stage embryos using genetic or molecular cytogenetic methods. Recently, single cell genomic methods based on DNA microarrays have been used for PGD. In the presented paper, we discuss and demonstrate the possibility to detect copy number variation (CNVs) in trophectoderm cells biopsied from 5-day embryos using 60-mer oligonucleotide-based array-CGH with CytoSure 8 × 15K Aneuploidy Array. Whereas this microarray platform was originally designed for analysis of unamplified DNA derived from many cells, the new methods, developed for single-cell genomics, allow

the application of oligo arrays technology in preimplantation genetic diagnosis. Preclinical validation of single cell array-CGH was made by analysis of 30 positive and negative controls. Validation process included whole genome amplification of DNA from 5–10 cells with normal karyotype and from samples with known aneuploidies and structural aberrations. Subsequently, we analyzed the whole genome profiles in 118 embryos; aneuploidies of chromosomes were observed in 26.7%; segmental imbalances were proved in 6.8% of embryos. Our first experience confirmed that this oligonucleotide-based array technique enables high-resolution preimplantation aneuploidy screening of all the 23 chromosome pairs and sensitive preimplantation diagnosis of segmental imbalances such as deletions, duplications and amplifications.

KEYWORDS

chromosomal aberrations – preimplantation genetic analysis – oligonucleotide-based microarray – array-CGH

ÚVOD

Preimplantační genetická diagnostika (PGD) představuje soubor genetických nebo molekulárně cytogenetických vyšetření, pomocí kterých můžeme odhalit genetické abnormality embrya před jeho přenosem do dělohy matky. Toto specializované vyšetření je založeno na nejnovějších pokrocích genetiky a asistované reprodukce. Do PGD je zahrnováno vyšetření gamet, polárních tělísek, blastomer a blastocyst (1). První klinické výsledky cyklů s PGD publikoval Handyside et al. (2), který prováděl preimplantační stanovení pohlaví embryí u párů s rizikem chorob vázaných na pohlaví. PGD je v humánní reprodukci nutně spojena s metodou *in vitro* fertilizace (IVF), a i když jsou vypracovány technologie pro genetické vyšetření polárních tělísek, nejčastěji se provádějí na izolovaných blastomerech 3. den po IVF a v poslední době stále častěji na buňkách trofoektodermu z pětidenních blastocystů (3).

Obecně lze říci, že po provedení PGD lze k transferu do dělohy lze vybrat pouze nepostižená embrya bez genetické zátěže. I když se pojem preimplantační genetická diagnostika používá v souvislosti s genetickým vyšetřením embryí více než 20 let, v současné době se tento soubor diagnostických metod a postupů rozlišuje na dvě skupiny. Při preimplantační genetické diagnostice (PGD) provádíme cílené genetické vyšetření, které umožňuje transfer geneticky nepostiženého embrya rodičům, u nichž byla prokázána konkrétní chromozomová aberace (např. reciproká či robertsonovská translokace) nebo konkrétní monogenně dědičná dominantní, recesivní či X-vázaná choroba vyšetřovaná nejčastěji pomocí technik PCR. Cílem PGD je tedy výběr takového embrya, které není postiženo zkoumanou genetickou vadou přítomnou u některého z rodičů. Preimplantační genetický screening (PGS) bývá prováděn u párů s normálním karyotypem a je zaměřen především na vyšetření aneuploidii chromozomů, což umožňuje zvýšit úspěšnost metod asistované reprodukce ženám vyšších věkových skupin nebo ženám s opakovanými aborty či neúspěchy v předchozích IVF cyklech (4, 5).

Klasicky byla k vyšetření chromozomových odchylek embryí používána od devadesátých let 20. století technika interfázní fluorescenční *in situ* hybridizace (I-FISH). Pro účely PGS byly vytvořeny speciální komerčně dostupné kity se směsí několika centromerických a lokusově specifických DNA sond určené pro vyšetření aneuploidii chromozomů v polárních tělískách a blastomerech, pomocí kterých bylo možné analyzovat početní odchylky 5–15 chromozomů u jedné buňce (6, 7). Pro tento typ diagnostiky byly nejčastěji využívány sondy hybridizující ke chromozomům 13, 16, 18, 21, 22, X a Y. Prostřednictvím metody I-FISH však nemůžeme vyšetřit všechny chromozomy buňky, což je považováno za největší nevýhodu této techniky. Aneuploidii může být postižen kterýkoliv chromozom v karyotypu. Tento cílený screening aneuploidii také neodhalí segmentální přestavby, jako jsou duplikace či delece části ramen chromozomů. Získané zkušenosti řady pracovišť i retrospektivní analýzy publikované v nedávné době prokázaly, že screeningové vyšetření 1–2 blastomer odebraných 3. den po IVF založené na technice FISH nezvyšuje úspěšnost implantace a následného otěhotnění (8, 9), což může souviset též s vysokým podílem mozaicismu a mitotické chromozomové nestability přítomné v raných embryích (10).

V současné době proto nahrazují metodu I-FISH v oblasti preimplantačních genetických analýz stále více celogenomové technologie založené na DNA mikročipech,

jejichž předností je možnost vyšetřit početní změny všech 23 párů chromozomů embrya a které umožňují též odhalit též segmentální nebalancované strukturní změny všech chromozomů. Ty mohou vzniknout *de novo* v důsledku postzygotických mitotických poruch, nebo mohou být zděděny v důsledku meiotické segregace od rodičů – nositelů translokačních přestaveb. Techniky založené na principu komparativní genomové hybridizace na DNA mikročipech (array-CGH) mohou být proto použity jak pro účely PGD nebalancovaných chromozomových abnormalit, tak pro provádění PGS zaměřeného na vyšetření aneuploidii chromozomů. Pro širší uplatnění celogenomových analýz embryí v oblasti PGS svědčí i první povzbuzivé poznatky a zkušenosti zahraničních i tuzemských pracovišť, které prokazují, že vyšetření embryí s využitím technologie single cell array-CGH vede ke zvýšení úspěšnosti implantace a následného otěhotnění, snižuje četnost abortů a přináší výrazný klinický benefit z hlediska otěhotnění i u žen vyšších věkových skupin (11–13).

VYUŽITÍ METODY ARRAY-CGH PŘI PREIMPLANTAČNÍCH GENETICKÝCH ANALÝZÁCH

Techniku array-CGH poprvé popsal v roce 1997 Solinas-Toldo et al. (14) a tato metoda se postupně se díky své vysoké citlivosti a celogenomovému přístupu stala hojně využívanou v oblasti postnatální a nádorové cytogenetické diagnostiky. Metody využívající array-CGH jsou založeny na hybridizaci nukleových kyselin k DNA mikročipům, což jsou zpravidla speciálně upravená mikroskopická skla obsahující desítky až stovky tisíc sekvencí vybraných lidských genů. V principu je tato metoda založena na srovnání počtu kopií DNA sekvencí u dvou genomů – testovaného (pacienta) a referenčního (normálního). DNA každého genomu je po izolaci naznačena odlišným fluorochromem, pak jsou DNA smíchány a hybridizovány na DNA sondy imobilizované na povrchu hybridizačního skla. Výsledek hybridizace je odečítán pomocí čtecího zařízení (scanneru), který hodnotí poměr intenzit zelené a červené fluorescence, a získané údaje jsou zpracovávány speciálními programy, které provádí statistické vyhodnocení naměřených dat. Výsledkem vyšetření je grafický celogenomový profil zkoumaného vzorku, na jehož základě určujeme zisky či ztráty jednotlivých chromozomů (aneuploidie), jejich části (segmentální změny) nebo dokonce zisky nebo ztráty jednotlivých genů.

Podle druhu použitých sond navázaných na nosném médiu rozlišujeme dva hlavní typy DNA mikročipů – tzv. BAC a oligonukleotidové mikročipy, které se liší zejména v rozlišovací schopnosti (15).

Mikročipy založené na BAC sondách (bacterial arteficial chromosomes) obsahují několik tisíc DNA sond izolovaných z klonů umělých bakteriálních chromozomů o velikosti 150–200 kb a rozlišení těchto čipů je omezeno na 50–100 kb (16). Oligonukleotidové mikročipy obsahují DNA sondy o velikosti 25–85 nukleotidů a jejich rozlišovací schopnost je tak výrazně vyšší. Vzhledem k snadnější přípravě poskytují mikročipy založené na oligonukleotidech také širší možnosti výběru různých platform, které se liší různou hustotou pokrytí genomu (od 15 000 až po miliony DNA sond), a tím i citlivostí záchytu genetických abnormalit. Platformy oligonukleotidových DNA mikročipů založené na využití jednonukleotidových polymorfizmů (tzv. SNP čipy) umožňují navíc detekovat

genetické abnormality typu uniparentální dizomie (UPD) či ztráty alelové heterozygotnosti (LOH) a stanovit genotyp buněk (17).

Se zavedením celogenomových analýz pomocí array-CGH se významným způsobem posunula rychlost i citlivost určování změn v počtu kopií DNA sekvencí. I když byly DNA mikročipy původně vyvinuty pro genetická vyšetření prováděná na neamplifikované DNA, rychlé pokroky v oblasti genomiky jedné buňky (single cell genomics) vedly v uplynulých letech k vytvoření několika komerčně dostupných platform DNA mikročipů, které umožňují rychlé vyšetření chromozomových odchylek z jedné či několika buněk embrya a které jsou určeny pro využití v oblasti preimplantačních genetických analýz (tzv. single cell array-CGH). Molekulárně cytogenetické analýzy embryí prováděné těmito technikami bývají označovány jako preimplantační genetický screening II. generace (12). Přestože genomické metody založené na mikročipových platformách mají oproti technice FISH řadu nesporných výhod, existují i zde určitá omezení.

Obecnou limitací analýzy embryonální DNA pomocí moderní celogenomové techniky single cell array-CGH je především dostatečné množství genetického materiálu vyžadovaného pro hybridizační reakci na mikročipu; množství DNA, které vyizolujeme z jedné buňky embrya činí asi 7 pg DNA, avšak mikročipové technologie vyžadují jako vstupní materiál stovky ng DNA, tj. vyžadují řádově tisícinásobnou amplifikaci. Z těchto důvodů byly postupně vypracovány účinné protokoly celogenomových amplifikací (WGA) DNA získané z jedné buňky, které jsou optimalizovány s ohledem na celkový výnos, věrohodnost amplifikované DNA ve srovnání s templátovou DNA, kompletní nezkrácené pokrytí genomu a na to, aby provedení takovéto amplifikace bylo co nejjednodušší (18). Současný trh nabízí několik metodicky odlišných kitů určených pro celogenomovou amplifikaci DNA z jedné buňky, zejména amplifikace založené na metodě PCR nebo technice MDA (multiple displacement amplification). Řada studií prokázala, že právě kvalita celogenomové amplifikace je pro úspěšné vyšetření genomu embrya pomocí techniky single cell array-CGH či jiných genomických technik klíčovým faktorem a artefakty, které při ní vznikají např. v důsledku různého obsahu GC párů v genomu, či při amplifikaci buněk v nacházejících se v S-fázi buněčného cyklu, představují největší úskalí těchto metod (5,19).

K dalším stimulům, které umožnily současný rozmach využití mikročipových technologií pro účely PGD, patří vyšetření buněk odebíraných ve vyšších embryonálních stádiích a zdokonalení technik kryokonzervace embryí metodou vitifikace. V poslední době bylo prokázáno, že biopsie blastomer z třídního embrya může významně snížit implantační potenciál embrya (20), a proto stále více pracovišť namísto vyšetření 1-2 blastomer z 3 denního embrya přechází na odběry a následné genetické vyšetření 5-10 buněk trofoektodermy z blastocysty odebíraných 5. až 6. den embryonálního vývoje. Vyšetření prováděné z většího množství materiálu buněk poskytuje nejenom více DNA, ale vede též ke zpřesnění a zvýšení účinnosti diagnostiky a to zejména s ohledem na přítomnost blastocyst s mozaikami. Zdokonalení vitrifikačních metod umožňuje efektivní uchování biotovaných blastocyst a jejich transfer v následujícím cyklu, což dovoluje provádět genetická vyšetření v průběhu delšího časového intervalu.

VYUŽITÍ OLIGONUKLEOTIDOVÝCH DNA ČIPŮ PRO ÚČELY PGS/PGD

V případech použití metody single cell array-CGH pro účely PGS/PGD jsou v současné době na mnoha pracovištích úspěšně používány zejména DNA mikročipy založené na BAC sondách. Tyto mikročipy jsou validované jak pro detekce aneuploidií, tak pro vyšetřování nebalancovaných translokací a jejich výhodou je menší citlivost k artefaktům vznikajícím v důsledku celogenomové amplifikace a zkrácená doba laboratorního protokolu na 24 h (21, 22). Avšak v posledních letech se pozornost obrací též na mikročipy oligonukleotidové, které mají hustší pokrytí genomu jednotlivými sondami, a tedy i vyšší citlivost a reprodukovatelnost (23, 24). Hellani et al. v roce 2008 (24) prezentovali narození prvního dítěte po provedení celogenomového PGS s využitím oligonukleotidových DNA mikročipů obsahujících 44 000 DNA sond. Výsledky dalších studií prokázaly, že po amplifikaci DNA je možné pomocí oligonukleotidových DNA mikročipů v rámci preimplantačních genetických analýz spolehlivě odhalit nejenom aneuploidie jednotlivých chromozomů, ale i drobné mikrodelece a mikroduplikace o velikosti 1,2 Mb (25).

Na našem pracovišti byla ve spolupráci s firmou Oxford Gene Technology zavedena a použita metoda preimplantačního genetického screeningu pomocí nové generace oligonukleotidových DNA mikročipů Single Cell Aneuploidy Array 8 × 15 K, které byly speciálně vyvinuty a validovány pro detekci aneuploidií všech chromozomů získaných amplifikací DNA z jedné buňky. Tyto čipy obsahují 15 000 DNA sond o velikosti 60 oligonukleotidů a umožňují analyzovat osm vzorků na jednom sklíčku, co snižuje náklady na jedno vyšetření. Aplikace speciálního programu dovoluje jednoduchou a přehlednou interpretaci získaných výsledků, tj. hodnocení počtu kopií jednotlivých chromozomů. Pro provádění PGD a detekci aneuploidií byly tyto DNA mikročipy nejprve validovány samotným výrobcem, a to porovnáním dat získaných na uvedené oligonukleotidové platformě s výsledky získanými pomocí komerčně používané BAC platformy; úspěšnost dosáhla 99,5 % (Oxford Gene Technology, Oxford, Velká Británie).

Celý proces přípravy array-CGH byl navíc validován i v naší laboratoři dle mezinárodních doporučení (26), a to v několika krocích. Nejprve jsme v naší laboratoři optimalizovali protokol založený na „single cell“ celogenomové amplifikaci, který dokáže z 5-25 pg DNA dosáhnout výtěžku v řádu mikrogramů (typicky 2,5-4 μg DNA). Pro „single cell“ amplifikaci jsme použili PicoPLEX WGA Kit (Rubicon Genomic), kontrola DNA vzorků i reference (Human Genomic DNA: Male; Promega Inc) byla provedena na fluorimetru Qubit (Life Technologies) a délka amplifikovaných fragmentů byla ověřena v 2% agarovém gelu. Amplifikovaná DNA byla poté naznačena fluorescenčními barvami (Alexa 5, Alexa 3) dle standardního protokolu (Life Technologies) a hybridizována. Analýza dat byla provedena pomocí software CytoSure 4.6.2 a speciálního vyhodnocovacího algoritmu „PGD analysis“ (Oxford Gene Technology). Při těchto validačních experimentech jsme rovněž optimalizovali parametry kontroly kvality DNA mikročipu (QC metrics) pro preimplantační genetické analýzy.

Účinnost celogenomové amplifikace i samotná platforma čipů byly následně ověřovány testováním 10 negativních a 12 pozitivních kontrol, tj. amplifikací a následným vyšetřením DNA izolované z 5-10 buněk s normálním karyotypem či naředěné DNA získané ze vzorků buněk s nadpočetným

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

chromozomem 21 a dalšími trizomiemi (tab. 1). Ve druhém kroku byla testována amplifikace DNA i oligonukleotidové mikročipy na vzorcích blastomer a blastocyst se známými početními chromozomovými změnami stanovenými metodou FISH. V posledním kroku byla prověřována rozlišovací schopnost námi vybraných mikročipů prostřednictvím analýz osmi vzorků s různě velkými potvrzenými strukturními nebalancovanými chromozomovými změnami (duplikace, delece). Pro tyto účely byly rovněž testovány oligonukleotidové mikročipy s hustším pokrytím DNA sond (8×60 K, Oxford Gene Technology) a (8×60 K, Agilent).

Tab. 1 Karyotyp vzorků použitých po „single cell amplifikaci“ jako negativní i pozitivní kontroly pro validaci oligonukleotidových DNA mikročipů Single Cell Aneuploidy Array 8×15 K (Oxford Gene Technology)

Karyotyp	Vstupní materiál	Počet hybridizací	Nález array-CGH
46,XY	lymfocyty z PK	10	arr(1-22) × 2,XYx1
47,XY(XX),+21	DNA z PK	2	arr(21) × 3
	lymfocyty z PK	2	
	DNA z AF	1	
46,XY(XX),+13	DNA z AF	2	arr(13) × 3
45,X	DNA z PK	2	arr(X) × 1
	DNA z AF	1	
47,XXY	DNA z PK	2	arr(X × 2),Y × 1

PK – periferní krev, AF – amniová tekutina

V našich validačních experimentech jsme byli schopni s těmito platformami DNA mikročipů potvrdit všechny testované aneuploidie a prokázat mikrodeleci na chromozomu 22q11 o velikosti asi 2 Mb. Součástí zavádění této technologie byly i mezilaboratorní kontroly založené na srovnávání účinnosti zachytu aneuploidií pomocí BAC a oligonukleotidových DNA mikročipů.

Během roku 2013 jsme následně úspěšně amplifikovali a pomocí oligonukleotidových DNA vyšetřili vzorky bioptované z trofoektodermy 118 embryí. Aneuploidie jsme přitom prokázali u 26,7% a segmentální nebalancované změny typu delecí či duplikací u 6,8 % embryí. Mezi nejčastější pozorované chromozomové abnormality patřily aneuploidie chromozomů 8, 13, 18 a 21 a segmentální abnormality v oblastech 5q, 8p, 14q a 16p (obr. 1).

Naše zkušenosti i první výsledky tedy potvrzují, že oligonukleotidové typy DNA mikročipů lze velmi dobře využít nejen pro spolehlivý screening aneuploidií všech 23 párů chromozomů, ale i pro citlivou diagnostiku mikrodelecí, mikroduplikací a dalších segmentálních nebalancovaných strukturních chromozomových změn vyskytujících se u embryí. Tyto moderní celogenomové analýzy umožňují rozšířit spektrum vyšetřovaných chromozomových abnormalit v rámci PGS, a tím i zlepšit výběr optimálních embryí pro účely IVF (27, 28). Při analýze 28 transferů provedených po



Obr. 1 Trizomie chromozomů 3 a 14 a monozomie chromozomu 19 detekovaná pomocí techniky array-CGH s využitím oligonukleotidových DNA mikročipů Single Cell Aneuploidy Array 8×15 K (Oxford Gene Technology) u buněk z blastocysty

PGS pomocí DNA mikročipů bylo u 14 pacientek prokázáno biochemické těhotenství. I po provedení PGS/PGD pomocí oligonukleotidových DNA mikročipů s vysokým rozlišením je však doporučováno ověření nálezů pomocí metod prenatální genetické diagnostiky.

ZÁVĚR

Závěrem můžeme shrnout, že diagnostika genetických abnormalit na genomické a molekulární úrovni je v současné době nezbytným předpokladem ke správné léčbě již v řady diagnóz. Lze předpokládat, že i komplexní diagnostika a léčba neplodných párů bude stále více ovlivněna rozvojem a využitím moderních genomických technologií, a to nejen využitím DNA mikročipů, ale v budoucnu i sekvenováním nové generace (NGS), a to i přes řadu nesporných problémů, které s sebou přináší nutnost amplifikace vstupního materiálu. Rozvoj a aplikace těchto moderních genomických metod však bude vyžadovat co nejužší spolupráci mezi obory asistované reprodukce a klinické genetiky, a to jak na úrovni lékařů, tak na úrovni vysoce erudovaných laboratorních pracovníků, zejména embryologů a genetiků.

Zkratky

I-FISH	interfázní fluorescenční in situ hybridizace
NGS	sekvenováním nové generace
PGD	preimplantační genetická diagnostika
PGS	preimplantační genetický screening

Práce byla podpořena projekty OP VK CZ.1.07/2.3.00/20.0183 a OP VK CZ.1.07/2.4.00/31.0155.

Konflikt zájmů: žádný.

Literatura

- Harper JC, SenGupta SB. Preimplantation genetic diagnosis: State of the art 2011. Hum Genet 2012; 131: 175–186.
- Handyside A. Sex and the single cell. New Sci 1990; 126 (1713): 34–35.

- 3. Kokkali G, Traeger-Synodinos J, Vrettou C, et al.** Blastocyst biopsy versus cleavage stage biopsy and blastocyst transfer for preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassaemia: a pilot study. *Hum Reprod* 2007; 22: 1443-1449.
- 4. Fragouli E.** Preimplantation genetic diagnosis: present and future. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24(6): 201-207.
- 5. Van der Aa N, Esteki MZ, Vermeesch JR, et al.** Preimplantation genetic diagnosis guided by single-cell genomics. *Genome Medicine* 2013; 5(8): 71.
- 6. Munné S, Lee A, Rosenwaks Z, et al.** Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. *Hum Reprod* 1993; 8(12): 2185-2191.
- 7. Baart EB, Van den Berg I, Martini E, et al.** FISH analysis of 15 chromosomes in human day 4 and 5 preimplantation embryos: the added value of extended aneuploidy detection. *Prenat Diagn* 2007; 27(1): 55-63.
- 8. Harper J, Coonen E, De Rycke M, et al.** What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee. *Hum. Reproduction* 2010; 24(4): 821-833.
- 9. Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, Repping S.** Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2011; 17(4): 454-466.
- 10. Vanneste E, Voet T, Le Caignet C, et al.** Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nature Medicine* 2009; 19(5): 577-583.
- 11. Schoolcraft WB, Fragouli E, Stevens J, et al.** Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. *Fertil Steril* 2010; 94(5): 1700-1706.
- 12. Harton GL, Munne S, Surrey M, et al.** Diminished effects of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil Steril* 2013; 100 (6): 1695-1703.
- 13. Slamova I, Horinova V, Okenkova K, et al.** Preimplantation genetic screening with used 24sure microarrays, our results and the success of *in vitro* fertilization cycles. *Eur J of Hum Genet* 2013; 21(Suppl 2): 441-442.
- 14. Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, et al.** Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosome Cancer* 1997; 20: 399-407.
- 15. Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, et al.** High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 1998; 20(2): 207-211.
- 16. Oostlander AE, Meijer GA, Ylstra B.** Microarray-based comparative genomic hybridization and its applications in human genetics. *Clin Genet* 2004; 66(6): 488-495.
- 17. Vanneste E, Bittman L, Van der Aa N, et al.** New array approaches to explore single cells genomes. *Front Genet* 2012; 3(44): 1-6.
- 18. Hughes S, Arneson N, Done S, Squire J.** The use of whole genome amplification in the study of human disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 88(1): 173-189.
- 19. Van der Aa N, Cheng J, Mateiu L.** Genome-wide copy number profiling of single cells in S-phase reveals DNA-replication domains. *Nucl Acid Res* 2013; 41(6): 1-13.
- 20. Scott RT, Upham KM, Forman EJ, et al.** Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trials. *Fertil Steril* 2013; 100(3): 624-630.
- 21. Harper JC, Harton G.** The use of arrays in preimplantation genetic diagnosis and screening. *Fertil Steril* 2010; 94(4): 1173-1177.
- 22. Fiorentino F, Spizzichino L, Bono S, et al.** PGD for reciprocal and Robertsonian translocations using array comparative genomic hybridization. *Hum Reprod* 2011; 26: 1925-1935.
- 23. Chang L-J, Chen S-U, Tsai Y-Y, et al.** An update of preimplantation genetic diagnosis in gene disease, chromosomal translocation, and aneuploidy screening. *Clin Exp Reprod Med* 2011; 38(3): 126-134.
- 24. Hellani A, Abu-Amero K, Azouri J, El-Akoum S.** Successful pregnancies after application of array-comparative genomic hybridization in PGS-aneuploidy screening. *Reprod Biomed Online* 2008; 17(6): 841-847.
- 25. Bi W, Breman A, Shaw CA, et al.** Detection of ≥ 1 Mb microdeletions and microduplications in a single cell using custom oligonucleotide arrays. *Prenat Diagn* 2012; 32(1): 10-20.
- 26. Vermeesch JR, Brady PD, Sanlaville D, et al.** Genome-wide arrays: quality criteria and platforms to be used in routine diagnostics. *Hum Mutat* 2012; 33(6): 906-915.
- 27. Liang L, Wang CT, Sun X.** Identification of chromosomal errors in human preimplantation embryos with oligonucleotide DNA microarray. *PLoS One* 2013; 8(4): 1-11
- 28. Adler A, Lee LH, McCulloh DH.** Blastocyst culture selects for euploid embryos: comparison of blastomere and trophoctoderm biopsies. *Reprod Biomed Online* 2013, S1472-6483(13)00636-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.11.018.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. RNDr. Petr Kuglík, CSc.
 Laboratoř molekulární cytogenetiky, Ústav
 experimentální biologie
 Přírodovědecká fakulta MU
 Kotlářská 2, 611 37 Brno
 e-mail: kugl@sci.muni.cz

Inzerce A151005358




POŠTOVNÉ ZDARMA!

Ke každé objednávce přes náš e-shop www.cadenza.cz získáte v termínu od 22. 6. do 5. 7. 2015 poštovné zdarma. Pro získání slevy zadejte do poznámky v objednávce „Vypadáte skvěle“.

PROFESIONALITA A PRESTIŽ
WWW.CADENZA.CZ

Připravenost izraelského zdravotnictví na krizové situace

Václav Navrátil, Leoš Navrátil

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství, katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva, Kladno

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 132–136

SOUHRN

Řada ohnisek napětí na naší planetě ukazuje, že není možné podcenit přípravu ochrany obyvatelstva v případě mimořádných událostí. Možnost teroristického útoku včetně použití především toxických nebo biologických látek nelze vyloučit ani ji stopercentně předejít. Nemusí se však jednat pouze o teroristický útok. Nekontrolovatelná migrace obyvatelstva zvyšuje nebezpečí přenosu infekčních chorob na značné vzdálenosti do států, které dosud měly epidemiologickou situaci zcela pod kontrolou. Stav českého zdravotnictví je v oblasti připravenosti na rozsáhlé mimořádné situace nedostačující, je třeba urychlená náprava. Ale kvapně přijímaná opatření nejsou zpravidla ta

nejlepší. Cílem sdělení je přiblížit připravenost zdravotnictví v Izraeli. V tomto státě je obyvatelstvo vystaveno vysokému ohrožení z nejrůznějších příčin již desítky let. Počet obětí teroristických útoků zde přerostl číslovku 10 000. Této skutečnosti je podřízen celý zdravotnický systém tohoto státu, který tak je schopen reagovat na vznik mimořádné události v rekordně krátké době. Bylo by vhodné přijmout řadu těchto poznatků i v České republice.

KLÍČOVÁ SLOVA

ochrana obyvatelstva – mimořádná událost – připravenost – Gertnerův institut

SUMMARY

Navrátil V, Navrátil L. Preparedness of health system in Israel for mass emergencies

The vast number of outbreaks of tension on the planet shows that it is impossible to underestimate the preparation level of population protection in emergencies. The possibility of a terrorist attack, including the use of particularly toxic or biological substances cannot be excluded or totally prevented at this point. In fact, there may not only be a terrorist attack. Rampant population migration increases the risk of the transmission of infectious diseases, even to considerable distances from the states where the epidemiological situation might not be completely under control. The current state of

the Czech healthcare system in terms of preparedness for mass emergencies is insufficient and requires prompt correction, though not through hastily adopted measures. Ideally, looking into the success of the Israeli preparedness system, where the public has been exposed to high levels of threat from a variety of causes for decades, could greatly aid the Czech Republic in moving forward effectively. The number of victims of terrorist attacks there outpaces 10000, a fact that shows Israel is experienced in responding to emergency incidents.

KEYWORDS

protection of the population – extraordinary event – preparedness – Gertner Institute

ÚVOD

Nedávné události v pásmu Gáza (Ghazzah) nám opět připomenuly tento neklidný kout naší planety. Nesmíme zapomenout, že tato oblast leží pouhých 4 hodiny letu, po silnici ujedeme okolo 3800 km, tedy vzdálenost překonatelná osobním vozem za 4 dny. Není tedy tak vzdálený, jak si mnozí myslí. S ohledem na výbušnost v dané oblasti, řadu teroristických útoků na místní obyvatelstvo i na turisty, kteří přijíždí na místa spojená s historií křesťanství, jakými jsou Jeruzalém, Betlém, Nazaret a další, je logické, že zdravotnický systém v Izraeli musí být připraven řešit mimořádné situace rychle a bez váhání.

Jedná se o situaci opačnou stavu, ve které se nachází naše zdravotnictví, jehož připravenost na řešení dopadů mimořádných událostí, při kterých by došlo k postižení většího počtu obyvatelstva a zejména k jeho kontaminaci některou z látek, které řadíme do skupiny CBRN (chemické,

biologické, radiologické a jaderné agens) je minimální (1). Tato situace není pouze důsledkem nedostatku finančních prostředků, a tím minimálních investic vkládaných do této oblasti, ale i jako následek opomíjení této problematiky při pregraduální i postgraduální výchově zdravotnických pracovníků včetně lékařů. U části, a to i odborné veřejnosti, stále přetrvává pocit, že teroristický útok nám ve střední Evropě nehrozí, a proto by finanční prostředky, do této oblasti vložené, nebyly řádně využity. Někteří si také danou problematiku stále spojují s armádou a jsou přesvědčeni, že by ji mělo řešit především vojenské zdravotnictví.

Jen málo zdravotníků se totiž dosud setkalo s pojmem kritická infrastruktura. Přitom kritickou infrastrukturou se podle zákona č. 240/2000 Sb. (2) rozumí systém prvků, kdy narušení jejich funkce má závažný dopad na bezpečnost státu, zabezpečení základních životních potřeb obyvatelstva, zdraví osob nebo ekonomiku státu. Ochrana života a zdraví

obyvatel je v gesci Ministerstva zdravotnictví ČR a krajských úřadů. Tímto zákonem je tedy odpovědnost českého zdravotnictví jasně definována.

Vzhledem k tomu, že Fakulta biomedicínského inženýrství Českého vysokého učení technického v Praze má jako jediná veřejná vysoká škola akreditovány studijní obory jak v rámci studijního programu Ochrana obyvatelstva, tak studijní obor Zdravotnický záchranář, je pochopitelné, že problémům krizového zdravotnictví v České republice věnuje značnou pozornost.

Jak jsme již uvedli, stát Izrael má v této oblasti značné zkušenosti, podstatně více než kterýkoliv stát Evropské unie. Proto organizace krizového zdravotnictví v Izraeli by měla být pro naše orgány dobrým příkladem.

Na území Izraele působí čtyři zdravotní pojišťovny. Mají uzavřené smlouvy s 29 regionálními nemocnicemi, které mají přibližně 14 000 akutních lůžek, s 242 zařízeními následné či gerontologické péče s asi 18 200 lůžky a 21 psychiatrickými léčebnami.

Na existenci velkých regionálních nemocnic je založena vysoká efektivita zajištění urgentní péče v případě hromadných neštěstí. Tuto službu dnes zajišťuje 26 nemocnic. Kromě nich existuje řada nestátních zdravotnických zařízení, vlastněných nevládními nebo nadačnickými organizacemi. I tato zařízení jsou přístupna veškeré veřejnosti. Nejsou však zapojena do urgentního systému. Je zajímavé, že v rámci Izraele neexistují samostatné vojenské nemocnice, zdravotní péči zajišťují pro armádu civilní zařízení.

GERTNERŮV INSTITUT

Klíčovou roli v systému ochrany obyvatelstva pro oblast zdravotnictví má **Gertnerův institut**, který byl založen v roce 1991 profesorem Mordechaiem Shanim s cílem podporovat rozsáhlý epidemiologický výzkum klíčových chronických onemocnění a formulovat státní politiku ochrany zdraví.

Významnou složkou institutu je „Israel National Center for Trauma & Emergency Medicine Research“ jehož ředitelem je prof. dr. Kobi Peleg, M. D., Ph.D., MPH (3-5). Centrum bylo založeno v roce 2001 jako multioborové vědecké a výzkumné centrum. Od roku 2011 je oficiálním pracovištěm Světové zdravotnické organizace, zapojené do řady mezinárodních projektů se zaměřením na prevenci úrazů včetně těch v důsledku teroristických akcí.

Centrum má multioborový charakter, na jeho činnosti se podílí specialisté nejrůznějšího zaměření, od techniků přes chemiky a fyziky po lékaře a psychology. Hlavním úkolem centra je vedení národního úrazového registru. Dnes spolupracuje se 17 nemocnicemi s cílem plného pokrytí všech 26 center, které jsme zmínili výše. Registr v současné době obsahuje údaje o více než 200 000 pacientech. Tyto údaje jsou přístupné a jsou pravidelně analyzovány pro potřeby kontroly rutinní kvality poskytování odpovídající zdravotní péče a jsou využívány i pro potřeby systematické analýzy pro výzkumné účely. Registr se využívá k identifikaci klíčových trendů, ke zvýšení kvality zdravotní péče, k identifikaci vysoce rizikových skupin, účelnému využití nemocničních prostředků a metodických postupů. Centrum má jako hlavní úkoly:

- správu, udržování a aktualizaci národního registru;
- výzkum, dokumentaci a prezentaci získaných údajů a poznatků;

- kontinuální zkvalitňování zdravotní péče v klíčových zdravotnických zařízeních;
- prevenci;
- popularizaci a legislativní proces.

Centrum má rozsáhlou síť kooperujících organizací jak domácích (vedle univerzitních pracovišť – jsou to Ministerstvo zdravotnictví, Izraelské národní vědecké centrum pro úrazy a urgentní medicínu, Národní rada pro bezpečnost silničního provozu, bezpečnostní rady obcí), tak zahraničních.

Činnost Gertnerova institutu je rozsáhlá. Je garantem aktivit Centra pro kontrolu nemocí a Izraelského národního institutu pro zdravotnický výzkum, péči, politiku a služby. Je zodpovědný za sledování a vyhodnocování procesů změn a reform, které jsou významné pro národní hospodářství a souvisí se zdravotním stavem obyvatelstva.

Vedle „Trauma centra“ působí v rámci institutu i další vědecká pracoviště, která jsou zaměřena:

- na studium působení ionizujícího a neionizujícího záření;
- na genetickou a molekulární epidemiologii;
- na epidemiologické studie infekčních onemocnění se zaměřením na přenos patogenů v komunitě, interakci mezi hostitelem a patogenem a na prevenci infekčních onemocnění;
- na farmakologii s mimořádnou pozorností na antibiotika;
- na epidemiologii maligních onemocnění;
- na epidemiologii aterosklerózy včetně zdravé výživy;
- na telerehabilitaci.

K dispozici je výpočetní a informační centrum

S ohledem na současné problémy našeho zdravotnictví nás zaujala mimo jiné telerehabilitace, která je v Izraeli skutečně vynikajícím způsobem propracována. Jedná se o komplex metodických postupů, který umožňují sledovat rehabilitaci pacienta prostřednictvím jeho domácího počítače. Ten tak není nucen opouštět domov. Tím se sníží jak zátěž rodiny, která by jej musela na rehabilitaci doprovázet, tak i se sníží riziko jeho ohrožení při cestování. Přítomný kontakt mezi terapeutem a nemocným není přerušeno. Centrum zajišťuje dokonce nemocnému možnost konzultací 24 hodin denně 7 dní v týdnu. Všechny výsledky v průběhu rehabilitace jsou vyhodnocovány v reálném čase pomocí počítačového systému a nabízí fyzioterapeutovi okamžitou zpětnou vazbu.

Získané poznatky jsou archivovány a použity k aktualizaci individuálních rehabilitačních tréninkových plánů.

Ve své činnosti institut úzce spolupracuje se **Saclerovou lékařskou fakultou Telavivské univerzity**, která je největší izraelskou lékařskou fakultou. V současné době má přes 3000 posluchačů magisterského studia (studium medicíny je v Izraeli sedmileté) a 1400 vědecko-pedagogických pracovníků. Převážná většina z nich působí v některé ze 17 fakultních nemocnicích. Ty zajišťují zdravotní péči pro více než 2 miliony obyvatel.

Saclerova lékařská fakulta věnuje značnou pozornost reformě obsahu a metod výuky učiva. Cílem je připravit budoucí lékaře, kteří by se dokázali vyrovnat s explozivním nárůstem znalostí (které se přibližně zdvojnásobují každých 30 měsíců) a zvládli objektivně posuzovat množství informací získaných prostřednictvím internetu. Studenti si musejí

osvojit návyky kritického myšlení na základě medicíny založené na důkazech. Moderní přístup ve vzdělávání budoucích lékařů je interaktivní, založený na interdisciplinárním studiu jednotlivých systémů. Význam je kladen na výuku humanitárního přístupu k pacientovi a jeho potřebám. K posílení kontaktu mezi lékařem a pacientem a jeho sociálními potřebami byl vypracován program, který je označován jako program MPS (medicína - pacient - společnost). Tento program vede studenty k pochopení souvislostí mezi pohledy na aspekty zdraví a nemoci.

Fakulta nedávno vybudovala „Laboratoř klinických dovedností“, která umožňuje studentům získat klinické dovednosti s využitím simulovaných pacientů, počítačových simulací, propracovaných animovaných modelů a další moderní techniky. Studenti samostatně sledují vlastní pokrok v získávání klinických dovedností.

Klíčovou roli ve zdravotnickém zabezpečení v rámci ochrany obyvatele mají, jak jsme již uvedli, regionální nemocnice. Všechna tato zdravotnická zařízení musí přejít do mimořádného režimu během 15 minut, a být tak trvale připravena na příjem postižených z hromadných neštěstí. Každá nemocnice musí mít k dispozici zdravotnický materiál k zabezpečení krizových situací a počítat s 20 % své lůžkové kapacity, která musí být v případě potřeby okamžitě uvolněna. Samozřejmostí je dokonale zpracovaný a procvičený krizový plán, jehož funkčnost je minimálně jedenkrát ročně prověřena.

Nemocnice jsou vybaveny informačními systémy, které umožní rychlé vyhledání dokumentace z předchozích hospitalizací a nalezení dat každého pacienta. Systém je obousměrný a umožňuje informovanost i praktických lékařů o svých pacientech. Každý pacient, u něhož není známa identita, je fotografován a na internetových nemocničních stránkách jsou tyto fotografie ze všech nemocnic připraveny k nahlédnutí příbuzným potenciálních obětí, třeba teroristického útoku.

Pro přípravu odborníků mají nemocnice k dispozici „Traumacentrum Rambam“ v městě Haifa, které je zároveň mezinárodním školicím střediskem pro řešení situací s hromadným příjmem raněných.

Prioritu mezi fakultními nemocnicemi v připravenosti na řešení zdravotnických důsledků mimořádných událostí mají nemocnice Tel ha-Šomer a Rabinova.

Nemocnice Tel ha-Šomer (také Šebova nemocnice) je v zahraniční literatuře známá pod jménem **Sheba Medical Center**. Je lokalizována na jižním okraji Tel-Avivu. Jde o největší nemocnici nejen v Izraeli, ale na celém Blízkém východě.

Tato nemocnice byla založena v roce 1948 jako vojenská nemocnice, první v Izraeli, a to na základech britské vojenské nemocnice. Zabírá areál o rozloze 60 hektarů s dostatkem zeleně, ve kterém jsou dislokovány kliniky a odborná pracoviště s více než 1990 lůžky. Zaměstnává 7500 pracovníků (z toho 1400 lékařů a 2600 atestovaných zdravotních sester). Zabezpečuje zdravotní péči pro 1 500 000 pacientů. V této nemocnici je realizováno přibližně 25 % všech vyšetření v Izraeli.

Klíčovými pracovišti, která jsou v případě mimořádných událostí nejvíce zatížena, jsou kliniky chirurgie, anesteziologie a resuscitace. Chirurgická klinika je rozdělena na 18 oddělení a má k dispozici 362 lůžek. Zaměstnává 280 lékařů a 500 diplomovaných zdravotních sester. V operačním traktu je k dispozici 36 stolů (z toho tři pro oftalmologii, pět pro maxilofaciální chirurgii a tři pro robotickou chirurgii).

Na chodu kliniky se podílí studenti lékařské fakulty z Izraele a z USA. Kromě stabilních lékařů pracuje na klinice 110 rezidentů, kteří jsou školeni ve všech chirurgických oborech po dobu 4–6,5 let. Součástí chirurgické kliniky je jednotka intenzivní péče, která má k dispozici čtyři pokoje charakteru „Life island“ a 12 lůžek otevřeného typu. Každé lůžko je vybaveno monitorovacím zařízením sledujícím vitální funkce nemocného, plicním ventilátorem a dalšími potřebnými přístroji a pomůckami. K dispozici je oddělení pro léčbu popálenin.

V rámci kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče jsou dvě lůžková oddělení (15 a 16 lůžek) s obdobným přístrojovým vybavením jako na chirurgické klinice. Součástí kliniky je oddělení pro léčbu chronické bolesti. Lékařská a ošetřovatelská dokumentace je vedena pouze počítačově, bez nutnosti ji skladovat v papírové formě a přitom s rychlým přístupem k informacím o pacientech. Veškeré medikace, dávání léků, skladování i vlastní aplikace jsou kontrolovány počítačovým systémem.

V případě mimořádné události přechází nemocnice na mimořádný režim. Dochází k posílení zdravotnického personálu tím, že se mění běžný třisměnný provoz na dvousměnný při 12hodinové délce služby odborného personálu.

Celá organizace příjmu je řízena, obdobně jako v České republice, systémem triage. Nemocnice je připravena na příjem značného množství postižených kontaminovaných toxickými, biologickými, radiologickými a jadernými látkami. Je vybavena rozsáhlou kontaminační linkou, která je umístěna venku, na velké betonové ploše. Očistné sprchy jsou umístěny v různé výšce, a umožňují tak očistu jak chodících osob, tak těch, které jsou převáženy na vozíku nebo na lůžku. Na konci očistné plochy jsou umístěny kontejnery na kontaminované oděvy. Ověřili jsme si, že i v mírovém stavu je tato linka plně funkční. Chirurgická klinika má k dispozici ještě druhou dekontaminační linku, která je menší a je určena pro očistu do 10 osob.

Postižení jsou přiváženi sanitními vozy nebo vrtulníky přímo k dekontaminační ploše a po dekontaminaci jsou převáženi do vstupní části k tomu určené budovy, kde je provedena kontrola efektu očisty a následné třídění lékařem, který rozhoduje o dalším terapeutickém postupu. Vchod do budovy je vybaven pro ochranu vnitřního prostředí hermeticky uzavíratelnými dveřmi.

Nemocní, jejichž zdravotní stav to vyžaduje, jsou z třídicích prostor přepraveni výtahem do prvního patra budovy, kde je rovněž vstup do operačního traktu a jsou zde umístěny jednotky intenzivní péče.

Vzhledem k možným mimořádným situacím je nutné ocenit, že nemocnice má k dispozici výkonný zdroj elektrického proudu a nádrže s užitkovou a pitnou vodou.

RABINOVO ZDRAVOTNÍ CENTRUM

Druhou nemocnicí, se kterou jsme měli možnost se seznámit, bylo **Rabinovo zdravotní centrum** v centru města Petach Tikva, které dnes s Tel-Avivem zcela splývá.

Nemocnici tvoří dva historické zdravotnické ústavy. Beilinsonova nemocnice založená v roce 1936 a Nemocnice Golda-ha-Šaron (nazývána též Nemocnice ha-Šaron) založená o 6 let později jako součást Beilinsonovy nemocnice. V roce 1992 bylo otevřeno zdravotnické centrum určené pro děti (Schneider Children's Medical Center). Jedná se o největší dětské zdravotnické zařízení v zemi. V současné době má komplex 1300 lůžek, 4500 zaměstnanců, z toho 1000 lékařů

a 2000 zdravotních sester. Pojmenován je podle Jicchaka Rabina, izraelského premiéra, který byl zavražděn v roce 1995. Leží v nadmořské výšce 40 metrů.

Centrum má z pohledu Izraele několik prvenství. Dr. Moshe Beilinsona (1889–1936) byl nejen jedním ze zakladatelů nemocnice, ale také iniciátorem první izraelské krevní banky. V nemocnici byla provedena první dialýza, v roce 1968 první transplantace srdce, v roce 1995 první implantace umělého srdce.

Součástí Rabinovy nemocnice je oddělení určené pro příjem raněných v případech mimořádných událostí. Za běžného provozu slouží jako klasické Emergency oddělení. Příjímá oddělení centra je rozděleno na řadu kójí, kde je nemocný vyšetřen a vedoucí lékař služby stanoví další terapeutický postup. Pacient může být ošetřen buď ambulantně včetně infuzní terapie a poté předán do domácí péče, nebo je převezen na příslušné lůžkové oddělení. V případě ohrožení života je umístěn na jednotku intenzivní péče, která je součástí centra. Ta je, jak jsme již uvedli, vybavena veškerou dostupnou potřebnou zdravotnickou technikou. Krevní vzorky jsou odesílány k rozboru do laboratoří potřebné poštu.

Měli jsme možnost se seznámit s novými prostorami, kam se mělo Emergency oddělení přestěhovat během následujícího měsíce po naší návštěvě. Tyto prostory zvýší několikanásobně kvalitu péče o postižené. Vše je zde účelně vyřešeno, architekt dokázal propojit potřeby zdravotníků s civilním charakterem prostor. I když oddělení může působit dojmem, že je prostorově pro běžný provoz naddimenzované, nesmíme zapomenout, že je projektováno s ohledem na potřeby mimořádných situací, kdy nemocnice musí dokázat přijmout 200 nemocných během 15 minut. Vybavení lékařskou technikou i zdravotnickými pomůckami je účelné a moderní.

Součástí nemocnice jsou rovněž lékárna, společenské prostory, kavárny, prodejny zdravotnických potřeb a potravin. Nás zaujal prostor, spojující jednotlivé budovy nemocnice, který je pojat jako galerie, a dává tak zdravotnickému zařízení charakter kulturního centra. Návštěvníci nemocnice mají k dispozici dostatečně velké parkoviště.

Stejně jako v ostatních zdravotnických zařízeních přechází personál v případě mimořádného režimu na dvanáctihodinové směny.

MAGEN DAVID ADOM

Zdravotnické záchranné služby v Izraeli zabezpečuje organizace **Magen David Adom** (MDA, doslova Davidův červený štít). Tato původně dobrovolnická nevládní organizace byla založena v roce 1930 a v současné době zabezpečuje rychlou zdravotnickou službu pro celé území Izraele. Území je rozděleno do 11 regionálních center, kterým je podřízeno cca 95 lokálních středisek. Organizace má k dispozici více než 700 sanitních vozů se základním vybavením (Basic Life Support), které mají modré polepy a 110 sanitek s vybavením umožňujícím poskytovat úplnou resuscitační a intenzivní péči (Advanced Life Support) s červenými polepy. Každá oblast má k dispozici ještě dvě vozidla Mass Casualty Response Vehicle, které přiváží na místo neštěstí zdravotnický materiál pro první pomoc. Ten je vydáván na místě neštěstí zasahujícím dobrovolníkům. Letecká záchranná služba má k dispozici 105 vrtulníků schopných přepravit dva ležící či šest sedících pacientů a v případě potřeby spolupracuje

s izraelským vojenským letectvem. Ve své práci důsledně dodržuje systém triage.

Činnost organizace zajišťuje 1500 stálých zaměstnanců a 10 000 periodicky cvičených dobrovolníků. Ti mají u sebe trvale pagery, které je v případě mimořádné události vyrozumí, kde, kdy, co se stalo a kolik je přibližně obětí. Ti, co jsou poblíž danému místu, se co nejdříve dopraví na místo neštěstí. Podle počtu postižených jsou stanoveny tři stupně pohotovosti.

Základní taktikou MDA je poskytnutí první pomoci na místě, zajištění vitálních funkcí raněného a co nejrychlejší transport do nemocnice určené z řídicího centra tak, aby nedošlo k přetížení nejbližší nemocnice. Každá z vybraných nemocnic je připravena přijmout minimálně 200 postižených. MDA má k dispozici i obrněnou mobilní jednotku intenzivní péče. MDA je doplněna v některých oblastech o **HATZOLAH**, urgentní záchrannou službu sloužící židovské komunitě po celém světě a o organizaci **ZAKA**, kterou financují zejména ortodoxní Židé. Ta nejen pomáhá posádkám sanit, ale rovněž se podílí na identifikaci obětí terorismu, dopravních nehod a dalších katastrof.

Do pohotovostního systému je včleněna i **Národní transfuzní služba**. Má celostátní působnost, příslušní pracovníci mají podrobné informace o každém dárci i kolik krevních zásob je v systému k dispozici. Odběr krve od dárců je z 90 % prováděn mobilními zařízeními.

ZÁVĚR

Zdravotnický systém státu Izrael je připraven, na základě vlastních dlouholetých zkušeností s řadou teroristických útoků, na rychlé řešení důsledků mimořádných událostí. Tento systém je efektivní, účinný, systematicky prověřovaný, ekonomicky zabezpečený. Má oporu jak ze strany státních orgánů, tak vlastního obyvatelstva. Je žádoucí, aby řada těchto poznatků byla využita zdravotnickými systémy států Evropské unie, Českou republiku nevyjímaje.

Ochrana obyvatelstva je širokou multirezortní disciplínou, kterou není možné chápat jen jako plnění úkolů civilní ochrany, zejména varování, evakuaci, ukrytí a nouzové přežití obyvatelstva (ve vazbě na Ženevské úmluvy z 12. srpna 1949), ale jako soubor činností a úkolů odpovědných orgánů veřejné správy, právnických a podnikajících fyzických osob a také občanů, které vedou k zabezpečení ochrany života, zdraví, majetku a životního prostředí, v souladu s platnými právními předpisy. Úkoly jednotlivých orgánů jsou nepřenositelné a jejich plnění vyplývá z konkrétních ustanovení právních předpisů. Ochrana života a zdraví obyvatel je v gesci Ministerstva zdravotnictví ČR a krajských úřadů (6).

Přítomnost českého zdravotnictví na řešení krizových situací spojených s vysokým počtem zdravotně postižených je minimální. Převážná část nemocnic není schopna přejít v krátkém čase na krizový režim.

Za hlavní příčiny tohoto stavu považujeme:

- minimální teoretickou a praktickou přípravu zdravotnického personálu včetně lékařů (s výjimkou Zdravotnických záchranných služeb);
- podceňování praktických nácviků ve zdravotnických zařízeních;
- nedostatečné materiální zásoby dané jednak finanční situací ve zdravotnictví, jednak snahou státu přesunout zodpovědnost za tyto zásoby na samotná zdravotnická zařízení;
- malá pozornost dané problematice v pregraduální výuce;

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ/ZPRÁVY

- náladu ve společnosti, stále přetrvává mezi obyvatelstvem pocit, že nám teroristický útok nehrozí;
- sdělovací prostředky věnují této problematice minimální pozornost a zřetelně ji podceňují;
- chybí specializovaná pracoviště zabývající se především touto problematikou.

Situaci není možné podceňovat. Jasně úkoly pro zdravotnictví jsou dány v dokumentu přijatém usnesením vlády České republiky dne 23. října 2013 „Koncepte ochrany obyvatelstva do roku 2020 s výhledem do roku 2030“ (7).

Tato práce byla financována z prostředků ESF a státního rozpočtu ČR (Projekt CZ.1.07/2.4.00/31.0224 „Ochrana obyvatelstva a řešení krizových a mimořádných událostí“).

Konflikt zájmů: žádný.

Literatura

1. Ochrana obyvatelstva v případě krizových situací a mimořádných událostí nevojenského charakteru II (editor Šafr G.). Brno: nakladatelství Tribun EU, s.r.o., 2014; 304.
2. Zákon č. 240/2000 Sb., o krizovém řízení a o změně některých zákonů (krizový zákon).

3. Drescher MJ, Aharonson-Daniel L, Savitsky B, Leibman J, Peleg K. A study of the workforce in emergency medicine in Israel: 2003. *J Emerg Med* 2007; 33(4): 433-437.

4. Adini B, Peleg K. On constant alert: lessons to be learned from Israel's emergency response to mass-casualty terrorism incidents. *Health Aff (Millwood)* 2013; 32(12): 2179-2185.

5. Peleg K. Disaster and emergency medicine - a conceptual introduction. *Front Public Health* 2013; 5(1): 44.

6. Ochrana obyvatelstva v případě krizových situací a mimořádných událostí nevojenského charakteru I (editor Šafr G.). Brno: nakladatelství Tribun EU 2014; 152.

7. Dokument „Koncepte ochrany obyvatelstva do roku 2020 s výhledem do roku 2030“ přijatý vládou České republiky dne 23. října 2013.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

as. Ing. Václav Navrátil

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva
Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT, Praha
Sportovců 2311, 272 01 Kladno
e-mail: vaclav.navratil@fbmi.cvut.cz



V polovině dubna se ve Faustově domě konal **křest publikace Základy fyziky pro lékařské a zdravotnické obory** autorů prof. MUDr. RNDr. Jiřího Beneše, CSc., MUDr. Jaroslavy Kyplové, Ph.D. a prof. RNDr. Františka Vítka, DrSc. z Ústavu biofyziky a informatiky 1. LF UK. Knihu pokřtili Stanislav Hložek, MUDr. Jaroslava Kyplová a nový předseda České lékařské společnosti prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc. (vpravo), který mimo jiné poznamenal, že se jedná o jeho první křest knihy v této funkci.



U příležitosti **70. výročí založení IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze** se uskutečnilo 6. května 2015 slavnostní setkání stávajících i bývalých zaměstnanců, vzácných hostů a jejich přátel. Úvodní slova pronesli rektor UK prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., děkan 1. LF UK prof. MUDr. Alexi Šedo, DrSc. a ředitelka Všeobecné fakultní nemocnice Mgr. Dana Jurásková, Ph.D. O zakladateli a prvním přednostovi prof. B. Prusíkovi přednášel prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc., doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. o 70leté historii kliniky. Závěrečné slovo měl prim. MUDr. Karel Lukáš, CSc., který pohovořil o publikační činnosti zaměstnanců kliniky, především o vydávání monografií a učebnic, a o činnosti lékařských společností, které se v průběhu let nějakým způsobem dotkly IV. interní kliniky. V závěru setkání všichni zúčastnění přešli na terasu kliniky, kde bylo připraveno občerstvení a příjemné posezení s výhledem na Prahu včetně Hradčan.

Historie výroby inzulínu v Československu

Jindřiška Krejčová, Alena Šmahelová, František Dohnal

Farmaceutická fakulta Univerzita Karlova, Praha

Čas. Léč. čes. 2015; 154: 137-141

SOUHRN

Cílem článku je snaha o zachycení historického vývoje výroby inzulínu v Československu. Informace byly převážně získány z Časopisu lékařů českých (vychází od roku 1862) a z Praktického lékaře (vychází od roku 1921). Nejprve se v Československu objevuje na trhu inzulín dovážený, přičemž byly dováženy přímo hotové

injekce nebo substance, ze kterých firmy inzulín připravovaly. Výrobou inzulínu se v letech 1923-1945 zabývalo pět společností, dále zde inzulín vyráběla pouze společnost Léčiva.

KLÍČOVÁ SLOVA

diabetes mellitus – inzulín – výroba inzulínu

SUMMARY

Krejčová J, Šmahelová A, Dohnal F. History of insulin production in Czechoslovakia

The aim of the article is an effort to capture the history of insulin production in Czechoslovakia. Information has been obtained mainly from two Czech journals: „Časopis lékařů českých“ (published since 1862) and „Praktický lékař“ (published since 1921). At

first, imported insulin in the form of insulin injections or substances from which insulin was prepared appeared at the market in Czechoslovakia. During years 1923-1945, insulin was produced by five companies, since 1945 only by one company „Léčiva“.

KEYWORDS

diabetes mellitus – insulin – production of insulin

Objev inzulínu znamenal novou naději na život pro diabetiky. Zasloužila se o něj čtveřice vědců, skotský lékař John James Rickard Macleod a tři Kanadáné, Frederik Grant Banting, Charles Herbert Best a James Bertram Collip. Kanadský fyziolog Banting prováděl pod Macleodovým vedením pokusy se psy, přičemž při odstranění jejich slinivky došlo ke vzniku diabetu, a bylo tudíž prokázáno, že nedostatek vnitřního sekretu Langerhansových ostrůvků, inzulínu, je v příčinném vztahu k jeho vzniku. Inzulín je makromolekula, která se skládá ze dvou polypeptidických řetězců spojených disulfidickými můstky a obsahuje 51 aminokyselin. Je to hormon, který snižuje hladinu glykémie, a proto se inzulínová léčba stala základem léčby diabetu (19).

Banting a Best získali 30. července 1921 z atrofického hovčezího pankreatu extrakt, který po i.v. injekci snížil glykémii pankreatomovaného psa z 200 na 120 mg/ml za 2 hodiny. Extrakt vstříkali i.v. dalším psům a kontinuálně měřili krevní cukr. Vzhledem k tomu, že dosáhli uspokojivých výsledků, snažili se o zjednodušený postup izolace inzulínu. Celou slinivku ihned po vynětí rozřezali na malé kousky a 2 dny ponechali v roztoku 0,2% HCL v 95% alkoholu. Po maceraci vše zfiltrovali a filtrát odpařili do sucha v proudu horkého vzduchu. Suchý filtrát rozpustili v 25 ml Ringerova roztoku. K výzkumnému týmu se přidal i chemik James Bertram Collip, který významně přispěl k získání čistého inzulínu (použil frakcionovanou precipitaci s alkoholem). Výzkum byl zakončen prvním podáním pacientovi 1. ledna

1922, a to čtrnáctiletému diabetikovi Leonardu Thomsonovi (1, 15, 16).

Také v nově vzniklé Československé republice se ve dvacátých letech 20. století začala vytvářet pracovní střediska, která se zabývala různými diabetologickými problémy. Na první interní klinice to byli např. J. Striteský, O. Postránecký a R. Foit a S. Basař, na druhé interní klinice Josef Charvát (také zkoumal inzulín u hypertyreózy a zavedl výkrmné léčby inzulínem), A. Gjuríč, A. Vančura (ledvinový práh u diabetu), B. Hejda (diabetické lipémie), J. Syllaba (diabetická ketoacidóza). V Syllabově pracovní skupině byli dále Z. Mařatka, J. Čermák, L. Stehlík, J. Neubarth, J. Hanušová a G. Urbánek. Ve Foitově skupině na Bulovce pracovali např. O. Dub a dále badatelé M. Šírová, E. Němeček a R. Klímová-Sieberová (studium různých druhů inzulínů a později i PAD). V Brně se zabýval problémy diabetu doc. F. Hora a v Bratislavě na Netouškově klinice asistent J. Šimr (10, 17).

V roce 1923 byl dovezený inzulín poprvé aplikován pacientovi na I. interní klinice dvěma sekundáři, doktorem Červenkou a doktorem Kleinem (24). Počátky inzulínové léčby na II. interní klinice popisuje ve svém článku v Časopisu lékařů českých z roku 1973 doc. B. Hejda, který v roce 1923 nastoupil na kliniku jako praktikující medik, tzv. fiškus (10). V květnu 1923 se společně s asistentem B. Vanýskem pokusili vyrobit inzulín pro šestnáctiletou pacientku, která ležela na klinice s těžkou ketonurií. Spolužáci doc. Hejdy, asistenti Felklová a Kaufmann dojeli do holešovických jatek pro

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

čerstvý hovězí pankreas, který asistent Vanýsek rozmělnil v kuchyňce, extrahoval 2 hodiny ve fyziologickém roztoku, zfiltraval a poté podával per rektum pacientce. Bohužel se pokus nezdařil a dívka za 2 dny zemřela v noci v kómatu (10).

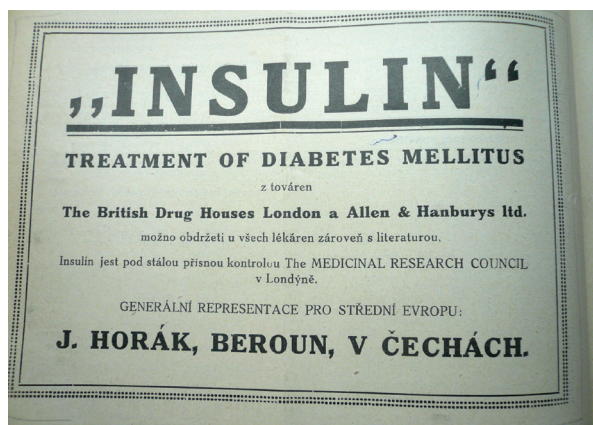
Na podzim se na klinice objevil první dovážený inzulin firmy Wellcome, který přinesla paní Želenská, manželka herce Národního divadla. Inzulin byl ve skleněné lahvičce s gumovou čepičkou, kterou jí poslali přátelé z Anglie. Již od roku 1924 bylo možné inzulin dostat z ústavní lékárny (10).

Výrobci inzulinu v Československu

Od roku 1923 se v Československu objevuje na trhu inzulin dovážený, přičemž byly dováženy přímo hotové injekce nebo substance, ze kterých pravděpodobně připravovaly inzulin k aplikaci společnosti Norgine, Interpharma, Mariatherma a Remed (podrobněji viz dále), protože v této době nebyl sběr pankreatu u nás zaveden. Dovážený inzulin prodávala např. Fragnerova lékárna (2), J. Horák z Berouna (3) (obr. 1), Lékárna „U bílého lva“ v Praze (4).

Na výrobě inzulinu v tehdejším Československu se významně podílelo oddělení organopreparátů ve výzkumném ústavu firmy Baťa ve Zlíně pod vedením doc. dr. Ing. Stanislava Landy. Zde se od ledna 1939 prováděla izolace látek ze živočišných preparátů v laboratorním i poloprodučním měřítku. Toto oddělení se osamostatnilo v lednu 1941 a stalo se Potravinářským ústavem města Zlína. V období protektorátu však byla tomuto ústavu zakázána činnost v oboru biologicko-farmaceutickém, takže doc. Landa musel najít společnost, pod jejíž značkou by mohl tajně ve výzkumech pokračovat. Tím začala spolupráce s firmou Minevita a také s firmou Interpharma v Modřanech, která poskytla provozní budovu. Oficiálně byla v roce 1944 výrobou a distribucí inzulinu pověřena firma Remed (německým státním ministrem pro Čechy a Moravu). Ta však neměla výrobní kapacity, takže se tajně spojila s firmou Interpharma a bylo dohodnuto, že se inzulin bude vyrábět dle zlínského způsobu v Modřanech a Remed zajistí plnění do lahviček a distribuci. Inzulin byl nazván „Gamma“.

Během války se na výrobě inzulinu pracovalo také ve společnosti CETAB v Hořátku v Nymburka, ale produkt byl příliš znečištěný. Krátkou dobu se připravoval inzulin i ve Státním zdravotním ústavu. V roce 1945 bylo vyrobeno 21 800 000 m.j. Gamma inzulinu (35 000 kg pankreatu), v roce 1947 to již bylo 27 400 000 m.j. inzulinu (9, 14, 18).



Obr. 1 Praktický lékař 1923, č. 5, s. 154

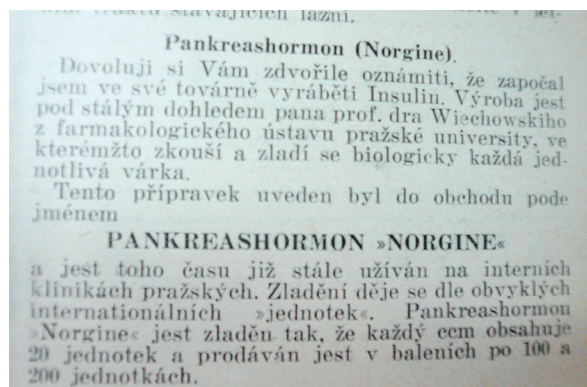
Norgine

V roce 1909 založil dr. Viktor Stein v Ústí nad Labem Předlicích společnost Norgine. Nejprve vyráběl chemikálie a barvy pro textilní a kožedělný průmysl. Pojmenování podniku vzniklo podle mořské řasy, ze které v továrně získávali jód. Od roku 1918 se společnost zaměřila na výrobu léčiv. Byla postavena další budova a v roce 1930 zde pracovalo již kolem sta zaměstnanců. Finančně firmu zajišťovala rodina Schichtova (výroba mýdla) a odborným poradcem byl profesor farmakologie na německé univerzitě v Praze MUDr. Emil Starkenstein. Podle jeho receptury firma vyráběla Ferrostabil, dále se zabývala náprstníkovými glykosidy, spazmolytiky.

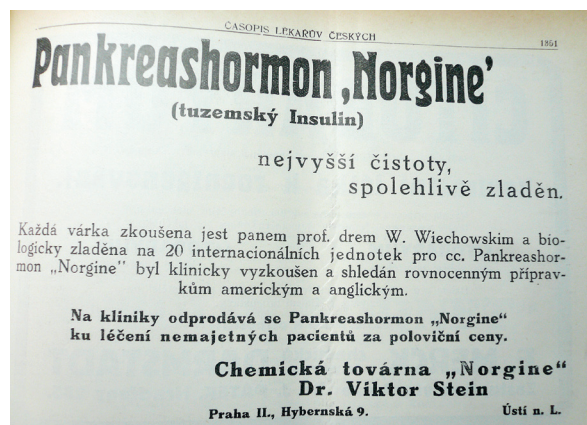
Společnost Norgine byla naším prvním výrobcem inzulinu a první inzercí se objevila v Časopisu lékařův českých č. 49 již 8. prosince 1923 (5) (obr. 2 a 3).

Pankreas hormon se prodával jako substance ve 4ml lahvičkách a rozpouštěl se přímo před injekcí, v 1 ml bylo 50 m.j. inzulinu. V roce 1925 stála lahvička 350 Kč, v roce 1926 již jen 75 Kč. Zajímavá informace se objevila v Časopisu lékařův českých z 6. května 1938, kde se píše o společnosti Norgine v souvislosti s výrobou inzulinové masti nazvané Illocutan (8).

Po rozpadu Československa, německé okupaci a vytvoření protektorátu Böhmen und Mähren, byl veškerý židovský maje-



Obr. 2 Časopis lékařův českých z roku 1923, č. 49, s. 299



Obr. 3 Časopis lékařův českých z roku 1923, č. 49, s. 228

tek arizován, tedy sebrán původním majitelům a předán nebo prodán stoupenčům Hitlera. Společnost Norgine v důsledku toho přešla do berlínského koncernu Schering. K továrně byla za války přičleněna firma Heuer v Krásném Březně a pracovali zde i vězni z Terezína. Pro potřeby válečné i civilní medicíny se zde vyráběl éter k narkóze, sulfanilamid a jiná léčiva (7).

Interpharma

V roce 1932 vznikla v Praze nová společnost na výrobu léčiv. Její zakladatelé dr. Ing. Artur Steinhauer, Ing. Jan Rosický a dr. Josef Tamchyna ji nazvali Interpharma (zkratka z Interest pharmacolopae, latinsky zájem lékárníka). Nejprve sídlila v Jungmannově ulici č. 18, ve výrobních prostorách, které dr. Steinhauer vyženil, ale v roce 1935 přesídlila továrna do Modřan do bývalých továrních objektů továrny na zpracování dřeva bratří Karla a Bohdana Zemanových. Nejvýznamnějšími preparáty byly v té době přípravky Eurocan a Dipron. Od počátku svého působení firma spolupracovala s jinými výrobci, což se konkrétně projevilo na přípravku Infadin (roztok vitamínu D), který uvedla na trh společně s firmou B. Fragner. Jejich další spolupráce se rozvíjela v oblasti léčiv proti infekcím, tj. organických sloučenin arzenu a sulfonamidů. V roce 1936 začala vydávat časopis Lékařský svět, který přinášel různé odborné zprávy a zároveň propagoval výrobky vydavatele. V roce 1939 zde bylo zřízeno zvláštní oddělení pro výrobu inzulínu.

V roce 1942 byl dr. Steinhauer odvezen do koncentračního tábora, kde zemřel. Společnost Interpharma rozšířila za války svoji pracovní náplň. Nezabývala se jen chemickými léčivými látkami, ale vyráběla i jaterní extrakt Hepatonikum, zabývala se také výrobou inzulínu (ve spolupráci s Výzkumným ústavem Bati) a metabolity plísni. Bylo již delší dobu známo, že nahnilé seno obsahuje látku zvanou dikumarol, která snižuje krevní srážlivost. Její nepříjemnou vlastností však bylo, že se účinek projevuje až po delší době a také měl dlouhé trvání. Nedala se tedy použít jako léčivo, které by ovlivňovalo krevní srážlivost. Pracovníci Interpharmy J. Rosický, E. Petráček a K. Fučík syntetizovali v roce 1944 analog dikumarolu, který měl výhodnější vlastnosti, a byl proto zaveden do léčebného použití pod názvem Pelentan (v cizině Tromexan). Tento přípravek se používá úspěšně dodnes. (Pro zajímavost: V letech 1942-1944 tu pracovali známí herci – Jaroslav Vojta, Jiřina Šejbalová, Marie Rosůlková, Jiřina Štěpničková a další) (9).

Mariatherma

Založili ji v roce 1918 PhMr. Gustav Welz, lékárník v Touškově a poté v Mariánských Lázních, a litomyšlský lékárník PhMr. Karel Kosinka. Nový podnik zaměřený na laboratorní výrobu léčiv nazvali „Průmysl léčiv v Mariánských Lázních, společnost s ručením omezeným“ a jeho náplní byla výroba jedů, léčiv a přípravků, jejich prodej a obchod s nimi. V roce 1921 přešla firma na nový způsob výroby a změnila název na „Mariatherma“, továrna lučebnin a léčiv v Mariánských Lázních, akciová společnost. Mezi zakladateli této společnosti byli MUDr. Vladislav Mladějovský, profesor Lékařské fakulty UK, lékárníci K. Kosinka a G. Welz, MUDr. Jan Krauskopf, lázeňský a železniční lékař v Mariánských Lázních, Karel Höschl, disponent Pozemkové banky v Mariánských Lázních, Ing. Miloš Mečíř, člen městského zastupitelstva v Mariánských Lázních. Kancelář a expedice společnosti přesídlily od 1. listopadu 1922 do Přístavní ulice 1353 na Smíchově, kde jim firma Remed uvolnila prostory. Obě firmy se dohodly, že obchodní reprezentanti budou pracovat pro ně společně. Nakonec se administrativní

a obchodní kanceláře usadily natrvalo od 15. května 1925 ve Strašnicích, v továrně B. Klöcklera. Firma vyráběla injekční roztoky, farmaceutické přípravky, organopreparáty, fytotherapeutika, chemické přípravky, galenika a léčivá vína značky Klöckler. Od roku 1925 se zde vyráběly tablety inzulínu Pancreatis Mariatherma, které byly poprvé inzerovány v Praktickém lékaři v prosinci 1925 (6). Továrna Mariatherma byla převzata do národní správy 27. února 1948 a národním správcem byl navržen drogist A. Alois Bendl (22).

Akciová továrna na výrobu lučebnin v Kolíně

Tato továrna byla založena 23. března 1871 v Kolíně s akciovým kapitálem 200 000 zlatých. Provoz továrny byl zahájen v červnu 1872 a plánovalo se, že se zde vyrobí ročně 60 000 metrických centů superfosfátu (ručním mísením v takzvaných „karbech“). Také se zde vyráběla kyselina sírová, a to komorovým způsobem. Časem byla zavedena i výroba kombinovaných hnojiv, zelené a modré skalice a v roce 1890 byla zahájena i výroba kyseliny borité, boritanů a perboritanů.

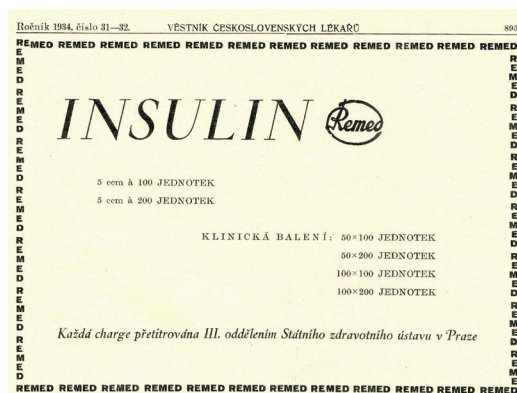
Čistě anorganická výroba byla v roce 1893 rozšířena o výrobu organickou – kyselinu salicylovou a její deriváty. V roce 1898 byla ke kolínskému továrně připojena konkurenční firma v Pečkách zaměřená na výrobu superfosfátu, kožního a kostního klišu a současně Akciová továrna na hnojiva v Českých Budějovicích (vyrábějící kyselinu sírovou, superfosfát, síran hlinitý). V roce 1904 koupil kolínský závod „Kentův mlýn“ na mletí surovin potřebných k výrobě. Inzulín se zde začal vyrábět v roce 1924 pod názvem „Inilin“, není však známo, ve kterém roce jeho výroba skončila.

Po válce zde byla zahájena výroba kyseliny salicylové a jejích derivátů (Acylprin, Acylcoffin). Lučebni se také stala prvním závodem v Evropě, kde byla zahájena výroba vitamínových přípravků (výtažek z obilných klíčků Bioklein). Druhá světová válka přinesla stagnaci výroby (kromě kyseliny sírové, důležité pro výrobu střeliva) a také změny ve stanovách společnosti. Od roku 1939 bylo nutné před český název psát Chemische Kolín A. G. Během druhé světové války se v této továrně vyráběl nechlvalně proslulý Cyklon B, který byl užíván jako vyhlazovací nástroj v plynových komorách německých koncentračních táborů (11). Po osvobození republiky byly pro zahájení výroby špatné podmínky, pro nedostatek surovin byl pozastaven provoz kyseliny sírové a superfosfátu. V provozu zůstala výroba síranu hlinitého. V březnu 1946 byl podnik znárodněn a došlo k zapojení Lučebni do národního podniku Synthesia Semtín.

Remed

Farmaceutická továrna „REMEDI, výroba léčivých přípravků společnost s r.o.“, byla založena v červnu 1919 a u jejího zrodu stáli MUDr. Adolf Maixner, MUDr. Karel Kurfürst, PhMr. Vondrášek, PhMr. Šilberský a PhMr. Trnka, PhMr. Novák a PhMr. Královec, PhMr. Folprecht, dr. Čákr, dr. Novák. Firma uvedla na trh nejen farmaceutické výrobky (Ferraxa, Rheumosin, Anaesin, Ferraxa cum Arseno, Pharyngosan, Syrupectol, Tablettae vaginales cum Cholevagin, Remedky, Poudre antiasthmatique, Vermol, Sodamarin), ale také fotovývojky, chloroform a éter pro narkózu, Aethylbromid, Chloralhydrát, náplasti, veterinární léčiva, dále pak plastické hmoty, jako např. izolační desky Isolith atd. Nejznámějším preparátem byl zejména Analgin a Sanadol (chinin s kyselinou acetylsalicylovou).

Remed, spol. s r.o. byla od 1. ledna 1931 přeměněna na akciovou společnost. Obchodní vedení bylo úplně odděleno od výroby a bylo zřízeno nezávislé propagační oddělení.



Obr. 4 Věstník čs. lékařů z roku 1934, č. 31–32, s. 895

V letech 1934–1941 se zde vyráběl Insulin-Remed, který se účinkem vyrovnal inzulinům nejlepších značek. Protamin pro depotní inzulin si firma vyráběla sama a také navázala úzkou spolupráci se Státním zdravotním ústavem v Praze, který převzal stálý dohled nad „dosací“ Insulinu-Remed (obr. 4). Každá šarže byla před uvedením do obchodu kontrolována třetím oddělením pro biologickou kontrolu léčiv výše jmenovaného ústavu a každé balení bylo opatřeno jeho kontrolní páskou. Během okupace došlo k významnému omezení výroby, z výrobního programu bylo vyřazeno 45 jednoduchých preparátů (20).

Poválečný vývoj, výroba inzulinu a další osudy výrobních podniků

Na základě dekretu prezidenta republiky o znárodnění byly k 28. říjnu 1945 znárodněny všechny podniky, které měly více než 50 zaměstnanců. Z farmaceutických továren to byly např. B. Fragner, Interpharma, Medica, Remed. Spolu s podniky, jež původně patřily Němcům, např. Hamma, Hell či Schering, a byly proto pod národní správou, utvořily k 1. lednu 1946 jednotnou organizaci. Ta dostala název Spojené farmaceutické závody (SFZ, později SPOFA). Sídlem společnosti se stala bývalá Fragnerova farmaceutická továrna v Dolních Měcholupech. Výroba inzulinu se v roce 1947 přesunula z Modřan do bývalého závodu Medica ve Vysočanech.

V roce 1951 se začal vyrábět „Globin-Zn-Insulin“, který měl prodloužený účinek (asi 12 hodin), ale s jeho výrobou se skončilo se zavedením purifikovaných (přečištěných) inzulinů. Od roku 1953 se vyráběl „Protamin-Zn-Insulin“, což byla amorfní suspenze ve fosfátovém pufru. Od roku 1958 byly na trhu tyto české inzuliny: Dep-inzulin (amorfní suspenze), Interdep-inzulin (suspenze krystalické a amorfní části 70 : 30) a Superdep-inzulin (dlouhodobý, suspenze krystalu).

V roce 1958 vytvořily čtyři pražské továrny n. p. Léčiva Praha. Do něho byla zahrnuta většina pražských výrobců léčiv, a tak vznikl podnik, který vyráběl 40 % československých léčivých přípravků. Ředitelství mělo sídlo v Dolních Měcholupech, v bývalé továrně firmy Fragner. Národní podnik Léčiva tvořily následující závody: Dolní Měcholupy, Žižkov (bývalý Remed), Vysočany (bývalý Medica-inzulin), Modřany, Hořátek u Nymburka, Zahrady u Rumburka (obaly, příbalové letáky) a Dental – stomatologické přípravky.

Důležitou částí Léčiv byl závod Vysočany. Továrna kdysi patřila firmě Medica, za války byla zabrána okupanty, při

bombardování Prahy prakticky zničena a po znárodnění byla zrekonstruována. Vyráběla se tu léčiva z živočišných tkání, a proto byla nazvána „Organofarma“. Hlavním produktem byl inzulin získávaný ze zvířecích slinivek. Řadu let se jednalo o likvidaci tohoto závodu, proto do něj Spofa dlouho neinvestovala potřebné finanční prostředky. Kromě inzulinových injekcí se tu vyráběly i jiné injekce, např. s obsahem hormonů. V sedmdesátých letech 20. století byla část výroby přenesena též do Dolních Měcholup.

Léčiva vyráběla následující inzuliny (21): Insulin-Spofa, Neutral-Zinc-Insulin-Spofa, Globin-Zinc-Insulin-Spofa, Protamin-Zinc-Insulin-Spofa, Dep-Insulin, Interdep-Insulin a Superdep-Insulin.

Roku 1990 došlo k rozdělení státního podniku SPOFA na následující společnosti: Biotika, š. p., Farmakon, s. p., Galena, s. p., Chemopharma, s. p., Léčiva, s. p., Léčivé rostliny, s. p., Okula, s. p., Pharming, s. p., Slovakoфарма, š. p. a výzkumné ústavy VÚFB s. p., VÚAB s. p., VÚBVL s. p. a VÚL s. p.

V roce 1993 vznikla akciová společnost Léčiva. V roce 1998 získala většinový podíl ve společnosti firma Zentiva společně se skupinou Wartburgpincus Funds. V roce 2003 společnost Zentiva koupila firmu Slovakoфарма a došlo k založení značky Zentiva.

Společnost vyráběla dva typy inzulinů v koncentraci 100 m. j. /ml – Insulin HM R a Insulin HM NPH.

V roce 2005 společnost koupila rumunskou firmu Sicomed. V roce 2006 získala společnost Sanofi podíl v Zentivě ve výši 24,9 % a stala se tak hlavním akcionářem firmy. V roce 2009 se Zentiva stala součástí skupiny Sanofi (12).

Norgine

V roce 1945 připadla společnost Československé národní správě, která byla vytvořena na základě dekretu prezidenta republiky o znárodnění. Také byly znárodněny Chemické závody Schering, a. s., závod P. Beiersdorf, a. s. Ústí nad Labem, kde se vyráběly náplasti, a Cephag, a. s. Krásné Březno. Všechny tyto tři závody byly také včleněny do Spojených farmaceutických závodů. V roce 1946 se závod přejmenoval na SPOFA 30 – Ústí nad Labem. Od roku 1949 se společnost specializovala na výrobu sulfonamidů, steroidních hormonů a zdravotnických náplastí. Dne 1. října 1952 vznikl samostatný podnik Chemopharma Ústí nad Labem a sulfonamidy se staly jeho nosným programem. V chemické části továrny se vyráběly čisté farmaceutické substance, které se pak v dalším podniku SPOFA zpracovávaly na tablety, dražé, masti nebo injekce.

V letech 1955–1960 byly vybudovány nové aparatury pro výrobu sulfonamidu, sulfochloridu, acetanilidu, cholesterolu, ftalylsulfothiazolu a sulfadimidinu.

V roce 1997 došlo k privatizaci společnosti a jejím majitelem se stala pražská akciová společnost Kvestar. V současné době se společnost zabývá výrobou zdravotnických prostředků, samolepicích pásek, veterinárních prostředků („Pixtape“, který se používá k ošetření končetin hospodářských zvířat, a velkoplošná náplast „Zoopor“). Dále pak výrobou farmaceutických substancí a polyamidových prachů (nosiče pro kosmetický průmysl).

Ve výrobě náplastí má společnost mnoholetou tradici a je držitelem ochranné známky SPOFAPLAST. Společnost patří mezi největší výrobce a zároveň i dodavatele farmaceutických substancí v České republice (14, 17).

Interpharma

V důsledku dekretu prezidenta republiky o znárodnění byla společnost znárodněna a v lednu 1946 se stala součástí

Spojených farmaceutických závodů a později se stala samostatným národním podnikem s názvem n. p. Léčiva Modřany.

Začátkem devadesátých let 20. století se s. p. Léčiva potýkal s řadou problémů a hledal zahraniční partnery. Od ledna 1992 vznikla akciová společnost Interpharma Praha s kapitálovou účastí profesora MUDr. Miloše Sováka, který je Čechem trvale žijícím v USA.

Interpharma dnes vyrábí důležité farmaceutické substance pro český trh i pro přední zahraniční výrobce léků. Významným úspěchem firmy Interpharma je spolupráce s americkou firmou Auguron, která patentovala účinný preparát pro kontrolu nemoci AIDS (9).

Akciová továrna lučebnin v Kolíně

V březnu 1946 byl podnik znárodněn a došlo k zapojení Lučební do národního podniku Synthesia Semtín. V roce 1949 byl vytvořen samostatný národní podnik Lučební Kolín, ale již v roce 1958 se znovu stal součástí chemického koncernu Východočeské chemické závody Synthesia (13).

ZÁVĚR

Od aplikace inzulínu prvnímu člověku uběhlo přes 90 let. Od té doby jsme zaznamenali mnoho nových objevů a významně se prohloubily naše znalosti o diabetu. Změnil se rovněž podstatně způsob výroby inzulínů a je k dispozici mnoho různých nových typů. Velký pokrok nastal i v aplikaci – ze začátku se používaly kovové jehly a skleněné stříkačky s nutností vyvařování, dále jednorázové injekce a dnes máme k dispozici inzulínová pera a předplněné jednorázové aplikátory. Taktéž se rozvíjí možnosti technologické (glukometry, inzulínová pumpa) a diagnostické. Můžeme zde také konstatovat, že vysoký standard léčby a krok se světem v diabetologii udržuje Česká republika dodnes.

Práce byla podpořena grantem UK v Praze SVV 260187.

Konflikt zájmů: žádný.

Použité prameny a literatura

- Campbell F.** Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. The Canadian Medical Association Journal 1961; 141-146.
- Inzerce Fragner. Čas. Lék. čes. 1923; 27: 186.
- Inzerce Firma Horák z Berouna. Čas. Lék. čes. 1923; 40: 190.
- Inzerce Lékárna U bílého lva. Čas. Lék. čes. 1923; 44: 208.
- Inzerce Norgine. Čas. Lék. čes. 1923; 51: 236.
- Inzerce Mariatherma. Čas. Lék. čes. 1925; 47: 1716.
- Černá P.** Farmacie na Ústecku v proměnách času. Diplomová práce. Hradec Králové: FaF UK 2011.
- Gjurič A, Čermák J.** Léčení úplavice cukrové novými druhy inzulínu. Čas. Lék. čes. 1938; 18: 568-575.
- Hais I.** Český farmaceutický výzkum v době 2. světové války a po ní. Příspěvky k historii československého chemického průmyslu 1994; 22: 64-93.
- Hejda B.** Počátky inzulínové léčby diabetu na II. interní klinice prof. Peřínáře. Čas. Lék. čes. 1973; 30: 936.
- Plavec M.** Výroba plynu Cyklon B v Kolíně. In Hořejš M, Lorencová I. Věda a technika v českých zemích v období 2. světové války. Praha: NTM 2009; 326-336.
- <http://www.zentiva.cz/about-us/history/Documents/History-brochure.pdf>. 07-04-2013
- Jarešová M, Rojíčková J.** Sto čtyřicet let na stejném místě a ve stejném oboru. Kolín: Povrchové úpravy 2011; 3: 1-3.

- Jehlička S.** Vývoj výroby inzulínu u nás. Příspěvky k historii československého chemického průmyslu 1994; 22: 47-63.
- Lasker SP, McLachlan CS, Wang L, Ali SMK, Jelinek HF.** Discovery, treatment and management of diabetes. Journal of Diabetology 2010; 1: 1.
- Singh M, Kumar N, Sood S, Makkar B, Arora V.** Historical Milestones in Diabetes. Australasian Medical Journal 2010; 3(13): 860-864.
- Korec R.** K 50. výročí objevení a izolace inzulínu. Čas. Lék. čes. 1971; 18: 416-418.
- Kříž F.** Lékárna-kolébka farmaceutického průmyslu. Příspěvky k historii československého chemického průmyslu 1994; č. 22: 1-16.
- Neumann V.** 75 let inzulínu. Prakt. Lék. 1997; 5: 256.
- Pišaříková Z.** Příspěvky k dějinám průmyslu-firma Remed. Diplomová práce. Hradec Králové: FaF UK 2007.
- Inzerce Spofa. Prakt. Lék. 1975; 23: 856.
- Rusek V, Valášková L.** Mariatherma-historie české farmaceutické firmy. Pharm Business Magazine 2008; 3(6): 66-67.
- Péče o nemocné cukrovkou 2011. Praha: ÚZIS ČR 2012; 6.
- Škrha J.** Počátky terapie inzulínem v českých zemích. Sborník k 90. výročí objevu inzulínu. Praha: Galén 2013; 17.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Jindřiška Krejčová

Katedra sociální a klinické farmacie
Farmaceutická fakulta UK

Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: krejcova@amgen.com

Inzerce A151003778

3. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

11.-12. 12. 2015
Clarion Congress Hotel Prague

www.crc2015.cz

Pořádá:

**Společnost pro gastrointestinální
onkologii ČLS JEP**

Sekretariát kongresu:

GUARANT International
Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4
Tel.: +420 284 001 444
Fax: +420 284 001 448
E-mail: crc2015@guarant.cz



SGO

**SPOLEČNOST PRO
GASTROINTESTINÁLNÍ
ONKOLOGII ČLS JEP**

Zásluhy prof. Josefa Hally o rozvoj pražské lékařské fakulty

Ludmila Hlaváčková

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK, Praha

Čas. Léč. čes. 2015; 154: 142–145

SOUHRN

Halla byl mimořádnou osobností profesorského sboru pražské lékařské fakulty. Byl neobyčejně schopným organizátorem a úspěšným zakladatelem institucí, které proslavily pražskou lékařskou fakultu. V roce 1844 založil fakultní časopis, v roce 1845 inicioval zřízení laboratoře pro chemicko-klinická vyšetřování ve všeobecné nemocnici, v roce 1847 otevřel fakultní polikliniku, první v rakouské monarchii. Byl výborným učitelem,

jeho publikační činnost byla nevelká. Patří k nejvýznamnějším představitelům tzv. pražské lékařské školy.

KLÍČOVÁ SLOVA

fakultní časopis – lékařská knihovna – fakultní poliklinika – učitel – vědec

SUMMARY

Hlaváčková L. Professor J. Hall's merit on the development of Prague Medical Faculty

Hall was a remarkable personality among professors in Prague Medical Faculty. He was an extremely capable organizer and founder of the successful institutions that made Prague Medical Faculty famous. In 1844 he founded the University Journal, in 1845 he initiated the establishment of a laboratory for chemical and clinical exami-

nation in the general hospital, in 1847 he opened the University outpatient clinic, the first in the Austrian monarchy. He was an excellent teacher; however, his publications activity was small. Professor Hall belongs to the principal representatives of the so-called Prague Medical School.

KEYWORDS

University Journal – medical library – faculty outpatient clinic – teacher – scientist

ŽIVOTOPIS NEÚNAVNEHO ZAKLADATELE A REFORMÁTORA

Josef Halla se narodil 2. června 1814 v Praze v rodině obchodníka. V roce 1832 zahájil studia na pražské lékařské fakultě. Promoval 7. srpna 1837. V témže roce – 21. října 1837 – získal i titul doktora chirurgie.

Po promoci nastoupil jako sekundář do ústavu choromyslných a v letech 1839–1843 byl sekundářem na interním oddělení ve všeobecné nemocnici. V té době zastával zároveň 6 měsíců místo primáře v ústavu choromyslných. Ve čtyřicátých letech 20. století podnikl několik zahraničních studijních cest, mj. navštívil Paříž a Londýn. V letech 1843–1845 působil také jako zástupce okresního policejního lékaře v Praze na Novém Městě. V roce 1845 vedl klinicko-chemickou laboratoř, jejíž založení inicioval a v roce 1847 stanul v čele fakultní polikliniky, kterou rovněž založil (viz níže). V roce 1848 zde začal jako soukromý docent přednášet. Mimořádnou profesuru „praktického lékařství“ získal 7. července 1850, 3. listopadu 1854 byl jmenován řádným profesorem speciální patologie a terapie a přednostou II. interní kliniky.

ZALOŽENÍ FAKULTNÍHO ČASOPISU

J. Halla patřil k předním představitelům tzv. pražské lékařské školy, jejíž převážně mladí představitelé byli vědecky velmi progresivně orientováni. Uvědomovali si mimo jiné, že je zapotřebí, aby lékařská fakulta poskytla svým pracov-

níkům dobrou možnost publikovat výsledky své vědecké činnosti i seznamovat se soustavně se světovými novinkami v různých lékařských oborech.

Do poloviny třicátých let 19. století nevycházel v Čechách žádný lékařský časopis. Až v roce 1836 vydal významný pražský lékař, autor mnoha publikací, W. R. Weitenweber (1804–1870), první tenký svazek malého formátu nazvaný Beiträge zur gesamten Natur und Heilwissenschaft. Proto lékařská fakulta sama usilovala o povolení vydávat vlastní časopis. Je dochována její žádost ze 7. července 1838. Poté se rozvinula jednání mezi příslušnými úřady pražskými i vídeňskými, jen zčásti dochovaná v archívních fondech. Již v září bylo povoleno vydávání časopisu, zatím se však nepodařilo zcela objasnit, proč začal vycházet až v roce 1844. O časopis se v jeho počátcích zasloužil také pozdější profesor dětského lékařství J. Löschner (1808–1889) a profesor očního lékařství J. Ryba (1795–1856). Ovšem největší zásluhy o jeho úspěšné vydávání má právě J. Halla, tehdy teprve 30letý, ještě nehabilitovaný zástupce novoměstského policejního lékaře, který byl nejdůležitějším členem redakční rady tohoto časopisu, vycházejícího čtyřikrát ročně až do konce roku 1879. Časopis přinášel původní studie pracovníků fakulty i zahraničních autorů, referáty o jednotlivých nových publikacích, v oddíle analekt souborné referáty o novinkách v jednotlivých lékařských oborech a také stručné zprávy personální, informace o právních normách apod. (2).

V revolučních letech 1848/1849 využila fakulta v čele s J. Hallou velmi pohotově zrušení cenzury v březnu roku 1848 a již v dubnu začala vydávat – opět pod jeho redakcí – samostatnou přílohu Forum für Medizinalangelegenheiten (im Interesse des Gemeinwohls und des ärztlichen Standes) (Forum pro medicínské záležitosti v zájmu obecného blaha a lékařského stavu). Do konce roku 1849, kdy bylo vydávání přílohy zakázáno, vyšlo celkem 26 čísel. Již ve druhém – květnovém – čísle Fora uveřejnil Halla čtyřstránkový nástin plánu reformy veškerého zdravotnictví i výuky zdravotníků. Reforma organizace zdravotnictví v rakouském soustátí byla uskutečněna až v sedmdesátých a osmdesátých letech 19. století, ale výuka ranlékařů byla z lékařských fakult monarchie přenesena v srpnu roku 1848 na tzv. lékařsko-chirurgická učiliště či lycea. V českých zemích byl takový ústav v Olomouci. Jejich činnost byla ukončena po roce 1872, kdy byl novým rigorózním řádem zaveden jednotný titul MUDr.

V roce 1841 byla založena na fakultě odborná knihovna nazvaná Prager medizinisches Lesemuseum (pražské čtenářské muzeum). Halla se angažoval i v založení této instituce (3). V knihovně Ústavu dějin lékařství a cizích jazyků je dochována zajímavá rukopisná kniha desdiderat této knihovny vedená od 4. prosince 1847. Z ní je zřejmé, že Halla byl jejím velmi aktivním členem. Na její půdě se konaly pravidelné schůze s odbornými přednáškami. Zvláště zajímavé jsou zápisy z doby politického uvolnění v roce 1848, kdy se diskutovalo o založení vědecko-politického spolku s právníky a ostatními intelektuály a Halla zde např. navrhoval vydání lékařského schematismu, k čemuž bohužel nedošlo.

ZALOŽENÍ LABORATOŘE PRO CHEMICKO-KLINICKÁ VYŠETŘOVÁNÍ VE VŠEOBECNÉ NEMOCNICI

Okolnosti založení této laboratoře se dosud nepodařilo zcela objasnit. Jisto však je, že J. Halla sehrál i v tomto případě důležitou roli. Ve svém přípisu profesorskému kolegiu z 14. května 1884 uvedl, že vznik této laboratoře inicioval. Díky porozumění tehdejšího vědecky velmi progresivně orientovaného přednosty interní kliniky J. Oppolzera (1808 až 1871) bylo v roce 1845 zřízeno ve všeobecné nemocnici tzv. laboratorium pro chemicko-klinická vyšetřování a patologickou chemii. Bylo umístěno patrně v přízemí průčelního křídla nemocnice postaveného v roce 1839. Halla stál rok v čele tohoto pracoviště, poté se jeho vedení ujal farmaceut a chemik J. Lerch (1816–1892). Založení této laboratoře dokumentuje Hallova schopnost zachytit progresivní trendy v medicíně a je stejně významné pro dějiny všeobecné nemocnice a lékařské fakulty jako pro dějiny naší chemie (4).

ZALOŽENÍ FAKULTNÍ POLIKLINIKY

Historie péče o ambulantní pacienty spočívala po celá staletí především v tom, že byli navštěvováni lékaři v jejich obydlich. Univerzitní profesori brali k těmto návštěvám také své posluchače, aby je připravili na samostatnou lékařskou praxi. Ve druhé polovině 18. století, kdy se v evropských zemích klinická výuka budoucích lékařů konala především v zakládaných státních nemocnicích, ustupuje tento způsob ambulantní klinické výuky do pozadí. Nicméně záhy se přišlo na to, že je třeba připravovat lékaře i v tomto směru a na sklonku 18. století se setkáváme s prvními poliklinikami. Traduje se, že první byla založena v roce 1796 v Jeně (5).

O založení první fakultní polikliniky v rakouském soustátí se zasloužil zásadním a rozhodujícím způsobem J. Halla. Znovu připomeňme jeho mládí a nepřilíhly významné postavení v rámci fakultní hierarchie. Prosazení nového pracoviště vyžadovalo v oné době nemalé úsilí žadatele, i když třeba zdůraznit, že tehdejší nejvyšší zemský zdravotní úřad protomedika zastával I. Nádherný (1789–1867), který měl mimořádné pochopení pro mladé kolegy, kteří se úspěšně snažili povznést vědeckou úroveň pražské fakulty. Konečné rozhodnutí ovšem bylo na vídeňské studijní dvorské komisi. Halla požádal o svolení konat mimořádnou poliklinickou výuku a povolení klinických demonstrací v ordinacních hodinách i v bytech nemocných v roce 1846. V žádosti uvedl, že je třeba, aby se medicci seznamovali s chorobami v počátečních stadiích, které se nevyskytovaly na klinikách, a poznali často oťresné prostředí, ve kterém chudí pacienti žili. O chudé nemocné pečovali v oné době v Praze osm špatně placených okresních policejních lékařů. Hallovo žádosti bylo vyhověno a v následujícím roce byla poliklinika otevřena – ovšem bez dotace. Halla hradil její provoz z vlastních zdrojů a patrně jí poskytl prostory ve vlastním bytě v Celetné ulici, které vybavil na svůj účet i nutným nábytkem. V seznamech přednášek lékařské fakulty je uvedeno, že poliklinickou výuku konal denně 2 hodiny v ordinaci a 2 hodiny denně v bytech nemocných. V roce 1850 pronajal Halla větší prostory pro polikliniku v tzv. Buquojském domě na Ovocném trhu č. p. 562 a získal příspěvek 200 zl. ročně, ale zhruba polovinu provozu dotoval nadále ze svého. Halla stál v čele polikliniky až do roku 1854, kdy byl jmenován řádným profesorem a přednostou II. lékařské (tj. interní kliniky) (6). Založení polikliniky nepřineslo jen zkvalitnění výuky budoucích lékařů, ale i zlepšení lékařské péče o nikoliv zanedbatelnou část chudých pražských občanů.

UČITEL

Svoji dráhu vysokoškolského učitele zahájil Halla jako docent v roce 1848. Kategorie docentů se začala objevovat na německých fakultách na počátku čtyřicátých let 19. století. Byly to osoby, s určitými vědeckými ambicemi, které potřebovaly udržovat kontakt s fakultami, protože jen na nich se mohlo v oné době vědecky pracovat ať již v teoretických či klinických oborech. Zpočátku stačilo získat povolení konat nepovinné přednášky na určité téma. Od roku 1844 vyšlo císařské nařízení, že žadatel o svolení ohlašovat přednášky musí absolvovat na fakultě zkušební přednášku. Docenti na pražské fakultě, podobně jako na ostatních evropských fakultách, byli většinou vědecky velmi progresivně orientovaní jedinci, kteří mj. zakládali specializované obory a byli průkopníky pokroku v teoretických i klinických disciplínách. V Praze byli hlavními představiteli tzv. pražské lékařské školy, která se těšila uznání v celé Evropě. Doklad o zkušební přednášce Hally se zatím nepodařilo nalézt, ale Halla uvedl, že akademický senát mu 31. března 1848 dal dekret o tom, že může přednášet o všeobecné patologii a farmakologii a konat k tomu demonstrace na své poliklinice (7). Jeho pedagogickou činnost lze sledovat na stránkách seznamů přednášek, které vydávala univerzita pro všechny fakulty. Od roku 1848 do zimního semestru školního roku 1854/1855 roku ohlašoval Halla přednášky o praktické medicíně na své poliklinice. Jejich názvy se poněkud obměňují: lékařská poliklinika, všeobecná patologie a farmakologie, propedeutická klini-

ka, lékařská poliklinika s patologickým a farmakologickým repetitoriem, v roce 1854/1855 se objevuje zajímavý název – rozhovory z oblasti všeobecné patologie a farmakologie stále v souvislosti s poliklinickými případy. Název naznačuje, že Halla posluchače do svých přednášek aktivně zapojoval. Tato výuka se konala jednu hodinu pětkrát v týdnu.

Dne 3. listopadu 1854 byl Halla jmenován řádným profesorem speciální lékařské patologie a terapie a přednostou II. lékařské kliniky ve všeobecné nemocnici. Každá klinika zde měla i tzv. oddělení, na kterém byl profesor primářem. Z oddělení si vybíral profesor pacienty vhodné k výuce na klinická lůžka. Klinika byla umístěna v prvním patře zmíněného průčelního křídla nemocnice vybudovaného v roce 1839. Jako většina klinik ve všeobecné nemocnici neměla posluchárnu, výuka se konala na klinických pokojích přímo u lůžek nemocných.

Od letního semestru školního roku 1855 až do odchodu na odpočinek v roce 1884 zde konal Halla pětkrát týdně 2 hodiny základní přednášku o speciální patologii a terapii vnitřních chorob – tedy to co dnes nazýváme internou či vnitřním lékařstvím. Někdy jsou v názvu této přednášky uvedeny zajímavé bližší podrobnosti o jejím obsahu – např. v zimním semestru školního roku 1855/1856 to je lékařská klinická propedeutika jako úvod ke zkoumání chorob, fyzikálně-chemická zkoumání u lůžka nemocných, praktická symptomatologie a elementární diagnostika. Vedle toho vypisoval občas sobotní hodinové přednášky nazývané „publicum“ přístupné širší veřejnosti. Většinou je nazýval kazuistikami.

O tom, jaký byl Halla učitel, vydal ve svých vzpomínkách svědectví jeden z jeho nejlepších žáků Bohumil Eiselt (1831–1908), právem považovaný za zakladatele česky pěstované vědecké interní medicíny. Uvedl, že Halla v prvním roce přednášel s obtížemi, protože koktal. Během doby jako Demosthenes tuto vadu zcela překonal. Eiselt Hallu charakterizoval jako muže „zlatého srdce, nevšedních vědomostí a sečtělosti“. Velmi ocenil, že usiloval o to, aby se lékaři jeho oddělení soustavně vzdělávali, využívali knihovnu Lesemusea a pověřoval je vypracováváním souhrnných referátů o novinkách v odborné literatuře pro fakultní časopis. „Tím jsme byli nuceni mnoho číst a excerptovat, naučili jsme se hlavně od vedlejších věcí rozlišovat a brachiologii“ (8).

O své žáky se staral Halla opravdu otcovsky, řada z nich dosáhla po zásluze profesury. Všem pomáhal nalézt umístění odpovídající jejich schopnostem. Při oslavách svého profesorského jubilea založil zmíněnou nadaci pro chudé mediky.

Hallovo působení v čele II. interní kliniky spadá do období zápasů o českou univerzitu ukončené v roce 1882 vydáním zákona o rozdělení univerzity na českou a německou. Jeho průběh můžeme sledovat mj. na stránkách Časopisu lékařů českých, který vycházel od počátku roku 1862. Halla se v něm neangažoval. Byl rakouským Němcem, na nějaké úrovni nepochybně ovládal i češtinu. Její znalost se vyžadovala – ovšem nepřiliš důrazně – u všech lékařů ve všeobecné nemocnici, kde stále více převládali čeští pacienti. Halla s nimi přicházel do styku již na své poliklinice. Na lékařské fakultě byla řada učitelů, kteří vystupovali velmi rozhodně proti zřízení české fakulty, Hallovo jméno jsme mezi nimi nenašli. O příležitosti oslav Hallova 25letého profesorského působení o něm vyšel v Prager medizinische Wochenschrift oslavný článek, v němž byl, myslím správně, nazván svobodomyšlným německým mužem, reprezentantem německé vědy, kterému nikdo nemůže předhazovat, nespravedlivost vůči „Neněmcům“ (Nicht-Deutsche). Nejlepším důkazem toho jest jeho vztah



Obr. 1 Josef Halla

k B. Eiseltovi, svému oblíbenému žáku, který patřil k nejhodlivějším zastáncům české lékařské vědy a fakulty. Eiselt např. předal Hallovi při zmíněných oslavách jeho profesorského působení vedle vřelých díky fotoalbum oddaných žáků. O těchto oslavách přinesl informaci i Časopis lékařů českých, ale zprávu o Hallově úmrtí v něm hledáme marně (9).

Halla opakovaně zastával různé akademické funkce. V letech 1850/1851 a 1851/1852 byl děkanem doktorského kolegia (to sdružovalo absolventy pražské lékařské fakulty), v letech 1859/1860 a 1860/1861 děkanem profesorského sboru fakulty. Ve školním roce 1866/67 zastával funkci rektora pražské univerzity. V Archivu UK se bohužel nedochovaly spisy z této doby, které by nám umožnily zhodnotit, jak si v těchto funkcích vedl.

Od roku 1850 byl řádným členem stále lékařské komise při místodržitelství, od roku 1873 i řádný člen a poté prezident zemské zdravotní rady. Patřil k zakladatelům německého spolku lékařů v Praze (1861), jehož se stal v roce 1872 předsedou. Později předsedal i centrálnímu spolku německých lékařů v Čechách, který byl založen v roce 1875. Byl také aktivním členem našeho přírodovědného spolku Lotos a Společnosti vlasteneckého muzea.

VĚDEC

Halla je v dobovém tisku oceňován jako výborný diagnostik, jeden z nejváženějších lékařů nejen v Praze, ale i v celé zemi, nejčastěji žádaný konsiliář. I v těchto člancích je konstatováno, že málo publikoval, ale o to více se staral, aby publikovali jeho kolegové.

Hallova bibliografie uvádí pouhých čtrnáct citací článků.

První uveřejnil ve fakultním časopise v roce 1847. Téma bylo velmi aktuální – o éterové narkóze.

Brzy poté, co bostonský zubní lékař W. T. G. Morton (1819 až 1868) na návrh geologa a chemika Ch. T. Jacksona (1805–1880) vytrhl prvnímu pacientovi bezbolestně zub v éterové narkóze 30. září 1846, začal se tento způsob anestezie rychle šířit po celém světě. V monarchii byla poprvé éterová narkóza použita na chirurgické klinice ve Vídni – 27. ledna 1847. Následovalo Brno – 4. února, Praha – 6. února a Olomouc 8. února 1847. V Praze ji vykonal v nemocnici milosrdných bratří bratr Celestýn Opitz, magistr chirurgie

(1810–1866). Halla koncipoval svou třicetistránkovou rozpravu Über Aethereinathmungen. Eine übersichtliche Zusammenstellung des bisher darüber Bekanntgewordenen – als Einleitung zu dem nächstfolgenden Aufsätze (O vdechování éteru. Přehledný souhrn dosavadních znalostí jako úvod k následujícímu článku) jako přehled rychlého šíření éterové narkózy po celém světě. Po Hallově článku následoval studie tehdejšího profesora chirurgie na pražské fakultě F. Piňhy (1810–1875) o zkušenostech s éterovou narkózou na jeho klinice (11).

Velmi zajímavá je zpráva Hally o obětech krvavých velikonočních bouří v Praze v roce 1848 uveřejněná rovněž ve fakultním časopisu. Podal v ní velmi podrobný popis průběhu střetů mezi vojskem a obyvateli, péče o raněné ve všeobecné nemocnici a ostatních pražských nemocnicích i o zraněných ošetřovaných praktickými lékaři. Hallova mimořádná lékařská angažovanost a statečnost v těchto bouřlivých dnech mu vynesla jmenování čestným občanem Prahy (12).

Většina ostatních Hallových původních publikací jsou kasuistické popisy jednotlivých onemocnění.

Velice cenné jsou jeho souhrnné referáty o všeobecné fyziologii a patologii uveřejňované ve fakultním časopisu v letech 1848–1855.

Ač sám nebyl typem vědce-experimentátora, byl nadán neobyčejnou schopností postihnout a propagovat progresivní trendy v teoretických i klinických oborech medicíny a podporovat v rámci svých možností jejich rozvoj. Připomeňme, že se mj. zasazoval o to, aby se náš největší biolog a lékař,

J. E. Purkyně, dostal v roce 1850 z Vratislavi na pražskou lékařskou fakultu.

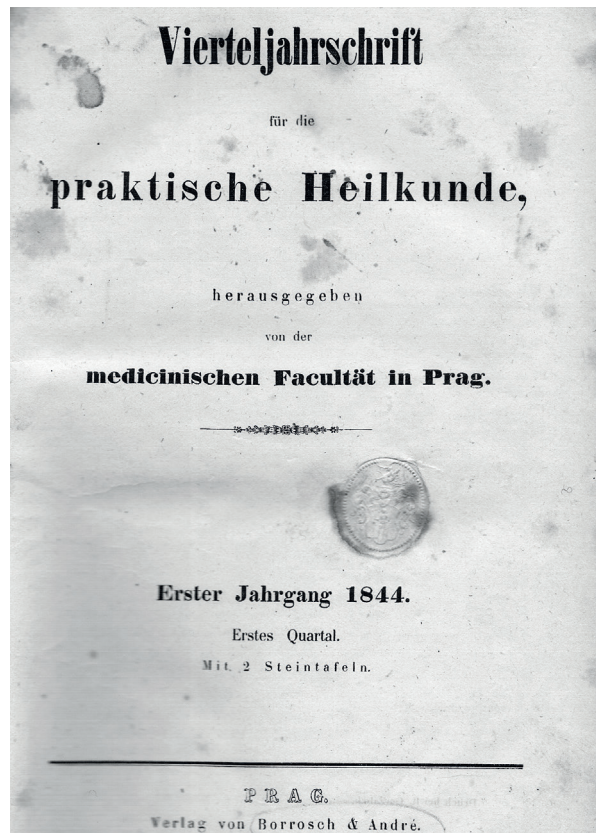
Uvědomoval si nutnost pěstovat styky se zahraničím; byl členem lékařských společností ve Vídni, Erlangen, ve Francii a v Anglii. Rád se aktivně zúčastňoval lékařských a přírodovědeckých kongresů po celé Evropě.

Pro toto vše je Halla právem pokládán za jednoho z hlavních představitelů zmíněné pražské lékařské školy, která dosáhla v polovině 19. století zaslouženého uznání v celé Evropě.

Konflikt zájmů: žádný.

Prameny a literatura

1. Zdroje biografických údajů o J. Hallovi viz **Hlaváčková L, Svobodný P.** Biografický slovník pražské lékařské fakulty 1348–1939 I. A–K: Praha Univerzita Karlova 1988; 104–105. Archiv UK (dále AUK), katalogy posluchačů medicíny a chirurgie sig. C 165. Tamtéž, osobní spis J. Hally kart. 3. Prager medizinische Wochenschrift 1879; 4: 466–467. **Kolář J, Hlaváčková L.** Nedoceněný význam osobnosti Josefa Hally pro rozvoj české medicíny. Čas. Lék. čes. 1995; 134: 492–493.
2. Národní archiv (dále NA), PG 1836–1840, Fasc. 16/41. **Hlaváčková L.** Časopisy vydávané v minulosti pražskou lékařskou fakultou. Sborník lékařský 1973; 75: 120–134.
3. **Hlaváčková L.** Odborné knihovny na pražské lékařské knihovně a založení veřejné lékařské čítárny Prager medizinisches Lesemuseum v roc 1841. Dějiny věd a techniky 1992; 25: 178–190.
4. AUK Osobní spis J. Hally kart. 3. **Večerek B, Taizich J.** Výuka chemie na lékařské fakultě pražské univerzity. Chemické listy 1976; 70: 980–1014. **Hlaváčková L, Svobodný P, Bříza J.** Dějiny Všeobecné fakultní nemocnice v Praze 1790–2010. Praha: Maxdorf 2011: 64.
5. **Rittershain G.** Der poliklinische Unterricht im allgemein und die medicinische Poliklinik zu Prag. Prag bei Alexander Storch 1857.
6. NA ČG 1841–1855, 24/5/22; Verzeichnis der ordentlichen und ausserordentlichen Vorlesungen, welche an der Universität zu Prag gehalten werden 1848 a násl. Die Deutsche Karl-Ferdinands-Universität in Prag. Prag: 1899 Verlag Josef Koch: 369. **Rozsivalová E.** Začátky polikliniky na pražské lékařské fakultě. Čas. Lék. čes. 1964; 103: 132–133.
7. **Hlaváčková L, Svobodný P.** Dějiny pražských lékařských fakult 1348–1990. Praha: Karolinum 1993: 48. AUK, osobní spis J. Hally kart. 3., dopis Hally profesorskému kolegiu z 14. 5. 1884.
8. **Eiselt B.** O vzniku a začátkách české lékařské kliniky. Praha: Knihtiskárna dr. Ed. Grégr a syn 1908; 13.
9. Prager medizinische Wochenschrift 1879; 4: 466–467. Čas. Lék. čes. 1879; 18: 375, 400.
10. **Schieber A.** Die Personalbibliographien der Professoren und Dozenten der Chirurgie und Inneren Medizin an der Medizinischen Fakultät der Karl-Ferdinands-Universität in Prag im ungefähren Zeitraum von 1880–1900. Erlangen – Nürnberg, Inaugural-Dissertation 1968: 33–36.
11. **Hlaváčková L.** Po stopách éterové narkózy u nás. Farmakoterapeutické zprávy. 1973; 19: 35–39. Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde 1848; 15, B.3: 145–170.
12. **Halla J.** Die Opfer der Prager Pfingsten. Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde 1844; 15, B.4: 141–154.



Obr. 2 Titulní strana – 1844

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
U Nemocnice 4, 128 00 Praha 2
e-mail: ludmila.hlavackova@lf1.cuni.cz

Doprovodná mise věda, výzkum, inovace G2G

Tel Aviv 24. až 26. listopadu 2014

V Tel Avivu a Jeruzalémě proběhly mezivládní konzultace o prohloubení bilaterální spolupráce mezi Českou republikou a Izraelem vedené za českou stranu premiérem Bohuslavem Sobotkou a izraelskou premiérem Benjaminem Netanjahu. Českého premiéra doprovázelo sedm ministrů, mezi nimi také ministr zdravotnictví S. Němeček a vicepremiér pro vědu, výzkum a inovace P. Bělobrádek.

Součástí doprovodné podnikatelské mise předsedy vlády ČR a ministrů do Izraele byla skupina „věda, výzkum, inovace“ v rámci společného zasedání české a izraelské vlády (G2G, government to government). Podnikatelskou misi organizačně společně zajišťovaly Hospodářská komora České republiky a Česko-izraelská smíšená obchodní komora. Mise tak reflektovala jednu z priorit vlády ČR, a to zájem o prohloubení spolupráce ve vědě, výzkumu a inovacích. Součástí programu podnikatelské mise byl workshop s následnými bilaterálními jednáními českých a izraelských firem a zástupců reprezentujících vědecko-výzkumné organizace, univerzity a výzkumné infrastruktury.

Již před misí probíhala celá řada bilaterálních jednání na úrovni vědců, vědeckých týmů a institucí z ČR a Izraele na různá témata vědecké spolupráce v oblasti biomedicínského výzkumu. V průběhu mise byla iniciována konkrétní oficiální platforma pro budoucí bilaterální spolupráci: s Univerzitou v Tel Avivu zastoupenou dr. Mira Marcus-Kalish, ředitelkou pro mezinárodní záležitosti a zástupci následujících univerzitních center: centra pro výzkum mozku (Adams Super Center for Brain Research), v jehož čele stojí prof. Illana Gozes, centrem zaměřeným na výživu a zdravý životní styl (Research and Development Stanley Steyer School of Health Professions), zastoupeném dr. Niva Shapira.

Vzhledem k významně stoupajícímu nárůstu počtu výskytu autismu v Izraeli, je v centru výzkumného zájmu Adams Super Center for Brain Research právě toto onemocnění. Byl vyjádřen velký zájem o spolupráci s českými partnery. Významným přínosem v tomto jednání byl příslib paní senátorky prof. MUDr. E. Sykové s pomocí při zajištění vhodných partnerů v České republice. Další možným společným tématem ve výzkumu bude spolupráce na celosvětově vysoce aktuální problematice výzkumu časné diagnostiky a léčby neurodegenerativních onemocnění – jako např. Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby. S touto problematikou úzce souvisí i obecný problém hledání biomarkerů stárnutí.

Významným zájmem izraelského centra Loewenstein Hospital Rehabilitation Center a Univerzity v Tel Avivu (dr. Niva Shapira) je problematika komplexní poúrazové rehabilitace mladých vojáků, kteří byli zraněni ve válce. Český partner, Klinika rehabilitačního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze, zastoupená doc. MUDr. O. Švestkovou, Ph.D., vyjádřila velký zájem o toto téma a konstruktivně přistupuje s návrhem rehabilitace v celé její šíři zahrnující včasnou, dlouhodobě interprofesní a individuálně zaměřenou rehabilitaci s využitím nejnovějších technologií. Cílem je návrat k optimální kvalitě života v zaměstnání i osobním a rodin-

ném životě. Na izraelské straně je tento problém vnímán velmi citlivě a komplexně, proto nabídka spolupráce z české strany se setkala s mimořádným ohlasem předpokládaných budoucích izraelských partnerů.

Dalším tématem byla spolupráce v oblasti výživy a významu některých prvků, stopových prvků u těhotných žen a vliv na zdravý vývoj plodu. Tato oblast výzkumu zaznamenala v posledních letech významný pokrok a společný výzkum bude jistě ve prospěch nejen obou stran. V této souvislosti byl projevem zájem ze strany izraelského partnera o spolupráci s prof. MUDr. Zdeňkem Zadákem z hradecké fakultní nemocnice a také s pracovišti zabývajícími se touto problematikou ve fakultní nemocnici a na lékařské fakultě v Plzni.

Dr. Mira Markus-Kalish z Tel Avivské univerzity je zástupcem izraelské strany v evropském projektu Human Brain Project (<https://www.humanbrainproject.eu/>), který byl iniciován Evropskou komisí jakou součástí budoucích a nových technologií (FET – Future and Emerging Technologies) s cílem komplexního výzkumu mozku. V projektu je dosud zapojeno 112 institucí z 24 států ve 12 výzkumných oblastech. Česká republika dosud v tomto projektu nemá zastoupení, a proto pomoc v aktivním připojení k tomuto projektu pro české partnery by byla neocenitelnou pomocí dostat se do elitního výzkumu, který má široké spektrum záběru od biologických, přes matematické, medicínské a další obory včetně informačních a komunikačních technologií.

Ve spolupráci s nemocnicí Hadassah Medical Organization v Jeruzalémě se jedná o prohloubení a zakotvení do dvoustranného výzkumného programu probíhající spolupráce v problematice časné diagnostiky, monitorace průběhu a optimalizace léčby nádorových onemocnění. S tímto pracovištěm již byla spolupráce navázána v oblasti imunologie a diagnostiky nádorových onemocnění. Vedoucí tohoto pracoviště prof. Vivian Barak opakovaně přednášela na sjezdech v České republice a také pro studenty Lékařské fakulty v Plzni a Západočeské univerzity. Tato spolupráce má již konkrétní výsledky v podobě dokončované společné publikace a společných prezentací pro mezinárodní sjezdy v roce 2015. Současná i budoucí spolupráce se týká výzkumu a interpretací výsledků biomarkerů nádorových onemocnění: rakoviny prsu, prostaty, melanomu a kolorektálního karcinomu. Připravují se společné workshopy a aktivní účast prof. Barak na XXXVI. imunoanalytických dnech v Plzni v dubnu 2015, pořádaných Fakultní nemocnicí v Plzni, kde bude řada dalších významných osobností.

Společnými tématy pro přípravu dalších vědecko-výzkumných projektů jsou biomarkery a využití biologického materiálu českých biobank zapojených v projektu velké evropské infrastruktury BBMRI (Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure, <http://www.bbMRI-eric.eu/>), jejímž členem v České republice je i Fakultní nemocnice v Plzni. Biobanky budou sloužit pro vědecko-výzkumné účely a v případě izraelských partnerů je to unikátní projekt poskytující extrémně bohatý, komplexní standardizovaný vědecko-výzkumný materiál s enormním vědeckým potenciálem.

V neposlední řadě se připravuje zatím v obecné rovině široká bilaterální spolupráce s Fakultou biologie Technionu v Haifě, po týdenní návštěvě děkana fakulty, prof. Yehudy Assarafa, kde společnými tématy bilaterálního výzkumu budou personalizovaná medicína, nanomedicína, výzkum v oblasti kmenových buněk a tkáňové regenerace, systémová biologie, proteomika, genomika a farmakogenomika.

Všechny výše uvedené spolupráce chtějí a pevně věříme, že mají ambice být nejen bilaterálními projekty, ale mají umožnit i výrazné zvýšení excelence pracovišť. To by následně mělo vést k aktivnímu zapojení do Evropského výzkumného prostoru (ERA, European Research Area, https://ec.europa.eu/research/era/index_en.htm), kde jsou

hlavními nástroji evropský komunitární program Horizont 2020 (Horizon 2020, <http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/>) a IMI2 (Innovative Medicine Initiative, <http://www.imi.europa.eu/content/imi-2>).

Současně se budou hledat finanční zdroje jak na národních, tak mezinárodní úrovni a ve výhledu využití finančních zdrojů největšího komunitárního programu Evropské unie (EU) na roky 2014–2020, Horizont 2020, kde patří Izrael k nejúspěšnějším zemím mimo EU.

doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.

Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta v Plzni
e-mail: kinkorovaj@fnplzen.cz

16. Vejdovského olomoucký vědecký den



Obr. Na fotografii (zleva) prim. MUDr. Jan Ernest, Ph.D. (prezident České vitreoretinální společnosti, Oční klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha), MUDr. Oldřich Chrapek, Ph.D. (Oční klinika LF UP a FN, Olomouc), prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO (Oční klinika LF UP a FN, Olomouc), MUDr. Daniela Vysloužilová, Ph.D. (Oční klinika LF MU a FN, Brno), doc. MUDr. Petr Kolář, Ph.D. (Oční klinika LF MU a FN, Brno), doc. MUDr. Matuš Řehák, Ph.D., FEBO (Universitäts-Augenklinik, Charité – Campus Benjamin Franklin, Berlin), doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc. (Oční oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha, Oční ambulance Centra diabetologie IKEM, Praha), MUDr. Zuzana Prachařová (Oční klinika LF UP a FN, Olomouc), MUDr. Pavel Němec (Oční klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha) a MUDr. Libor Hejsek, Ph.D., FEBO (Oční klinika LF UK a FN, Hradec Králové)

V sobotu 28. března 2015 se v prostorách Právnické fakulty Univerzity Palackého v Olomouci uskutečnil 16. Vejdovského olomoucký vědecký den. Jedná se o tradiční setkání předních českých sítnicových specialistů i ostatních oftalmologů pořádané Oční klinikou LF UP a Fakultní nemocnice Olomouc pod záštitou České oftalmologické společnosti a České vitreoretinální společnosti. Symposium je koncipováno monotematicky. Zabývá se problematikou onemocnění sklivce a sítnice. Na 3 roky dopředu jsou vypsaná nosná témata, kterým budou věnována vědecká setkání v jednotlivých letech.

Letošního ročníku se zúčastnilo rekordních 480 lékařů z Česka, Slovenka, Německa i Ruska. Bylo předneseno 35 odborných sdělení. Setkání bylo rozděleno do čtyř bloků:

1. zánětlivá onemocnění sítnice a cévnatky, 2. retinopatie nedonošených dětí, 3. epiretinální membrány (blány před žlutou skvrnou, které řasí sítnici, a tím deformují postiženému obraz) a hypertenzní retinopatie, 4. centrální serózní chorioretinopatie (otok žluté skvrny se zhoršením zraku typický pro mladé muže ve stresu) a varia.

První blok otevřela souborným referátem na téma zadní uveitidy doc. MUDr. Petra Svozlíková, Ph.D. z Centra pro diagnostiku a léčbu uveitid Oční kliniky 1. LF UK a VFN Praha. Příčinou zadní uveitidy je infekce nebo autoimunitní onemocnění. I v současnosti se však v 30–40 % případů etiologii odhalit nepodaří. Terapie zadní uveitidy vyžaduje podání léčby celkově: antiinfekční v případě zánětu infekční etiologie nebo protizánětlivé či imunosupresivní u autoimunitní uveitidy. Cílem léčby je minimalizování následků zánětu a prevence ireverzibilního poškození centrální zrakové ostrosti. Po souborném referátu následovaly prezentace zabývající se infekčními uveitidami toxoplazmové a syfilitické etiologie, dále pak sympatickou oftalmií (pozdním autoimunitním postižením zdravého oka nejčastěji po závažném úrazu druhého oka) a vzácnými formami neinfekčních zadních uveitid. Téma uzavřel MUDr. Libor Hejsek, Ph.D., FEBO (Oční klinika LF UK a FN Hradec Králové) svými dlouhodobými výsledky s operační léčbou neinfekčních uveitid. Centrální zraková ostrost se po provedení pars plana vitrektomie v jeho souboru zlepšila z 0,45 na 0,9 (medián).

Ve druhém bloku nás pedooftalmologové seznámili s aktuálními možnostmi léčby retinopatie nedonošených (ROP). Léčba stále spočívá v ošetření avaskulárních oblastí sítnice kryoterapií nebo fotokoagulací diodovým laserem, která je nyní preferována. Anti-VEGF terapie (aplikace Avastinu (bevacizumabu) do sklivce) je relativně nová metoda vhodná pro agresivní formy ROP či postižení zadního pólu oka. Retinální kamera RetCam má velký přínos pro detailní zhodnocení nálezu ve všech kvadrantech sítnice, posouzení dynamiky nálezu, indikaci a časování jednotlivých výkonů a také dokumentaci pro forenzní i edukační účely.

Třetí blok byl věnován zejména epiretinálním membránám. Přední vitreoretinální centra prezentovala svoje výsledky chirurgické léčby epiretinálních membrán. Soubory i výsledky byly velmi podobné, přičemž se centrální zraková ostrost z předoperačních hodnot 0,2–0,4 zlepšila na 0,5–0,65.

SJEZDY

Na konci bloku nás doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc. (Oční oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha, Oční ambulance Centra diabetologie IKEM, Praha) velmi podrobně seznámil s problematikou hypertenzní retinopatie, kdy oční nález poskytuje internistovi nenahraditelné informace.

Ve čtvrtém bloku jsme diskutovali na téma centrální serózní chorioretinopatie (CSCHR). Úvodní souborný referát přednesla MUDr. Kateřina Manethová, FEBO (Oční klinika 1. LF UK a ÚVN Praha). Centrální serózní chorioretinopatie je otok centra sítnice typicky se vyskytující unilaterálně u mužů ve věku 30–50 let po stresové situaci. U 80–90 % postižených akutní formou dochází ke spontánní resorpci subretinální tekutiny s úpravou zrakových funkcí. Přetrvává-li však přítomnost subretinální tekutiny déle než 3 měsíce, přechází onemocnění do chronického stadia s hrozící progresí atrofie retinálního pigmentového epitelu a trvalého snížení centrální zrakové ostrosti. V současnosti se jako nejlepší léčba chronické formy CSCHR jeví fotodynamická terapie provedená s poloviční dávkou verteporfinu nebo s poloviční expozicí. Fotodynamická terapie byla původně vyvinuta jako

metoda léčby věkem podmíněné makulární degenerace, kdy se nejprve do žíly aplikuje verteporfin a následně se sítnice ozáří speciálním diodovým laserem.

Ceny za nejlepší přednášky mladých oftalmologů (do 35 let) s vitreoretinální problematikou v roce 2014, udělovanou Českou vitreoretinální společností (ČVRS), převzali z rukou prezidenta ČVRS prim. MUDr. Jana Ernesta, Ph.D.: 1. místo MUDr. Martin Šín, Ph.D., FEBO (Oční klinika LF UP a FN Olomouc), 2. MUDr. Jan Marák (Oční klinika LF UK a FN Hradec Králové), 3. MUDr. Kateřina Manethová, FEBO (Oční klinika 1. LF UK a ÚVN Praha).

16. Vejdovského olomoucký vědecký den byl stejně jako předchozí ročníky příležitostí k výměně zkušeností a přínosem v našem profesním životě.

Náš velký dík patří zejména Konferenčnímu servisu UP za příkladnou organizaci konference.

MUDr. Petr Mičák

Oční klinika LF UP a FN, Olomouc
e-mail: MičakPetr@seznam.cz

PLÁNOVANÉ AKCE SLOŽEK ČLS JEP

ZÁŘÍ 2015

14. září

Ketogenní dieta v epileptologii

Místo: Brno

Pořadatel: Společnost dětské neurologie

ČLS JEP

20. až 22. září

XII. celostátní sjezd České společnosti klinické biochemie

Místo: Brno

Pořadatel: Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP, Lékařská fakulta

MU a FN, Brno

Více informací: www.sjezdcskb2015.cz

22. až 24. září

IV. sociálně pediatrický kongres s mezinárodní účastí

„Vybrané otázky péče o ohrožené děti“

Místo: Kyjov

Pořadatel: Společnost sociální pediatrie

ČLS JEP z.s. a Dětské centrum Kyjov

Více informací: PhDr. Jana Petrášová, tel.: 518 601 390 (392)

ŘÍJEN 2015

5. až 9. října 2015

Pokračovací kurz hypnózy pro lékaře a klinické psychology

Místo: Kroměříž

Pořadatel: Sekce pro hypnózu

Psychiatrické společnosti ČLS JEP a sekce pro hypnózu České psychoterapeutické společnosti ČLS JEP

Přihlášky na adresu: kratochvils@plkm.cz

Profesor MUDr. Josef Fusek, DrSc., dr. h. c. sedmdesátníkem

V květnu letošního roku oslavil se svými spolupracovníky a přáteli plukovník v. v. profesor Josef Fusek své 70. narozeniny. Jeho profesní dráha je spojena s vojenskou medicínou se zaměřením do problematiky toxikologie, farmakologie a medicíny katastrof a do oblasti vojenského zdravotnického školství, vědeckého výzkumu a vývoje.

Josef Fusek se narodil těsně po skončení 2. světové války 12. května 1945 ve Vídni. Po návratu rodičů do Československa prožil dětství v Ostravě, kde absolvoval základní i střední školu. V roce 1962 začal studovat jako vojenský student medicínu na Vojenském lékařském, výzkumném a doškolovacím ústavu J. E. Purkyně (VLVDÚ JEP) a Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové. V červenci 1968 byl promován doktorem medicíny a hned od září nastoupil jako asistent na katedru toxikologie VLVDÚ JEP. V roce 1973 složil atestaci 1. stupně z vnitřního lékařství a v roce 1975 obhájil dizertační práci v oboru farmakologie na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové. Roku 1984 absolvoval habilitační řízení v oboru toxikologie, 1990 obhájil v oboru farmakologie doktorskou dizertační práci na Akademii věd v Praze a v následujícím roce byl jmenován profesorem farmakologie. Polská Vojenská lékařská akademie v Łódži mu v roce 1999 udělila hodnost „doctor honoris causa“.

První kontakty Josefa Fуска s výzkumnou prací začaly v době studentských let; na studentských vědeckých konferencích získal několik ocenění za výsledky experimentální

práce z farmakologie a toxikologie. Jeho práce byly z oblasti studia farmakologického účinku vybraných látek na acetylcholinové receptory izolovaného duodena potkana. Tyto studie byly dále rozšiřovány na další farmakologické metody zahrnující i jiné izolované orgány a studie účinků bojových otravných látek (BOL) a jejich antidot na fyziologické funkce experimentálních zvířecích modelů. Spektrum studovaných látek zahrnovalo anticholinergika a jejich antidota, reaktivátory inhibované cholinesterázy, nootropika, psychofarmaka. Výsledky těchto prací se staly jedním z podkladů pro vývoj a zavedení antidotních prostředků, jako jsou CHONOL I, II, FOSAN, RENOL, PANPAL a ANTIVA do armádní praxe. Později, v důsledku zvýšení zájmu o využití a nasazení neletálních bojových látek, zaměřil svůj výzkum na studium skupiny zneschopňujících látek, zejména na látku BZ. V té době se proti zneschopňujícím účinkům BZ látky pro léčbu člověka používal fyzyostigmin, který je relativně toxický, s malou terapeutickou šíří a výskytem řady nežádoucích účinků. Prof. Fusek zahájil výzkum antidotního prostředku, který úspěšně vedl až k vývoji a zavedení nového antidotního prostředku proti účinkům BZ látky – 7-metoxytakrinu (7-MEOTA) do armádní výzbroje. Dosažené výsledky se staly podnětem k vyzvání prof. Fуска k sepsání kapitoly o účincích BZ látky a problematice terapie jí vyvolané otravy do knihy mezinárodního autorského kolektivu Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents (2009). Ve druhém přepracovaném vydání této knihy z roku 2015 je prof. Fusek spoluautorem dalších čtyř kapitol. Výsledky získané při řešení vědeckých projektů a publikace v kvalitních zahraničních časopisech zaujaly organizátory mezinárodních kongresů natolik, že vedly k žádostem o přednesení vyzvaných přednášek na vědeckých fórech např. v Izraeli, USA, Německu, Švýcarsku, Francii, Švédsku.

Josef Fusek se osobně významně podílel na organizaci speciálních vědeckých konferencí, z nichž např. vrcholové celosvětové setkání odborníků řešících problematiku BOL v Hradci Králové v roce 1997, bylo prvním a dodnes jediným nejen v České republice, ale i v zemích bývalého východního bloku. V této souvislosti je třeba také zmínit dlouholeté působení prof. Fуска v rámci České toxikologické společnosti a jako vědeckého sekretáře Společnosti vojenských lékařů, farmaceutů a veterinárních lékařů ČLS JEP. Mnoho let vykonával funkci předsedy oborové rady a funkci školitele v doktorském studijním programu v oboru toxikologie. V současnosti je členem Akreditační komise vlády ČR se zaměřením na akreditaci studijních programů vysokých škol v oblasti bezpečnostních a vojenských oborů.



Obr. Jako výraz ocenění přínosu profesora MUDr. Josefa Fуска, DrSc., české medicíny a jeho práce ve prospěch ČLS JEP se její předsednictvo rozhodlo udělit panu profesorovi Pamětní medaili Jana Evangelisty Purkyně, kterou oslavenci předal osobně prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., čestný předseda ČLS JEP, na setkání v Hradci Králové dne 21. května 2015

OSOBNÍ ZPRÁVA/KNIHA

Publikační aktivita prof. Fuska zahrnuje více než 300 titulů prací zveřejněných v domácích i zahraničních časopisech; jeho práce jsou často citovány, takže patří k nejcitovanějším pracovníkům Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany. Autorsky a spoluautorsky se podílel na kapitolách ve třiceti knihách a na více než 250 závěrečných zprávách o řešení projektů, expertízách a dalších hodnoceních. Byl hlavním řešitelem nebo koordinátorem řady výzkumných projektů na národní i mezinárodní úrovni.

Nejdůležitějším obdobím profesního života Josef Fuska jako vojenského lékaře byla léta po listopadu 1989, kdy se stal rektorem – velitelem Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně v Hradci Králové. Pod jeho moudrým vedením škola prošla úspěšně transformací v moderní vojenskou vysokou školu univerzitního typu. Prof. Fusek byl a je respektovanou osobností jak ve velení AČR, tak mezi spolupracovníky a studenty. O tom svědčilo i jeho opakované zvolení rektorem VLA JEP v letech 1994–1997. Po transformaci akademie na Fakultu vojenského zdravotnictví

Univerzity obrany v roce 2004 pracoval jako proděkan pro vědeckou práci. V současné době působí na fakultě jako akademický pracovník.

Sedmdesátky se pan profesor dožívá v plném pracovním nasazení, dobrém zdraví a svěžesti. Svými bohatými zkušenostmi, rozvahou, přehledem zkušeného učitele a vědeckého pracovníka je vždy ochoten přispět ke společnému dílu katedry, školy i vojenské zdravotnické služby, kterým věnoval svou veškerou energii a čas. Do dalších let přejeme milému Jožkovi pevné zdraví, stálý optimismus a radost z úspěchů spolupracovníků a žáků, kteří pokračují v jeho vědeckém díle.

Ad multos annos!

**doc. MUDr. Leo Klein, CSc.
a doc. MUDr. Jiří Bajgar, DrSc.**

**Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany
Hradec Králové**

Jindřiška Perušičová

Injekční léčba diabetu a novinky v léčbě metforminem

*Praha: Maxdorf Jessenius 2014, edice Současná diabetologie, svazek 14, 185 s., 1. vydání, cena 195 Kč.
ISBN 978-80-7345-408-1*

Nakladatelství Maxdorf Jessenius otevřelo edici *Současná diabetologie* v roce 2012, kdy vydalo čtyři svazky. V roce 2013 vyšlo pět svazků, stejně jako v roce 2014. Referovaná kniha je tedy v pořadí už čtrnáctá. Je pozoruhodné, že u 12 svazků je autorkou/spoluautorkou prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc., která je také editorkou této edice a která pracuje v Diabetologickém centru Fakultní nemocnice Motol a 2. LF UK v Praze. Je aktivní pedagogicky v prei v postgraduálním studiu diabetologie a autorkou řady monografií i samostatných vědeckých článků.

Vlastní odborná část knihy je rozdělena do čtyř samostatných částí v tomto pořadí: *Léčba inzulinem a jeho analogy* (45 s.), *Inkretinová mimetika* (66 s.), *Novinky v léčbě metforminem* (15 s.), *Perspektivy diabetologie* (22 s.). K nim je přiřazeno pět příloh (8 s.): I. *Antidiabetická léčba látkami ovlivňujícími inkretiny a možné riziko poškození pankreatu – aktualizace informací*, II. *Srovnání inkretinových mimetik a inhibitorů DPP-4*, III. *Přehled struktury inzulinových analogů*, IV. *Přehled struktury inkretinových mimetik*, V. *Obchodní názvy inzulinových analogů a inkretinových mimetik*. Následují Přehled použitých zkratk a Medailonek autorky. Útlou knihu uzavírá Rejstřík.

Text je jednoduchý, psán dobrou češtinou, proto se i lehcete a je plně srozumitelný. Nalezl jsem několik drobnějších

chyb: (např. neurologický systém/místo nervový, výraz vedlejší reakce se již dlouho nepoužívá aj.). Text je doplněn pěti schématy a sedmi tabulkami. Některé významnější informace jsou zvýrazněny barevným podkladem.

Literatura (celkem 265 citací literárních pramenů) je sumarizována vždy k určitému počtu kapitol: k Předmluvě (8 citací), ke kapitolám 1–11 (78 citací), ke kapitolám 12–16 (108 citací), ke kapitolám 17–20 (33 citací). Ke kapitole 21 je uvedeno 38 citací. Škoda, že při počtu odkazů na literární prameny jsou jen některé odkazovány (neúplně) v textu.

Komu knihu doporučit? Samozřejmě, že v první řadě ambulujiícím diabetologům, kteří v ní najdou informace, jež je mohou zajímat, v rozsahu i na vhodné odborné úrovni. Některé kapitoly budou přínosné i pro neprofilované internisty a lékaře, kteří se ve své praxi setkávají s pacienty s diabetem.

prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: jan.petrasek@lf1.cuni.cz

GODFREY NEWBOLD HOUNSFIELD

(1919 – 2004)

V roce 1979 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu americký teoretický fyzik se skotskými kořeny a jihoafrickým rodištěm Allan Macleod Cormack a britský elektrotechnický inženýr Godfrey Newbold Hounsfield – dva otcové výpočetní tomografie.

Ve vsi Suttonu na řece Trentu ve středoanglickém Nottinghamském hrabství koupil ocelářský pracovník Thomas Hounsfield po 1. světové válce malou farmu a přivedl sem svou ženu a čtyři děti. Jako páté a poslední zde 28. srpna 1919 přišel na svět chlapec Godfrey. Tichého, spíše do sebe uzavřeného benjamínka nechávali sourozenci (dva bratři a dvě sestry), aby se staral sám o svou zábavu, a on ji ve všech koutech farmy nacházel v každé mlátičce, samovazu či generátoru. Od 11 let se Godfrey projevoval jako důmyslný technik i dobrodružný výzkumník: Stavěl elektrické nahrávací přístroje, pro vesnické kino sestrojil promítačku, se stohu sena se snažil na kluzáku vlastní konstrukce, výbuchem acetyleny vystřeloval vodou naplněné sudy do výše až 1000 stop.

V nedalekém Newarku navštěvoval Magnusovu střední školu založenou roku 1532 kaplanem krále Jindřicha VIII. Thomasem Magnusem. Přes zřejmé vlohy pro fyziku a matematiku tam ale k vynikajícím žákům nepatřil. Když s nevalnou zásobou znalostí, zato s vyvinutým smyslem pro praktické inženýrství nastoupil v rýsovně místního stavitele, schylovalo se už k válce a na jejím prahu se Godfrey přihlásil ke Královskému letectvu jako dobrovolný záložník.

Jeho oddíl byl posádkou zpočátku v Královské přírodovědné koleji v Jižním Kensingtonu západně od Londýna, pak v Cranwellské radarové škole v Lincolnském hrabství. Tam Godfrey ve volném čase přečetl spoustu literatury o radiokomunikacích, absolvoval kurz a byl přijat jako instruktor radarové mechaniky. Sestrojením velkoplošného osciloskopu pro výukové účely si vysloužil čestné uznání a upoutal pozornost vicemarášala letectva Johna Reginalda Cassidyho. Když pak desátník Hounsfield po válce odcházel do civilu, získal díky Cassidymu stipendium ke studiu na Elektro-inženýrské koleji Faradayova domu v Londýně, z níž sice nemohl vyjít jako autorizovaný inženýr, získal však alespoň diplom Faradayova domu, který už zůstane jeho nejvyšší dosaženou kvalifikací.

Dne 10. října 1949 (nikoli 1951, jak sám v autobiografii nedopatřením tvrdí a řada životopisců to po něm v dobré víře opakuje) vstoupil do služeb společnosti Electrical and Musical Industries (EMI), jejímž sídlem bylo město Hayes v hrabství Middlesex na západním okraji Londýna a jehož dlouholetým vrchním ředitelem byl absolvent Magnusovy školy v Newarku Joseph Lockwood. Hounsfield pracoval jako výzkumník nejprve na vývoji radarů a řízených střel, v roce 1958 už jako vedoucí návrhářské skupiny **vyvinul první celotranzistorový počítač britské výroby EMIDEC 1100**. Tranzistory zpočátku v rychlosti zaostávaly za elektronkami, potom však Hounsfield **zavedl řízení tranzistorů magnetickou pamětí**, čímž docílil obrácení tohoto poměru a uspíšil konec užívání elektronek. Po výprodeji počítačového oddělení v roce 1962 přeložila společnost EMI úspěšného konstruktéra do ústředních výzkumných

laboratoří v Hayesu s úkolem vytvořit počítačovou paměť o milionu slov s přímým přístupem, a když z komerčních důvodů tento projekt padl, výběr příštího přenechali Hounsfieldovi.

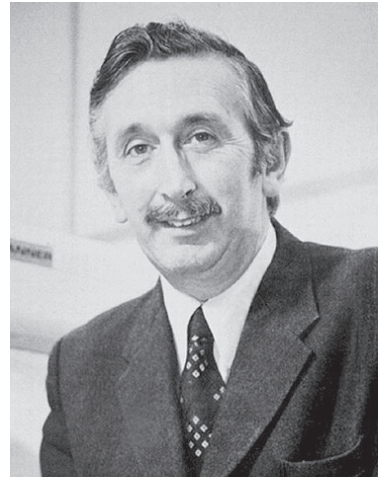
Společnost EMI už několik let bohatnoucí prodejem nahrávek hudební skupiny The Beatles si mohla dovolit podporu i tak nákladného výzkumu, jaký se v Hounsfieldově hlavě zrodil při víkendové procházce po venkově, právě když Beatles ve studiu EMI na Abbey Road připravovali k vydání slavné album „Sgt. Pepper’s Lonely Hearts Club Band“ – v červnu 1967. Hounsfield přemítal o svém výzkumu radarových systémů vysílajících rádiové vlny z ústředního bodu všemi směry a pátrajících po strukturách kolem sebe a napadlo ho: Proč nezkusit obrácený přístup – vysílání zvnějšíška a odhalování skrytých struktur uvnitř? Rozhodl se zkoumat trojrozměrné předměty jako série dvojrozměrných řezů

pomocí paprsků X, které kosti sice zobrazují zřetelně, měkké tkáně však rozlišují hůře, on však bude v řezech měřit útlum záření ve všech směrech jeho průchodu a obraz každého řezu i trojrozměrný obraz předmětu pak rekonstruovat v počítači.

Jako zaměstnanec průmyslové společnosti a bytostně samotářský vynálezce zůstával Hounsfield vzdálen od výzkumné činnosti a pracovních styků jiných badatelů na tomto poli. Valný přehled neměl ani o příslušné literatuře. Neznal článek děčinského rodáka a vídeňského matematika Johanna Radona z roku 1917 o rekonstrukci obrazu prostoro-ového předmětu z nekonečného počtu plošných průmětů. Neznal publikaci losangeleského neurologa Williama Oldendorfa z roku 1961, představující prototyp jednoduchého tomografu, v němž zdroj záření i detektor kolem zkoumaného předmětu rotují. Neznal ani práci medfordského fyzika Allana Macleoda Cormacka z let 1963 a 1964, takže netušil, že obsahuje matematickou teorii pro rekonstrukci obrazu.

Nezávisle na všech tedy s užitím záření gama a počítačů na tehdejší raném stupni vývoje zahájil v roce 1967 výzkum, pro nějž si opatřil lože soustruhu a zdroj soustředěného záření gama (americium 241) k rotaci kolem snímaných předmětů (láhve, kousky plexiskla, později frontální řez mozkem vyňatým z lebky). Výsledkem zhruba 28 000 měření v 9 dnech a 2,5hodinové rekonstrukce počítačem při tloušťce řezu 13 mm, době snímání přes 4 minuty, rekonstrukční době 20 sekund a rozlišení 80 × 80 zobrazovacích bodů čili pixelů po 3 × 3 mm byl obraz s kontrastem dostatečným k rozlišování šedé a bílé mozkové hmoty. Zdroj záření gama později Hounsfield nahradil rentgenkou a dosáhl zkrácení doby měření na 9 hodin. Tak **vynalezl metodu příčné axiální výpočetní tomografie (CAT, CT)**. V roce 1968 byl vynález patentován (A Method of and Apparatus for Measuring X or Gamma Radiation. UK Patent 1283915).

Svou technikou výpočetní tomografie tvořil Hounsfield obrazy biologických tkání s 1000krát větší citlivostí k rozdílům v absorpci záření X ve srovnání s tradiční radiogra-



fií převládající v rentgenologických odděleních nemocnic i v časných sedmdesátých letech 20. století. Valná většina tehdy vysoce konzervativní radiologické obce lpěla na starých rentgenových obrázcích a přínos Hounsfieldova vynálezu nebyla schopna docenit. Jeho snímky nevyvolaly velký zájem ani na Evropském radiologickém kongresu v Amsterdamu v létě 1971. Ke všemu ještě publikaci jeho článku zhatila stávka britských poštovních zaměstnanců.

Hounsfield chtěl postavit tomograf dostatečně velký ke snímkování celého těla v příčných řezech, ale i jeho příznivci jako neuroradiolog James Ambrose byli opatrnější a prosadili omezení na tomografii hlavy, kterou na rozdíl od trupu lze v nehybnosti držet i déle než tehdy potřebných 20 minut. Hounsfield **vyvinul prototyp snímače pro vyšetřování hlavy** EMI Mark I a instaloval jej nedaleko Hayesu ve wimbledonské Nemocnici Atkinsona Morleye, Ambrosově působišti. Dne 1. října 1971 tam pak **provedl první klinické vyšetření člověka výpočetní tomografií**, k němuž Ambrose vybral ženu s podezřením na tumor v mozkovém čelním laloku. Vyšetření CT zřetelně ukázalo cystu a také u následující desítky pacientů odhalila metoda spolehlivě choroby mozku v různých formách. Ambrose zvýraznil zobrazení injekcí jodové kontrastní látky.

Dne 20. dubna 1972 představil Hounsfield s Ambrosem první klinické obrazy ze snímače EMI na výročním kongresu Britského ústavu radiologie v Londýně a roku 1973 publikoval popis techniky výpočetní tomografie ve formátu souhrnu (Computerized Transverse Axial Tomography. Br J Radiol 1973; 46: 148-149; s Ambrosem) a článku (Computerized Transverse Axial Scanning /Tomography/. 1. Description of system. Br J Radiol 1973; 46: 1016-1022). Následovaly instalace tomografů v Londýně, Manchesteru a Glasgow, poté v Rochesteru a Bostonu, brzy pak na dalších místech po celém světě.

Snímač EMI vysloužil společnosti EMI Královninu cenu za technologickou inovaci. Rady neurologů, radiologů, fyziků, inženýrů a zpracovatelů dat zabývajících se tomografií po celém světě rostly. Na konci roku 1973 byl na trh uveden první komerční snímač EMI CT 1000 s dobou snímání sníženou na 20 s a počtem detektorů zvýšeným na 30, což umožnilo rekonstrukci obrazu s rozlišením 320 × 320 pixelů.

V roce 1974 Hounsfield (a současně s ním i Robert Ledley v americkém Georgetownu) **sestrojil celotělový tomograf**. První snímač pro výzkumné účely CT 5000 byl v roce 1975 instalován v Nemocnici v Northwickém parku na severozápadě Londýna a první snímky předvedeny na bermudské I. mezinárodní konferenci o výpočetní tomografii. Hounsfield byl zvolen za člena Královské společnosti a s Oldendorffem přijal Laskerovu cenu za základní lékařský výzkum.

V roce 1976 rozmnožil svou skrovnou bibliografii třemi články (Picture Quality of Computed Tomography. Am J Roentgen 1976; 127: 3-9, Historical Notes on Computerized Axial Tomography. J Can Assoc Radiol 1976; 27: 135-142, Computerized Axial Tomography: Estimation of Spatial and Density Resolution Capability. Br J Radiol 1976; 49: 604-611; s Ambrosem et al.). Téhož roku byl za svou koncepci a vývoj systému výpočetní tomografie vyznamenán komandérským Řádem britského impéria, rok nato pak Mullardovou cenou Královské společnosti.

Výpočetní tomografie se ukázala nejvýznamnějším pokrokem v radiografii od Röntgenova objevu paprsků X v roce 1895. Bylo jen otázkou času, kdy se dočká Nobelovy ceny. Všeobecně předpokládaným laureátem byl tvůrce prvního úspěšného snímače pro klinickou tomografii Godfrey Newbold

Hounsfield, mnozí pak očekávali dělení ceny mezi něho a neurologa Williama Oldendorfa, který už v roce 1961 předvedl prototyp jednoduchého tomografu, v němž zdroj paprsků X a detektor rotují kolem zkoumaného předmětu, 2 roky na to na něj získal patent a v roce 1975 s Hounsfieldem Laskerovu cenu.

V roce 1979, kdy už na světě pracovalo kolem 1000 snímačů, byla Nobelova cena za fyziologii nebo medicínu skutečně udělena „za **vývoj výpočetní tomografie**.“ Laureáty se stali podle očekávání Hounsfield a pro mnohé nečekané Cormack, o jehož volbě podle názoru opomenutého Oldendorfa rozhodlo vyvinutí matematického algoritmu pro přesnou rekonstrukci obrazů. Dne 8. prosince 1979 měl Hounsfield ve Stockholmu nobelovskou přednášku (Computed Medical Imaging. Med Phys 1980; 7: 283-290, Science 1982; 210: 22-28) a poprvé v životě potkal druhého laureáta. Plachý Hounsfield Cormacka požádal, aby třiminutovou nobelovskou přijímací řeč proslavil za oba. Cormack vyhověl a při banquetu pak opět za oba řekl: „Bez velké nadsázky lze říci, že to, co Hounsfield a já víme o medicíně a fyziologii, by se vešlo na malý tiskopis receptu.“

Profesor Godfrey Newbold Hounsfield, povýšený v roce 1981 do rytířského stavu, pracoval až do svého odchodu na odpočinek v roce 1984 jako vedoucí výzkumník a v roce 1986 se stal konzultantem ústředních výzkumných laboratoří společnosti Thorn EMI. Sir Godfrey zásadně přispěl k rozvoji svého oboru i k pokroku lékařství, než uprostřed tohoto prudkého rozvoje 12. srpna 2004 v Kingstonu nad Temží v hrabství Surrey zemřel. Po starém mládenci nezůstal žádný potomek, jeho jméno však trvale nosí Hounsfieldova jednotka radio-denzity (HU) a Hounsfieldova stupnice, na níž vzduch má -1000 HU, voda 0 HU, houbovitá kost +400 HU, titan +1000 HU a kompakta až 2000 i více HU.

Literatura

1. **Cierniak R.** X-Ray Computed Tomography in Biomedical Engineering. London: Springer 2011.
2. **Greitz T.** The Nobel Prize for Physiology or Medicine. Presentation Speech. In Lindsten N. (ed.). Nobel Lectures in Physiology or Medicine (1971-1980). Singapore: World Scientific Publishing Co. 1992; 545-547.
3. **Hounsfield GN.** Biography of Godfrey N. Hounsfield. In Lindsten J. (ed.). Nobel Lectures in Physiology or Medicine (1971-1980). Singapore: World Scientific Publishing Co. 1992; 565-567.
4. **Hounsfield GN.** Computed Medical Imaging. Nobel Lecture, 8 December, 1979. Singapore: World Scientific Publishing Co. 1992; 568-586.
5. **Petrik V, et al.** Godfrey Hounsfield and the Dawn of Computed Tomography. Neurosurgery 2006; 58: 780-787.
6. **Seeram E.** Computed Tomography: Physical Principles, Clinical Applications, and Quality Control. 3rd Edition. St. Louis: Saunders/Elsevier 2009.
7. **Steinhart L, Šmoranc P, Černocho Z, Heger L.** Nobelovy ceny 1979 - lékařství a fyziologie. Vesmír 1980; 59(2): 42-46.
8. **Walsham R, Bates S, Beckmann L, Thomas A.** Godfrey Hounsfield: Intuitive Genius of CT. London: The British Institute of Radiology 2012.
9. **Wells PNT.** Sir Godfrey Newbold Hounsfield, KT CBE. Biogr Mems Fell R Soc 2005; 51: 221-235.
10. **Zannos S.** Godfrey Hounsfield and the Invention of CAT Scans. Bear, DE: Mitchell Lane Publishers 2003.

MUDr. Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz