

PLZEŇSKÝ LÉKAŘSKÝ SBORNÍK
PILSEN MEDICAL REPORT

81. SVAZEK

PLZEŇSKÝ LÉKAŘSKÝ SBORNÍK

PILSEN MEDICAL REPORT

81. SVAZEK

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
NAKLADATELSTVÍ KAROLINUM
LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY V PLZNI
2015

© Univerzita Karlova v Praze, 2015

ISSN 0551-1038

OBSAH

<i>M. Bludovská, D. Kotyzová, P. Bíliková, M. Bradová, H. Hájičková, L. Hronová, V. Eybl:</i> Pleurotus ostreatus (hlíva ústříčná), běžně používaný doplněk stravy, má schopnost zvyšovat akutní toxické účinky šestimocného chromu u potkanů	9
<i>D. Macháčková:</i> Výuka češtiny pro cizojazyčné studenty stomatologie za podpory e-learningu	21
<i>O. Moztarzadeh, D. Hrušák, L. Bolek, M. Bolek:</i> Využití 3D tisku v maxilofaciální chirurgii.....	29
<i>P. Sobotka:</i> Toxicita akrylamidu	33
<i>R. Václavíková, K. Elsnerová, B. Mohelníková-Duchoňová, A. Bartáková, L. Rob, P. Škapa, M. Hruša, J. Bouda, P. Vodička, P. Souček:</i> Markery progresu a vzniku metastáz u ovariálního karcinomu sledované na základě genových expresních profilů	39
<i>J. Skálová:</i> Přístup českých zdravotníků k HIV pozitivním osobám	57
<i>J. Kotyza:</i> Je hyperglycinemie jedinou příčinou glycinové encefalopatie?	63
<i>P. Sedláček, J. Langmajerová, Z. Weber, T. Hirschner, J. Dvořáková, D. Müllerová:</i> Výživový stav a stravovací zvyklosti dětí Plzeňského kraje	71
<i>V. Zeman:</i> Projevy adaptace na tělesnou zátěž u sportovců mohou napodobit patologický stav	83
<i>O. Moztarzadeh, L. Hauer, J. Jambura, Z. Tonar, J. Barcal, D. Hrušák:</i> Vyhodnocení osteointegrace nano-titanových implantátů	91
<i>F. Vožeh:</i> Mozeček – od J. E. Purkyně po dnešek.....	92

<i>E. Mistrová, M. Chottová-Dvořáková:</i> Substance P	115
<i>M. Chottová-Dvořáková, E. Mistrová:</i> Laserová mikrodisekce – historie a současnost	125

Ze života fakulty

K životnímu jubileu doc. MUDr. Evy Záhlové, CSc.	131
75 let doc. MUDr. Jaromíra Kotyzy, CSc.	132
Prof. MUDr. Josef Vaněk, DrSc. – výrazná osobnost plzeňské lékařské fakulty a české patologie	134
 Bibliografie vědeckých prací ústavů a klinik Lékařské fakulty UK v Plzni za rok 2014	 139

CONTENTS

<i>M. Bludovská, D. Kotyzová, P. Bíliková, M. Bradová, H. Hájičková, L. Hronová, V. Eybl:</i> Pleurotus ostreatus (oyster mushroom), a commonly used dietary supplement, may increase the acute toxic effects of hexavalent chromium in rats	9
<i>D. Macháčková:</i> Teaching czech as a foreign language for students of dentistry through e-learning	21
<i>O. Moztarzadeh, D. Hrušák, L. Bolek, M. Bolek:</i> On site 3D printing in oral and maxillofacial surgery	29
<i>P. Sobotka:</i> Acrylamide toxicity	33
<i>R. Václavíková, K. Elsnerová, B. Mohelníková-Duchoňová, A. Bartáková, L. Rob, P. Škapa, M. Hruša, J. Bouda, P. Vodička, P. Souček:</i> Markers of progression and development of metastases in ovarian carcinomas estimated using gene expression profiles	39
<i>J. Skálová:</i> Czech medical staff attitude to HIV positive persons	57
<i>J. Kotyza:</i> Is hyperglycinemia a single cause of glycine encephalopathy?	63
<i>P. Sedláček, J. Langmajerová, Z. Weber, T. Hirschner, J. Dvořáková, D. Müllerová:</i> Nutritional status and dietary patterns of school children in the West-Bohemia region	71
<i>V. Zeman:</i> Adaptation to physical activity in athletes could imitate pathological situations	83
<i>O. Moztarzadeh, L. Hauer, J. Jambura, Z. Tonar, J. Barcal, D. Hrušák:</i> Osteointegration evaluation of nano titanium implant	91
<i>F. Vožeh:</i> The cerebellum – from J. E. Purkyně to the present day	92

<i>E. Mistrová, M. Chottová-Dvořáková:</i> Substance P	115
<i>M. Chottová-Dvořáková, E. Mistrová:</i> Laser assisted microdissection – the past and the future	125

From the life of Faculty

Birth Anniversary of doc. MUDr. Eva Záhlová, CSc.	131
Birth Anniversary of doc. MUDr. Jaromír Kotyza, CSc.	132
In memoriam of prof. MUDr. Josef Vaněk, DrSc.	134

The 2014 Bibliography of Scientific Publications Issued by the Institutes and Clinics of the Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Pilsen	139
---	-----

PLEUROTUS OSTREATUS (OYSTER MUSHROOM), A COMMONLY USED DIETARY SUPPLEMENT, MAY INCREASE THE ACUTE TOXIC EFFECTS OF HEXAVALENT CHROMIUM IN RATS

M. Bludovská, D. Kotyzová, P. Bíliková, M. Bradová,
H. Hájíčková, L. Hronová, V. Eybl

Department of Pharmacology and Toxicology, Charles University in Prague,
Faculty of Medicine in Pilsen, Czech Republic

Funghi are important resources of biologically active substances (1). *Pleurotus ostreatus* (oyster mushroom) is an edible mushroom. *Pleurotus ostreatus* and its main active substance, the polysaccharide pleuran (β -1,3/1,6 glucan, a major component of cell walls), are widely used as immunomodulatory nutritional supplements (2, 3). *Pleurotus ostreatus* and pleuran have been shown not only to enhance the defence against infections, but also to lower cholesterol, to have antitumor, anticoagulant, antiinflammatory, antinociceptive and hepatoprotective properties (4–9). Recently, the research has focused on their antioxidant properties (10–13). Administration of β -glucan or *Pleurotus ostreatus* was effective in decreasing oxidative stress in various organs (liver, kidneys, heart, brain) in rats intoxicated with carbon tetrachloride and acetaminophen and in the liver of mice intoxicated with thioacetamide (14–17).

Chromium (Cr) is a naturally occurring metal that exists in many oxidation states, but the trivalent form – Cr(III) and the hexavalent form – Cr(VI) occur most frequently in the environment (18). While Cr(III) is an essential nutrient involved in glucose and lipid metabolism and improving insulin sensitivity by enhancing intracellular signalling (19–22), Cr(VI) is a toxic and carcinogenic pollutant (23). Occupational exposure and Cr(VI) and contamination of the environment is a result of an extensive use of hexavalent chromium compounds in diverse industries (stainless steel production, chrome plating, leather tanning, manufacturing of colour pigments, wood treatment) (24, 25).

Reactive radical species play an important role in the pathogenesis of Cr(VI) toxicity. Cr(VI) readily enters cells and undergoes an intracellular reduction to Cr(III), during which reactive Cr intermediates Cr(V) and/or Cr(IV), as well as superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical are generated (26–29).

The present study was designed to investigate the antioxidant and protective effects of *Pleurotus ostreatus* in acute intoxication with hexavalent chromium in the liver and kidneys of rats.

MATERIALS AND METHODS

Chemicals

Commercially available preparation of finely powdered *Pleurotus ostreatus* was used in the experiment (Terezia Company). Potassium dichromate ($K_2Cr_2O_7$) was purchased from Lachema Brno. Commercial kits for the determination of serum activities of ALT, AST and GLDH were purchased from DiaSys Diagnostic System, Germany. All other reagents were of analytical grade purity.

Animals and treatment

Male Wistar rats, weighing (180–200 g Anlab Prague, CZ) were housed at standard laboratory conditions (temperature 22 ± 2 °C, relative humidity 50–60%, 12-h light–dark cycles). The animals had free access to standard pellet diet and drinking water. After 5 days of adaptation, the rats were randomly assigned to three groups of eight rats each: group I – the control, group II – Cr(VI) group, group III – Cr(VI) + *Pleurotus*.

Animals were treated as follows (tab. 1): Group III: Finely powdered *Pleurotus ostreatus* was administered via gavage once daily (500 mg/kg body weight/day as a suspension in distilled water) for 10 consecutive days. Groups I and II received distilled water. A single dose of $K_2Cr_2O_7$ was administered intraperitoneally (40 mg/kg body weight, dissolved in saline) to the animals in groups II and III on the 10th day of the experiment. Rats in group I were given saline alone.

Tab. 1 The design of the experiment

Group		Treatment	Days 1–9	Day 10	Day 11
I	control	distilled water p.o.	↓	↓	end of the experiment
		saline i.p.		↓	
II	Cr(VI)	distilled water p.o.	↓	↓	
		$K_2Cr_2O_7$ i.p.		↓	
III	Cr(VI) + <i>Pleurotus</i>	<i>Pleurotus</i> o. p.o.	↓	↓	
		$K_2Cr_2O_7$ i.p.		↓	

24 hours after the last dose animals were killed in ether anaesthesia, blood and tissue samples were collected for analyses and used immediately or stored frozen at -70 °C until analysed.

The experimental treatment protocol was approved by the local Animal Care and Use Committee.

Biochemical Assays

Lipid peroxidation (LP) was estimated in liver and kidney homogenates by measuring the products formed in the thiobarbituric acid (TBA) reaction (30). Tissue homogenates (0.25 g / 2.5 ml of 1.15% potassium chloride (KCl)) were mixed with 1.5 ml of 1% phosphoric acid (H_3PO_4) and 0.5 ml of 0.6% TBA aqueous solution. The samples were heated at 95 °C for 1 hour. After cooling, 2 ml of n-butanol were added, mixed vigorously and the butanol phase was separated by centrifugation. The absorbance of butanol layer was measured at 520 and 535 nm; the difference between the determinations was used to calculate concentration of TBA reactive substances (TBARS). The results are expressed in nmole TBARS/gram of tissue.

Reduced glutathione (GSH) level was estimated in the deproteinized supernatant fraction of liver and kidney homogenates (0.2 g / 8 ml of 0.02 M EDTA) using 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB, Ellman's reagent) and reading absorption at 412 nm.(31). The results are expressed in μ mol GSH/g of tissue.

Glutathione peroxidase (GPx) activity was assayed in liver and kidney homogenates by a coupled test system, in which GR is employed for the regeneration of reduced glutathione and butyl hydroperoxide used as the acceptor substrate (32). The decrease in NADPH concentration was registered photometrically at 340 nm. The GPx activity is expressed in μ mol NADP⁺/min/g of tissue.

Glutathione reductase (GR) assay is based on the reduction of oxidized glutathione (GSSG) by NADPH in the presence of glutathione reductase. The formed GSH reacts with 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid). The increase in absorbance at 412 nm was measured (33). The reaction system contained 0.1M phosphate buffer (pH 7.5), 1 mM EDTA, 2 mM GSSG and 3 mM DTNB solution. Reactions were started by the addition of 2 mM NADPH and the increase in absorbance was measured at 412 nm.

Serum activities of ALT, AST and GLDH were estimated photometrically using the commercial kits (DiaSys Diagnostic System, Germany), according to the manufacturer's protocol.

Analysis of Cr and essential elements

For the estimation of Cr and essential elements, the tissues were dry-ashed in a muffle furnace under temperature-controlled program overnight; the ash was solubilized with 3 M HCl. Appropriately the diluted samples were analyzed for Cr, Zn, Cu and Fe by atomic absorption spectrometry (SpectrAA 220 FS Varian, Australia Ltd.).

Statistical Analysis

The statistical significance of the differences between the groups was determined by unpaired Student's *t*-test after ascertaining the homogeneity of variance between treatment groups. The data are presented as mean \pm SD values. Significant difference: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$.

RESULTS

Effects of *Pleurotus ostreatus* and $K_2Cr_2O_7$ on markers of oxidative state (tab. 2, 3)

Administration of Cr(VI) caused a significant increase in LP in liver (by 494 % vs. controls, $p < 0.001$) and a decrease in renal LP (by 21% vs. controls, $P < 0.01$). Pretreatment with *Pleurotus ostreatus* further decreased the LP in kidneys – by 13% vs Cr(VI) group ($p < 0.05$) but had no effect on hepatic LP.

Hepatic content of GSH did not significantly change in Cr(VI) group compared to controls, but there was a significant increase in GSH level in Cr(VI) + *Pleurotus* group compared to Cr(VI) group (by 10%, $p < 0.05$). The content of GSH in kidneys was decreased by Cr(VI) administration (by 33% compared to control group, $P < 0.001$) and was not influenced by *Pleurotus ostreatus* (tab. 2).

Tab. 2 The effect of $K_2Cr_2O_7$ administered alone and in a combination with *Pleurotus ostreatus* on the levels of LP and GSH in the liver and kidneys of rats

	Group		Liver			Kidneys		
	I	control		±			±	
LP (nmol TBARS/g)	II	Cr(VI)	200.6	±	89.3 ***	49.9	±	4.7 **
	III	Cr(VI) + <i>Pleurotus</i>	243.7	±	85.6 ***	43.8	±	5.0 ***#
	I	control	37.6	±	10.9	63.4	±	8.2
GSH (μmol/g)	II	Cr(VI)	4.64	±	0.80	2.22	±	0.15 ***
	III	Cr(VI) + <i>Pleurotus</i>	5.70	±	0.65 #	2.17	±	0.18 ***
	I	control	5.18	±	0.37	3.23	±	0.16

Values represent means ±SD, n = 8. Significant difference: ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ vs. controls; # $p < 0.05$ vs. Cr(VI) group.

Tab. 3 The effect of $K_2Cr_2O_7$ administered alone and in a combination with *Pleurotus ostreatus* on the activities GPx and GR in the liver and kidneys of rats

	Group		Liver			Kidneys		
	I	control		±			±	
GPx (μmol/g/min)	II	Cr(VI)	22.8	±	2.4	9.5	±	0.6 ***
	III	Cr(VI) + <i>Pleurotus</i>	23.0	±	0.9	9.0	±	0.8 ***
	I	control	22.8	±	2.4	13.0	±	0.8
GR (U/g)	II	Cr(VI)	4.01	±	0.43	4.29	±	0.50 ***
	III	Cr(VI) + <i>Pleurotus</i>	4.03	±	0.31 ##	3.67	±	0.40 ***#
	I	control	4.59	±	0.30 **	7.01	±	0.76

Values represent means ±SD, n = 8. Significant difference: ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ vs. controls; # $p < 0.05$ and ## $p < 0.01$ vs. Cr(VI) group.

No change was seen in the activity of GPx in the liver of Cr(VI) or Cr(VI)+ Pleurotus groups. On the contrary a significant decrease in GPx activity was seen in kidneys of both Cr(VI) and Cr(VI) + Pleurotus groups (by 27% and 31% resp., $p < 0.001$).

The activity of hepatic GR was significantly increased in Cr(VI) group (by 14%, $p < 0.01$). Pretreatment with Pleurotus ostreatus prevented this effect. In kidneys, the activity of GR was significantly decreased by Cr administration (by 39% vs. control, $p < 0.001$) and the decline was further enhanced by pretreatment with Pleurotus ostreatus – by 14% vs. Cr(VI) group ($p < 0.05$).

Effects of Pleurotus ostreatus and $K_2Cr_2O_7$ on markers of hepatotoxicity in serum (Fig. 1)

Chromium significantly ($p < 0.001$) increased the activities of ALT, AST and GLDH (by 59%, 71% and 72% resp. compared to controls). Pretreatment with Pleurotus ostreatus did not influence the activity of ALT but significantly augmented the increase in the activities of AST (by 34%, $p < 0.05$) and GLDH (by 103%, $p < 0.01$) induced by Cr(VI).

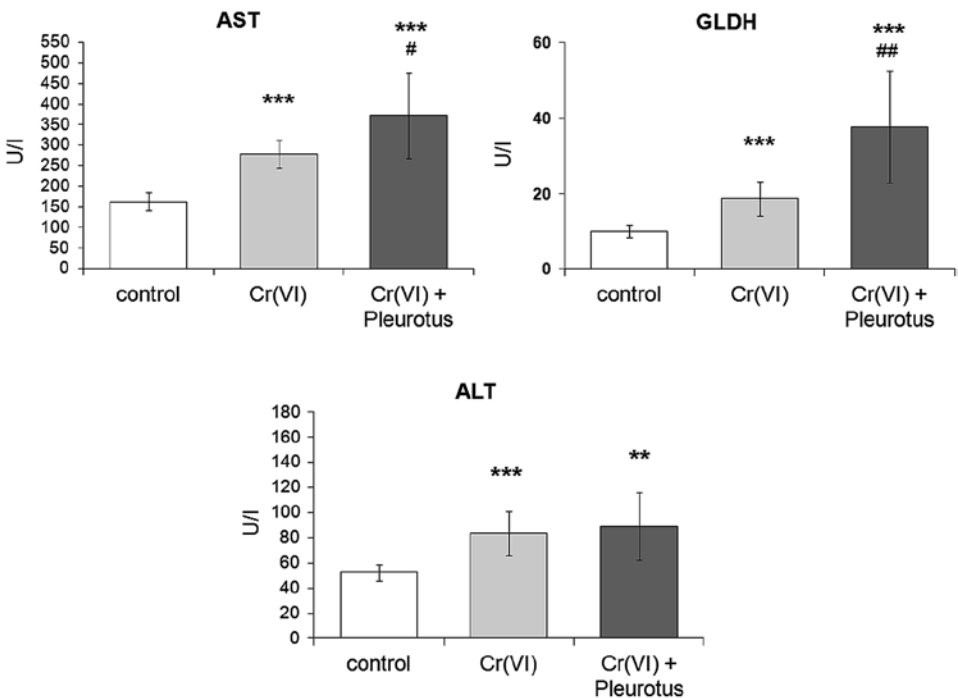


Fig. 1 The effect of $K_2Cr_2O_7$ administered alone and in a combination with Pleurotus ostreatus on the activities of ALT, AST and GLDH in the serum of rats. Values represent means \pm SD, $n = 8$. Significant difference:

** $P < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. controls; # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$ vs. Cr(VI) group

The level of essential elements in the liver and kidneys (tab. 4)

A significant increase in hepatic Zn and Fe levels and a decrease in renal Cu and Fe levels were observed in Cr(VI)-exposed rats. Pretreatment with *Pleurotus ostreatus* influenced just the effect of Cr(VI) on Fe level in the liver: In Cr(VI) + *Pleurotus* group the increase of hepatic Fe was not significant vs. controls.

Tab. 4 The effect of $K_2Cr_2O_7$ administered alone and in a combination with *Pleurotus ostreatus* on zinc, copper and iron concentrations in the liver and kidneys of rats. Element concentrations are expressed as microgram per gram of wet tissue weight

		Group	Zn			Cu			Fe		
Liver	I	control	26.8	±	1.7	3.14	±	0.20	84.5	±	12.7
	II	Cr(VI)	34.7	±	2.2 ***	3.21	±	0.19	102.2	±	12.6 *
	III	Cr(VI) + <i>Pleurotus</i>	32.9	±	4.1 **	3.12	±	0.24	91.4	±	18.0
Kidneys	I	control	21.7	±	0.7	6.34	±	1.09	29.8	±	3.0
	II	Cr(VI)	21.1	±	0.8	3.66	±	0.49 ***	23.4	±	1.6 ***
	III	Cr(VI) + <i>Pleurotus</i>	20.3	±	1.3	3.66	±	0.58 ***	24.2	±	4.0 **

Values represent means ±SD, n = 8. Significant difference: ** p < 0.01 and *** p < 0.001 vs. controls.

Chromium content in the liver and kidneys

A significant increase in the content of Cr was found in the liver (by 35%, p < 0.001) and kidneys (by 12%, p < 0,01) of rats in Cr(VI) + *Pleurotus ostreatus* group compared to animals in Cr(VI) group (Fig. 2).

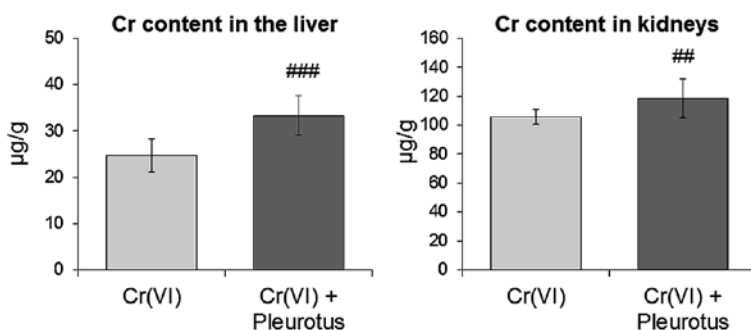


Fig. 2 Chromium content in the liver and kidneys of rats. Concentrations are expressed as microgram per gram of wet tissue weight. Cr content in controls was < 0.3 microgram/g tissue.

Values represent means ±SD, n = 8. Significant difference: ## p < 0.01 and ### p < 0.001 vs. Cr(VI) group

DISCUSSION

Administration of $K_2Cr_2O_7$ at a dose of 40 mg/kg body weight caused a significant increase in LP in liver 24 h after the administration (by 49.4% vs. controls, $p < 0.001$) and a decrease in renal LP (by 21% vs. controls, $p < 0.01$). Our previously published results showed that a single i. p. dose of 20 mg/kg $K_2Cr_2O_7$ induced LP in both organs; however the levels of LP were markedly higher in the liver compared to kidneys (34). The dose of Cr(VI) and the duration of exposure is considered to be of great importance for the effect of Cr(VI) on LP and a dual role of Cr(VI) in inducing LP has been already described (29, 35, 36). A decrease in LP in both the liver and kidneys, and an increase in testicular and cerebral LP was described by Dey (37) in rats exposed to subchronic Cr(VI) intoxication.

Pretreatment with *Pleurotus ostreatus* in our experiment did not significantly influenced the increase in hepatic LP, but further decreased the LP lowered by Cr(VI) in kidneys.

We observed a decrease in GSH in kidneys (by 33% compared to control group, $p < 0.001$), but no significant change of GSH was seen in the liver in Cr(VI) group. In our previously published results, we described slightly different effect of potassium dichromate: a single dose of $K_2Cr_2O_7$ (20 mg/kg) increased hepatic GSH and did not change renal GSH levels 24 hours after the injection (34). The difference could be due to the higher dose of Cr(VI) we used in the present experiment. Standeven and Wetterhahn (38) reported an initial decrease in hepatic and renal GSH levels followed by marked increase between 5th and 26th hour after i.p. injection of 20 mg $Na_2Cr_2O_7/kg$ to rats. The possible dose-dependent response of GSH level in the liver can be also seen in contradictory results of published studies of subacute Cr(VI) intoxication in rats: Dey (37) described increased hepatic and decreased renal GSH content after subacute administration of 8 mg/kg chromium trioxide daily for 28 days; Soudani (39) observed a significant decrease in glutathione (GSH) levels in the liver of rats which were given 700 ppm $K_2Cr_2O_7$ in drinking water for 21 days.

Pretreatment with *Pleurotus ostreatus* had not influenced the effect of Cr(VI) on renal GSH. In the liver, the combination of *Pleurotus ostreatus* + Cr(VI) in lead to an increase in GSH content compared to Cr(VI) group. This effect of *Pleurotus ostreatus* could be considered to be protective, but contradictory data exist about the role of GSH in Cr(VI) toxicity. The protective effect of GSH as well as potentiation of the Cr(VI) toxicity has been described (40–43).

In the presence of reducing agents reactive intermediates Cr(V) and Cr(IV) are generated. GSH can act as a reductant for Cr(VI) and reactive intermediates and the generated hydroxyl radical or another reactive oxidative species may be responsible for the toxic effects of Cr(VI) (44). It was reported, that GSH depletion provided partial protection from the effects of Cr(VI) on cell viability in freshly isolated hepatocytes (45). Gunaratnam (46) also showed that during the metabolism of Cr(VI), the activity of GR was markedly reduced and GSH levels decreased in isolated hepatocytes, whereas the expression of the protein was increased 2-fold concomitantly, presumably as a compensatory mechanism. In pre-treated cells where GR was inhibited, the effects of Cr(VI) were ameliorated.

In our experiment, the activity of renal GR was significantly decreased by Cr (VI) administration (and the decline was further enhanced by pretreatment with *Pleurotus ostreatus*).

The depletion of GSH in kidneys after Cr(VI) administration could explain the difference in the levels of LP we found between the liver and kidneys. The depletion of GSH in kidneys could decrease the production of reactive Cr intermediates. The inhibition of GR activity and GSH depletion could also activate compensatory antioxidant responses that lead to the observed decrease of renal LP.

A different situation was seen in the liver: the activity of hepatic GR was increased, possibly as a compensatory response and the content of GSH in the liver was not significantly changed in Cr (VI) intoxicated rats compared to controls. There was significant increase in GSH level in the liver in Cr(VI) + *Pleurotus* group. We also observed the highest level of hepatic LP in this group.

No change in the activity of GPx was seen in the liver of Cr(VI) intoxicated rats, whereas a significant decrease in GPx activity was seen in kidneys. The experiment confirmed a difference in the susceptibility of renal and hepatic GPx to Cr(VI), that we have already described (34).

Cr(VI) significantly elevated the activities of ALT, AST and GLDH. Pretreatment with *Pleurotus ostreatus* further significantly augmented the increase in the activities of AST and GLDH. The increase in GLDH, an important marker of toxic liver damage, shows, that *Pleurotus ostreatus* augments the toxic effect of Cr(VI) in the liver. The mechanism of this effect is not clear yet.

Significantly higher content of Cr(VI) was found in liver tissue of animals in Cr(VI) + *Pleurotus* group in comparison with animals in Cr(VI) group. This influence of *Pleurotus ostreatus* on Cr distribution may be partly responsible for the increased toxicity of Cr(VI) in the presence of *Pleurotus ostreatus*. The content of Cr(VI) was also increased in kidneys in animals pretreated with *Pleurotus ostreatus*.

Our pilot experiments in rats as well as a search in the literature confirmed that administration of *Pleurotus ostreatus* alone does not induce any significant changes in the oxidative state in liver or kidney tissues or in markers of liver damage in serum (47–49). The only effect we observed in pilot experiments in rats was a decrease in copper content in liver tissue (by 11% vs. controls; $p < 0.01$). Higher doses (5% in the diet), compared to our experiment, increased the levels of reduced glutathione in the liver and stimulated the activities of catalase and glutathione peroxidase in rats after 52 weeks of administration (50).

The doses of *Pleurotus ostreatus* we used in the experiment are higher, than is the usual recommended human dosage for *Pleurotus ostreatus* in nutritional supplements. The doses in our experiment were based on published studies in rats where the hepatoprotective and antioxidant effects of *Pleurotus ostreatus* were described (10, 14, 15, 17). However, some nutritionists and nutrition websites recommend taking up to 15,000 mg of *Pleurotus ostreatus* per day. Similarly high doses were used in clinical studies where the antihyperlipidemic effects of *Pleurotus ostreatus* (15 g /day) was studied (47).

Pleurotus ostreatus is widely used immunomodulatory nutritional supplement, which is sold over the counter. The dosage that is used and length of the treatment are usually not consulted with the doctor. The ability of Pleurotus ostreatus to increase some of the hepatotoxic effects of hexavalent chromium (a known environmental pollutant) has not been previously described. Because the occupational exposure or a contact with Cr(VI) in the environment are not rare, the fact that Pleurotus ostreatus can influence the distribution of Cr in tissues is of high importance. The described effect and the exact mechanism of it should be further studied.

Supported by the research grant MSM 0021620819 of the Ministry of Education of the Czech Republic.

SUMMARY

Pleurotus ostreatus (P. o.), oyster mushroom, is widely used immunomodulatory nutritional supplement. P. o. and pleuran (β -1,3/1,6 glucan from P. o.) have been shown not only to enhance the defence against infections, but also to lower cholesterol, to have antitumor, anticoagulant, anti-inflammatory, antinociceptive and hepatoprotective properties. Recently, the research has focused on their antioxidant properties. Hexavalent chromium [Cr(VI)] is a toxic and carcinogenic pollutant. Production of reactive oxygen species plays an important role in the pathogenesis of Cr(VI) toxicity. The study was designed to investigate possible protective and antioxidant effects of Pleurotus ostreatus in acute intoxication with hexavalent chromium. Wistar albino male rats were divided into three groups: control, Cr(VI), and Cr(VI) + P. o. Finely powdered P. o. (500 mg/kg b.w./day) was administered in a form of suspension via gavage for ten consecutive days. $K_2Cr_2O_7$ (40 mg/kg b.w./day) was administered i.p. as a single dose on the tenth day of the experiment. 24 hours after the administration of Cr the experiment was terminated and liver and tissue and blood samples were collected. Lipid peroxidation, reduced glutathione, the activities of glutathione peroxidase and glutathione reductase and Cr content were estimated in liver and kidney homogenates. ALT, AST and GLDH were determined in serum. The supposed antioxidant effect has not been proved. Administration of Cr(VI) significantly elevated the activities of ALT, AST and GLDH. Pretreatment with P. o. further significantly augmented the increase in the activities of AST and GLDH. Significantly higher content of Cr(VI) was found in the liver and kidneys of animals in Cr(VI) + P. o. group in comparison with Cr(VI) group. The influence of P. o. on Cr distribution may be partly responsible for the increased toxicity of Cr(VI). The ability of P. o. to increase some of the hepatotoxic effects and the tissue distribution of hexavalent chromium has not been previously described. Because P.o. is commonly used, the observed effect and the exact mechanism of it should be further studied.

***Pleurotus ostreatus (hlíva ústříčná), běžně používaný
doplňěk stravy, má schopnost zvyšovat akutní toxické účinky
šestimocného chromu u potkanů***

SOUHRN

Pleurotus ostreatus (P. o.), hlíva ústříčná, se často používá jako imunomodulační doplňěk stravy. Bylo prokázáno, že P. o. a pleuran (β -1,3/1,6 glukán obsažený v P. o.) kromě zvyšování obranyschopnosti proti infekcím také snižují cholesterol, mají protinádorové, antikoagulační, protizánětlivé, antinociceptivní a hepatoprotektivní účinky. V poslední době se výzkum zaměřuje i na jejich antioxidační účinky. Šestimocný chrom je toxický polutant s karcinogenními účinky. V mechanismu jeho toxicity hraje významnou roli produkce reaktivních forem kyslíku. Cílem studie bylo ověřit možné protektivní a antioxidační účinky při akutní intoxikaci chromem. Potkani – samci kmene Wistar byli rozděleni do tří skupin: kontrola, Cr(VI) a Cr(VI) + P. o. Sušený P. o. ve formě prášku byl podáván perorálně sondou jako suspence v destilované vodě (500 mg/kg těl. hmotnosti/den) po dobu deseti dní. $K_2Cr_2O_7$ (40 mg/kg těl. hmotnosti/den) byl aplikován i.p. jednorázově desátý den od začátku pokusu. Zvířata byla usmrcena 24 hodin po podání chromu a byly odebrány vzorky tkání a krve. V homogenátech jater a ledvin byla stanovena hladina peroxidace lipidů, redukovaného glutathionu, aktivity glutathionperoxidázy a glutathionreduktázy a obsah chromu. V séru byly stanoveny hladiny ALT, AST a GLDH.

Předpokládaný antioxidační účinek nebyl prokázán. Podání chromu významně zvyšovalo hladiny ALT, AST a GLDH. Ve skupině Cr(VI) + P. o. byly hodnoty AST a GLDH proti skupině Cr(VI) ještě významně vyšší. Také obsah chromu v játrech a ledvinách byl ve skupině Cr(VI) + P. o. významně vyšší než ve skupině Cr(VI). Schopnost zvyšovat toxické účinky chromu v játrech a jeho distribuci do tkání nebyla u P. o. až dosud popsána. Vzhledem k běžnému používání doplňků stravy s P. o. by měl být pozorovaný efekt a jeho mechanismus dále studován.

REFERENCES

1. Lindequist U., Niedermeyer T. H., Jülich W. D.: The pharmacological potential of mushrooms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2, 2005: 285–99. – 2. Synytsya A., Mičková K., Synytsya A. et al.: Glucans from fruit bodies of cultivated mushrooms *Pleurotus ostreatus* and *Pleurotus eryngii*. Structure and potential prebiotic activity. *Carbohydrate Polymers* 76, 2009: 548–56. – 3. Bergendiova K. I., Tibenska E., Majtan J.: Pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation, cellular immune response and respiratory tract infections in athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 111, 2011: 2033–40. doi: 10.1007/s00421-011-1837. – 4. Opletal L., Jahodar L., Chobot V. et al.: Evidence for the anti-hyperlipidaemic activity of the edible fungus *Pleurotus ostreatus*. *Br. J. Biomed. Sci.* 54, 1997: 240–3. – 5. Bobek P., Nosálová V., Cerná S.: Effect of pleuran (beta-glucan from *Pleurotus ostreatus*) in diet or drinking fluid on colitis in rats. *Nahrung.* 45, 2001: 360–3. – 6. Shen M. H., Kim J. S., Sapkota K. et al.: Purification, characterization, and cloning of fibrinolytic metalloprotease from *Pleurotus ostreatus* mycelia. *J. Microbiol. Biotechnol.* 17, 2007: 1271–83. – 7. Jedinak A., Dughgaonkar S., Jian J. et al.: *Pleurotus ostreatus* inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. *Int. J. Mol. Med.* 26, 2010: 643–50. – 8. Vasudeva N. S., Abeyunga D. T. U., Ratnasooriya W. D.: Antinociceptive Activity of *Pleurotus ostreatus*, an Edible

Mushroom, in Rats. *Pharmaceutical. Biology.* 45, 2007: 533–40 doi:10.1080/13880200701498853. – 9. Silva S., Martins S., Karmali A. et al.: Production, purification and characterization of polysaccharides from *Pleurotus ostreatus* with antitumor activity. *J. Sci. Food Agric.* 92, 2012: 1826–32. – 10. Bobek P., Galbavy S.: Effect of pleuran (beta-glucan from *Pleurotus ostreatus*) on the antioxidant status of the organism and on dimethylhydrazine-induced precancerous lesions in rat colon. *Br. J. Biomed. Sci.* 58, 2001: 164–8. – 11. Mitra P., Khatua S., Acharya K.: Free radical scavenging and NOS activation properties of water soluble crude polysaccharides from *Pleurotus ostreatus*. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 6, 2013: 67–70. – 12. Zhang Y. X., Dai L., Kong X. W. et al.: Characterization and in vitro antioxidant activities of polysaccharides from *Pleurotus ostreatus*. *Int. J. Biol. Macromol.* 51, 2012: 259–65. – 13. Jedinak A., Dudhgaonkar S., Wu Q. L. et al.: Anti-inflammatory activity of edible oyster mushroom is mediated through the inhibition of NF- κ B and AP-1 signaling. *Nutr. J.* 10, 2011: 52. doi: 10.1186/1475-2891-10-52. – 14. Jayakumar T., Ramesh E., Geraldine P.: Antioxidant activity of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, on CCl(4)-induced liver injury in rats. *Food Chem. Toxicol.* 44, 2006: 1989–96. – 15. Jayakumar T., Sakthivel M., Thomas P. A. et al.: *Pleurotus ostreatus*, an oyster mushroom, decreases the oxidative stress induced by carbon tetrachloride in rat kidneys, heart and brain. *Chem. Biol. Interact.* 176, 2008: 108–20. doi: 10.1016/j.cbi.2008.08.006. – 16. Naguib Y. M., Azmy R. M., Samaka R. M.: *Pleurotus ostreatus* opposes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in acetaminophen-induced hepato-renal injury. *BMC Complement Altern. Med.* 494, 2014: 14. doi: 10.1186/1472-6882-14-494. – 17. Refaie F. M., Esmat A. Y., Daba A. S. et al.: Hepatoprotective activity of polysaccharopeptides from *Pleurotus ostreatus* mycelium on thioacetamide-intoxicated mice. *Micol. Aplic. Intern.* 22, 2010: 1–13. – 18. O'Brien T. J., Ceryak S., Patierno S. R.: Complexities of chromium carcinogenesis: role of cellular response, repair and recovery mechanisms. *Mutat. Res.* 533, 2003: 3–36. – 19. Cefalu W. T., Rood J., Pisonat P. et al.: Characterization of the metabolic and physiologic response to chromium supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 59, 2010: 755–62. doi: 10.1016/j.metabol.2009.09.023. – 20. Lin C. C., Tsweng G. J., Lee C. F.: Magnesium, zinc, and chromium levels in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Clin. Nutr.* 2015; pii: S0261-5614(15)00169-7. doi: 10.1016/j.clnu.2015.05.022. – 21. Peng M., Yang X.: Controlling diabetes by chromium complexes: The role of the ligands. *J. Inorg. Biochem.* 146, 2015: 97–103. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.01.002. – 22. Mackowiak P., Krejpcio Z., Sassek M. et al.: Evaluation of insulin binding and signaling activity of newly synthesized chromium(III) complexes in vitro. *Mol. Med. Rep.* 3, 2010: 347–53. doi: 10.3892/mmr_00000264. – 23. Langard S.: One hundred years of chromium and cancer: a review of epidemiological evidence and selected case reports. *Am. J. Ind. Med.* 17, 1990: 189–215. – 24. Barceloux D. G.: Chromium. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 37, 1999: 173–94. – 25. Zhitkovich A.: Chromium: exposure, toxicity and biomonitoring approaches. *Biomarkers of environmentally associated disease: technologies, concepts, and perspectives.* CRC Press; 2002: 269–87. – 26. Myers C. R.: The effects of chromium(VI) on the thioredoxin system: implications for redox regulation. *Free Radic. Biol. Med.* 52, 2012: 2091–107. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.013. – 27. Bagchi D., Stohs S. J., Downs B. W. et al.: Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium. *Toxicology.* 180, 2002: 5–22. – 28. Stohs S. J., Bagchi D.: Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic. Biol. Med.* 18, 1995: 321–36. – 29. Stohs S. J., Bagchi D., Hassoun E. A. et al.: 2001. Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 20, 2001: 77–88. – 30. Mihara M., Uchiyama M.: Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal. Biochem.* 86, 1978: 271–8. – 31. Sedlak J., Lindsay R. H.: Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal. Biochem.* 25, 1968: 192–205. – 32. Günzler W. A., Kremers H., Flohé L.: An improved coupled test procedure for glutathione peroxidase (EC 1–11–1–9) in blood. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 12, 1974: 444–8. – 33. Smith I. K., Vierheller T. L., Thorne C. A.: Assay of glutathione reductase in crude tissue homogenates using 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid). *Anal. Biochem.* 175, 1988: 408–13. – 34. Kotyzová D., Hodková A., Bludovská M. et al.: Effect of chromium (VI) exposure on antioxidant defense status and trace element homeostasis in acute experiment in rat. *Toxicol. Ind. Health.* 2013 Apr 26. – 35. Ueno S., Susa N., Furukawa Y. et al.: Effect of chromium on lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes. *Japanese J. Veterinary Sci.* 50, 1988: 45–52. – 36. Yonaha M., Ohbayash Yi., Noto N. et al.: Effect of trivalent and hexavalent chromium on lipid peroxidation in rat liver microsoma. *ChemicoPharmacol. Bull.* 28, 1980: 893–99. – 37. Dey S. K., Roy S.: Effect of chromium on certain aspects of cellular toxicity. *Iranian J. Toxicol.* 2, 2009: 206–7. – 38. Standeven A. M., Wetterhahn K. E. (1991): Possible

role of glutathione in chromium(VI) metabolism and toxicity in rats. *Pharmacol. Toxicol.* 68, 1991: 469–76. – 39. Soudani N. I., Ben Amara I., Sefi M. et al.: Effects of selenium on chromium (VI)-induced hepatotoxicity in adult rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* 63, 2011: 541–8. doi: 10.1016/j.etp.2010.04.005. – 40. Sugiyama M.: Role of physiological antioxidants in Chromium (VI)-induced cellular injury. *Free Radic. Biol. Med.* 12, 1992: 397–407. – 41. Hojo Y., Satomi Y.: In vivo nephrotoxicity induced in mice by chromium(VI). Involvement of glutathione and chromium(V). *Biol. Trace Element Res.* 31, 1991: 21–31. – 42. Cupo D. Y., Wetterhahn K. E.: Modification of chromium(VI)-induced DNA damage by glutathione and cytochromes P-450 in chicken embryo hepatocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 82, 1985: 6755–59. – 43. Na K. J., Jeong S. Y., Lim CH.: The role of glutathione in the acute nephrotoxicity of sodium dichromate. *Arch. Toxicol.* 66, 1992: 646–51. – 44. Jones P., Kortenkamp A., O'Brien P. et al.: Evidence for the generation of hydroxyl radicals from a chromium(V) intermediate isolated from the reaction of chromate with glutathione. *Arch. Biochem. Biophys.* 286, 1991: 652–5. – 45. Gunaratnam M. M. H., Grant M. H.: The role of glutathione reductase in the cytotoxicity of chromium (VI) in isolated rat hepatocytes. *Chemico-Biol. Interact.* 134, 2001: 191–202. – 46. Gunaratnam M. I., Grant M. H.: Cr (VI) inhibits DNA, RNA and protein syntheses in hepatocytes: involvement of glutathione reductase, reduced glutathione and DT-diaphorase. *Toxicol. in Vitro.* 22, 2008: 879–86. doi: 10.1016/j.tiv.2008.01.005. – 47. Abrams D. I., Couey P., Shade S. B. et al.: Antihyperlipidemic effects of *Pleurotus ostreatus* (oyster mushrooms) in HIV-infected individuals taking antiretroviral therapy. *BMC Complement Altern. Med.* 11, 2011: 60. doi: 10.1186/1472-6882-11-60. – 48. Alam N., Amin R., Khan A. et al.: Comparative Effects of Oyster Mushrooms on Lipid Profile, Liver and Kidney Function in Hypercholesterolemic Rats. *Mycobiol.* 37, 2009: 37–42. – 49. Deepalakshmi K., Mirunalini S.: Toxicological assessment of *Pleurotus ostreatus* in Sprague Dawley rats. *Int. J. Nutr. Pharmacol. Neurol. Dis.* 4, 2014: 139–45. – Bobek P., Ozdin L., Galbavy S.: Dose- and time-dependent hypocholesterolemic effect of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) in rats. *Nutrition.* 14, 1998: 282–6.

Author's address: M. B., Alej Svobody 1655/76, 323 00 Pilsen, Czech Republic

TEACHING CZECH AS A FOREIGN LANGUAGE FOR STUDENTS OF DENTISTRY THROUGH E-LEARNING

D. Macháčková

Department of Languages, Faculty of Medicine, Pilsen, Czech Republic

At the Medical Faculty in Plzeň, dental students in the English program take Czech language classes for the first two years of study. During the grant period, there are four lessons a week, but given the fact that Czech is a challenging, inflected language, this relatively short period of instruction is inadequate to ensure that by the end of the second year, students are able to communicate with patients and medical personnel in the Czech language. This situation is further complicated by the fact that textbooks for these courses are non-existent. Therefore, a course for foreign Czech dentistry students was created which utilizes an e-learning curriculum, blended-learning, and serves as additional form of full-time teaching. This is now used in the 4th semester.

CHARACTERISTICS OF TEACHING CZECH FOR DENTISTS

During the first two semesters, students learn the most frequent cases of basic declination paradigms of nouns and adjectives, particularly pronouns, and present tense of Czech verbs (including irregular verbs). The content of the third semester focuses on past and future tenses, modal verbs, conjunctions and gradation of adjectives and adverbs. The fourth semester is designed to simulate the communications between doctors and patients and doctors to nurses. This incredibly busy and intensive schedule obviously has resulted in a significant reduction in other grammatical and lexical units in favor of the specific needs of our students. Additionally, more difficult words and phenomena (especially in regards to technical terms) are not easily comprehended when merely translated into English, and accompanying photographic representations are invaluable when teaching such material.

REASONS AND BENEFITS OF DEVELOPING E-LEARNING COURSES

The previous model of instruction was comprised of simple handouts and in-class instruction, and such, was very limited in providing students with a relateable, comprehensive language experience. With the intent of broadening the scope of the curriculum to provide students with a more expansive experience in Czech language

for medical purposes, it was necessary to develop a platform that would allow for the inclusion of multimedia elements, such as; images, photos, videos, online documents, and other media not possible under the previous system of standards. The resulting platform was e-learning, which allowed all of these elements to be blended seamlessly into one universally accessible online course.

Online courses save the students, teachers, and the Department many costs, such as those incurred for copied materials, school supplies, and others inherent of in-class instruction. Seemingly simple additions, such as the ease of including color photographs, have profound effects in engaging students, and the universal access addresses the attendance concerns; it is important to note that in the second year, the percentage of student absences significantly increases, largely due the challenging schedule of the fourth semester. This significance is reduced by an ease of access for students.

E-courses are more flexible and adaptable to students' busy schedules; they can choose how many times they return to the lesson material, go at their own pace, and revisit material they might have missed in class. This also eliminates confusion pertaining to what to study, where to find it, and how it relates to the overall lesson plan. Furthermore, this design allow for students to employ self-checking methods, and by doing so, personally evaluate their comprehension of course material at any given time. This function also allows for the instructor to maintain an high level awareness of student participation and comprehension, whether in the form of chapter tests or online consultations (chat, forums, etc.) initiated by either student or teacher.

Students still retain the potential for cooperation and collaboration with this form of instruction, and it is most beneficial out of the classroom when time constraints are less of an issue, and students are futher encouraged to use lesson material outside of the classroom in order to develop their interactions with Czech society. It is all too common for foreign students to simply revert to either English or non-verbal communications in order to operate in Czech culture, and thus they often lack any significant motivation to use the Czech language in day-to-day interactions. The result of this is that in the third year, when students of clinical dentistry begin to work with patients and colleagues, they often find that that they are lacking in the capacity to do so despite the fact that they have finished the required Czech language courses. Lastly, the ability to provide scenario-based role-playing exercises allow students pracitce with real-life, on-the-job interactions with patients, and these scenarios are much more effective than conventional lessons utilizing textbooks and chalk boards. These excercises provide excellent feedback to teacher, and allows them more flexibility in their resposes to educational and vocational needs. Furthermore, the platform allows such excercises to possess an evolutionary element; they are easily adapted with each lesson based on student performance. Unlike basic, script-based learning courses, e-learning courses are limited only by the needs of students and the ingenuity of their teachers.

CONTENTS AND FEATURES E-LEARNING COURSE











The course itself was created in Moodle, and it is structured in the traditional manner, ie. it is divided into chapters (or subsections) that contain text in addition to study tasks, exercises, self-tests and a discussion forum. The course is moderated, and since the basic structure follows the standard model, it will not be covered here, instead the specifics of the course will be detailed.

The guidelines reflect the specific communications needs of students, it is focused on lmedical language in a dental environment. Students learn important concepts of their future profession (dental caries, dental chair, fillings, crowns, probes etc.), basic phrases used in contact with the patient (history) with some form (medical card patients) and acquired communication skills with patients or colleagues. During the course, students are educated on topics such as anatomy of the tooth, human teeth, diseases of the teeth and oral cavity, examination of the patient, dental hygiene, and dental instruments and pharmacology.

The study text is qualitatively and quantitatively reduced so that the students are provided with crucial and relevant vocabulary and material, but not innudated with irrelevant, insignificant coursework. An integral part of the images and pictures are only illustrative, but they also help to understand more complex words and phenomena (eg. A root canal, dental instruments) and thereby improve the fixation of the curriculum in mind.

CHRUP

V této kapitole se budeme učit něco o zubech.

-  DRUHY ZUBŮ
-  ANATOMIE ZUBU
 -  Třetí stolička - Úkol
-  DĚLENÍ CHRUPU
-  DOČASNÝ CHRUP
 -  Číselné názvy zubů - úkol
-  STÁLÝ CHRUP
 -  Chrup zvířat - úkol
-  DENTÁLNÍ KŘÍŽ
 -  Dentální kříž ve vaší zemi

Slovník a test



-  SLOVNÍK - CHRUP
-  TEST - CHRUP

Fig. 1 The structure of the chapter Teeth

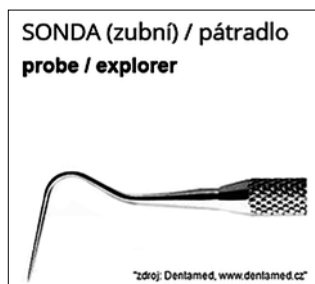


Fig. 2 Photos of the probe in the dictionary



Fig. 3 The task of the chapter Diseases of teeth and oral cavity

Tasks are assigned so that the students are forced to operate in a Czech language environment without the knowledge of grammatical and lexical units of the text. Therefore it requires students to seek out the basic information or photographic material as it relates to professional events (for example, the definition of tooth decay, a video of brushing your teeth, or complete a table). Another type of task is collaborative content creation, which allows any student to request specific material from the instructor according to their particular needs, which is not possible under the restrictions of traditional, textbook based lessons. This content is then translated into the Czech language and is further processed didactically.

The exercises are focused on repetition of vocabulary and grammar. These exercises are not usually mandatory, and students complete them either of their own volition or at the recommendation of a tutor. Experience has proven that it is necessary to constantly revise course material, eg. Conjugation of modal verbs, vocative and addressing or conjugation of some irregular verbs.

Continuous testing allows students and teachers to assess whether and how well the curriculum is adopted, and is also preparing for the written part of the examination, which is composed at the end of the 4th semester.

The course is moderated in English and Czech. Linguistically complex instructions are given in English, but simple and repetitive instructions are in Czech (ie. ‘search for an Internet video’, ‘send picture’) – it is clear and linguistically appropriate, although the quality of the language is diminished.

Když se mléčný zub prořeže před 3. měsícem věku, je to opožděné prořezávání.

Vyberte jednu z nabízených možností:

Pravda

Nepravda ✓

Výborně! ☺

Správná odpověď je 'Nepravda'

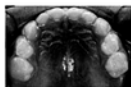
Okomentovat nebo přepsat známku

Historie odpovědí

Krok	Čas	Akce	Stav	Body
1	29.05.2015 11:10	Zahájeno	Dosud nezodpovězeno	
2	29.05.2015 11:13	Uloženo: Nepravda	Odpověď uložena	
3	29.05.2015 11:13	Pokus ukončen	Správně	1

Fig. 4 Self-Test evaluated in Chapter Teeth

DOČASNÝ CHRUP



www.stomatologie.cz

- Dočasný chrup (mléčné zuby) tvoří 20 zubů.

Prořezávání prvních zubů začíná kolem 6. měsíce po narození dítěte.

Když se prořeže dočasný zub před koncem 3. měsíce věku, mluvíme o **predčasném prořezávání** (dentitio praecox).

Když se neprořeže žádný dočasný zub do 10. měsíce věku, mluvíme o **opožděném prořezávání** (dentitio tarda).

✓ V 1 roce má dítě asi 8 zubů, ve 2 letech 16 zubů a nejpozději ve 3 letech má celý dočasný chrup.

Typ zubu	Horní čelist
	Doba prořezávání
první řezáky (jedničky)	6–8 měsíců
druhé řezáky (dvojky)	9 měsíců
špičáky (trojky)	16–20 měsíců
první stoličky (čtyřky)	12–16 měsíců
druhé stoličky (pětky)	20–30 měsíců

Fig. 5 The study material in Chapter Teeth

The course has a blended-learning format and it takes in the fourth semester, which means that is final course before the final examination. A primary advantage of the course is that foreign students have an opportunity to learn the Czech language through technologies which they are already familiar with, and therefore do not find themselves overburdened or confused by unfamiliar methods or teaching styles.

The e-learning course for Czech dentistry students is appreciated as interesting, beneficial and entertaining. It is an important tool in teaching Czech for future dentists not only for faculty in Plzeň, but also in other faculties in the country. The course is available at the website Faculty in Plzeň (<http://lms.lfp.cuni.cz/>), and the password is available upon request from the author.

SUMMARY

Foreign students studying in the English program at the Medical Faculty in Plzeň, Czech Republic, take four hours of Czech courses a week for the first two years. In the first year, students learn the basics of Czech at level A1 and A2. The second year of their education concentrates on communication skills and places an emphasis on communication with patients. Students are therefore acquainted with the necessary terminology, phrases and customs that should be learned for successful preclinical dentistry in the third year. Since there are no textbooks that focus on dental issues in Czech, and acknowledging that standard instruction methods are quickly becoming obsolete, it was necessary to develop an e-learning program in order to incorporate multiple forms of media in order to optimize Czech language courses for foreign dentistry students.

Výuka češtiny pro cizojazyčné studenty stomatologie za podpory e-learningu

SOUHRN

Zahraniční studenti studující v anglickém programu na LF UK v Plzni mají češtinu v prvních dvou letech studia, při časové dotaci čtyři hodiny týdně. V prvním ročníku se studenti učí základy češtiny přibližně na úrovni A1 a A2. Ve druhém roce se jejich komunikační schopnosti prohlubují a klade se důraz na komunikaci s pacientem. Studenti jsou proto seznamováni s terminologií, frázemi a zvyky, které je třeba si osvojit pro úspěšné zvládnutí preklinického zubního lékařství ve třetím ročníku a kontakt s pacientem a lékařským personálem vůbec. Jelikož neexistuje učebnice, která by se zaměřovala na stomatologickou problematiku češtiny pro cizince, byla připravena e-learningová podpora, která doplňuje chybějící učebnici.

REFERENCES

1. Baumruková I.: Medical English in Stomatology. Praha: Maxdorf, 2010. – 2. Baumruková I.: Medical English in Stomatology II. Praha: Maxdorf, 2013. – 3. Dostálová T., Seydlová M.: Dentistry and Oral Diseases. Praha: Grada, 2010. – 4. Kilian J. a kol.: Stomatologie pro studující všeobecného lékařství. Praha: Karolinum, 2003. – 5. Kopecký K.: E-learning (nejen) pro pedagogy. Olomouc: Hanex, 2006. – 6. Vejvodová J.: Metodická příručka pro autory on-line kurzů. Plzeň. Západočeská univerzita v Plzni: Centrum počítačové podpory vzdělávání, 2004. – 7. Weber T.: Stomatologie pro studující všeobecného lékařství. Praha: Grada, 2012.

Author's address: D. M., Alej Svobody 31, 323 18 Pilsen, Czech Republic

ON SITE 3D PRINTING IN ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY

O. Moztarzadeh^{1,2}, D. Hrušák¹, L. Bolek³, M. Bolek³

¹Clinic of Dentistry, University Hospital and Medical Faculty in Pilsen, Charles University in Prague, ²Department of Anatomy, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague, ³Institute of Biophysics, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague

However the progress in 3D printing for medical purposes has improved on commercially based services and the development of 3D printing devices is decreasing; there are challenges for increase the quality of printing techniques for biomedical purposes. The aim of this project was to evaluate the limits and possibilities of different non-commercial on site 3D printing devices for instant model and templates production.

In oral and maxillofacial surgery standard protocols for 3D CAD/CAM production of patient specific implants, surgical templates and others are becoming frequently used. In some instances not only the high pricing and time delay in production is a problem which should be solved with on-site 3D printers. A test template for comparing the accuracy and parameters of different printing techniques was used.

METHODS

Based on CT scans a SW 3D reconstruction is performed, in cases of unilateral involvement a mirroring is used to reconstruct the missing structure pattern. Realignment of the reconstruction to the original structures was made. The final step was 3D print of the required 3D structure, to be used for patient specific implant fabrication or just simple implant premolding before entering the operating theater. This method enables to create exact models of even the smallest anatomical structures.

CASE REPORT

A patient presented to the faculty hospital in Pilsen with severely displaced and defective orbital fracture to the left face. Based on medical imaging of computed tomography (Fig. 1), the 3D reconstruction image reveals the severity of fragment displacement. The missing structures of the lateral orbital wall and zygomatic bone was created by mirroring the contralateral side using the open source Meshmixer SW (Fig. 2). For the production of a sterelolithographic model using a Formlabs Photopolymerisation 3D printer used, firstly the model alignment and suport post were created (Fig. 3). The manufactured

final model (Fig. 4) was used as a preoperative tool to perform the proper pattern of reconstructive Titanium mesh for maintaining precise perioperative fragment reduction (Fig. 5). However the surgical intervention was performed by simple plates (Fig. 6) because there was a possibility to realign all fragments precisely, the 3D template was used to bend any plate to the necessary shape. The final post-operative result in 3D CT reconstruction,



Fig 1 Patient with defective orbital fracture

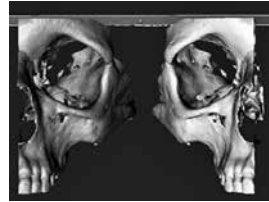


Fig 2 Reconstruction by mirroring the contralateral side (MeshMixer SW)

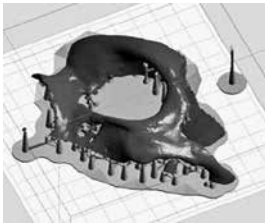


Fig 3 Plan for production of stereolithographic model (Formlabs Printer)

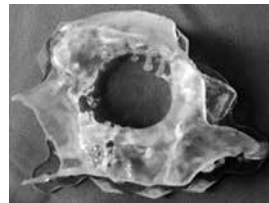


Fig 4 Stereolithographic model produced from photopolymer



Fig 5 3D preshaped mesh for orbital reconstruction

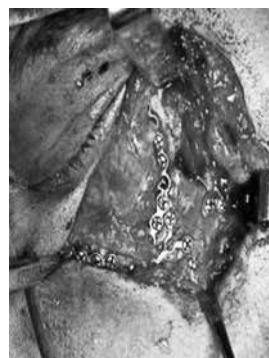


Fig 6 Orbital reconstruction surgery



Fig 7 Postoperative image showing restoration of orbital contour

showed adequate reduction of facial contours (Fig. 7). 3D virtual planning is a useful tool for preoperative and perioperative hardware adaptation for orbital reconstruction in order to re-create patient's pre-injury bony contour, adequate facial symmetry, functional and aesthetic results. Moreover, it can be used as a communication tool for explanation of surgery to patient and for educational purpose as well.

FINDINGS AND CONCLUSIONS

It is feasible to produce high quality templates for patient specific implant by using simple and open source SW tools. The overall easy access to 3D printers makes it possible to produce sufficient hardcopy templates as tools for reconstruction of bones in maxillofacial surgery within few hours on a reasonable price level. This can improve the quality of bone reconstruction surgeries. The use of 3-D models has proven to greatly decrease surgical operating time, decrease time under general anesthesia, and decrease wound exposure time. The regulations for Patient specific implants production in different countries must be respected.

SUMMARY

Nowadays 3D printing for biomedical purpose is effective method to improve not only the quality of the produced model, but price reduction as well. In past 3 years, we tried different 3D printing technics for use in Maxillofacial Surgery mainly for pre-operative planning and re-shaping of Osseosyntetic materials. This article discusses the use of available SW and 3D printing to create model for surgical reconstruction of defective / missing orbital structures.

Využití 3D tisku v maxilofaciální chirurgii

SOUHRN

Využití 3D tisku pro biomedicínské aplikace se stává dostupnou a efektivní metodou nejen v souvislosti se snižující se cenou, dostupností 3D tiskáren, ale také se zvyšuje kvalita produkovaných modelů. V uplynulých 3 letech jsme testovali různé 3D tiskové techniky pro využití v maxilofaciální chirurgii, zejména pro předoperační plánování a přetvarování osteosyntetického materiálu. Příspěvek dokumentuje použití volně dostupných SW prostředků a vlastní 3D tiskárny pro vytvoření modelu chybějících struktur očnice pro rekonstrukční chirurgický výkon.

REFERENCES

1. Pushkar Mehra, Jeremy Miner, Richard D'Innocenzo, Mohammed Nadershah: Use of 3-D Stereolithographic Models in Oral and Maxillofacial Surgery. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 10 (1), 2011: 6–13. – 2. Chow L., Cheung L.: The usefulness of stereomodels in maxillofacial surgical management. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 65, 2007: 2260–2268. – 3. Schicho K., Figl M., Seemann R. et al.: Accuracy of treatment planning based on stereolithography in computer assisted surgery. *Med. Phys.* 33 (9), 2006: 3408–3417.

This study was supported by the project: “Increasing of the R&D capacity at Charles University through new positions for graduates of doctoral studies” Reg. No: CZ.1.07/2.3.00/30.0061

Author's adress: O. M., Karlovarská 48, 301 66 Pilsen, Czech Republic

ACRYLAMIDE TOXICITY

P. Sobotka

Department of pathophysiology, Medical Faculty, Charles University, Pilsen

The mankind in the contact with the external environment is all the time exposed to huge amount of different pollutions. Conventionally it concerns atmosphere, watercourses, land, industries and foodstuffs. In the last years attention was devoted to the toxic action of acrylamide. As an important industrial chemical acrylamide (AA) and its polymers are used for flocculants of waste waters, production of paper and pulp and for preparation of gels applied in chromatography and electrophoresis.

Acrylamide C_3H_5NO (CAS No 79-06-01) is a colorless and odorless crystalline solid soluble in water. As a monomer it is formed in heated starchy food as a result of Maillard reaction (40, 48). AA is a type – 2 alkene a chemical class that includes structurally related electrophilic environmental pollutants and endogenous mediators of cellular oxidative stress (35). Chromatographic methods enable fast, accurate and reproducible determination of AA (3, 52). AA is metabolized primarily to glycidamide. It also undergoes detoxification by conjugation with glutathione (34). Decomposition products of AA may participate on its toxicity (27, 29, 51). There were assest values of LD_{50} of AA and its derivatives in experimental animals (70). Hemoglobine adducts of AA and glycidamide have been measured as a biomarkers of AA exposure in a represenatative sample of the USA population. Smoking was significantly correlated with these adducts (4, 69). AA is present in commonly used foods (31). Amount of AA in different products are published (34, 48). AA content in dry foodstuffs for dog and cat are also determined (68). Dietary intake of AA differs greatly among European adults residing in different geographical regions (18). Poland young population consumes the highest amount of AA (73). Specially the AA content in baby food products is even dozen times higher than the exposure estimated for the total Polish population (40).

Neurotoxic effects of AA were proven in laboratory animals *in vivo* and *in vitro*. They involve the peripheral and the central nervous system by the damage of the nerve ternimals through membrane fusion mechanisms and tubulovesicular alterations. Changes in neural specific mRNA_s are sensitive to neurotoxic damage (67). In cultured fibroblast cell lines AA is responsible for neurite disintegration (71). Similar effects are with rat dorsal root ganglia (63). There are alterations in the axonal transport of proteins, glycoproteins and

gangliosides in sensory neurons of rat sciatic nerve (24), inhibition of creatine kinase from brain or sciatic nerve (37). Reduction of protein delivery contributes to axonal degeneration (57). Progressive deficits in retrograde axon transport precede degeneration of motor axons (41). There are extensive pathological changes at the neuromuscular junctions (13) and heterogeneous visceral nerve changes (17). Axonal atrophy can mask the development of neurofilamentous axonal swelling (21). The incubation of AA with rat brain homogenates was followed by a decrease in catalase activity (65). Changes in the phosphorylation of phospholipids and protein in the nerves are the component of AA neurotoxic mechanism (5). Voltage clamp and electronmicroscopic analysis of rat sciatic nerve confirmed distal axon degeneration (8). Well documented is neurotoxic effect due to cerebellar Purkinje cell damage and central-peripheral distal axonopathy. In rats the damage of far-field somatosensory evoked potentials may occur through the system including the spinal cord, dorsal column nuclei, medial lemniscus, thalamus and sensory radiation (7). Neuropathy involving sensitive nerves of the rat urinary bladder leads to severe urinary retention (1). Neuropathy in dogs abolished the cough reflex (25). In cats were described spinal cord defects and peripheral neuropathy (22), in monkeys loss of vibration sensitivity (38), loss of regulation in axoplasm of myelinated rat tibial nerve fibers (35). There is also inhibition of rat mitochondrial energy production (39). Russom et al. (53) describe acute toxicity and behavioral effects of acrylates in juvenile fathead minnows.

AA produces developmental and postnatal effects in mouse and rat offspring following administration to pregnant dams. It also produces neurotoxic effects in the neonates at levels that are not toxic to the dam. Chromosomal changes indicate its clastogenic potential and genotoxic effects (9, 11). Lower fertilizing ability of the sperm plays a major role in the reduced reproductive competence in rats (62). The same effect has in mice the decrease sperm count and abnormal sperm morphology (55). Mammalian spot test revealed mutagenic and teratogenic effects (42).

Animal experiments provide evidence that AA induces not only mutagenicity but especially mammary gland tumors in female rats (35). Many other tumors were observed, e. g. adenocarcinoma of different organs, papilloma and carcinoma of oral cavity, mesothelioma, pituitary adenoma and adenocarcinoma (12). In a chronic study with AA in drinking water various tumors were found as astrocytoma, oligodendroglioma of the brain, pheochromocytoma of the adrenal gland, malignant leukemia (26) and aberrations in the bone marrow (11). In the contact with the skin AA produces in mice irritation, scabbing, hyperkeratosis, papillomas, carcinomas and melanomas (72).

The consequences of AA contact in human are not uniform. Association between chemical exposure and self-reported symptoms should be interpreted with great caution, because in tunnel workers previously exposed to grout containing AA there were not found health outcomes as measured by the chosen neuropsychological tests (20). Contrary occupational health hazard in professional exposition to AA is generally accepted (19). For the most part there are described variable objective unfavourable consequences. Prevail peripheral neuropathies with paresthesia, pain, cramps, attacks of white fingers, hands and

feet accompanied with sweating, numbness and fatigue (50), neurovegetative and neurotic disturbances (30), emesis and diarrhea (70). Often occur allergic contact dermatoses and occupational asthma (28) connected with generalized urticaria in laboratory workers. There are also midbrain, cerebellar and optic nerve alterations. EEG changes were described in workers exposed to AA in laboratory and semibusiness conditions (55). Due to nerve terminal damage AA may contribute to the development of Alzheimer disease (51). Exposure to acrylnitrile was followed by accumulation of acrylate adducts with erythrocytic hemoglobin (4, 65). In a prospective European mother-child study both AA and glycidamide hemoglobin adducts were associated with significant lowering in birth weight and head circumference. Thus dietary intake of AA should be reduced among pregnant women (46). Also the Norwegian mother and child cohort study proved that AA intake during pregnancy was negatively associated with fetal growth (15).

In human there is lack of an increased risk of most types of cancers from exposure to AA. The main association that requires further monitoring involves kidney cancer (49). In a prospective study from 10 European countries the dietary intake of AA was not associated with an increased risk of the pancreas adenocarcinoma (44). Also no association was observed between AA intake and endometrial cancer. However a positive association with type I was observed in women who were nonusers of oral contraceptives and never smokers (43). A cohort of 2293 men from the USA and the Netherlands exposed to AA showed no trend of increased risk of mortality from several cancer sites (10). The mortality of 371 employees did not support a cause effect relation between exposure to AA and overall mortality, total malignant neoplasms or any specific cancers (58). Contrary in a Danish cohort of postmenopausal women the prediagnostic exposure to AA was related to mortality of endocrine related types of breast cancer patients (45).

There are efforts to elaborate strategies for mitigation of unfavourable effects of AA. Preventive measures are based on the use of the asparaginase and thermal input reduction and vacuum treatment aimed to remove the already formed AA from the product (2). There are procedures to reduce AA in the main foods (48). Some dietary components as tea polyphenols in green tea, resveratrol in grapes, diallyltrisulfide in garlic, flavonoids in citrus and tomato are able to ameliorate AA toxicity (51). The negative impact of AA on structure and innervation of the small intestine wall in mice can be abolished by dietary potato fiber preparations (14). Selenium dietary supplement can prevent the biochemical changes in the liver in rats (66). Fish oil has a neuroprotective effect on the AA induced neurotoxicity in rats (32). Treatment with gangliosides stimulates the regenerative potential of AA damaged nerves (61). ACTH and related peptides improve recovery from neuropathy in rats (60).

SUMMARY

In a review there are described toxic consequences of acrylates in animal experiments, and in man in industry business, in laboratories and in foodstuffs.

Toxicita akrylamidu

SOUHRN

V přehledu jsou popsány toxické účinky akrylátů v pokusech na zvířatech a u lidí v průmyslových provozech, v laboratořích a v potravinách.

REFERENCES

1. Abelli L., Ferri G. L., Astolfi M. et al.: Acrylamide-induced visceral neuropathy. Evidence for the involvement of capsaicin-sensitive nerves of the rat urinary bladder. *Neurosci.* 41, 1991: 311–21. – 2. Anese M., Manzocco L., Calligaris S. et al.: Industrially applicable strategies for mitigating acrylamide, furan and 5-hydroxymethylfurfural in food. *J. Agric. Food Chem.* 61, 2013: 10209–14. – 3. Arvanitoyannis I. S., Dionisopulu N.: Acrylamide: formation, occurrence in food products, detection methods, and legislation. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 54, 2014: 708–33. – 4. Bergmark E., Calleman C. J., Costa L. G.: Formation of hemoglobin adducts of acrylamide and its epoxide metabolite glycidamide in the rat. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 111, 1991: 352–63. – 5. Berti-Mattera L. N., Eichberg J., Schrama L. et al.: Acrylamide administration alters protein phosphorylation and phospholipid metabolism in rat sciatic nerve. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 130, 1990: 502–11. – 6. Bongers M. L., Hogervorst J. G., Schouten L. J. et al.: Dietary acrylamide intake and the risk of lymphatic malignancies: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Plos One* e38016, 2012. – 7. Boyes W. K., Cooper G. P.: Acrylamide neurotoxicity: effects on far-field somatosensory evoked potentials in rats. *Neurobehavioral Toxicol. Teratol.* 3, 1981: 487–90. – 8. Brismar T., Hildebrand C., Tegner R.: Nodes of Ranvier in acrylamide neuropathy: voltage clamp and electron microscopic analysis of rat sciatic nerve fibres at proximal levels. *Brain Res.* 423, 1987: 135–4. – 9. Butterworth B. E., Eldridge S. R., Sprankle K. S. et al.: Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. *Environm. Molec. Mutagenesis* 20, 1992: 148–55. – 10. Collins J. J., Swaen G. M. H., Marsh G. M. et al.: Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. *J. Occupat. Med.* 31, 1989: 614–17. – 11. Čihák R., Vontorková M.: Activity of acrylamide in single-, double-, and triple-dose mouse bone marrow micronucleus assays. – 12. Dearfield K. L., Abernathy Ch. O., Ottley M. S. et al.: Acrylamide: its metabolism, developmental and reproductive effects, genotoxicity and carcinogenicity. *Mutation Res.* 195, 1988: 45–77. – 13. DeGrandchamp R. L., Lowndes H. E.: Early degeneration and sprouting of the rat neuromuscular junction following acrylamide administration. *Neuropathol. appl. Neurobiol.* 16, 1990: 239–54. – 14. Dobrowolski P., Huet P., Karlsson P. et al.: Potato fiber protects the small intestinal wall against the toxic influence of acrylamide. *Nutrition* 28, 2012: 428–35. – 15. Duarte-Salles T., von Stedingk H., Granum B. et al.: Dietary acrylamide intake during pregnancy and fetal growth-results from the Norwegian mother and child cohort study. *Environ. Health Perspect.* 121, 2013: 374–9. – 16. Erkekoglu P., Baydar T.: Acrylamide neurotoxicity. *Nutrit. Neurosci.* 17, 2014: 49–57. – 17. Perri G. L., Zareh S., Sbraccia M.: Heterogenous visceral nerve changes in acrylamide intoxication. *Exp. Brain Res.* 87, 1991: 363–70. – 18. Freisling H., Moskal A., Ferrari P. et al.: Dietary acrylamide intake of adults in the European prospective investigation into cancer and nutrition differs greatly according to geographical region. *Eur. J. Nutr.* 52, 2013: 1369–80. – 19. Geryk E., Zudová Z.: Zdravotní riziko při profesionální expozici vinylchloridu. *Pracov. Lék.* 38, 1986: 1–8. – 20. Goffeng L. O., Alvestrand M., Ulvestad B. et al.: Self-reported symptoms and neuropsychological function among tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scand. J. Work Environ. Health* 37, 2011: 136–46. – 21. Gold B. G., Halleck M. M.: Axonal degeneration and axonal caliber alteration following combined iminodipropionitrile and acrylamide administration. *J. Neuropathol. exper. Neurol.* 48, 1989: 653–68. – 22. Goldstein B. D., Lowndes H. L.: Spinal cord defect in the peripheral neuropathy resulting from acrylamide. *Neurotoxicol.* 1, 1979: 75–87. – 23. Harry G. J.: Acrylamide-induced alterations in axonal transport. *Molec. Neurobiol.* 6, 1992: 203–16. – 24. Harry G. J., Morell P., Bouldin T. W.: Acrylamide exposure preferentially impairs axonal transport of glycoproteins in myelinated axons. *J. Neurosci. Res.* 31, 1992: 554–60. – 25. Hersch M. I., McLeod J. G., Sullivan C. E.:

Abnormal cough reflex in canine acrylamide neuropathy. *Ann. Neurol.* 26, 1989: 738–45. – 26. Johnson K. A., Gorzinski S. J., Bodner K. M. et al.: Chronic toxicity and oncogenic study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 85, 1986: 154–68. – 27. Johnston P. K., Doyle E., Orzel R. A.: Acrylics: a literature review of thermal decomposition products and toxicity. *J. Amer. Col. Toxicol.* 7, 1988: 139–200. – 28. Jolanki R.: Occupational skin diseases from epoxy compounds. *Acta Dermatovenerol., Suppl.* 159: 1–80. – 29. Kopecký J., Linhart I., Stiborová A. et al.: Biotransformace esterů akrylové kyseliny u potkana. *Pracov. Lék.* 37, 1985: 126–29. – 30. Kovařík J., Kuželová M., Šalandová J. et al.: Akryláty a kyseliny u potkana. *Českoslov. Neurol. Neurochir.* 50/83, 1987: 95–101. – 31. Kvasničková A.: Akrylamid v potravinách. *Výživa potravin* 65, 2010: 127–9. – 32. Lakshmi D., Gopinath K., Jayanthi G. et al.: Ameliorating effect of fish oil on acrylamide induced oxidative stress and neuronal apoptosis in cerebral cortex. *Neurochem. Res.* 37, 2012: 1859–67. – 33. Lin Y., Lagergren J., Lu Y.: Dietary acrylamide intake and risk of esophageal cancer in a population based case-control study in Sweden. *Int. J. Cancer* 128, 2011: 676–81. – 34. Lineback D. R., Coughlin J. R., Stadler R. H.: Acrylamide in foods: a review of the science and future consideration. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 3, 2012: 15–35. – 35. LoPachin R. M., Gavin T.: Molecular mechanism of acrylamide neurotoxicity: Lessons learned from organic chemistry. *Environ. Health Perspect.* 120, 2012: 1650–7. – 36. Maier A., Kohrman-Vincent M., Hertzberg R. et al.: Critical review of dose-response options for F344 rat mammary tumors for acrylamide. Additional insights based on mode of action. *Food Chem. Toxicol.* 50, 2012: 1763–75. – 37. Matsuo-ka M., Igisu H., Lin J. et al.: Effects of acrylamide and N, N-methylene-bis-acrylamide on creatine kinase activity. *Brain Res.* 507, 1990: 351–3. – 38. Maurissen J. P., Weiss B., Cox C.: Vibration sensitivity recovery after a second course of acrylamide intoxication. *Fundamental appl. Toxicol.* 15, 1990: 93–8. – 39. Medrano C. J., LoPachin R.: Effects of acrylamide and 2,5-hexanedione on brain mitochondrial respiration. *Neurotoxicol.* 10, 1989: 249–56. – 40. Mojska H., Gielecinska I., Stożk K.: Determination of acrylamide level in commercial baby foods and an assessment of infant dietary exposure. *Food Chem. Toxicol.* 50, 2012: 2722–8. – 41. Moretto A., Sabri M. I.: Progressive deficits in retrograde axon transport precede degeneration of motor axons in acrylamide neuropathy. *Brain Res.* 440, 1988: 18–24. – 42. Neuhäuser A., Schmahl W.: Mutagenic and teratogenic effects of acrylamide in the mammalian spot test. *Mutation Res.* 226, 1989: 157–62. – 43. Obón-Santacana M., Kaaks R., Slimani N. et al.: Dietary intake of acrylamide and endometrial cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Br. J. Cancer* 111, 2014: 987–97. – 44. Obón-Santacana M., Slimani N., Lujan-Barroso L. et al.: Dietary intake of acrylamide and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Ann. Oncol.* 24, 2013: 2545–51. – 45. Olsen A., Christensen J., Outzen M. et al.: Pre-diagnostic acrylamide exposure and survival after breast cancer among postmenopausal Danish women. *Toxicology* 296, 2012: 67–72. – 46. Pedersen M., von Stedingk H., Botsivali M. et al.: Birth weight, head circumference, and prenatal exposure to acrylamide from maternal diet: the European prospective mother; child study. *Environ. Health Perspect.* 120, 2012: 1739–45. – 47. Pedreschi F., Kaach K., Granby K. et al.: The effect of asparaginase on acrylamide formation in french fries. *Food Chem.* 109, 2011: 386–92. – 48. Pedreschi F., Mariotti M. S., Granby K.: Current issues in dietary acrylamide: formation, mitigation and risk assessment. *J. Sci. Food Agric.* 94, 2014: 9–20. – 49. Pelucchi C., La Vecchia C., Bosetti C. et al.: Exposure to acrylamide and human cancer – a review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Ann. Oncol.* 22, 2011: 1487–99. – 50. Pennisi M., Malaguarnera G., Puglisi V. et al.: Neurotoxicity of acrylamide in exposed workers. *Int. J. Environ. Public Health* 10, 2013: 3843–54. – 51. Pruser K. N., Flynn N. E.: Acrylamide in health and disease. *Frontiers Biosci.* S3, 2011: 41–51. – 52. Rosen J., Hellenas K. E.: Analysis of acrylamide in cooked foods by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analyst* 127, 2002: 880–2. – 53. Russom C. L., Drummond R. A., Hoffman A. D.: Acute toxicity and behavioral effects of acrylates and methacrylates to juvenile Fathead Minnows. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 41, 1988: 589–96. – 54. Sabri M. I., Dairman W., Fenton M. et al.: Effect of exogenous pyruvate on acrylamide neuropathy in rats. *Brain Res.* 483, 1989: 1–11. – 55. Sakamoto J., Hashimoto K.: Reproductive toxicity of acrylamide and related compounds in mice-effects on fertility and sperm morphology. *Arch. Toxicol.* 59, 1986: 201–5. – 56. Schwartz B. S., Dory R. L., Monroe C. et al.: Olfactory function in chemical workers exposed to acrylate and methacrylate vapors. *Amer. J. Publ. Health* 79, 1989: 613–18. – 57. Sickles D. W.: Neural specificity of acrylamide action upon enzymes associated with oxidative energy-producing pathways. I. Histochemical analysis of NADH-tetrazolium reductase activity. *Neuro Toxicol.* 8, 1987: 623–30. – 58. Sobel W., Bond G. G., Parsons T. W. et al.: Acrylamide cohort mortality study. *Brit. J. Industr. Med.* 43, 1986: 785–8. – 59.

Sobotka P.: EEG nálezy u pracovníků exponovaných akrylátům. Plzeň. lék. Sborn. 80, 2014: 51–5. – 60. Sporel-Özakar R. E., Edwards P. M., Van der HOop R. G. et al.: An ACTH (49) analogue, Org 2766, improves recovery from acrylamide neuropathy in rats. *Europ. J. Pharmacol.* 186, 1990: 181–7. – 61. Stotzem C. D., Mengs U., Odenthal K. P.: Influence of ganglioside treatment on acrylamide neuropathy in mice. *Drug Res.* 38, 1988: 1563–7. – 62. Sublet V. H., Zenick H., Smith M. K.: Factors associated with reduced fertility and implantation rates in females mated to acrylamide treated rats. *Toxicol.* 55, 1989: 53–7. – 63. Tanii H., Hayashi M., Hashimoto K.: Neurofilament degradation in the nervous system of rats intoxicated with acrylamide, related compounds or 2,5-hexanedione. *Arch. Toxicol.* 62, 1988: 70–5. – 64. Tanii H., Hashimoto K.: In vitro neurotoxicity study with dorsal root ganglia for acrylamide and its derivatives. *Toxicol. Letters* 58, 1991: 209–13. – 65. Tarskikh M. M., Klimatskaya L. G., Kolesnikov S. I.: Pathogenesis of neurotoxicity of acrylates acrylonitrile and acrylamide: from cell to organism. *Bull. Exp. Biol. Med.* 155, 2013: 451–3. – 66. Teodor V., Cuciureanu M., Filip C. et al.: Protective effects of selenium on acrylamide toxicity in the liver of the rat. Effects on the oxidative stress. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi* 115, 2011: 612–8. – 67. Veronesi R., Jones K., Gupta S. et al.: Gene probe for PO messenger RNA used to index acrylamide toxic neuropathy in rats. *Neurotoxicol.* 12, 1991: 715–32. – 68. Veselá H., Šucman E.: Determination of acrylamide in dry foodstuff for dogs and cats. *Acta vet. Brno* 82, 213: 203–8. – 69. Vesper H. W., Sternberg M. R., Frame T. et al.: Among 10 sociodemographic and lifestyle variables, smoking is strongly associated with biomarkers of acrylamide exposure in a representative sample of the U. S. population. *J. Nutr.* 143, 2013: 995S–100S. – 70. Vodička P.: Hygienická charakteristika vybraných derivátů akrylové kyseliny. *Pracov. Léč.* 38, 1986: 463–8. – 71. Walum E.: On the application of cultured neuronal cell lines in neurotoxicological studies: cytotoxicity of acrylamide. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 115, 1989: 543–9. – 72. Wenzel-Hartung R. P., Brune H., Klimisch H. J.: Dermal oncogenicity study of 2-ethylhexyl acrylate by epicutaneous application in male C3H/HeJ mice. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 115, 1989: 543–9. – 73. Zajac J., Bojar I., Helbin J. et al.: Dietary acrylamide exposure in chosen population of South Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 20, 2013: 351–5.

Author's address: P. S. Alej Svobody 1655/76, 323 00 Pilsen, Czech Republic

MARKERY PROGRESE A VZNIKU METASTÁZ U OVARIÁLNÍHO KARCINOMU SLEDOVANÉ NA ZÁKLADĚ GENOVÝCH EXPRESNÍCH PROFILŮ

R. Václavíková¹, K. Elsnerová^{1,2,3}, B. Mohelníková-Duchoňová^{1,4},
A. Bartáková⁵, L. Rob⁶, P. Škapa⁷, M. Hruda⁶, J. Bouda⁵, P. Vodička⁸,
P. Souček^{1,3}

¹Oddělení Toxikogenomiky, Státní zdravotní ústav, Praha, ²3. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, ³Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, ⁴Onkologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc, ⁵Gynekologicko-porodnická klinika, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, ⁶Gynekologicko-porodnická klinika, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Motol, Univerzita Karlova v Praze, ⁷Ústav patologie a molekulární medicíny 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Motol, Univerzita Karlova v Praze, ⁸Oddělení molekulární biologie nádorů, Ústav experimentální medicíny AV ČR, Praha

Maligní epiteliální ovariální nádory (EOC) jsou nejčastější příčinou úmrtí na gynekologické malignity. Onemocnění je kvůli absenci efektivního screeningu prediktivních markerů u obecné populace diagnostikováno u více než 70 % žen až v pokročilém stádiu (FIGO III a IV). Pravděpodobnost pětiletého přežití se pak pohybuje pouze 20–40 % (1, 2), protože nádor bývá již diseminovaný a léčba je komplikována častým výskytem recidiv spojených s rezistencí vůči použité chemoterapii (3). Diagnostika ovariálních karcinomů zahrnuje určení subjektivních potíží pacientek a gynekologické vyšetření, největší význam však má stanovení nádorových markerů (CA125 a HE4) a expertní ultrazvukové vyšetření (4).

Genetická povaha EOC není dosud důkladně prostudována a stanovení genetických markerů se v běžné klinické praxi nevyužívá. Se vznikem ovariálních karcinomů je hereditárně spojována mutace genů BRCA1/2 (5). Pomocí sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing, NGS; 6) byly odhaleny kombinace mutací BRCA1/2 u 11 % pacientek s high-grade serosním ovariálním karcinomem (HGSC). Pro prognózu ovariálních nádorů přitom hrají mutace BRCA1/2 pozitivní roli, jak bylo poměrně nedávno zjištěno (7, 8, 9), a rovněž v retrospektivních studiích australské populace (n = 1001; 10) či etnicky heterogenní skupiny (n = 190; 11) korelovaly mutace BRCA1/2 s delším přežíváním pacientek s EOC. V léčbě lze mutace genů BRCA využít při podávání inhibitorů PARP (12). Nedávná studie však naznačila, že rozšíření spektra sledovaných genů (např. CHEK2, ATM, PALB2) u pacientek s nemutovanými BRCA1/2 geny (13) nebo sledování mutací genů RAD51C/D (14) by společně s detailní rodinnou anamnézou vzhledem k riziku vzniku EOC mohlo přinést klinický dopad. V rutinní diagnostice ovariálních nádorů se zatím mutace BRCA1/2 či dalších genů nesledují.

Na základě molekulárních genetických studií, klinického obrazu, morfologie a histopatologie se ale podařilo rozdělit ovariální karcinomy na 5 histologických typů [high-grade

serosní (70 %), endometroidní (10 %), světlóbněčné (10 %), mucinosní (3 %), a low-grade serosní karcinomy (< 5 %)], které v celku zastupují 95 % případů (15). Mohou být navíc klasifikovány do dvou skupin označovaných jako typ I a typ II. Typ I tvoří low-grade serosní karcinomy (grade 1), low grade endometroidní (grade 1 a 2), mucinosní a světlóbněčné karcinomy. Mezi nádory II. typu jsou pak řazeny high-grade serosní (grade 2 a 3) a high-grade endometroidní (grade 3) karcinomy (16, 17). Tyto typy se liší jak prognostickými faktory, povahou rozsevu a odpovědí na léčbu, tak molekulární podstatou, rozdílným genetickým profilem a rozdíly v epidemiologických a genetických faktorech spojených s rizikem vzniku ovariálního karcinomu. Uvedená klasifikace ovariálních nádorů představuje první krok k využití sledování genových expresních profilů v diagnostice a prognóze ovariálních karcinomů.

Vzhledem k hlavním příčinám úmrtí na ovariální karcinomy, tedy rozvoji rezistence a metastatickému rozsevu, byla, na základě genetických profilů, nalezena řada konkrétních markerů souvisejících s resistencí na podávanou chemoterapii, např. NRF2, TP53, DACH1, EVI1, SKILL, RUNX, PRKCI, GPX3, APC, BAG3, S100A10, EGFR, ITGAE, MAPK3/ERK1, TAP1/ABC2, BNIP3, MMP9, a FASLG (18–23). Dressman a kol. našli genové profily konzistentní s aktivací onkogenních signálních drah Src a Rb/E2F u chemoresistentních pacientů s potenciálním využitím v cílené terapii zaměřené právě na tyto dráhy. Aktuální informace a nejvýznamnější data k využití komerčních microarrays pro měření genových expresních profilů u ovariálních malignit zejména ve vztahu k léčebné odpovědi či rozvoji rezistence onemocnění jsou shrnuty v Tab. 1. Z tabulky 1 a recentní práce (24) je patrné, že existuje přes 40 studií sledujících genový expresní profil u velkých souborů pacientek s ovariálními nádory. Nicméně, i přes identifikaci řady zajímavých kandidátních genů a panelů, zatím nebylo pro ovariální nádory doporučeno využití jednotného panelu genů s prognostickým či prediktivním významem (na rozdíl od karcinomu prsu, kde takové panely jsou již používány, např.: Oncotype DX či MammaPrint).

Specifické genetické markery metastatického rozsevu zatím u EOC rovněž známy nejsou. Obecně u EOC existují tři způsoby rozsevu metastáz. Méně obvyklými způsoby jsou rozsev krevní cestou vedoucí ke vzniku vzdálených metastáz v játrech, mozku a dalších orgánech a propagace nádorových buněk do lymfatických uzlin a lymfatického oběhu. Nejběžnější cestou rozsevu metastáz u EOC je šíření po peritoneu (25). Při metastázování dochází ke změně epiteliálních buněk na mezenchymální v procesu zvaném epiteliálně-mezenchymální tranzice (EMT). Mezenchymální buňky jsou totiž díky své odlišné polarizaci schopny migrace. Během EMT se pak buňky ze solidního primárního nádoru šíří, adheřují a proliferyjí. Léčba takto pokročilých stádií onemocnění spočívá v cytoreduktivním chirurgickém zákroku odstraňujícím primární nádor s následnou chemoterapií zpravidla karboplatinou v kombinaci s paklitaxelem (26). Protože u řady pacientů dochází, i přes chirurgický zákrok a chemoterapii, k opětovnému výskytu peritoneálních metastáz, jsou hledány alternativní cesty podání chemoterapie. Podání cytostatik přímo do břišní dutiny umožňuje dosáhnout mnohem vyšších koncentrací cytostatik přímo v peritoneálním prostoru a tím zvýšit cytotoxický účinek. V současnosti probíhá 18 klinických studií sledujících výhody intraperitoneálního podání cytostatik a to především za pomoci intraoperativní IP chemoterapie v hypertermických podmínkách (HIPEC; 27).

Tab. 1 Stanovení transkripčních profilů pacientek s maligními ovariálními nádory pomocí čipových technologií a jejich hodnocení ve vztahu k léčebné odpovědi či rozvoji rezistence

Reference	Velikost souboru	Použitá technologie	Typ sledované asociace genového expresního profilu a odpovědi na léčbu, přežití, rezistence	Prognostický a predikční význam studie
Siamakpour-Reihani S a kol. 2015 (59)	51 HGSC vzorků	Affymetrix HG-U133A microarray	Celkové přežívání	Vysoké hladiny AKT1 a CD44 spojeny s delším přežíváním. Vysoké hladiny exprese EPHB2, ERBB2, FLT1; PF4, NRPI, COL4A3 a ANGPTL3 spojeny s kratším přežíváním.
Lisowska KM a kol. 2014 (60)	97 vzorků ovariálních nádorů: 71 serosní, 11 endometroidní, 9 světloubuněčné a 6 nediferencované	Affymetrix HG U133 Plus 2.0 Gene Chip microarray	Prognostické faktory, celkové a bezpříznakové přežívání	Vztah mezi bezpříznakovým přežíváním a CLASP1 expresí. Autorka poukazuje na význam sledování exprese v jednom homogenním histologickém typu nádorů, který poskytuje konzistentní výsledky.
May T a kol. 2013 (61)	Vyhodnocení předchozích sledovaných setů LGSC a HGSC	Affymetrix U133 plus2.0 gene chip microarray – výsledky staženy z GEO nebo přímo poskytnuty autory	Odpověď na léčbu Identifikace drah účastnicích se v léčebné odpovědi	Rozdílný expresní profil LGSC a HGSC. Nalezeny geny účastníci se rezistence vůči léčbě. Exprese nového genu CLU (Clusterin) identifikována jako faktor přispívající k rezistenci vůči chemoterapii u LGSC.
Jeong W a kol. 2013 (62)	267 vzorků nádorů ovarii různého histotypu	Affymetrix microarray platformy (U133A nebo U133 v2.0)	Celkové přežívání	Panel 612 genů aktivace YAP1 u ovariálního karcinomu. Ta je spojena se špatnou prognózou a odpovědí na léčbu taxany.
Han Y a kol. 2012 (63)	322 HGSC	Affymetrix Human U133A Gene Chip microarray	Celkové a bezpříznakové přežívání	Panel 349 genů s prediktivním významem pro vznik chemoresistence u HGSC.
Hsu FH a kol. 2012 (64)	Analýza TCGA dostupného datasetu s více jak 500 pacientkami	Výsledky Affymetrix U133A microarray	Progrese onemocnění – hodnocení přežívání bez známek progresse	134 genů s rozdílnou expresí u dobře a špatně odpovídajících pacientů na použitou léčbu.

Reference	Velikost souboru	Použitá technologie	Typ sledované asociace genového expresního profilu a odpovědi na léčbu, přežití, rezistence	Prognostický a predikční význam studie
Liu Y a kol. 2012 (65)	Analýza dvou datasetů: TCGA set 493 vzorků a Australský dataset 244 vzorků	Výsledky Affymetrix U133A microarrays	Chemosensitivita Celkové přežívání Přežívání bez známek progresse	Identifikován panel genů s rozdílnou expresí u chemoresistentních a chemosensitivních pacientek se serosním ovariálním karcinomem.
Sabatier R a kol. 2011 (66)	401 vzorků ovariálních nádorů	Affymetrix Human Exon 1.0 ST arrays	Celkové přežívání Přežívání bez známek progresse	Návrh 7-genového optimálního prognostického modelu (OPM) na základě 94 genů asociovaných s progresí ovariálního nádoru.
Spentzos D a kol. 2005 (67)	24 EOC + 36 pacientů ve validačním setu	Oligonucleotide microarrays	Odpověď na léčbu	Panel 93 genů souvisejících s patologií kompletní odpovědi Chemotherapy Response Profile (CRP) v setu 24 EOC pacientů.
Spentzos D a kol. 2004 (68)	68 EOC	Oligonucleotidová microarray	Prognostické faktory, celkové přežívání	Panel 115 genů označovaný jako prognostický profil karcinomu vaječníků (Ovarian Cancer Prognostic Profile; OCPP).

Současné technologie genetického výzkumu umožňují studovat genetickou heterogenitu, mutační a transkripční profil, post-transkripční regulaci genové exprese a využití těchto informací k určení klíčových molekulárních faktorů rozvoje, progresu onemocnění i rozsevu metastáz. Vzhledem k odpovědi na léčbu se pro odhad následné remise nebo relapsu onemocnění zdají být zajímavé geny transportu cytostatik (28–30). Jde o membránové ABC transportéry (ATP binding cassette, ABC) a SLC transportéry (solute carrier, SLC) vázající ATP. Velmi nedávno se objevily práce spojující oba typy transportérů s lékovou rezistencí *in vitro* v ovariálních nádorových buňkách (31) a s terapeutickým výstupem léčby ovariálních nádorů, např. v práci Hedditch a kol. (32), kde vysoké hladiny ABCA transportérů (ABCA1, ABCA6, ABCA8 a ABCA9) korelovaly s horším přežíváním pacientek s high-grade serosním karcinomem (HGSC). Byl nalezen vztah také mezi imunohistochemickou pozitivitou ABCC1 transportéru a gradem EOC a vztah mezi hladinou ABCC4 a kratším přežíváním do známek progresu EOC u 127 pacientek s ovariálním karcinomem a různorodým histotypem (33). V buňkách karcinomu prsu vedla aktivace EMT, indukovaná epidermálním růstovým faktorem, ke zvýšení exprese ABCC3 transportéru (34) podobně jako v předchozí práci, kde indukce EMT a schopnost migrace nádorových buněk invazivního karcinomu mléčné žlázy souvisela se zvýšenou expresí 16 ABC transportérů (35). Tyto výsledky ukazují na vztah mezi EMT, agresivním fenotypem nádoru, rezistencí vůči chemoterapii a expresí membránových transportérů. Z těchto důvodů se jeví účelné sledovat jejich expresní profil i u ovariálních nádorů, kde tyto vztahy známy nejsou.

Epidermální růstový faktor je součástí klíčových procesů aktivace EMT (34). V souvislosti s tím byla sledována i role receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) v ovariálních nádorových buňkách. EGFR hraje důležitou roli v regulaci buněčného cyklu, proliferaci, diferenciaci a přežívání buněk. U ovariálních nádorových buněk i v klinických vzorcích byla nalezena zvýšená exprese EGFR (36). Navíc se EGFR společně se STAT3 podílí na zprostředkování EMT v nádorových buňkách (37). Aktivace EGFR byla rovněž pozorována v souvislosti se zvýšenou invazivitou a schopností migrace ovariálních nádorových buněk rezistentních vůči cisplatině (38). Z ostatních povrchových receptorů je zvýšeně exprimován ERBB2 (HER2) v světlobuněčných karcinomech ovaria (39) a jeho zvýšená exprese byla nalezena i u pozdních stádií endometroidního typu ovariálního karcinomu, kde souvisela jak s celkovým tak s přežíváním bez známek onemocnění (40).

Eliminace a působení léčiv není ovlivňováno jen jejich membránovým transportem, ale také biotransformačními procesy uvnitř buněk, či deaktivací za účasti celé řady enzymů I. a II. fáze biotransformace. U ovariálních nádorů byla v této souvislosti nalezena zvýšená exprese antioxidantních enzymů superoxiddismutasy 2 (SOD2), glutaredoxinu (GLRX) a glutathion-3 peroxidasy (GPX3) ve tkáních světlobuněčného EOC oproti ostatním histologickým typům. Tento histotyp má přitom horší prognózu než jiné histotypy (39). SOD2 byla rovněž zvýšeně exprimována v *in vitro* podmínkách v invazivních SKOV3.ip1 nádorových ovariálních buňkách ve srovnání s původními SKOV3 buňkami (41). Zdá se tedy, že zvýšená aktivita enzymů odpovídajících na oxidativní stres, spolu se zvýšenou metabolickou aktivitou, může souviset s agresivnější povahou nádoru a následným rozvojem metastáz.

V neposlední řadě je účinnost léčby i povaha nádorového procesuje ovlivněna geny, které se účastní regulačních a řídicích procesů v buňkách a DNA reparačních mechanismů. Jedním z klíčových genů je přitom TP53. Jedná se o tumor-supresorový gen, který reguluje programovanou smrt buněk (apoptózu) včetně apoptotické odpovědi na radioterapii a chemoterapii. Jeho mutace či deregulace jsou nejčastějšími abnormalitami v nádorových buňkách. Změny v expresi proteinu p53 byly pozorovány u různých histologických typů ovariálních karcinomů (42, 43). Zvýšená exprese p53 (gen TP53) společně s Ki67 (gen MKI67) nalezená u mucinosních ovariálních karcinomů v porovnání s mucinózními borderline nádory (43) naznačuje, že p53 může být i markerem diferenciacie a agresivity jednotlivých histotypů.

Z velmi široké problematiky DNA reparaace se jeví jako zásadní úloha genů tzv. DNA mismatch reparaace. Snížená exprese některého z genů této dráhy (MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, MLH3, PMS1, and PMS2) byla nalezena až u 29 % případů EOC (44).

Tato pilotní studie měla za cíl prostudovat expresi vybrané kazety genů (membránové transportéry, geny regulace buněčného cyklu a DNA reparačních mechanismů) ve vzorcích benigních ovarii, primárních EOC a peritoneálních metastáz EOC. Hlavním cílem bylo porovnat rozdíly v hladinách exprese všech genů mezi nenádorovu, nádorovu a metastatickou tkání, vysledovat trendy ve změnách exprese a nalézt vztahy mezi klinicko-patologickými údaji pacientek a mírou genové exprese. Na základě zjištěných vztahů byly formulovány kandidátní genetické markery rozvoje nádoru a vzniku metastáz, které poslouží k cíleným studiím pro zpřesnění prognózy pacientek a k hledání nových terapeutických cílů ovariálních nádorů.

MATERIÁL A METODY

Pacientky a vzorky

V této pilotní studii bylo analyzováno 23 vzorků EOC a 16 vzorků peritoneálních metastáz EOC, které byly získány z Gynekologicko-porodnické kliniky Fakultní nemocnice v Plzni od pacientek diagnostikovaných v letech 2005–2014. Jako kontrolní skupina bylo použito 14 vzorků nezhoubných tkání ovarii (benigní cysty, leiomyomy apod.) získaných z Fakultní nemocnice Motol v Praze. Všechny diagnózy byly histopatologicky ověřeny. U pacientek byly sledovány klinicko-patologické charakteristiky uvedené v Tab. 2. Všechny pacientky podepsaly formulář informovaného souhlasu ve shodě s Helsinskou deklarací a studie byla schválena etickými komisemi Státního zdravotního ústavu a klinických pracovišť v Praze a Plzni.

Vzorky tkání byly ihned po odebrání zmrazeny a uchovávány v $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ před dalším zpracováním. RNA byla ze vzorků izolována pomocí AllPrep DNA/RNA/Protein Mini Kitu (Qiagen, Hildesheim, Německo) dle instrukcí výrobce. Celková RNA byla kvantifikována pomocí Quant-iT RiboGreen RNA Assay Kitu (Invitrogen, Eugene, Oregon, USA). Pro syntézu cDNA bylo použito 0,5 μg celkové RNA a kit RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (MBI Fermentas, Vilnius, Litva). Případná kontaminace genomovou DNA byla posouzena PCR amplifikací dříve popsanou metodou (45). Následně byla

Tab. 2 Klinicko-patologická data pacientek s primárními nádory nebo peritoneálními metastázami EOC

Charakteristika	Primární EOC N (%)	Metastázy N (%)
<i>Průměrný věk v době diagnózy</i>	63,0 ± 8,1	62,0 ± 12,6
<i>FIGO stadium</i>		
I	3 (13,0)	0
II	3 (13,0)	0
III	16 (69,6)	13 (81,3)
IV	1 (4,3)	3 (18,8)
<i>EOC typ</i>		
HGSOC	16 (69,6)	12 (75,0)
jiné typy	7 (30,4)	3 (18,8)
neurčeno	0	1 (6,3)
<i>Histologický grade</i>		
1	3 (13,0)	1 (6,3)
2	2 (8,7)	14 (87,5)
3	18 (78,3)	1 (6,3)
<i>Vzdálené metastázy</i>		
M1	1 (4,3)	3 (18,8)
M0	15 (65,2)	7 (43,8)
neurčeno	7 (30,4)	6 (37,5)

cDNA preamplifikována. Preamplifikační směs obsahovala 5× PerfeCTa PreAmp Super-Mix (Quanta Biosciences, Gaithersburg, Maryland, USA), směs TaqMan Gene Expression Assays (0,2× každá; Life Technologies, Foster City, Kalifornie, USA; seznam použitých assays je uveden v Tab. 3, 10× ředěnou cDNA a ultračistou vodu v celkovém množství 25 µl. Bylo použito 14 preamplifikačních cyklů podle doporučení výrobce. Preamplifikovaná cDNA byla uchovávána při –20 °C před vlastní PCR kvantifikací.

Analýza genového expresního profilu pomocí real-time PCR

Stanovení relativní hladiny exprese kazety genů uvedených v (Tab. 3) bylo provedeno pomocí přístroje ViiA7 Real-Time PCR System (Life Technologies). Reakční směs obsahovala 2× TaqMan Gene Expression Master Mix (Life Technologies), 20× TaqMan Gene Expression Assay specifickou pro každý sledovaný gen (Tab. 3), 2 µl cDNA ředěné 32× v TE pufru a byla doplněna ultračistou vodou do celkového objemu 5 µl. Podmínky PCR amplifikace v reálném čase byly následující: počáteční aktivace HotStar Taq polymerázy 2 min při 50 °C, úvodní denaturace 10 min při 95 °C následovaná 45 cykly sestávajícími se z denaturace 15 sec při 95 °C a annealingu/extenze 60 sec při 60 °C. Všechny vzorky

Tab. 3 Seznam studovaných genů a TaqMan Gene Expression Assays použitých pro měření genové exprese pomocí real-time PCR

Symbol genu	TaqMan Assay ID	Gene Bank Acces. No.	Název genu	Délka ampliconu [bp]
PPIA	Hs99999904_m1	NM_021130.3	Peptidylprolyl isomerase A	98
UBC	Hs00824723_m1	NM_021009.5	Ubiquitin C	71
YWHAZ	Hs03044281_g1	NM_001135700.1	Tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, zeta polypeptide	106
ABCA1	Hs00194045_m1	NM_005502.3	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	125
ABCA2	Hs00242232_m1	NM_212533.2	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 2	58
ABCA3	Hs00184543_m1	NM_001089.2	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 3	77
ABCA7	Hs00185303_m1	NM_019112.3	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 7	80
ABCA8	Hs00992371_m1	NM_007168.2	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 8	85
ABCA9	Hs00329320_m1	NM_080283.3	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 9	145
ABCA10 ^a	Hs00365268_m1	NM_080282.3	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 10	127
ABCA12	Hs00292421_m1	NR_103740.1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	77
ABCA13	Hs01110169_m1	NM_152701.3	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 13	80
ABCB1	Hs00184491_m1	NM_000927.4	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1	110
ABCB2	Hs00388677_m1	NM_000593.5	Transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	60
ABCB3	Hs00241060_m1	NM_018833.2	Transporter 2, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	66
ABCB4	Hs00240956_m1	NM_018850.2	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 4	73
ABCB11	Hs00184824_m1	NM_003742.2	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11	63
ABCC1	Hs00219905_m1	NM_004996.3	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 1	74
ABCC2	Hs00166123_m1	NM_000392.3	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2	75
ABCC3	Hs00358656_m1	NM_003786.3	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3	98
ABCC4	Hs00195260_m1	NM_005845.3	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 4	86
ABCC5	Hs00981089_m1	NM_005688.2	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 5	68

Při real-time PCR byla standardní teplota 60 °C, ^ateplota annealingu 62 °C, ^bteplota annealingu 58 °C.

byly analyzovány v duplikátech. Negativní kontrolní reakce obsahovala vodu místo vyšetřované cDNA. Jako referenční geny pro normalizaci výsledků byly použity PPIA, UBC a YWHAZ.

Statistická analýza dat

Rozdíly v hladinách genové exprese mezi kontrolami, primárními nádory a metastázami EOC byly stanoveny pomocí softwaru REST 2009 (Qiagen). Míra exprese vzhledem ke klinicko-patologickým datům byla hodnocena pomocí softwaru SPSS v16.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Hodnota $P < 0,05$ byla považována za signifikantní a vždy byla výstupem oboustranných testů. Kontrola poměrného množství falešně pozitivních výsledků byla provedena pomocí FDR testu (False Discovery Rate) dle Benjaminiho a Hochberga a Q-hodnoty byly vypočítány pro každé porovnání.

VÝSLEDKY A DISKUSE

Expresní profil 61 genů byl stanoven ve vzorcích benigní ovariální tkáně získaných od 14 pacientek, ve vzorcích primárních karcinomů ovaria od 23 pacientek a ve vzorcích peritoneálních metastáz EOC od 16 pacientek. Cílem studie bylo najít kandidátní markery rozvoje EOC a markery související s metastatickým potenciálem, které hrají roli při vzniku metastáz EOC. Takové markery by byly dále využitelné k prognóze a odhadu progresu onemocnění, k určení maligního potenciálu suspektních lézí či *in situ* karcinomů a pro prognózu metastatického šíření rakoviny vaječníků.

Porovnání genové exprese v benigní ovariální tkáni a v primárních nádorech

Při porovnání primární nádorové tkáně a benigní ovariální tkáně bylo nalezeno 19 genů se sníženou a 13 genů se zvýšenou expresí v nádorové tkáni (Tab. 4). Z genů s významně nižší expresí v nádorové tkáni ovarií byly geny ABCA8/9/10/12, ABCB1, ABCC9, ABCD3, ABCE1, ABCF3, ABCG2, ATP11B, ATP7A, EGFR, NR1H4, SLC16A14, SLC22A3, SLC22A5, SLC47A1 a TRAP1 potvrzeny i FDR korekcí pro vícenásobné testování. Z genů s významně vyšší expresí v nádorové oproti benigní tkáni ovarií byly FDR testem potvrzeny geny ABCA2/7/13, ABCC3/C5/C10, HER2, MKI67, MSH2, NR1I1, PLK1 a SLC22A18.

Z dosud ojedinělých výstupů v literatuře sledujících expresi konkrétních transportérů naše současná data potvrzují nedávno nalezenou, více než desetinásobně sníženou, expresi ABCA8 v EOC oproti kontrolní tkáni (46). Potenciální význam ABCA8 pro prognózu onemocnění (32, 46) ale v naší pilotní studii nalezen nebyl. Z dalších ABC transportérů byla nalezena zvýšená exprese ABCC3 v EOC v porovnání s benigními tkáněmi také v dříve publikované práci (47). Významné zvýšení exprese ABCC5 a ABCC10 v primárních nádorech v naší současné studii pak naznačuje, že nedávno nalezená účast těchto genů v *in vitro* resistenci vůči platině (48) a taxanům (49) je relevantní pro EOC.

Tab. 4 Porovnání exprese genů mezi kontrolní tkání, primárními EOC a metastázami EOC

Gen	Typ ^a	Expresní diference	Primární EOC vs. kontroly		Metastázy EOC vs. primární EOC	
			<i>P</i> -hodnota	Trend	<i>P</i> -hodnota	Trend
PPIA	REF	1,05				
UBC	REF	0,84				
YWHAZ	REF	1,14				
ABCA1	TRG	1,00	0,994		0,291	
ABCA10	TRG	5,30	< 0,001	↓	0,918	
ABCA12	TRG	0,06	0,018	↓	0,295	
ABCA13	TRG	0,07	< 0,001	↑	0,952	
ABCA2	TRG	0,36	0,019	↑	0,674	
ABCA3	TRG	0,69	0,115		0,887	
ABCA7	TRG	5,30	< 0,001	↑	0,029	↑
ABCA8	TRG	0,06	< 0,001	↓	0,556	
ABCA9	TRG	0,07	< 0,001	↓	0,920	
ABCB1	TRG	0,36	< 0,001	↓	0,095	
ABCB11	TRG	3,46	0,124		0,312	
ABCB2	TRG	1,61	0,074		0,147	
ABCB3	TRG	1,62	0,033	↑	0,124	
ABCB4	TRG	0,55	0,098		0,228	
ABCC1	TRG	1,25	0,090		0,100	
ABCC10	TRG	1,34	0,012	↑	0,913	
ABCC2	TRG	1,29	0,130		0,012	↑
ABCC3	TRG	6,76	< 0,001	↑	0,764	
ABCC4	TRG	1,25	0,211		0,188	
ABCC5	TRG	1,68	0,001	↑	0,440	
ABCC6	TRG	1,18	0,581		0,744	
ABCC9	TRG	0,19	< 0,001	↓	0,073	
ABCD1	TRG	1,04	0,818		0,142	
ABCD2	TRG	1,01	0,960		0,051	
ABCD3	TRG	0,80	0,017	↓	0,080	
ABCD4	TRG	1,02	0,893		0,855	
ABCE1	TRG	0,70	< 0,001	↓	0,333	
ABCF1	TRG	1,09	0,475		0,535	
ABCF2	TRG	1,10	0,395		0,357	
ABCF3	TRG	0,74	0,003	↓	0,109	

Gen	Typ ^a	Expresní diference	Primární EOC vs. kontroly		Metastázy EOC vs. primární EOC	
			P-hodnota	Trend	P-hodnota	Trend
ABCG1	TRG	1,06	0,789		0,203	
ABCG2	TRG	0,13	< 0,001	↓	0,913	
ABCG8	TRG	0,77	0,738		0,641	
ATOX1	TRG	1,18	0,192		0,833	
ATP11B	TRG	0,55	< 0,001	↓	0,635	
ATP7A	TRG	0,42	< 0,001	↓	0,457	
ATP7B	TRG	1,22	0,258		0,029	↓
EGFR	TRG	0,39	< 0,001	↓	0,670	
GLRX	TRG	1,06	0,827		0,131	
HER2	TRG	1,46	0,013	↑	0,319	
MKI67	TRG	48,18	< 0,001	↑	0,276	
MSH2	TRG	1,45	0,002	↑	0,093	
NR0B2	TRG	0,90	0,877		0,119	
NR1H4	TRG	0,01	< 0,001	↓	0,050	↓
NR1H1	TRG	10,13	< 0,001	↑	0,889	
NR1H2	TRG	1,13	0,684		0,678	
PLK1	TRG	14,18	< 0,001	↑	0,551	
PLK2	TRG	1,03	0,891		0,414	
PMS1	TRG	0,88	0,286		0,038	↓
SLC16A14	TRG	0,17	< 0,001	↓	0,506	
SLC22A1	TRG	1,23	0,337		0,531	
SLC22A18	TRG	1,64	0,003	↑	0,819	
SLC22A3	TRG	0,09	< 0,001	↓	0,206	
SLC22A4	TRG	1,21	0,472		0,927	
SLC22A5	TRG	0,73	0,022	↓	0,098	
SLC31A1	TRG	1,37	0,055		0,970	
SLC31A2	TRG	1,03	0,903		0,034	↑
SLC47A1	TRG	0,33	0,008	↓	0,894	
SOD2	TRG	1,02	0,923		0,342	
TP53	TRG	0,76	0,150		0,749	
TRAP1	TRG	0,71	< 0,001	↓	0,889	

^aREF = referenční gen, TRG (target gene) = cílový gen; ↓ = snížení genové exprese, ↑ = zvýšení genové exprese; šedou barvou jsou podbarveny vzorky, které byly potvrzeny FDR testem, **tučně jsou zobrazeny vzorky s významným trendem v expresním profilu**

Zvýšená exprese genu PLK1 souhlasí s nedávnou studií porovnávající EOC a benigní ovaria, ale v této práci byla zjištěna i up-regulace TP53 (50), kterou současná studie nenalezla. Nelze tedy potvrdit existenci propojení zvýšených hladin exprese PLK1 a TP53 s pozdním stadiem onemocnění, gradem a horším přežíváním EOC pacientek naznačeného předchozí studií. Více světla by do problému mohla vnést analýza mutací TP53, která je častým jevem charakteristickým pro HGSC (TP53 mutace u 96 % z nich) dle TCGA studie (51).

Porovnání genové exprese primárních nádorů a metastáz

Tkáň peritoneálních metastáz EOC se lišily od primárních nádorů mnohem méně než oproti kontrolní tkáni. Metastázy tedy mají expresní profil srovnatelný s nádorovou tkání s několika významnými rozdíly. Z 61 sledovaných genů byla v metastázách oproti primárním nádorům u 3 genů snížena exprese (ATP7B, NR1H4 a PMS1) a u 3 genů zvýšena (ABCA7, ABCC2 a SLC31A2; Tab. 4). Žádný z těchto vztahů nebyl v toleranci FDR korekce, což ukazuje na možnou falešnou pozitivitu některých výsledků. Z tohoto důvodu jsme se zaměřili na tendenci a směr změn genové exprese těchto genů mezi jednotlivými typy vzorků ovariálních tkání. Zajímavý se ukázal být expresní profil genu ABCA7, jehož exprese významně narůstala v rámci rozvoje nádoru směrem: kontrolní tkáň < primární EOC < EOC metastáza. Oproti tomu gen NR1H4 měl opačnou tendenci, tzn. exprese byla významně nižší v nádorech oproti benigní ovariální tkáni a ještě nižší v metastázách: kontrolní tkáň > primární EOC > EOC metastáza. Tyto konzistentní výsledky nás opravňují k předpokladu, že se jedná o významné změny, jejichž potenciální souvislost s rozvojem ovariálního karcinomu, by bylo vhodné validovat na větším počtu vzorků.

Zvýšená exprese ABCA7 byla zatím pozorována v karcinomech pankreatu (28) a prsu (29). Jeví se být ale spíše pozitivním prognostickým faktorem, protože dosud jediná práce korelující vztah ABCA7 exprese s prognózou byla provedena u pacientů s kolorektálním karcinomem a ukázala souvislost nízké hladiny ABCA7 s kratším bezpříznakovým přežíváním a zvýšeným rizikem progresu (30). Tento gen zajímavý pro další studium je effluxním transportérem fosfolipidů a cholesterolu z buněk do extracelulárního prostoru (52). Zvýšená exprese ABCA7 nejspíše nebude přispívat ke vzniku rezistence na léčiva používaná v terapii EOC, protože na jejich transportu se, dle dostupných údajů, nepodílí. Pravděpodobnějším se jeví kauzální spojení s jeho fyziologickou funkcí, která významně ovlivňuje metabolismus lipidů a s ním spojené buněčné procesy nutné pro výživu a přežití nádorových buněk. ABCA7 tak představuje další z možných cílů pro vývoj biologické terapie nádorů.

Druhým zajímavým genem je NR1H4 (Farnesoid x-activated receptor), který se podílí na regulaci metabolismu žlučových kyselin, lipidů, cholesterolu a glukosy (53, 54). Snížená hladina NR1H4 genu je spojována s progresí karcinomu střeva, EMT (55) a horší prognózou (56). V souladu s těmito daty a v současné studii nalezeným umlčováním exprese NR1H4 během progresu nádoru se ukazuje, že cílená manipulace hladiny NR1H4 by mohla být slibným terapeutickým nástrojem nádorové terapie. Ani jeden z genů ABCA7 a NR1H4 dosud nebyl vzhledem k rozvoji EOC, progresi onemocnění či metastatickému rozsevu studován a jejich potenciální využití jako prediktivních markerů EOC progresu je nutné do detailu prozkoumat. Může existovat funkční propojení obou těchto genů, protože

například byla nalezena interakce NR1H4 s dalším z ABC transportérů, genem ABCB1, v procesu aktivace transportéru na myším modelu (57).

Korelace genové exprese s klinicko-patologickými daty pacientek

Na základě různorodého profilu genové exprese v našich vzorcích jsme dále hledali souvislosti mezi expresí sledovaných markerů v nádorové tkáni, stádiem, histologickým typem a gradem nádoru a přítomností vzdálených metastáz u pacientek s EOC. Vyšší hladina exprese ABCA3 byla nalezena u HGSC ($P = 0,018$) v porovnání s ostatními histologickými typy nádoru. Tumor supresorový gen TP53 a mismatch repair gen MSH2 měly významně nižší hladinu exprese v nádorech pacientek ve vyšším stadiu onemocnění ($P = 0,030$; $P = 0,022$). Kvůli malému počtu vzorků ve srovnávaných skupinách je ovšem třeba brát tyto výsledky jako pilotní, odkazující na potenciální kandidátní markery, které bude nutno ověřit na větším validačním setu vzorků.

Protein p53 je známým tumor supresorem a souvislost jeho nízké exprese na úrovni transkriptu s pozdním stadiem EOC, kterou zjistila současná studie, podporuje předchozí údaje o jeho protinádorovém působení. Sledovanou skupinu vzorků ze 70 % tvořily HGSC spadající do typu II ovariálního karcinomu. Vysoké hladiny TP53 byly nalezeny i v časném stadiu HGSC a imunoprecipitací u mucinosního karcinomu (43) spadajícího do typu I ovariálních karcinomů. Výsledky tak dokazují alteraci exprese p53 vzhledem k histotypu a stadiu onemocnění.

Dalším genem, jehož exprese byla významně zvýšená v nádorové oproti kontrolní tkáni, je jeden z klíčových MMR genů MSH2. Nestabilita mikrosatelitů (MSI) je u EOC poměrně často pozorovaným jevem (58) a snížení exprese některého z MMR genů bylo pozorováno u téměř 30 % EOC (44). Nicméně úloha MMR genů v prognóze, progresi i vzniku metastáz EOC dosud nebyla důkladně prostudována. V současné práci byla nalezena zvýšená exprese MSH2 v nádorech pacientek s pozdním stadiem nádoru, což naznačuje jeho význam v progresi EOC. Na druhou stranu absence deregulace exprese MSH2 v metastázách naznačila, že tento gen pro metastatický rozsev pravděpodobně nemá zásadní význam. V souladu s tímto předpokladem dříve Shilpa a kol. (58) na úrovni proteinu nepozorovali deregulaci exprese MMR genů (MLH1, MSH2, PMS2) ve vzorcích EOC oproti normálním ovariím, přesto že MSI byla nalezena u více jak 60 % nádorů a rovněž byla detekována methylace MLH1 genu. Chybějící korelace MSI, methylace a exprese proteinu dále naznačily možnost nezávislé existence těchto fenoménů.

Na závěr lze konstatovat, že současná pilotní studie ukázala na možný vliv genů ABCA3, ABCA7, MSH2, NR1H4 a TP53 v progresi EOC. Výsledky bude třeba ověřit jak validační studií na větším počtu pacientek tak i na funkční úrovni.

PODĚKOVÁNÍ

Projekt byl podpořen grantem IGA NT14056-3 a projektem institucionální podpory výzkumu Státního zdravotního ústavu v Praze pod záštitou MZ ČR: MH CZ DRO (National Institute of Public Health – NIPH, 75010330).

Karcinom vaječníků je nejčastější příčinou úmrtí na gynekologické malignity. Molekulární mechanismy vzniku karcinomu vaječníků nejsou důkladně prozkoumány a chybí specifické genetické markery progresu a rozvoje metastáz maligních epiteliálních ovariálních nádorů (EOC) využitelné jak v prognóze, tak při návrhu co nejefektivnější individuální terapie. Cílem této studie bylo poskytnout informaci o expresním profilu genů (membránových ABC a SLC transportérů, genů souvisejících s metabolismem a deaktivací cytostatik, regulací buněčného cyklu a opravným mechanismem DNA) v primární nádorové tkáni EOC, tkáni intraperitoneálních metastáz EOC a v ovariích nepostižených maligním procesem. Tato studie rovněž poskytla pilotní data o vztazích expresního profilu studovaných genů ke klinickým charakteristikám EOC. U 32 z 61 genů vybraných do studie byla nalezena odlišná exprese v primární nádorové tkáni oproti nenádorové ovariální tkáni. Exprese šesti genů se významně lišila v metastázách oproti primárním EOC tkáním. Nejvýznamnější se zdá být tendence zvyšující se exprese genu ABCA7 od benigní tkáně přes tkáň primárního nádoru až k metastázám a naopak snižující se exprese genu NR1H4 ve stejném sledu tkání. Exprese genů ABCA3, TP53 a MSH2 v nádorové tkáni korelovala s klinicko-patologickými charakteristikami EOC. V této studii byly tedy nalezeny některé nové kandidátní markery progresu EOC, zejména: ABCA3, ABCA7, MSH2, NR1H4 a TP53, jejichž potenciální využití v klinickém testování bude dále hodnoceno na větším souboru pacientek.

***Markers of progression and development
of metastases in ovarian carcinomas estimated
using gene expression profiles***

SUMMARY

Ovarian cancer is the most lethal gynecological malignancy. Molecular mechanisms of ovarian cancer development are not fully understood. Specific genetic markers of epithelial ovarian cancer (EOC) progression and development of metastases enabling better prognostication and targeted therapies are lacking. The aim of this study was to give an overview of gene expression profiling (ABC and SLC transporter genes, genes associated with drug metabolism and inactivation, cell cycle regulation and mismatch DNA repair mechanism) between primary EOC tissues, EOC metastases, and benign ovaries. This study also provided information about associations of gene expression profile with clinicopathological features of EOC patients. Overall, among 61 estimated genes, 32 genes were deregulated in primary EOC compared to controls. Moreover, six genes were deregulated in metastases compared to primary tumors. Increasing tendency in ABCA7 expression in direction benign ovaries < primary tumors < metastases and opposite tendency for NR1H4 expression was observed. MSH2 and TP53 gene expression significantly associated with EOC stage and that of ABCA3 gene was significantly increased in high-grade serous

tumors. Our study revealed several novel markers of EOC progression; ABCA3, ABCA7, MSH2, NR1H4, and TP53 genes seem to be the most interesting ones. The potential clinical utility of these candidate markers needs to be validated by a larger independent study.

LITERATURA

1. Lu K. H., Skates S., Hernandez M. A. et al.: A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer* 119, 2013: 3454–61. – 2. Robová H., Rob L., Pluta M. et al.: Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ceska Gynekol.* 74, 2009: 464–8. – 3. Le Page C., Huntsman D. G., Provencher D. M. et al.: Predictive and prognostic protein biomarkers in epithelial ovarian cancer: recommendation for future studies. *Cancers (Basel)* 2, 2010: 913–54. – 4. Vlasak P., Presl J., Bouda J. et al.: předoperační diagnostika ovariálních nádorů a management pacientek s primárně inoperabilním maligním nádorem vaječníku. *Plzeň. Lék. Sborn.* 80, 2014: 67–80. – 5. Ramus S. J., Harrington P. A., Pye C. et al.: Contribution of BRCA1 and BRCA2 mutations to inherited ovarian cancer. *Hum. Mutat.* 28, 2007: 1207–15. – 6. Song H., Cicek M. S., Dicks E. et al.: The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum. Genet.* 23, 2014: 4703–9. – 7. Bolton K. L., Chenevix-Trench G., Goh C. et al.: Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 307, 2012: 382–90. – 7. Hyman D. M., Zhou Q., Iasonos A. et al.: Improved survival for BRCA2-associated serous ovarian cancer compared with both BRCA-negative and BRCA1-associated serous ovarian cancer. *Cancer* 118, 2012: 3703. – 9. Girolimetti G., Perrone A. M., Santini D. et al.: BRCA-associated ovarian cancer: from molecular genetics to risk management. *Biomed. Res. Int.* 2014: 787143. – 10. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al.: BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 30, 2012: 2654–63. – 11. Safra T., Lai W. C., Borgato L. et al.: BRCA mutations and outcome in epithelial ovarian cancer (EOC): experience in ethnically diverse groups. *Ann. Oncol.* 24 (Suppl. 8), 2013: viii63–viii68. – 12. Audeh M. W., Carmichael J., Penson R. T. et al.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet.* 376, 2010: 245–51. – 13. Desmond A., Kurian A. W., Gabree M. et al.: Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. *JAMA Oncol.* 2015, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2690. – 14. Song H, Dicks E, Ramus S. J. et al.: Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J. Clin. Oncol.* 2015, pii: JCO.2015.61.2408. – 15. Prat J.: New insights into ovarian cancer pathology. *Ann. Oncol.* 23, 2012: x111Yx117. – 16. Kurman R. J., Shih I. M.: The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am. J. Surg. Pathol.* 34, 2010: 433–43. – 17. McCluggage W. G.: Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogene. *Pathology* 43, 2011: 420–32. – 18. Hartmann L. C., Lu K. H., Linette G. P. et al.: Gene expression profiles predict early relapse in ovarian cancer after platinum-paclitaxel chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 11, 2005: 2149–55. – 19. Jazaeri A. A., Awtrey C. S., Chandramouli G. V. et al.: Gene expression profiles associated with response to chemotherapy in epithelial ovarian cancers. *Clin. Cancer Res.* 11, 2005: 6300–10. – 20. Bernardini M., Lee C. H., Beheshti B. et al.: High-resolution mapping of genomic imbalance and identification of gene expression profiles associated with differential chemotherapy response in serous epithelial ovarian cancer. *Neoplasia* 7, 2005: 603–13. – 21. Dressman H. K., Berchuck A., Chan G. et al.: An integrated genomic-based approach to individualized treatment of patients with advanced-stage ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 25, 2007: 517–25. – 22. Helleman J., Smid M., Jansen M. P. et al.: Pathway analysis of gene lists associated with platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer: the big picture. *Gynecol. Oncol.* 117, 2010: 170–6. – 23. Gillet J. P., Calcagno A. M., Varma S. et al.: Multidrug resistance-linked gene signature predicts overall survival of patients with primary ovarian serous carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 18, 2012: 3197–206. – 24. Lloyd K. L., Cree I. A., Savage R. S.: Prediction of resistance to chemotherapy in ovarian cancer:

a systematic review. *BMC Cancer* 2015, doi: 10.1186/s12885-015-1101-8. – 25. Nakayama K., Nakayama N., Katagiri H. et al.: Mechanisms of Ovarian Cancer Metastasis: Biochemical Pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 13, 2012: 11705–17. – 26. Vergote I., Trope C. G., Amant F. et al.: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage III or IV ovarian carcinoma. *NEJM* 363, 2010: 943–53. – 27. van Driel W. J., Lok C. A., Verwaal V. et al.: The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer. *Curr. Treat. Options. Oncol.* 16, 2015: 14. – 28. Mohelnikova-Duchonova B., Brynychova V., Olevierius M. et al.: Differences in Transcript Levels of ABC Transporters Between Pancreatic Adenocarcinoma and Nonneoplastic Tissues. *Pancreas* 42, 2013: 707–16. – 29. Hlaváč V., Brynychová V., Václavíková R. et al.: The expression profile of ATP-binding cassette transporter genes in breast carcinoma. *Pharmacogenomics* 14, 2013: 515–29. – 30. Hlavata I., Mohelnikova-Duchonova B., Václavikova R. et al.: The role of ABC transporters in progression and clinical outcome of colorectal cancer. *Mutagenesis* 27, 2012: 187–96. – 31. Januchowski R., Zawierucha P., Rucinski M. et al.: Drug transporter expression profiling in chemoresistant variants of the A2780 ovarian cancer cell line. *Biomed. Pharmacother.* 68, 2014: 447–53. – 32. Hedditch E. L., Gao B., Russell A. J. et al.: ABCA Transporter Gene Expression and Poor Outcome in Epithelial Ovarian Cancer. *JNCI* 106, 2014: 10.1093/jnci/dju149. – 33. Bagnoli M., Beretta G. L., Gatti L. et al.: Clinicopathological Impact of ABCC1/MRP1 and ABCC4/MRP4 in Epithelial Ovarian Carcinoma. *BioMed. Res. Int.* 2013, 2013: 143202. – 34. Stewart T. A., Azimi I., Thompson E. W. et al.: A role for calcium in the regulation of ATP-binding cassette, sub-family C, member 3 (ABCC3) gene expression in a model of epidermal growth factor-mediated breast cancer epithelial-mesenchymal transition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 458, 2015: 509–14. – 35. Saxena M., Stephens M. A., Pathak H. et al.: Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters. *Cell Death Dis.* 2, 2011: 10.1038/cddis.2011.61. – 36. Rosen D. G., Mercado-Uribe I., Yang G. et al.: The role of constitutively active signal transducer and activator of transcription 3 in ovarian tumorigenesis and prognosis. *Cancer* 107, 2006: 2730–40. – 37. Lo H. W., Hsu S. C., Xia W. et al.: Epidermal growth factor receptor cooperates with signal transducer and activator of transcription 3 to induce epithelial-mesenchymal transition in cancer cells via up-regulation of TWIST gene expression. *Cancer Res.* 67, 2007: 9066–76. – 38. Yue P., Zhang X., Paladino D. et al.: Hyperactive EGF receptor, Jaks and Stat3 signaling promote enhanced colony-forming ability, motility and migration of cisplatin-resistant ovarian cancer cells. *Oncogene* 31, 2012: 2309–22. – 39. Schwartz D. R., Kardias S. L. R., Shedden K. A. et al.: Gene Expression in Ovarian Cancer Reflects Both Morphology and Biological Behavior, Distinguishing Clear Cell from Other Poor-Prognosis Ovarian Carcinomas. *Cancer Res.* 62, 2002: 4722–9. – 40. Kalogiannidis I., Petousis S., Bobos M. et al.: HER-2/neu is an independent prognostic factor in type I endometrial adenocarcinoma. *Arch. Gynecol. Obstet.* 290, 2014: 1231–7. – 41. Wang Y., Dong L., Cui H. et al.: Up-regulation of mitochondrial antioxidation signals in ovarian cancer cells with aggressive biologic behavior. *J. Zhejiang Univ., Sci., B. (Biomed & Biotechnol)* 12, 2011: 346–56. – 42. Liew P. L., Hsu, C. S., Liu W. M. et al.: Prognostic and predictive values of Nrf2, Keap1, p16 and E-cadherin expression in ovarian epithelial carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 8, 2015: 5642–9. – 43. Kamal C. K., Simionescu C. E., Margaritescu C. L. et al.: P53 and Ki67 immunorexpression in mucinous malignant ovarian tumors. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 53 (3 Suppl), 2012: 799–803. – 44. Xiao X., Melton D. W., Gourley C.: Mismatch repair deficiency in ovarian cancer – molecular characteristics and clinical implications. *Gynecol. Oncol.* 132, 2014: 506–12. – 45. Soucek P., Anzenbacher P., Skoumalova I. et al.: Expression of cytochrome P450 genes in CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cell* 23, 2005: 1417–22. – 46. Liu X., Gao Y., Zhao B. et al.: Discovery of microarray-identified genes associated with ovarian cancer progression. *Int. J. Oncol.* 46, 2015: 2467–78. – 47. Auner V., Sehoul J., Oskay-Oezcelik G. et al.: ABC transporter gene expression in benign and malignant ovarian tissue. *Gynecol. Oncol.* 117, 2010: 198–201. – 48. Li B., Chen H., Wu N. et al.: Deregulation of miR-128 in ovarian cancer promotes cisplatin resistance. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 24, 2014: 1381–8. – 49. Hopper-Borge E. A., Churchill T., Paulose C. et al.: Contribution of Abcc10 (Mrp7) to in vivo paclitaxel resistance as assessed in Abcc10(–/–) mice. *Cancer Res.* 71, 2011: 3649–57. – 50. Zhang R., Shi H., Ren F. et al.: Misregulation of polo-like protein kinase 1, P53 and P21/WAF1 in epithelial ovarian cancer suggests poor prognosis. *Oncol. Rep.* 33, 2015: 1235–42. – 51. Cancer Genome Atlas Research Network (2011) Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 474: 609–615. – 52. Abe-Dohmae S., Ikeda Y., Matsuo M. et al.: Human ABCA7 Supports Apolipoprotein-mediated Release of Cellular Cholesterol and Phospholipid to Generate High Density Lipoprotein. *J. Biol. Chem.* 279, 2004: 604–611. – 53. Cariou B., van Harmelen K., Duran-Sandoval D.

et al.: The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice. *J. Biol. Chem.* 281, 2006: 11039–49. – 54. Forman B. M., Goode E., Chen J. et al.: Identification of Nuclear Receptor That Is Activated by Farnesol Metabolites. *Cell* 81, 1995: 687–93. – 55. Bailey A. M., Zhan L., Maru D. et al.: FXR silencing in human colon cancer by DNA methylation and KRAS signaling. *Am. J. Physiol.: Gastrointest. Liver Physiol.* 306, 2014: G48–G58. – 56. Lax S., Schauer G., Prein K. et al.: Expression of the nuclear bile acid receptor/farnesoid X receptor is reduced in human colon carcinoma compared to nonneoplastic mucosa independent from site and may be associated with adverse prognosis. *Int. J. Cancer.* 130, 2012: 2232–9. – 57. Jiang Y., Jin J., Iakova P. et al.: Farnesoid X receptor directly regulates xenobiotic detoxification genes in the long-lived Little mice. *Mech. Ageing Dev.* 134, 2013: 407–15. – 58. Shilpa V., Bhagat R., Premalata C. S. et al.: Microsatellite instability, promoter methylation and protein expression of the DNA mismatch repair genes in epithelial ovarian cancer. *Genomics* 104, 2014: 257–63. – 59. Siamakpour-Reihani S., Owzar K., Jiang C. et al.: Prognostic significance of differential expression of angiogenic genes in women with high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2015 Aug 7. pii: S0090-8258(15)30095-0. doi: 10.1016/j.ygyno.2015. 08. 001. [Epub ahead of print]. – 60. Lisowska K. M., Olbryt M., Dudaladava V.: Gene expression analysis in ovarian cancer – faults and hints from DNA microarray study. et al.: *Front Oncol.* 4, 2014:6. doi: 10.3389/fonc.2014.00006. eCollection 2014. – 61. May T., Shoni M., Crum C. P. et al.: Low-grade and high-grade serous Mullerian carcinoma: review and analysis of publicly available gene expression profiles. *Gynecol. Oncol.* 128, 2013: 488–92. – 62. Jeong W., Kim S. B., Sohn B. H. et al.: Activation of yap1 is associated with poor prognosis and response to taxanes in ovarian cancer. *Anticancer Res.* 34, 2014: 811–7. – 63. Han Y., Huang H., Xiao Z. et al.: Integrated analysis of gene expression profiles associated with response of platinum/paclitaxel-based treatment in epithelial ovarian cancer. *PLoS One.* 7, 2012: 52745. – 64. Hsu F. H., Serpedin E., Hsiao T. H. et al.: Reducing confounding and suppression effects in tcga data: an integrated analysis of chemotherapy response in ovarian cancer. *BMC Genomics.* 13, Suppl 6, 2012: 13. – 65. Liu Y., Sun Y., Broadus R. et al.: Integrated analysis of gene expression and tumor nuclear image profiles associated with chemotherapy response in serous ovarian carcinoma. *PLoS One.* 7, 2012: 36383. – 66. Sabatier R., Finetti P., Bonense J. et al.: A seven-gene prognostic model for platinum-treated ovarian carcinomas. *Br. J. Cancer.* 105, 2011: 304–11. – 67. Spentzos D., Levine D. A., Kolia S. et al.: Unique gene expression profile based on pathologic response in epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 23, 2005: 7911–8. – 68. Spentzos D., Levine D. A., Ramoni M. F. et al.: Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 22, 2004: 4700–10.

Adresa autorů: R. V., Oddělení toxikogenomiky, CTZB, Státní zdravotní ústav, Šrobárova 48, 100 42 Praha 10

PŘÍSTUP ČESKÝCH ZDRAVOTNÍKŮ K HIV POZITIVNÍM OSOBÁM

J. Skálová

Katedra antropologie, Filozofická fakulta, Západočeská univerzita v Plzni

Vzhledem k poměrně rychlému nárůstu počtů HIV pozitivních jedinců je v současné době HIV/AIDS jednou z infekcí stojící v popředí zájmu nejen medicínského, ale také sociálně-vědního výzkumu. Zatímco z pozice medicíny je tato problematika v České republice zpracována poměrně detailně, náhled na HIV/AIDS z pozice sociálních studií v České republice chybí. Cílem předkládaného textu, který vychází z výzkumu zaměřeného na život HIV pozitivních jedinců v české společnosti, je zprostředkovat náhled těchto osob do jejich životních zkušeností, a to ve zdravotnických zařízeních.¹ Text nejprve představuje metodu výzkumu, dále stručný teoretický náhled do problematiky HIV/AIDS ze sociálně vědní perspektivy, nejzajímavější zjištění a poslední část se věnuje diskuzi o přístupu zdravotnických pracovníků k HIV pozitivním osobám.

METODIKA

Výzkum probíhal ve dvou fázích. Prvním krokem bylo dotazníkové šetření, které mapovalo sociodemografické charakteristiky respondentů a rovněž pomocí otevřených otázek jejich zkušenosti života s HIV/AIDS. Dotazník zároveň obsahoval motivační výzvu k zapojení se do druhé fáze výzkumu ve formě hloubkových rozhovorů. Dotazník, umístěný na webových stránkách Domu světla, Art For Life a iBoys.cz vyplnilo od 31. 1. do 21. 9. 2014 celkem 112² osob (8 žen a 104 mužů), 19 z nich (17 mužů a 2 ženy) následně souhlasilo s osobní schůzkou za účelem provedení rozhovoru, 1 osoba byla dotazována dvakrát. Zde prezentované výstupy vycházejí z obou etap sběru dat, tzn. jak z dotazníkového šetření, tak z osobních hloubkových rozhovorů.³

¹ Výzkumu mapoval rovněž zkušenosti v kontextu rodinných příslušníků, partnerů, spolupracovníků a vrstevnických kolektivů.

² Jedná se přibližně o 5 % z evidovaných HIV pozitivních osob v České republice.

³ Výzkum byl podpořen VGR FF ZČU 2013. Citace z dotazníků jsou označeny pořadovým řádkem, v textu použitá jména informátorů jsou smyšlená.

Život s HIV

Jakákoliv nemoc s sebou nese kromě příznaků a obtíží také symbolickou stránku, která je z pozice moderní, racionálně orientované medicíny těžko uchopitelná (1). Onemocnění HIV/AIDS, které ovlivnilo nejen vědu, ale také celou společnost (2), je spojeno se společenskou panikou právě proto, že napadení organismu virem HIV je chápáno jako definitivní, trvalý a nezvratný proces, byť se nemoc navenek, alespoň v jejích počátečních fázích nijak zásadně neprojevuje. Otázky spojené s HIV/AIDS se mohou dotýkat interních subjektivních obav každého z nás, přičemž tyto obavy bývají mnohdy transformovány v iracionální strach z nákazy a potažmo ve strach z HIV pozitivních osob. Být HIV pozitivní znamená nést stigma a čelit různým diskriminačním praktikám pramenícím ze zakořeněných a reprodukcujících se předsudků ve všech společnostech (3). Nemocní jedinci čelí jednak izolaci od většinové společnosti a zároveň mohou čelit různým úrovním diskriminace (například ztrátou pracovní pozice, vyčleněním z kolektivu či rodiny) (4). Stěžejní bariéru k plnému zapojení člověka do společenského života nevytváří nemoc samotná, ale obavy, pověry a nedorozumění, které ji doprovázejí (5). Tuto situaci lze nazvat „společenskou smrtí“, která předchází smrti fyzické (4).

(Ne)spokojenost se sdělováním výsledku

Součástí dotazníku byla otázka týkající se doby zjištění diagnózy a spokojenosti s přístupem diagnózu sdělujícího lékaře. Nespokojenost s přístupem diagnózu sdělujícího lékaře mezi lety 1995 a 2014 klesá (17, resp. 12 %), za čímž lze spatřit vzrůstající informovanost zdravotnického personálu o infekci HIV/AIDS. Spokojenost, tak i nespokojenost s přístupem diagnózu sdělujícího lékaře byla vyjádřena participanty výzkumu: „Super přístup, rovnou na rovinu, [...] odborný, přátelský přístup“ (Libor). „Strašný, tristní. Vůbec že by se zkusil zamyslet nad tím, jak je tomu člověku, kterému to sděluje, žádná empatie tam nebyla, prostě to řekl, jako kdyby si objednával tlačenu s cibulí. [...] když se lékař snaží o nějaký lidský přístup, je to potom daleko snesitelnější, ale tím že řekne, jsi HIV pozitivní, čau a už mě nezajímáš. Tamhle jdi na aids centrum, ať si s tebou dělají, co chtějí“ (Alan). Výpovědi dokládají, že pacient si cení nejen odbornosti, ale také empatie ze strany lékaře. Přístup lékaře by měl zahrnovat respekt a zájem, znalost problematiky a komunikaci ve smyslu naslouchání pacientovi (6). Rozhodování a přístup lékaře ke zdravotnímu stavu pacienta může mít na jeho život významný morální dopad. Je nepřijatelné degradovat nemocného na úroveň diagnózy a současně nezbytně neopomíjet v procesu léčby jeho subjektivní hlediska. Činnost lékaře a zdravotnického personálu se řídí „předem dohodnutým konsenzem a souhrnem etických a právních norem“ (1). Etické normy nevznikají na základě apriorních univerzálních předpokladů, ale jsou výrazem preferencí dané společnosti a ukazatelem obecně přijímaných norem v ní (1).

Zkušenosti v kontextu zdravotnictví

Další zkušenosti ve zdravotnických zařízeních hodnotí respondenti dotazníkového šetření ambivalentně. Téměř v polovině případů uvedli, že byli během HIV positivity hospitalizováni. V 15 % měli negativní zkušenost s hospitalizací, jak dokládá výpověď jednoho z respondentů: „HIV byla diagnostikována v rámci léčby na dermatovenerologii.

Lékaři byli plně informováni, někteří působili arogantně, opovrženě“ (ř. 74). Nespokojenost s postupy zdravotnického personálu je však vyjadřována těmi, kteří byli hospitalizováni mimo AIDS centra. Kritizována je především jejich odtazítost a neochota. Hospitalizaci v AIDS centrech naopak hodnotí velmi kladně, a to zejména pro profesionální a neodtažitý, dá se říci přátelský přístup: „Tím, že spadám jenom pod Bulovku [...] tak jsem byl vždycky hospitalizovaný na Bulovce, na tom oddělení a tam vždycky probíhalo všechno naprosto košer, naprosto v pořádku, v pohodě. Naopak sestřičky, co tam byly na začátku, tak ty tím asi, že si toho prošly, nechci říkat umírání, ale asi to tím bylo poznamenané, prostě to byly ženské, velikánské L, jako lidi, prostě strašně velikánské srdce, až mě překvapovalo, že přesto všechno, že je to práce, že tomu dávají tolik, protože s něčím takovým jsem se nesetkal ještě“ (Tomáš).

Celkem 61 % respondentů dotazníkového šetření se ocitlo v situaci, kdy sdělovali svoji diagnózu HIV pozitivitu lékaři či lékařce mimo AIDS centrum. Během ambulantních návštěv zdravotnických zařízení mimo AIDS centra se přibližně třetina respondentů/tek setkala s negativním, resp. neprofesionálním přístupem lékařů či lékařek: „Naopak mám horší zkušenosti, jak to přijali moji lékaři, kterým jsem to musel ze zákona oznámit, viz jeden můj praktický lékař, ač to byl i můj spolužák ze studií, tak od té doby co jsem mu to oznámil, tak mi už ruku nepodal [...]. A něco podobného jsem zažil u mého gastroenterologa, tak tomu když jsem to oznámil, tak samozřejmě dřív mě vždy vítal, nabízel mi i kávu, nyní už mi tu ruku nepodal a ani už nepodá a pokaždé, když jsem tam byl, tak mě vyšetřil, aspoň prohmatával břicho, jestli nejsou zvětšená játra, teď už ne, ani se mě nedotkne a samozřejmě pak si neřekne ani o třicet korun, abych si jo nestěžoval, že si bere třicet korun, aniž mě vyšetřil, takže teď je to v podstatě v tomto stylu“ (Jan). Je zřejmé, že předsudky a stereotypy spojené s onemocněním HIV/AIDS a s HIV pozitivními osobami lze identifikovat i v profesním, medicínském prostředí, které by se mělo těchto stanovisek oprostit. Často je to právě lékař či lékařka, v něž nemocný vkládá důvěru týkající se pomoci v kontextu probíhající nemoci. Zklamání důvěry ve zdravotníka (ať již lékaře nebo jiný zdravotnický personál) může vést k zanevření pacientů na celý medicínský systém a následnému vyhýbání se léčbě.

Téměř polovina respondentů dotazníkového šetření se rovněž domnívá, že přístup k ošetření HIV pozitivních osob ze strany lékařů/lékařek pracujících mimo AIDS centra se v porovnání s těmi, kteří v nich pracují, odlišuje: „Mimo AIDS centra je to dost problematické, neochota, štitivost, odmítavost. Ale mám i kladné zkušenosti, hlavně u mladší generace lékařů.“ (ř. 13)]. [„V AIDS centru jsou na to připravení a ví, o co jde, mimo centrum je to pořád tabu, koukají na vás jako na nějakou špinu a radioaktivního člověka, na kterého se bojí sáhnout a když už sahají, tak se dvěma vrstvami rukavic“ (ř. 33). Vybrané citace dokladují, že stigmatizace HIV pozitivních osob ve vztahu s jejich zobrazením ve společnosti má rovněž dopad na jejich léčbu a na péči o ně (7). Fyzické projevy onemocnění AIDS mohou být okolím vnímány jako jasné známky morálně nežádoucího chování, stigmatizace HIV pozitivních osob může být důsledkem nahlížení společnosti na chování těchto osob nekorespondujícím s upřednostňovanými mravními zásadami. Mnoho HIV pozitivních zažívá pocity hanby, a to nikoliv nutně v přímém spojení s nemocí, ale jako odezvu na reakce zdravotnického personálu. Strach z předsudků majoritní společnosti

a obavy ze stigmatizace a odsuzování problematizují přístup těchto osob k diagnostice a následné léčbě, přičemž neprofesionální přístup lékařů a zdravotnického personálu psychicky nemocného zatěžuje. Tyto negativní vlivy náležící mezi stresové faktory mohou nepříznivě ovlivňovat průběh nemoci (8).

Vzhledem k absenci léků a vakcíny proti viru HIV je péče o HIV/AIDS nemocné oblastí, se kterou se bude zdravotnická péče, potažmo zdravotnický personál potýkat pravděpodobně ještě velmi dlouho. Oblasti týkající se přístupu zdravotnického personálu k péči o HIV pozitivní jsou studovány ve světovém měřítku poměrně intenzivně (9)⁴. Výzkumy, které se zaměřují na zdravotnickou péči o HIV nemocné, dokládají, že špatná informovanost o přenosu a prevenci infekce HIV vede k negativním postojům a diskriminačním praktikám ze strany zdravotnického personálu k HIV pozitivním. Nedostatky znalostí mohou v konečném důsledku znamenat odmítnutí péče o HIV pozitivní a předání těchto osob na jiné zdravotnické oddělení. Detailnější znalosti v oblastech přenosu viru HIV snižují míru stigmatizace HIV pozitivních osob (10) a stojí za vytvářením otevřenějšího postoje.

Hlavním cílem léčby HIV pozitivních jedinců je co nejdéle prodloužit kvalitní život s co možná nejmenšími zdravotními komplikacemi. Je však zřejmé, že HIV pozitivní se musí během léčby potýkat s mnoha problémy, jakými jsou nežádoucí účinky léků, dostupná a odpovídající zdravotní péče, podpora sociálního okolí. Všechny tyto faktory mohou následně ovlivnit průběh léčby. Proto aktivní začlenění pacienta do procesu léčby a porozumění jeho očekávání, tzv. adherence k léčbě, je důležitým momentem, který přispívá ke zkvalitnění léčebného procesu. Pacient porozuměním a následným postojem, který zahrnuje pochopení pravidel léčby a zájem je dodržovat, léčbu pozitivně ovlivňuje. Motivovaný pacient si je vědom, že management léčby je důležitým bodem v jejím procesu, neboť nedodržení pravidel může v konečném důsledku vést k resistenci virů a selhání léčby (11).

Je žádoucí, aby základním předpokladem kvalitní zdravotní péče byl otevřený postoj zdravotnického personálu k sexuální identitě (vzhledem k počtu HIV pozitivních homosexuálně orientovaných osob) a zároveň snaha zahrnout rodinu a přátele do léčebného procesu. Pokud nemocný postrádá vztahy s rodinou, tak úsilí zdravotnického personálu o navázání a současně posílení těchto vazeb lze považovat za nesmírně důležité pro zvládnutí průběhu nemoci. Nelze opominout dostatečnou informovanost ze strany zdravotníků, která by měla zahrnovat nejen informace o aktuálním stavu nemoci, ale také o možnostech léčby. V konečném důsledku vše zmíněné vede k lepší psychické pohodě nemocného a k uspokojivějšímu zvládnutí stresu, který nemoc provází (13). Některé výzkumy dokazují, že i dostatečná informovanost o infekci HIV a jejím přenosu u zdravotníků nemusí vést k menším obavám z nákazy, ale vedou z jejich strany k důslednější péči. Například Campbell et al. (14) na základě závěrů studie tvrdí, že negativní postoje k HIV pozitivním ze strany lékařského personálu plynou jednak z nedůvěry v informace, kterými disponují, dále z nedostatku zkušeností s péčí o HIV pozitivní a v neposlední řadě ze

⁴ Text Corless a Nokes [1995] uvádí četné zahraniční studie, například Armstrong a Hewitt 1990, Barrick 1998, Blumenfield, Smith, Milazzo, Seropian a Wormser 1987 a mnoho dalších. King a McKeown dokladují na výsledcích studie, že existuje nedostatek empatie ze strany lékařů a neschopnost přijmout a pochopit gay nebo lesbickou identitu (12).

vzrůstajícího stigma, které je HIV pozitivním ve společnosti přičítáno. Léčba poskytnutá HIV pozitivním osobám by však měla být nejen bezpečná, ale zároveň dostupná, empatická a efektivní (9).

ZÁVĚR

V současné době se stále častěji setkáváme s limity moderní medicíny, u některých nemocí není dosud známa léčba, která by vedla k trvalému uzdravení. To je i případ HIV/AIDS. HIV/AIDS stejně jako řadu dalších chorob, které jsou charakteristické chronickým průběhem, již nestačí léčit jen s pomocí medicínského přístupu. Součástí léčby by měla být komplexní péče, neboť na tzv. well-being (neboli kvalitní život) jedince se velkou měrou podílí i jeho psychický stav. Psychosociální stránka léčby tudíž může mít nezanedbatelný dopad na léčebný proces. Proto by současná medicínská praxe měla být orientovaná celostně, tzn. také se zdůrazněním psychoterapeutického přístupu (1). V současné době je nezbytné vzdělávat lékaře v rámci studia medicíny všestranněji. Lékařské fakulty by měly budoucí lékaře vzdělávat nejen v biologických, ale i v psychosociálních oborech. Navázat s pacientem kvalitní partnerský vztah a vztáhnout jeho zdravotní obtíže ke specifickým individuálního života, je důležitou a ceněnou složkou lékařské profesionality.

SOUHRN

Text se zabývá infekcí HIV/AIDS z pozice sociálních studií. Dotazníkového šetření zaměřeného na život s HIV pozitivitou v české společnosti se zúčastnilo 112 osob, 19 z nich následně souhlasilo s osobní schůzkou za účelem provedení hloubkového rozhovoru. Cílem výzkumu bylo zmapovat zkušenosti HIV pozitivních osob s přístupem zdravotnického personálu. Pozitivní zkušenosti s přístupem diagnózu sdělujícího lékaře vyjádřilo celkem 83 resp. 88 % dotázaných. Hospitalizaci respondenti dotazníkového šetření hodnotí ve většině případů kladně, kladně hodnocena je však téměř výhradně hospitalizace probíhající v AIDS centrech. Přístup zdravotníků pracující mimo AIDS centra je téměř polovinou respondentů nahlížen negativně, resp. jako neprofesionální.

Czech Medical Staff Attitude to HIV Positive Persons

SUMMARY

The text discusses infectious disease HIV/AIDS from the social studies perspective. The questionnaire survey focused on the life with HIV positivity in Czech society completed 112 respondents, 19 of them agreed with personal appointments and with the in-depth interview. The research goal was to map an experience of HIV positive people with an attitude of medical staff. The positive experience with the attitude of the diagnosis informing

physician expressed 83–88% respondents. Respondents evaluated hospitalization in most cases positively, however, positively is evaluated only hospitalization in the AIDS centers. The attitude of medical staff working outside the AIDS centers is viewed by half of the respondents negatively or rather like access unprofessional.

LITERATURA

1. Křížová E.: Úvod k sociologii medicíny a zdravotnictví. Karolinum, Praha 1993: 97. – 2. Weiss M.: Signifying the Pandemics: Metaphors of AIDS, Cancer, and Heart Disease in *Medical Anthropology Quarterly*, New Series 4, 1997: 456–476. – 3. Svenson et al.: Doporučení Evropské unie pro peer výchovu v prevenci HIV/AIDS. SZÚ, CEM – Pracoviště manažera Národního programu HIV/AIDS, Praha 2003. – 4. Sontag S.: Nemoc jako metafora. AIDS a jeho metafoy. *Mladá fronta*, Praha 1997: 171. – 5. Bartlová S.: Sociologie medicíny a zdravotnictví. Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví. Brno 2002: 167. – 6. Ondok J. P.: Bioetika: východiska, principy, aplikace. Trinitas, Svitavy 1999: 134. – 7. Duffy L.: Suffering, Shame, and Silence: The Stigma of HIV/AIDS. *J. Ass. Nurses in Aids Care*. 1, 2005: 13–20. – 8. Bell E., Mthembu P., O'Sullivan S.: Sexual and Reproductive Health Services and HIV Testing: Perspectives and Experiences of Women and [Men Living with HIV and AIDS. *Reproductive Health Matters* 29, 2007: 113–135. – 9. Corless I. B., Nokes K. M.: Professional Nursing Education's Response to the HIV/AIDS Pandemic. *JANAC* 7, 1996: 1–8. – 10. Liem A., Adyanti M. G.: Bidan cantik: Psychoeducation on HIV and AIDS to improve the service quality of midwives at Yogyakarta public health center. *HIV & AIDS Review*. 14, 2013: 14–22. – 11. Syed I. A., Sulaiman S. A. S., Hasali M. A., Lee CH. K. C.: HIV/AIDS treatment and health related quality of life: Importance of knowing patients' perspective. *HIV & AIDS Review*. 12, 2013: 26–27. – 12. King M., McKeown E.: *Gay and lesbian identities and mental health. Identity and Health*. Routledge, London 2004. – 13. Hall V. P.: *The Relationship Between Social Support and Health in Gay Men With HIV/AIDS: An Integrative Review*. *J. Ass. Nurses in AIDS Care*. 3, 1999: 74–86. – 14. Campbell C., Nair Y., Maimane S., Sibiyi Z.: *Understanding and challenging HIV/AIDS stigma*. Centre for HIV/AIDS Networking Durban 2005: 57.

Adresa autorky: J. S., Sedláčková 15, 306 14 Plzeň

JE HYPERGLYCINEMIE JEDINOU PŘÍČINOU GLYCINOVÉ ENCEFALOPATIE?

Dedikováno Ing. Jiřímu Šafandovi, CSc. (1933–2015)

J. Kotyza

Ústav lékařské chemie a biochemie LF UK v Plzni

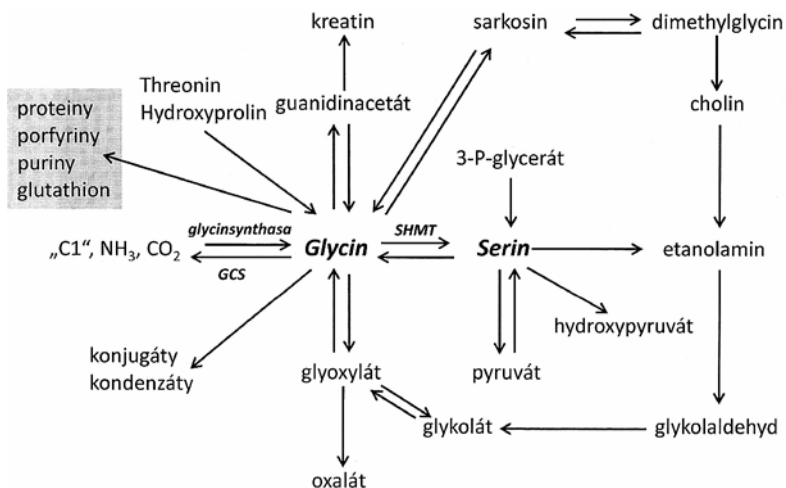
BIOLOGICKÝ VÝZNAM GLYCINU

Glycin je jedinečný svou minimalistickou strukturou – je prostým alfa-aminoderivátem octové kyseliny, H_2N-CH_2-COOH , postrádajícím jak postranní řetězec, tak příslušnost k L- nebo D-třídě aminokyselin. Název glycin, stejně jako alternativní název „glykokol“ se vztahuje k jeho sladké chuti. Látkové množství v krvi je u člověka na druhém místě po kyselině glutamové, u některých živočichů však glycin zaujímá prvé místo (2). Glycin je tradičně pokládán za neesenciální aminokyselinu, což je v souladu s řadou endogenních zdrojů, ze kterých může být vytvořen. Glycin může vznikat ze serinu, threoninu, glyoxylátu, sarkosinu, případně z hydroxyprolinu (8). Výsledky bilančních pokusů na zvířatech i dobrovolnících však naznačují, že metabolická hotovost glycinu, jmenovitě v časném postnatálním období, nemusí vždy krýt jeho potřebu. Zdá se tedy realističtější pokládat glycin za aminokyselinu podmíněně esenciální (10, 15). Je třeba také zohlednit, že zhruba 1/3 alimentárního glycinu je odbourávána střevními bakteriemi na amoniak a oxid uhličitý.

Glycin je z 50–80 % využíván na biosyntézu proteinů, stejně důležitá je však účast glycinu nebo jeho štěpných produktů při biosyntéze serinu, purinů, kreatinu, porfyrinů, konjugačních produktů a glutathionu, hlavního buněčného redukčního pufru (obr. 1). Glycin také zasahuje do methylačních procesů vzhledem k tomu, že část jednouhlíkových rozkladových produktů se po redukci zúčastní regenerace methioninu z homocysteinu.

Pokud posuzujeme glycin jako stavební jednotku proteinů, je nutno uvést, že je klíčovou aminokyselinou pro syntézu kvantitativně nejvýznamnějšího proteinu lidského těla, kolagenu. V kolagenových řetězcích zaujímá každé třetí aminokyselinové místo, což je předpokladem pro vznik trojšroubovicové sekundární struktury.

Glycin je nezastupitelný také ve své volné, molekulární podobě, a to jako regulátor aktivity inhibičních míšních receptorů a mozkových glutamátových receptorů NMDA typu. Kromě své neuromodulační funkce ovlivňuje volný glycin i chování buněk imunitního systému, kde reguluje chloridový kanál podobně jako v nervové tkáni (3). Jeho účinek se uvádí do souvislosti s útlumem zánětových reakcí a protekcí vůči následkům ischemie. Navýšení glycinu snížilo reperfuční poškození krysího mozku (16), byly zveřejněny i údaje o potlačení nádorového růstu u hlodavců (1).



Obr. 1 Schéma metabolického zapojení glycinu sestavené z literárních údajů (Kotyza 1990, 7).
 Užité zkratky: „C1“ – částečně oxidovaný jednouhlíkový fragment, GCS – Glycine Cleavage System,
 SHMT – serinhydroxymethyltransferasa

GLYCINOVÝ ŠTĚPNÝ SYSTÉM (GCS/GLYCINSYNTHASA) A JEHO REGULACE

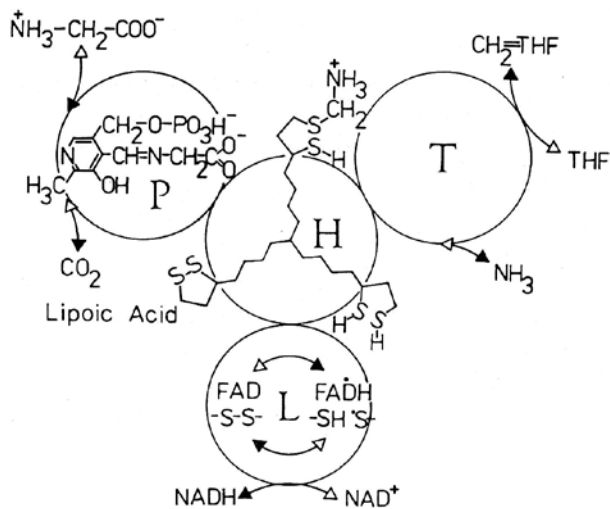
V mitochondriích je přítomen enzymový komplex schopný za určitých podmínek vytvářet glycin z jednoduchých zdrojů jaké představuje amoniak, oxid uhličitý a oxidovaný jednouhlíkový fragment („C1“). V enzymové klasifikaci mu byl přidělen název *glycinsynthasa*, a to přesto, že glycinsynthasa se na biosyntéze glycinu výrazněji podílí jen v anaerobních podmínkách, zatímco ve fyziologických, aerobních podmínkách, je hlavním zdrojem glycinu serin (4). Vznik glycinu touto cestou proto nemůže v žádném případě nahradit glycin z jiných zdrojů (10). Popsaná syntéza tedy představuje minoritní aktivitu reverzibilního enzymového systému, nasměrovaného téměř výhradně katabolicky. Jeho funkci proto lépe vystihuje pojem „glycinový štěpný systém“ („glycine cleavage system, GCS“). U člověka je GCS funkční především v játrech, ledvinách a mozku. Myokard například schopnost štěpit glycin postrádá.

Svou strukturou je glycinsynthasa heterotetramer, s jasně vyhraněnými funkcemi jednotlivých subjednotek (obr. 2). Protein „P“ je na pyridoxylfosfátu závislá dekarboxyláza glycinu. Na protein „H“ se váže prostřednictvím kyseliny lipové dekarboxylovaný fragment glycinu, aminomethylová skupina. Aminomethyl-protein H je substrátem pro enzym „T“, závislém na tetrahydrofolátu (THF). Na tomto stupni dochází k uvolnění amoniaku a vazbě C1 fragmentu na THF. Závěrečná dehydrogenační reakce je katalyzována proteinem „L“, který je příkladem *dihydrolipoamidové dehydrogenasy* vyžadující flavinový a nikotinamidový koenzym. Takové zakončení mají i jiné mitochondriální dehydrogenasy, jmenovitě pyruvátdehydrogenasový komplex a alfa-ketoacyldehydrogenázy větvených

aminokyselin. Bylo zjištěno, že dihydrolipoamidová dehydrogenasa je translační produkt jediného genu a jako mobilní jednotka spolupracuje se všemi uvedenými dehydrogenasovými komplexy. Jmenované enzymy sdílejí i regulační principy. Jsou shodně stimulovány oxidovanými a inhibovány redukovanými formami koenzymů (12). Tyto vztahy by mohly vysvětlit pozorování, podle kterých jsou aktivity jednotlivých komplexů potlačovány substráty komplexů ostatních.

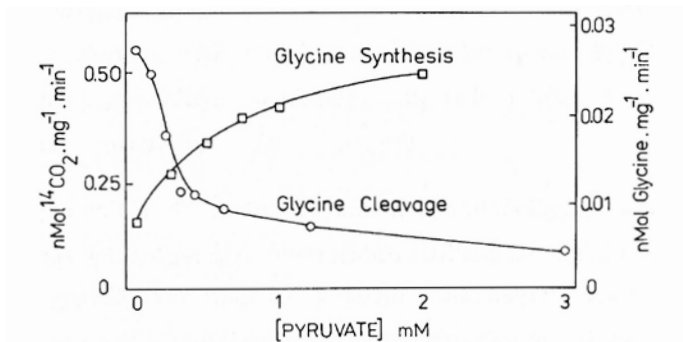
V Šafandově neurobiochemické laboratoři, zaměřené na regulaci aktivity GCS mozkových mitochondrií krys, bylo prokázáno, že stoupající koncentrace pyruvátu, substrátu pyruvátdehydrogenasy, výrazně inhibují funkci GCS, měřenou jako produkcí C^{14} CO_2 z glycinu radioaktivně značeného na C-1 (13). Biosyntéza glycinu byla naproti tomu antidromně stimulována (6) (obr. 4). Ukázalo se, že aktivita GCS mozkových mitochondrií novorozenečích krys je poměrně nízká, v postnatálním období se však začíná exponenciálně zvyšovat (5).

Jak již bylo uvedeno, je metabolismus glycinu úzce propojen s metabolismem serinu. Serin odštěpením C1 fragmentu vytváří glycin, glycin naopak po přijetí C1 fragmentu z glycinového štěpného systému přechází na serin (obr. 1, 3). Když byl ^{15}N glycin perorálně podán dospělým dobrovolníkům, polovina značky se zabudovala do serinu, zbytek do močoviny a ostatních aminokyselin (9).

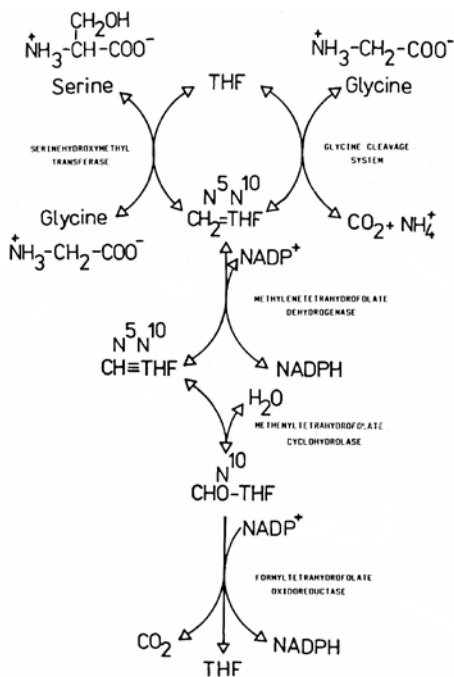


Obr. 2 Organizace glycinového štěpného systému (GCS) v mitochondriích (upravil Šafanda a spol. dle Olsona (12))

GCS obsahuje čtyři proteinové složky. Protein „P“ je na pyridoxylfosfátu závislá dekarboxyláza glycinu. Na protein „H“ se váže prostřednictvím kyseliny lipoové dekarboxylovaný fragment glycinu, aminomethylová skupina. Aminomethyl-protein H je substrátem pro enzym „T“, závislém na tetrahydrofolátu (THF). Na tomto stupni dochází k uvolnění amoniaku a vazbě C1 fragmentu na THF. Protein „L“ je dihydrolipoamidová dehydrogenasa, využívající flavinový a nikotinamidový koenzym.



Obr. 3 Postavení glycinového štěpného systému v přeměnách glycinu, serinu a v metabolismu jednonukleotidových fragmentů (upravil Šafanda a spol. dle Olsons (12))
 Tetrahydrofolát (THF) váže C1 fragment ve formě N⁵, N¹⁰-metylen-THF. Na úrovni THF může dojít k dehydrogenaci methylenové skupiny na „methenyl“-THF, případně CO₂. C1 glycinového původu může být také přenesen na další molekulu glycinu za vzniku serinu. Metylen-THF může být navíc redukován na N⁵-methyl-THF (na obrázku není vyznačeno), který se může podílet na regeneraci methioninu (viz text).



Obr. 4 Štěpení a syntéza glycinu v mozkových mitochondriích v závislosti na koncentraci pyruvátu (Šafanda a spol. (6, 13))
 Funkce glycinového štěpného systému byla měřena jako produkce C¹⁴ CO₂ z glycinu radioaktivně značeného C¹⁴ na C-1, glycinová syntéza jako inkorporace C¹⁴-hydrogenkarbonátu do nově vytvářeného glycinu.

SOUČASNÉ NÁZORY NA PATOGENEZI GLYCINOVÉ ENCEFALOPATIE

Selhání funkce glycinového štěpného systému se projevuje jako hyperglycinemie provázená závažnou poruchou funkce CNS. Proto byl tento stav nazván *glycinová encefalopatie*. Molekulární příčinou blokády GCS jsou vrozené defekty subjednotek glycinsynthasy. Alternativní název *neketotická hyperglycinemie* odráží skutečnost, že hyperglycinemii způsobují i poruchy metabolismu jiných molekul, především větvených aminokyselin, doprovázené ketoacidózou. Glycinová encefalopatie se vyznačuje hypotonií, apnoickými stavy a záchvaty křečí. Pokud se projeví již v časném postnatálním období, končívá letálně, při pozdějším nástupu vyúsťuje v těžkou psychomotorickou retardaci. Glycinová encefalopatie je druhou nejčastější vrozenou poruchou metabolismu aminokyselin po fenylketonurii.

Podobně jako u fenylketonurie je molekulární podstata glycinové encefalopatie zjevná, patogenese však stále není uspokojivě osvětlena. Hypoteticky by nežádoucí projevy mohly být vyvolány 1) toxickým působením glycinu samotného, 2) nedostatkem C-1 fragmentů glycinového štěpného systému, případně 3) kombinací obou uvedených mechanismů.

Co se týče povšechného vlivu glycinu na živočišný organismus, užitečnou informaci přinášejí i standardní *dietologické studie*. V předchozích letech byla například intenzivně studována suplementace glycinem *per os* u selat, obdobně byl sledován vliv glycinu podaného různými cestami potkanům. Praktickou součástí výzkumu bylo stanovení bezpečné hranice přídávků. Zatímco navyšování glycinu uvnitř tohoto pásma (například do 4,5 g glycinu/kg hmotnosti potkanů/den) mělo blahodárné účinky v mnoha ohledech, překročení této hranice vyvolávalo různorodé příznaky včetně poruch růstu, zvýšení intrakraniálního tlaku, morfologických změn gliových buněk a poruch myokardu (15). Tyto jevy lze však také diskutovat jako porušení aminokyselinové rovnováhy, analogicky s porušením rovnováhy mezi jinými nutrienty.

Studium patogenese encefalopatií je tradičně doménou *neurofyziologického výzkumu*. Základním cílem je v tomto případě posouzení vlivu glycinu na funkce *inhibičních míšních receptorů* a/nebo mozkových *glutamátových receptorů NMDA typu*. Je známo, že inhibiční zásahy do funkce míšních receptorů se projevuje křečovými stavy, jak dokládá intoxikace strychninem. Navýšení glycinu pak dle očekávání vyvolá snížení motility kosterních svalů(4). Zvláštní pozornost byla přirozeně věnována účinku na glutamátové receptory NMDA typu. Neuronové dysfunkce by totiž bylo možno vysvětlit masivním průnikem kalciových iontů do nervových buněk následkem otevření kalciových kanálů po stimulaci glycinem. Ukázalo se však, že tento mechanismus není pravděpodobný, protože při zjištěné $K_d = 5,9 \text{ nM}$ pro vazbu glycinu je koncentrace glycinu v tělních tekutinách obnášející 1–2 mM více než dostatečná k saturaci glycinových vazebných míst. K tomu přistupuje i fakt, že zvýšená nabídka glycinu nikterak nenavýšuje funkci receptoru (11).

Zcela nové podněty k osvětlení patogenese encefalopatie však přinesla analýza *metabolických návazností* neketotické hyperglycinemie. Glycin a serin jsou hlavními produkty jednonhlíkových fragmentů, které zasahují nejen do syntéz prekurzorů nukleových kyselin, ale také do transmethylačních procesů nezbytných pro regulaci exprese genetické informace. Je tedy na místě představa, že základní příčinou encefalopatie není nadbytek

glycinu jako takový, ale spíše *nedostatek jeho štěpných produktů, C1 fragmentů*. Je známo, že na biosyntézu každého purinu je kromě molekuly glycinu třeba navíc inkorporace dvou C1 fragmentů. C1 fragmenty jsou rovněž vyžadovány pro biosyntézu deoxythymidylátu z deoxyuridylátu. Zásah do tohoto procesu, stejně jako do regenerace dihydrofolátu, jsou již dlouho využívány v rámci cytostatické terapie. Nedostatečná produkce thymidintrifosfátu postihuje také reparační systémy DNA, které zabraňují apoptotické buněčné smrti působené jednovláknovými zlomy. Nedostatkem C-1 fragmentů utrpí navíc methylační procesy, zprostředkované S-adenosylmethioninem. Methionin je regenerován z homocysteinu THFA vázanými C1 fragmenty redukovanými na methylovou skupinu. Bylo zjištěno, že genetické poruchy methyilentetrahydrofolátreduktázy se promítají do celé řady chorob a patologických stavů, včetně poruch vyšších nervových funkcí (4).

Lze uzavřít, že na současné úrovni poznání nelze vyloučit toxické účinky samotného glycinu, mechanismus toxicity však postrádá vysvětlení na molekulární úrovni. Na druhé straně byly předloženy přímé i nepřímé argumenty vysvětlující poruchy CNS zásahem do metabolismu jednouhlíkových fragmentů a navazujících methylačních procesů. Tím jsou postiženy základní molekulárně biologické procesy ovlivňující životnost mozkových buněk (4).

SOUHRN

Glycin se řadí mezi klíčové aminokyseliny pro svou účast ve specifických proteinech jako je kolagen a strukturách jako puriny, porfyriny, thymin, glutathion a metabolické konjugáty. Glycin rovněž účinkuje jako regulátor inhibičních míšních receptorů a mozkových glutaminergních receptorů NMDA typu. Metabolismus glycinu je určován zejména interakcí se serinem a degradační/syntetickou dráhou zvanou glycinový štěpný systém / glycinsynthasa. Poruchy tohoto multifaktoriálního komplexu se mohou projevit jako hyperglycinemie neketotického typu, známou jako glycinová encefalopatie. Za příčinu tohoto mozek devastujícího onemocnění byl tradičně označován toxický vliv glycinu, postupně však vychází najevo, že stejně závažný by mohl být nedostatek jednouhlíkových fragmentů, hlavních produktů glycinového štěpného systému.

Is hyperglycinemia a single cause of glycine encephalopathy?

SUMMARY

Glycine is one of the key amino acids due to its incorporation into specific proteins like collagen, or structures like purines, porphyrines, thymine, glutathione, and metabolic conjugates. Glycine also serves as a regulator in spinal cord glycine inhibitory receptors and the brain glutaminergic type NMDA receptors. Metabolism of glycine is primarily determined by a close interaction with serine and by the glycine degradative/synthetic pathway, termed glycine cleavage system/glycine synthase. Disorders of this

multifactorial complex may result in hyperglycinemia of nonketotic type, known as glycine encephalopathy. A putative toxic effect of glycine was traditionally blamed for this brain-wasting condition but it has gradually become apparent that the secondary shortage of one-carbon species, major glycine cleavage products, may provide supplementary plausible explanation.

LITERATURA

1. Amin K., Li J., Chao W. R. et al.: Dietary glycine inhibits angiogenesis during wound healing and tumor growth. *Cancer Biol. Ther.* 2, 2003: 173–178. – 2. Flynn N. E., Knabe D. A., Mallick B. K. et al.: Postnatal changes of plasma amino acids in suckling pigs. *J. Anim. Sci.* 78, 2000: 2369–75. – 3. Froh M., Thurman R. G., Wheeler M. D.: Molecular evidence for a glycine-gated chloride channel in macrophages and leukocytes. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 283, 2002: 856–863. – 4. Kikuchi G., Motokawa Y., Yoshida T., Hiraga K.: Glycine cleavage system: reaction mechanism, physiological significance, and hyperglycinemia. *Proc. Jpn. Acad.* 84, 2008: 246–263. 5. Kotyza J., Šafanda J., Pešková Z., Sobotka P.: Glycinový metabolismus mozku nezralých kryš při experimentální hyperfenylalaninemii. *Plzeň. lék. Sborn.* 55, 1987: 11–21. – 6. Kotyza J., Šafanda J., Sobotka P.: Glycine cleavage systém kryšich mozkových mitochondrií a jeho inverze. *Sborník Celostátních biochemických dnů 4.–7. září 1989, Olomouc:* 85. – 7. Kotyza J.: Experimentální ovlivnění glycinového metabolismu mozku laboratorních potkanů. *Habilitační práce. Plzeň, 1990.* – 8. Lowry M., Hall D. E., Brosnan J. T.: Hydroxyproline metabolism by the rat kidney distribution of renal enzymes of hydroxyproline catabolism and renal conversion of hydroxyproline to glycine and serine. *Metabolism* 34, 1985: 955–961. – 9. Matthews D. E., Conway J. M., Young V. R. et al.: Glycine nitrogen metabolism in man. *Metabolism* 30, 1981: 886–893. – 10. Melendez-Hevia E., De Paz-Lugo P., Cornish-Bowden A. et al.: A weak link in metabolism: the metabolic capacity for glycine biosynthesis does not satisfy the need for collagen synthesis. *J. Biosci.* 34, 2009: 853–872. – 11. Obrenovitcha T. P., Hardya A. M., Urenjak J.: High extracellular glycine does not potentiate N-methyl-D-aspartate-evoked depolarization in vivo. *Brain Res.* 746, 1997: 190–194. – 12. Olson M. S.: Regulation of the mitochondrial multienzyme complexes in complex metabolic system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 573, 1989: 218–229. – 13. Šafanda J., Kotyza J., Sobotka P., Pešková Z.: The regulation of glycine metabolism in the rat brain. *Plzeň. lék. Sborn., Suppl.* 64, 1991: 19–23. – 14. Vettakkorumakankav N. N., Patel M. S.: Dihydropolipamide dehydrogenase: structural and mechanistic aspects. *Indian J. Biochem. Biophys.* 33, 1996: 168–176. – 15. Wu G, Wu Z. L., Dai Z. L. et al.: Dietary requirements of nutritionally nonessential amino acids by animals and humans. *Amino Acids* 44, 2013: 1107–1113. – 16. Zhong Z., Jones S., Thurman R. G.: Glycine minimizes reperfusion injury in a low-flow, reflow liver perfusion model in the rat. *Am. J. Physiol.* 270, 1996: 332–338.

Adresa autora: J. K., Karlovarská 48, 30166 Plzeň

VÝŽIVOVÝ STAV A STRAVOVACÍ ZVYKLOSTI DĚTÍ PLZEŇSKÉHO KRAJE

P. Sedláček¹, J. Langmajerová¹, Z. Weber³, T. Hirschner², J. Dvořáková¹,
D. Müllerová¹

¹ Ústav hygieny a preventivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, ² Plzeňská sportovní unie, ³Plzeňský kraj, Krajský úřad Plzeňského kraje

Celosvětová pandemie nadváhy a obezity a s nimi souvisejících komorbidit zasahuje nejen populaci dospělých, ale i děti a dospívajících. V rozvoji nefyziologického výživového stavu se mimo genetické faktory již od dětství uplatňují rizikové faktory životního stylu, tj.: nesprávná výživa a nedostatek pohybové aktivity (1).

Pozitivní usměrňování těchto faktorů v dětství je důležitým předpokladem pro zdraví dospělých. Pro vypracovávání efektivních primárně preventivních komunitních programů s předpokládaným dopadem i na další generace je pak zásadní dostatečné množství validních dat o stávajících stravovacích a pohybových zvyklostech a o vývoji výživového stavu dětské populace.

Cílem této práce je vyhodnocení stravovacích návyků dětí Plzeňského kraje a vyšetření jejich výživového stavu s ohledem na přítomnost nadváhy a obezity.

METODIKA

Data byla sbírána v rámci průřezové studie „Zmapování stavu zdraví a obezity školní mládeže v Plzeňském kraji“, která proběhla v r. 2013 ve spolupráci Plzeňské sportovní o.p.s. a Ústavem hygieny a preventivní medicíny Lékařské fakulty UK v Plzni, pod záštitou Plzeňského kraje v rámci projektu Zdravý Plzeňský kraj. Studie byla schválena etickou komisí FN Plzeň a LF UK v Plzni. Do studie byly zařazeny pouze děti, jejichž rodiče souhlasili s provedeným vyšetřením.

Studie se zúčastnilo celkem 914 dětí, (response 46 %), z toho 8–9letých ve 2. třídách 479 (244 chlapců, 235 dívek), 12–13letých dětí z 6. tříd bylo 435 (198 chlapců, 237 dívek). Školy byly vybrány stratifikovaným výběrem podle velikosti školy a lokality s ohledem k demografické struktuře Plzeňského kraje. Celkově bylo vybráno 80 tříd, s oslovením reprezentativního vzorku 2000 žáků (tab. 1).

Vlastní šetření bylo prováděno studenty LF UK v Plzni za přítomnosti zástupců školy. Jednalo se o vyšetřování výživového stavu a výživových zvyklostí. Stravovací zvyklosti dětí byly zjišťovány jednak pomocí frekvenčního potravinového dotazníku (NUTRI-SCHOOL-FFQ), jednak metodou inventorní analýzy stravovacího záznamu: analýzou jednodenního vzpomínaného jídelníčku s využitím počítačového programu NutriDan II.

Tab. 1 Základní rozložení vyšetřeného souboru podle velikosti a lokality školy v Plzeňském kraji

Lokalita	Počet zúčastněných dětí / % zastoupení v celém souboru
Plzeň	605 / 66
Klatovy	167 / 18
Tachov	19 / 2
Horní Bříza	13 / 2
Sušice	89 / 10
Klenčí	21 / 2

Byl vypracován vlastní NUTRI-SCHOOL-FFQ, obsahující 50 otázek se škálou odpovědi v 7 kategoriích od téměř nikdy do čtyřikrát a vícekrát denně.

Byly změřeny základní antropometrické znaky (hmotnost a výška) a vybrané obvodové charakteristiky (2). Byl vypočten body mass index (BMI = hmotnost v kg/výška v m²). Výživový stav dětí byl hodnocen dle metodiky Státního zdravotního ústavu s využitím referenčních dat percentilových grafů z celostátního měření v roce 1991 pro českou populaci ve věku 0 do 18 let (3).

Získaná data byla zpracována statistickým softwarem MS Excel 2010.

VÝSLEDKY

Vyhodnocení výživového stavu

Nadváha a obezita byla hodnocena u 8–9letých a 12–13letých dětí. V porovnání s 10 % dětí s nadváhou a obezitou z r. 1991 s využitím uvedených hraničních hodnot pro BMI se současná prevalence nadváhy a obezity dětí Plzeňského kraje téměř zdvojnásobila: celkově byla nadváha a obezita zjištěna u 19,7 % dětí ve školním věku (u 19,5 % 8–9letých dětí a u 19,8 % 12–13letých dětí).

Více podrobností o antropometrických ukazatelích a výživovém stavu je uvedeno v tab. 2 a 3.

Tab. 2 Antropometrické charakteristiky vyšetřovaných dětí

Charakteristika	Jednotky	Dívky 8–9 let		Dívky 12–13 let		Chlapci 8–9 let		Chlapci 12–13 let	
		x	SD	x	SD	x	SD	x	SD
Hmotnost	kg	28,5	5,0	46,4	9,2	29,8	5,8	48,3	10,4
Výška	cm	130,9	5,9	155,7	7,7	132,5	6,2	156,9	7,8
BMI	kg × m ⁻²	16,6	2,2	19,0	2,9	16,9	2,5	19,5	3,3
Obvod pasu	cm	56,8	6,3	64,6	7,1	58,8	5,6	70,1	8,8
Obvod paže	cm	18,3	2,3	22,1	2,4	18,6	2,1	22,6	2,8
Obvod boků	cm	68,8	8,4	83,1	7,1	69,4	5,4	83,9	7,9

X = průměr; SD = směrodatná odchylka

Tab. 3 Výživový stav vyšetřovaných dětí

		Podváha (%)	Nadváha (%)	Obezita (%)	Nadváha a obezita celkem (%)
8–9 let	Chlapci	4,5	11	6,9	18
	Dívky	5,1	9	12	20,9
	Celkem	4,8	10	9,5	19,5
12–13 let	Chlapci	5,1	11,1	11,1	22,2
	Dívky	0,4	8,4	8,9	17,3
	Celkem	2,8	9,8	10	19,8

Tab. 4 Frekvence příjmu vybraných potravinových skupin v celém souboru dětí

NUTRI-SCHOOL-FFQ	Téměř nikdy (%)	1–3× za měsíc (%)	1× týdně (%)	2–6× týdně (%)	1× denně (%)	2–3× denně (%)	4 a vícekrát denně (%)
zelenina syrová	4,9	6,4	11,0	35,5	29,0	11,1	2,2
zelenina vařená	12,3	19,6	31,6	29,7	5,7	1,0	0,1
zelenina konzervovaná	42,6	32,7	17,9	5,9	0,6	0,2	0,0
ovoce syrové	2,3	4,0	8,9	31,8	32,4	18,5	2,2
ovoce konzervované	38,9	39,6	14,7	5,3	1,0	0,4	0,1
nápoje s cukrem, typu kola, limonády, sirupy	18,6	25,6	23,4	13,1	10,8	5,1	3,4
dietní nebo „light“ slazené nápoje	81,1	9,9	4,5	2,5	0,6	0,9	0,5
hamburgery, pizzy, apod.	27,2	65,5	6,3	0,6	0,2	0,0	0,1

Vyhodnocení stravovacích zvyklostí

Frekvenční potravinový dotazník (NUTRI-SCHOOL-FFQ) poskytl údaje o četnosti konzumace vybraných druhů potravin. Z odevzdaných vyplněných dotazníků mohlo být po kontrole úplnosti vyhodnoceno 811 záznamů.

Dostatečný příjem zeleniny a ovoce je významný nejen z hlediska prevence kardiovaskulárních a nádorových onemocnění, ale i z hlediska prevence obezity (4). Nejčastější frekvence příjmu níže vyjmenovaných potravinových skupin byla celkově: syrová zelenina (2–6× týdně), vařená zelenina (1–6× týdně), konzervovaná zelenina (téměř nikdy), ovoce syrové (1× denně), ovoce konzervované (1–3× za měsíc), slazené nápoje (1–3× za měsíc), „light“ nápoje (téměř nikdy), fast food potraviny (1–3× za měsíc). Toto rozložení bylo typické i pro děti 8–9leté, kde byla udávána pouze relativně častější frekvence příjmu

vařené zeleniny a to 1–6× týdně, u starších dětí narostla četnost frekvence slazených nápojů na 1× týdně a poklesla frekvence příjmu syrového ovoce na méně než 1× denně, nejčastěji tak byla udávaná frekvence příjmu 2–6× do týdne.

Zatímco průměrný počet porcí ovoce zeleniny a ovoce denně dosahuje u 8–9letých dětí hodnoty 3,3 u 12–13letých se tato situace zhoršuje a dosahuje pouze 2,5 porcí oproti doporučovaným 5 porcím denně (tab. 6 a 7).

U starších dětí zároveň narostla frekvence pití slazených nápojů na 1× týdně a poklesla frekvence příjmu syrového ovoce na méně než 1× denně, nejčastěji tak byla udávaná frekvence příjmu 2–6× do týdne.

Tab. 5 Frekvence příjmu vybraných potravinových skupin s rozlišením věku dětí

NUTRI-SCHOOL-FFQ	Téměř nikdy		1–3× za měsíc (%)		1× týdně (%)		2–6× týdně (%)		1× denně (%)		2–3× denně (%)		4 a vícekrát denně (%)	
	8–9	12–13	8–9	12–13	8–9	12–13	8–9	12–13	8–9	12–13	8–9	12–13	8–9	12–13
Věk [roky]	8–9	12–13	8–9	12–13	8–9	12–13	8–9	12–13	8–9	12–13	8–9	12–13	8–9	12–13
zelenina syrová	4,4	5,5	4,9	8,0	9,6	12,5	34,3	36,8	32,2	25,5	12,8	9,3	1,9	2,5
zelenina vařená	7,3	17,8	15,7	23,8	34,7	28,3	34,7	24,5	6,8	4,5	0,9	1,0	0,0	0,3
zelenina konzervovaná	42,9	42,4	31,4	34,1	19,3	16,4	6,0	5,8	0,2	1,0	0,2	0,3	0,0	0,0
ovoce syrové	2,3	2,3	2,6	5,5	6,1	12,0	31,3	32,3	34,6	30,0	21,5	15,3	1,6	2,8
ovoce konzervované	41,9	35,8	35,0	44,4	16,7	12,7	5,2	5,3	0,7	1,3	0,5	0,3	0,0	0,3
nápoje s cukrem, typu kola, limo, sirupy	22,3	14,6	26,6	24,5	20,0	27,0	11,4	14,9	10,7	10,9	5,2	5,1	3,8	3,0
dietni nebo „light“ slazené nápoje	87,7	74,1	7,5	12,6	1,9	7,2	1,4	3,6	0,7	0,5	0,5	1,3	0,2	0,8
hamburgery, pizzy, apod.	34,1	19,8	60,5	70,9	5,2	7,5	0,0	1,3	0,2	0,3	0,0	0,0	0,0	0,3

V pitném režimu dominuje v četnosti konzumace voda, neslazené minerální vody a čaje. Denně pije kolu, slazené limonády, nápoje s cukrem 19,7 % dětí 8–9letých a 19,0 % dětí věku 12–13 let. Ovocné džusy pije denně 13 % dětí. Rozdíly mezi 2. a 6. třídou jsou nevýznamné. Více detailů je uvedeno v tabulkách 4 a 5. Podrobné informace o denním příjmu vybraných potravinových skupin ukazují tab. 6 a 7.

Tab. 6 Průměrné denní frekvence příjmu vybraných potravinových skupin 8–9letých školáků

Potravinové skupiny		Zjištěný počet porcí / den	Doporučený počet porcí / den
Obiloviny	Celkem	3,38	4–5
	bílé pečivo	1,72	
	snídaňové cereálie, kaše	0,53	
	jemné (sladké a tučné) pečivo	0,18	
	tmavé pečivo	0,44	
	rýže, těstoviny	0,51	
Zelenina celkem	Celkem	1,86	3–5
	zelenina	1,40	
	brambory	0,47	
Ovoce	Celkem	1,73	2–3
	ovoce syrové	1,15	
	kompotované, sušené	0,11	
	džusy, ovocné šťávy	0,47	
Mléko a mléčné výrobky	Celkem	2,52	2–3
	mléko	0,82	
	jogurty	0,75	
	sýry	0,69	
	ostatní mléčné výrobky	0,26	
Maso a ostatní zdroje bílkovin	Celkem	2,06	1–2
	maso	0,90	
	uzeniny	0,67	
	ořechy	0,09	
	vejce	0,14	
	luštěniny	0,12	
	ryby	0,14	
Vonné tuky a jednoduché sacharidy	Celkem	2,19	2–3
	volné tuky	0,25	
	sladkosti	1,32	
	slazené limonády	0,62	

Tab. 7 Průměrné denní frekvence příjmu vybraných potravinových skupin 12–13letých školáků

Potravinové skupiny		Zjištěný počet porcí / den	Doporučených porcí / den
Obiloviny	Celkem	3,51	4–5
	bílé pečivo	1,85	
	snídaňové cereálie, kaše, ...	0,49	
	jemné (sladké a tučné) pečivo	0,17	
	tmavé pečivo	0,58	
	rýže, těstoviny	0,42	
Zelenina	Celkem	1,64	3–5
	zelenina	1,23	
	brambory	0,41	
Ovoce	Celkem	1,62	2–3
	ovoce syrové	1,02	
	kompotované, sušené	0,12	
	džusy, ovocné šťávy	0,47	
Mléko a mléčné výrobky	Celkem	2,53	2–3
	mléko	0,78	
	jogurty	0,72	
	sýry	0,82	
	ostatní mléčné výrobky	0,22	
Maso a ostatní zdroje bílkovin	Celkem	2,17	1–2
	maso	0,85	
	uzeniny	0,84	
	ořechy	0,08	
	vejce	0,17	
	luštěniny	0,11	
	ryby	0,11	
Volné tuky a jednoduché sacharidy	Celkem	2,56	2–3
	volné tuky	0,34	
	sladkosti	1,55	
	slazené limonády	0,67	

Dále byla sledována i pravidelnost konzumace potravy během dne. Pravidelně a spíše pravidelně snídá 82,8 %, svačí 98,2 %, obědvá (ve školní jídelně) 90,1 % a večeří 99,7 % dětí základních škol Plzeňského kraje. Pitný režim se snaží dodržovat 97,6 % respondentů. S narůstajícím věkem se objevuje významný negativní trend: klesá počet pravidelně se stravujících dětí. Podrobnosti jsou uvedeny v tab. 8.

Tab. 8 Stravovací zvyklosti

		Pravidelně (%)	Převážně ano (%)	Převážně ne (%)	Ne (%)
Snídá	8–9leté děti	74,9	15,5	8,2	1,3
	12–13leté děti	57	17,6	20,7	4,8
Svačí ve škole	8–9leté děti	84,3	14,6	1,1	0
	12–13leté děti	78	19,4	2,4	0,2
Obědvá ve škole	8–9leté děti	82,7	7	1,3	4,4
	12–13leté děti	76,7	8,8	2,6	11,9
Pije ve škole	8–9leté děti	83,3	14,3	2,4	0
	12–13leté děti	80,3	17,3	1,7	0,7
Má odpolední svačinu	8–9leté děti	63,7	30,1	5,1	1,1
	12–13leté děti	43,8	41,5	10	4,7
Večeří	8–9leté děti	95,8	3,8	0,4	0
	12–13leté děti	92,9	6,9	0	0,2

S využitím softwaru NutriDan II. byly dále analyzovány jednodenní vzpomínané jídelníčky vyšetřovaných dětí. Z odevzdaných vyplněných dotazníků mohlo být po kontrole úplnosti vyhodnoceno pouze 607 záznamů. Výsledná data byla porovnána s výsledky šetření provedeného stejnou metodikou v roce 2003 (tab. 9).

Oproti r. 2003 mírně poklesl energetický příjem, příjem bílkovin, vlákniny a tuku. V aktuálních výsledcích příjem vlákniny, bílkovin i podíl tuků na celkovém příjmu energie splňují referenčním výživová doporučení pro děti v tomto věku (5–7).

Tab. 9 Vybrané parametry hodnocených jídelníčků dětí ZŠ v porovnání s rokem 2003

Hodnocení jídelníčků 2003 / 2013		Mladší školní děti	Starší školní děti	
			Hoši	Dívky
celková energie [MJ]	2003	7,4	8,8	6,9
	2013	6,9	7,7	7,1
vláknina [g]	2003	17,1	18,8	15,9
	2013	16,7	18,5	17,9
bílkoviny [g]	2003	74,7	85,3	63,8
	2013	65	74,3	69
tuk [%]	2003	36	34	32
	2013	32,4	33,6	30,8

DISKUSE

Response souhlasících s vyšetřením a vyšetřených vůči osloveným činila 46 %. Ve srovnání s obdobím před rokem 1989, kdy při podobných studiích bylo vyšetřeno přes 90 % souboru, je současná návratnost velmi nízká. Domníváme se, že je to zapříčiněno zvýšenou mírou individuální svobody rodičů rozhodovat o svých dětech, na druhé straně ale i zvýšeným nezájmem nechat své děti vyšetřit ať už z obavy, že by výsledky nedopadly pro jejich dítě dobře, či z pouhého nezájmu dělat cokoli navíc, než je nezbytně nutné. Z tohoto důvodu mohou být výsledky zkreslené a mohou vykazovat příznivější stav než je tomu ve skutečnosti.

Výživový stav dětí byl hodnocen dle metodiky SZÚ s využitím referenčních dat české populace od 0 do 18 let. Výchozí percentilové grafy pro posuzování výživového stavu jsou konstruovány na základě výsledků „Pátého celostátního antropometrického vyšetření“ z roku 1991. Záměrně nebyly použity novější průzkumy, které by měly vzhledem k narůstajícímu výskytu nadváhy a obezity v dětské a dospívající populaci zkreslující dopad na vyhodnocování. Podle této metodiky mají jedinci s hodnotou BMI pod 10. percentilem podváhu, nadváha je dána BMI v rozmezí 90. až 96,9. percentilu a obezita 97. a vyšším percentilem hodnot BMI referenčního souboru.

Z výsledků šetření vyplývá, že ve 2. třídách, tedy u 8–9letých dětí byla obezita přítomná u 6,9 % chlapců, 12 % dívek, nadváha pak u 18 % chlapců a 20,9 % dívek. Podle věkově srovnatelné české studie 7letých dětí, mělo nadváhu a obezitu v roce 1991 10 % dětí, v roce 2001 13,1 % dětí a v r. 2005 15,1 % dětí (8). Podle naší současné studie mělo v roce 2013 nadváhu nebo obezitu 19,5 % 7–9letých dětí, z čehož obezitou trpělo v průměru 9,5 % souboru. Jde tedy o pokračování, nikoli zastavení, narůstajícího trendu prevalence obezity a nadváhy u 7–9letých dětí. V souboru 11–12letých dětí mělo nadváhu a obezitu 19,8 % dětí, z toho obezitu 10 % dětí, což jsou výsledky podobné distribuci obezity a nadváhy 7–9letých dětí. U dětí 6. tříd je ale nižší zastoupení podvýživy: 2,8 % oproti 4,8 % dětí 2. tříd.

V porovnání 8–9letých a 12–13letých dětí v tomto souboru, s věkem přibývá chlapců jak s nadváhou a obezitou tak podváhou, naopak u dívek lze sledovat opačný trend, kdy zastoupení nefyziologického BMI klesá.

Z mezinárodního pohledu ČR nedosahovala prevalence dětské obezity v minulosti (např. v r. 2006) takových rozměrů, jako tomu bylo např. v Austrálii, USA, Kanadě, Brazílii, Chile, Finsku, Francii, Velké Británii, Německu, Řecku a Japonsku, kde se od začátku sedmdesátých do konce devadesátých let prevalence obezity až zdvojnásobila či dokonce ztrojnásobila a dosáhla hodnot 10 a více procent, prevalence nadváhy a obezity pak až 36 %. Podle našich výsledků dochází k této dynamice vzestupu prevalence nadváhy a obezity u dětí v ČR teprve v poslední době (8, 9, 10).

Domníváme se, že námi prezentovaný narůstající trend prevalence obezity a nadváhy dětí ve školním věku je dán spíše nedostatečnou úrovní pohybové aktivity než pouhým nevhodným stravováním. Jednak se nepodařilo prokázat zvýšení energetického příjmu v hodnocených jídelničkách v porovnání s rokem 2003 a dále z výsledků testování zdravotně orientované zdatnosti u tohoto souboru dětí vyplývá, že nadpoloviční většina žáků

i žaček dosahuje podprůměrných až velmi podprůměrných výsledků (11). Obdobná zjištění plynou z mezinárodní výzkumné studie Světové zdravotnické organizace zaměřené na životní styl dětí a školáků z roku 2010 (HBSC), kde velká část českých školáků je nedostatečně pohybově aktivní (12).

Pravidelná snídaně je významným prediktorem zdravé výživy dětí (13). Zjistili jsme, že počet nesnídajících se s věkem zvyšuje. U 8–9letých tvoří toto zastoupení 9,5 % dětí, 12–13letých již 25,3 % vyšetřených dětí. Tento negativní trend není přítomen jen školáků Plzeňského kraje, ale byl potvrzen v celorepublikovém měřítku z výsledků HBSC 2010, kde v porovnání 11letých a 13letých školáků pravidelně snídá 13letých o 12,5 % méně.

Při srovnání s našimi vlastními výsledky inventurní analýzy jídelníčků z roku 2003, nacházíme aktuálně zlepšení pouze u dívek, kde se zvyšuje příjem vlákniny, bílkovin. Rovněž za prospěšné lze považovat snížení příjmu tuků (vyjádřeno v energetickém troj-
poměru) u dívek.

Za nežádoucí lze považovat trend snížené četnosti konzumace zeleniny a ovoce s věkem. Na poměrně vysokém podílu slazených nápojů (1 a vícekrát denně je pije 19,7 % 8–9letých a 19,0 % 12–13letých dětí) v denním příjmu tekutin se kromě chuťové atraktivity mohou podílet i marketing a reklama – zejména u nápojů typu kola a v době šetření jejich snadná a neregulovaná dostupnost v školních automatech i kantýnách (14). Přestože z analýzy vzpomínaných jídelníčků vyplývá, že je splněna výživová referenční hodnota – DRV (dietary reference values) – příjmu vlákniny v této věkové kategorii, zjištěný negativní trend snižování konzumace zeleniny, ovoce a obilovin s věkem dětí, je v nepřímé úměře k stoupající potřebě vlákniny (15). Toto může být důvodem postupného nenaplnování výživových doporučení pro obyvatelstvo České republiky (16).

Domníváme se, že výstupy z uvedené studie, by mohly pomoci integrovat konkrétní postupy a metody zaměřené na podporu zdravé výživy, tělesné aktivity a na snižování zdravotních rizik v životě dětí školního věku. Osvojením zdravějšího životního stylu již v dětství lze do budoucna snížit výskyt obezity a jejích komorbidit v populaci a tím i snížit výdaje nutné na jejich léčení (17).

SOUHRN

Příspěvek informuje o prevalenci nadváhy a obezity a stravovacích zvyklostech dětí školního věku z Plzeňského kraje. Data byla získána v průřezové studii „Zmapování stavu zdraví a obezity školní mládeže v Plzeňském kraji“. Studie prokázala narůstající trend prevalence obezity a nadváhy u dětí školního věku. Výskyt nadváhy a obezity se téměř zdvojnásobil proti roku 1991: celkově byla nadváha a obezita zjištěna u 19,7 % dětí ve školním věku (u 19,5 % 8–9letých dětí a u 19,8 % 12–13letých dětí). Studie sice neprokázala zvýšení energetického příjmu dětí školního věku v porovnání s rokem 2003, avšak potvrdila zhoršování nežádoucích stereotypů s věkem – příjem ovoce a zeleniny alespoň jednou nebo vícekrát za den splňuje pouze necelá polovina (47 %) 8–9letých dětí a už jen 37 % 12–13letých dětí. V celkovém porovnání s rokem 2003 se mírně snížila energetická hodnota stravy a mírně se snížil příjem tuků. Slazené nápoje alespoň jednou denně pije

19,7 % dětí věku 8–9 let a 19 % školáků ve věku 12–13 let. Potraviny typu rychlého občerstvení u dětí základních škol jsou minoritní, jednou denně a více je konzumuje maximálně 0,5 % dětí v obou věkových kategoriích, ale i zde lze pozorovat negativní trend v podobě nárůstu četnosti jejich příjmu s vzrůstajícím věkem. Klesá počet pravidelně se stravujících dětí, ve věku 12–13 let je to o 15,8 % dětí méně než 8–9letých.

Projekt byl financován Krajským úřadem Plzeňského kraje z dotačního grantu Zdravý Plzeňský kraj.

Nutritional status and dietary patterns of school children in the West-Bohemian region

SUMMARY

The article informs about the prevalence of overweight and obesity and about food habits and dietary patterns of school children in the West-Bohemian region. The data were collected from the cross-sectional study “Mapping the state of schoolchildren’s health and obesity in Pilsen region”. The study proved an increasing trend in the prevalence of obesity and overweight among the school children. It has almost doubled compared to the year 1991: overall, overweight and obesity were found in 19.7% of school children (19.5% of 8–9 years old and 19.8% of 12–13 years old). Although the study did not demonstrate an increase in energy intake of school children in comparison to our study from 2003, there was confirmed the deterioration of undesirable habits coming with age – only less than half (47%) 8–9 years old and only 37% of 12–13 years old school children accomplish the intake of fruit and vegetables at least once or more times per day. In the overall comparison to 2003, the energy value of food and fat intake have decreased slightly. 19.7 % of children aged 8–9 and 19% of schoolchildren aged 12 to 13 drink sweetened beverages at least once a day. Fastfood among primary school children is minor, it is eaten at most by 0.5% of schoolchildren from both age categories, but there can be seen a negative trend in the rising frequency of intake with increasing age. Conversely, the number of children with regular eating habits decreases with age; at the age of 12–13 it is 15.8% less than at the age of 8–9.

The project was funded by the Regional Authority of the Pilsen Region from the grant award called “Healthy Pilsen Region”.

LITERATURA

1. Pařízková J., Lisá L. a kol.: Obezita v dětství a dospívání. Terapie a prevence. Galén, Praha 2007. – 2. Vignerová J., Riedlová J., Bláha P. a kol.: 6. Celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001. Česká republika. Souhrnné výsledky. Praha: PřF UK, SZÚ, 2006. – 3. Hodnocení růstu a vývoje dětí a mládeže: Seznam růstových grafů ke stažení [Internet] CZ: SZÚ; (c) 2008 Ing. Jana Vignerová, CSc. Hodnocení růstu. Staženo červen 24. 2015 z portálu www.szu.cz: http://www.szu.cz/uploads/documents/obi/CAV/6.CAV_5_Rustove_grafy.pdf. – 4. Pařízková J. (2010). Nutrition, physical activity, and health in early life (2nd ed.). Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group. – 5. European Food Safety Authority. (2010). Scientific Opinion on Dietary Reference Values

for fat. EFSA Journal 8, 2010: 1461. Staženo 24. 6. 2015 z portálu www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1461.pdf. – 6. European Food Safety Authority. (2012). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. EFSA Journal 10, 2010: 2557. Staženo 24. 6. 2015 z portálu www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2557.pdf. – 7. Frühauf P.: Vlákna v dětské výživě, *Pediatr. pro Praxi*, 1, 2007: 12–16. – 8. Kunešová M., Vignerová J., Pařízková J. a kol.: Long-term changes in prevalence of overweight and obesity in Czech 7-year-old children: evaluation of different cut-off criteria of childhood obesity. *Obes. Rev.* 12, 2011: 483–91. – 9. Flegal K. M., Carroll M. D., Ogden C. L. a kol.: Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA* 303, 2010: 235–41. – 10. Lissau I., Overpeck M. D., Ruan W. J. a kol.: Health Behaviour in School-aged Children Obesity Working Group. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 158, 2004: 27–33. – 11. Müllerová D., Langmajerová J., Sedláček P. a kol.: Dramatic decrease in muscular fitness in the Czech schoolchildren over the last 20 years. *Cent Eur J Public Health*. 2015; článek v tisku. – 12. Kalman M., Sigmund E., Sigmundová D. a kol.: (2011). Národní zpráva o zdraví a životním stylu dětí a školáků. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. – 13. Keski-Rahkonen A., Kaprio J., Rissanen A. et al.: Breakfast skipping and health-compromising behaviors in adolescents and adults. *Europ. J. Clin. Nutr.* 57, 2003: 842–853. – 14. Floriánková M., Košťálová K., Balíková M. a kol.: Zdravá školní svačina. 1.vydání. Praha (CZ): SZÚ; 2014. str.42. – 15. European Food Safety Authority. (2010). Scientific Opiniuon on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre, EFSA Journal 3, 2010: 1462. Staženo červen 24, 2015 z portálu www.efsa.europa.eu/http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1462.pdf. – 16. Společnost pro výživu (2012, duben 16). Výživová doporučení pro obyvatelstvo české Republiky. Staženo 24. 6. 2015 z portálu Společnosti pro výživu: <http://www.vyzivaspol.cz/rubrika-dokumenty/konecne-zneni-vyzivovych-doporuceni.html>. – 17. Müllerová, D.: Obezita v české republice a preventivní aktivity, *Hygiena*, 57, 2012: 154–6.

Adresa autora: P. S., Lidická 4, 301 66 Plzeň

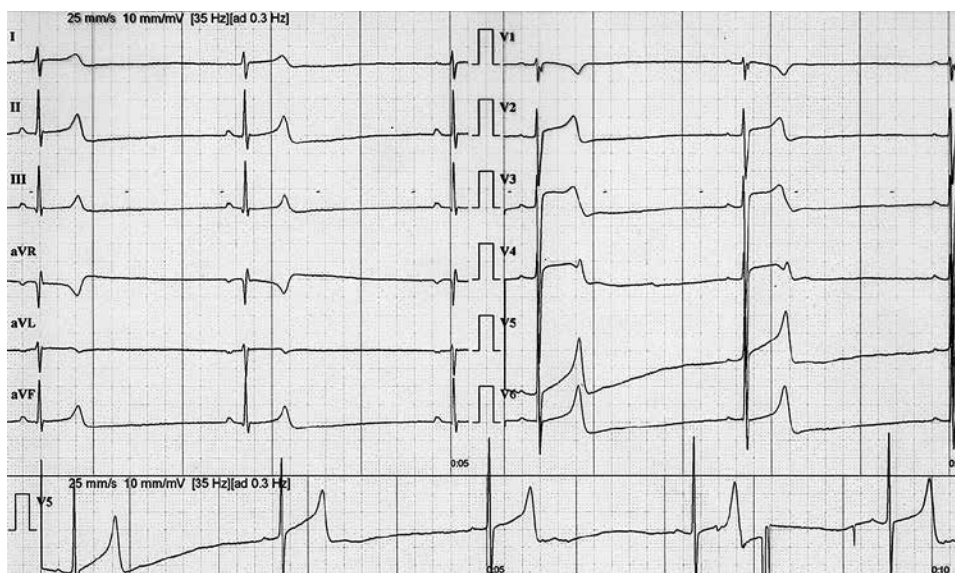
PROJEVY ADAPTACE NA TĚLESNOU ZÁTĚŽ U SPORTOVců MOHOU NAPODOBIT PATOLOGICKÝ STAV

V. Zeman

Ústav tělovýchovného lékařství LF UK Plzeň

Adaptace kardiovaskulárního systému na vytrvalostní zátěž. Jedná se o nejčastěji pozorované změny vlivem aktivace nervu vagu. Ten ovlivní sinusový uzel jako udavatele srdečního rytmu tím, že v něm zpomalí tvorbu vzruchů. Důsledkem je především klidová bradykardie. Ta může být někdy velmi výrazná. Pro ilustraci uvádíme EKG vytrvalostního běžce ve věku 23 let (obr. 1). Sportovec byl bez potíží, echokardiografický nález zcela bez patologických změn (interní odd. FN Plzeň). Zátěžový test na běhátku provedený na našem Ústavu byl bez patologických změn a poruch srdečního rytmu.

Na EKG křivce u vytrvalostních sportovců můžeme pozorovat také známky hypertrofie levé komory srdeční. V tom případě musíme vyloučit patologický původ změn. Diferenciálně diagnosticky přichází v úvahu především hypertrofická kardiomyopatie, kterou



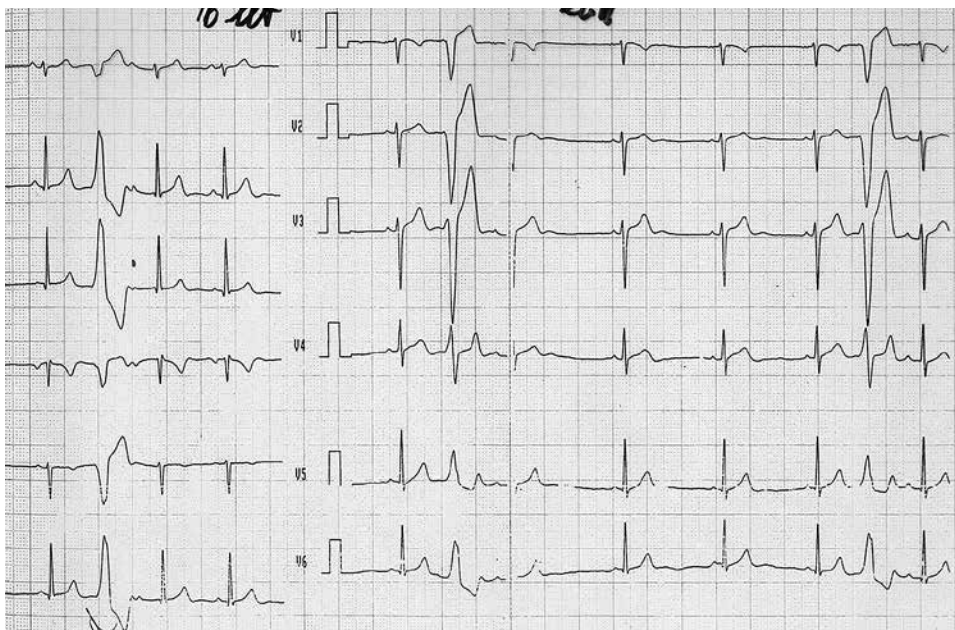
Obr. 1 Klidová bradykardie (TF 29) u vytrvalce (23 let, běh do vrchu)

vyloučí hlavně echokardiografie. U 5 % vytrvalostních sportovců bývá prodloužen interval PQ přes 0,2 s, v zatížení se však zkracuje. Častým nálezem je inkompletní blokáda pravého Tawarova raménka (RBBB), kdy šířka QRS nepřesahuje 0,12 s. Běžné jsou také vysoké T vlny z levého prekordia.

Supraventrikulární (SVES) a komorové extrasystoly (KES) u vytrvalostních sportovců. SVES a KES u vytrvalostních sportovců se vyskytují především v klidu jako důsledek výrazného zpomalení frekvence vzruchů sinusového uzlu. V takovém případě přebírají aktivitu nižší etáže myokardu, což se projevuje více, či méně četnými komorovými extrasystolami. Známkou fyziologického původu SVES a KES je jejich vymizení při zatížení a při Atropinovém testu. To ilustruje EKG u 16 leté vytrvalostní sportovkyně (obr. 2 až 5). U této sportovkyně při lehké i těžké zátěži KES zcela vymizely. Při zotavení, když už se TF zpomalila, se opět objevily KES, a to v pevné bigeminické vazbě (obr. 5).

Atropinový test. Atropin 1 mg doplníme do 10 ml fyziologickým roztokem a vstříkujeme pomalu i. v. Doporučená rychlost je 1 ml/min. Do 3. min. se objeví aktivace vagu, pak až do 10. min blokáda vagu. Ta se projeví zkrácením PQ a snížením počtu, až vymizením extrasystol.

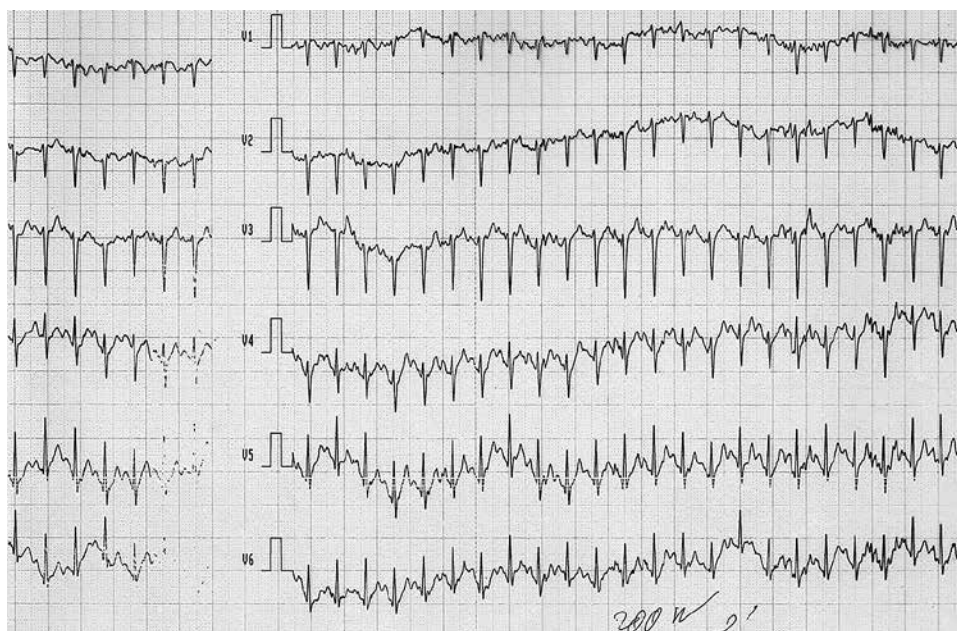
Diving reflex je funkční zkouška oběhová i dechová. Aferentní dráhu zajišťuje n. trigeminus, eferentní je zprostředkována n. vagem. Zkouší se reakce srdeční činnosti na ponoření obličeje do studené vody. Nejprve natočíme klidové EKG. Pak EKG v předklonu



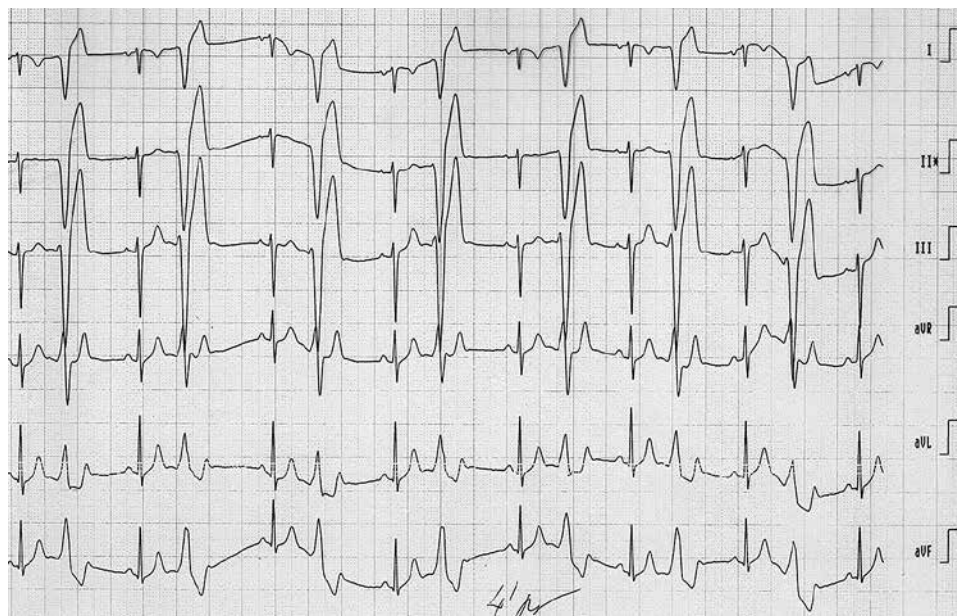
Obr. 2 Klidové EKG (16 let, vytrvalkyně)



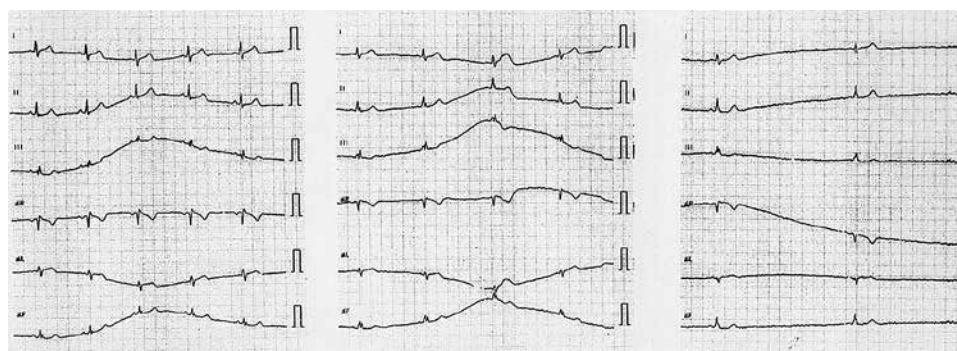
Obr. 3 Tatáž sportovkyně, zátěžové EKG při 75 W (16 let, vytrvalkyně)



Obr. 4 Tatáž sportovkyně, EKG při zátěži 200 W (16 let, vytrvalkyně)



Obr. 5 Tatáž sportovkyně, EKG 4. minuta zotavení po 200 W (16 let, vytrvalkyně)



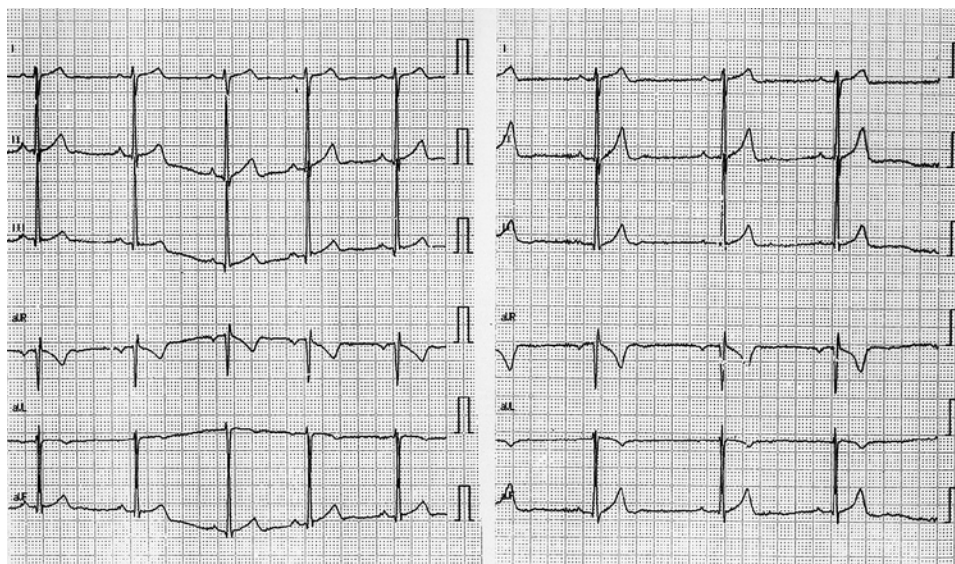
Klid, TF – 65/min

Apnoe, TF – 48/min

TF – 24/min>

Obr. 6 Diving reflex

a v apnoi. Vlastní diving reflex vyvoláme, když proband v předklonu a apnoi ponoří obličej do studené vody. Sledujeme dobu ponoření a provádíme kontinuální EKG záznam. Pro vyhodnocení vezmeme největší zpomalení TF. Bradykardie je vždy přítomna, bývá i pod 30 za minutu. Často se objevují poruchy srdečního rytmu. Bývají to obvykle extrasystoly, nebo AV blok I. až III. stupně. Zaznamenali jsme i sinoatriální blok s přerušením srdeční



Obr. 7 Diving reflex při apnoei 44 s (35 let, vytrvalec, TF – 44/min)

aktivity na několik sekund (nejdelší až na 7 s). Spekuluje se, že některé nevysvětlitelné smrti i dobrých plavců po náhlém ochlazení ve vodě (skok do studené vody) může mít na svědomí tento reflex. Reflex zkusíme především u kanoistů na divoké vodě, kteří se mohou rychle a nenadále dostat do ledové vody, což může být pro ně v dravém proudu řeky nebezpečné. Dále jej vyšetřujeme u zimních plavců, plavců vytrvalců a horolezců (obr. 6 a 7).

Hematopoetický systém a reakce na zatížení. Po delším intenzivním výkonu, zvláště v horku, nastává hemokontrace. Hematokrit stoupá až o 12 %. Pro tento stav se vžil název myogenní erytrocytóza. Je to název nesprávný, protože ke zmnožení erytrocytů nedochází. Pravý vzestup počtu erytrocytů provázený vzestupem retikulocytů působí až pobyt a trénink ve vysokohorském prostředí alespoň nad 1300 m n. m.

Leukocyty jeví výrazný vzestup u intenzivního vytrvalostního výkonu nezávisle na hemokontraci. Mluvíme zde o myogenní leukocytóze. Dosahuje $30\text{--}50 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$. Úvodní fáze je lymfocytární a je způsobena vyplavením lymfocytů ze sleziny. Následuje fáze neutrofilní, tj. vyplavení neutrofilních leukocytů z dřevných rezerv. Pokles na původní hodnoty nastává obvykle za 2 hodiny. Po vytrvalostní intenzivní zátěži se může objevit také myogenní trombocytóza s možností vzniku povrchové tromboflebitis nebo hluboké flebotrombózy. Obě jsme zaznamenali po 24hodinovém běhu.

Vliv fyzického zatížení na funkci ledvin. Při pohybové aktivitě se mění krevní zásobení orgánů. Největší podíl minutového objemu v zatížení dostanou pracující svaly. V důsledku vyplavení katecholaminů stoupá krevní tlak, vyplavují se NEMK a objevuje

se vasokonstrikce ve splachnické oblasti a ledvinách. Hemodynamické změny způsobí pokles PPL a GF. Ischemie glomerulů a tubulů způsobí zvýšenou propustnost glomerulů a sníženou tubulární reabsorpci s následnou proteinurií, leukocyturií, erytrocyturií a cylindrurií. Podobné změny vyvolá i chlad, bolest, vzrušení a strach. Stupeň snížení GF závisí na intenzitě a délce trvání zátěže. Pokles GF o 18 % byl zjištěn u netrénovaných při zátěži 125 W, u trénovaných až při 165 W. Byla zjištěna korelace mezi GF a TF. Do TF 150/min se GF nemění, při vyšší TF se GF snižuje, od TF 180/min klesá na 50 %.

Proteinurie. Za normálních okolností u zdravého člověka bývá v rozmezí 0,03–0,08 g za 24 h. Při použití moderních metod jsou ještě přípustné hodnoty do 0,15 g za 24 h. Difúze bílkovin glomerulární membránou je zvýšena u renální vasokonstrikce působením katecholaminů. Tak je tomu při emoční proteinurii, při bolesti, u proteinurie chladové, ortostatické a zátěžové. Zátěžová proteinurie bývá často spojena s erytrocyturií, leukocyturií a cylindrurií. Někdy se vyskytují i jemně granulované válce. Stav býval dříve nesprávně označován jako sportovní pseudonefritis nebo praenefritis. Největší proteinurie a erytrocyturie byly pozorovány po maratónském běhu a po protrahovaných výkonech submaximální intenzity a vysvětluje se vzestupem glomerulární permeability a saturací tubulární reabsorpce. V moči se vyskytuje především albumin. Změny vyplývají z redistribuce minutového objemu s následnou hypoxií ledvin. Hypoxie tubulů vede k degeneraci a deskvamaci tubulárních buněk, což je podstata tvorby granulovaných válců. Omezená schopnost tubulů resorbovat protein přispívá také k velikosti proteinurie. Kortikosteroidy snižují reabsorpci bílkoviny v proximálním tubulu, což je podpůrný moment vzniku zátěžové i chladové proteinurie. U sportovců nacházíme v klidu po dni odpočinku normální GF a nález v močovém sedimentu. Proto změny v zátěži považujeme za reverzibilní.

ZÁVĚR

Uvedené změny vzniklé v souvislosti se sportovní zátěží musíme mít na paměti, abychom se vyhnuli nesprávným diagnostickým závěrům.

SOUHRN

Přehledný článek se zabývá našimi zkušenostmi a literárními údaji o elektrokardiografických a biochemických změnách vyplývajících z reakce a adaptace organismu trénovaného sportovce na fyzickou zátěž. Některé z nich by mohl nezkušený lékař považovat za patologické, pokud by nevezal v úvahu souvislost s pohybovou aktivitou.

Adaptation to physical activity in athletes could imitate pathological situations

SUMMARY

This survey article deals with literature dates and our experience of electrocardiographic and biochemical changes associated with responses and adaptation of trained athletes to the high physical activity. An unexperienced doctor could consider some these changes as pathological, if he/she does not take the context with physical activity in to account.

LITERATURA

1. Karam M., Kossaify A.: Concealed Sinus Node Dysfunction and Paradoxical Effect of Atropine during Arrhythmia Diagnostic Pharmacological Testing. Clin. Med. Insights Case Rep. 7, 2014: 99–102. – 2. Kučera M. et al.: Sportovní medicína. Praha, Grada, 1999. – 3. Máček M., Radvanský J. et al.: Fyziologie a klinické aspekty pohybové aktivity. Praha, Galén, 2011. – 4. Vilikus Z., Brandejský P., Novotný V.: Tělovýchovné lékařství. Praha, Karolinum, 2004. – 5. Zeman V.: Adaptace na chlad u člověka. Praha, Galén, 2006.

Práce byla přednesena na večeru tělovýchovného lékařství 14. 1. 2015 v Plzni.

Adresa autora: V. Z., Lidická 6, 301 66 Plzeň

VYHODNOCENÍ OSTEOINTEGRACE NANO-TITANOVÝCH IMPLANTÁTŮ

O. Moztarzadeh^{1,2}, L. Hauer¹, J. Jambura¹, Z. Tonar³, J. Barcal⁴, D. Hrušák¹

¹Stomatologická klinika LF UK a FN Plzeň, ²Ústav anatomie LF UK, ³Ústav histologie a embryologie LF UK, ⁴Ústav patologické fyziologie LF UK

Nano-titan je nový materiál složený z extrémně malých částic. Tento materiál by měl mít dobré biologické vlastnosti, a proto by měl být vhodný pro medicínské účely. Nano-strukturovaný titan (nTi) disponuje zvýšenou pevností a díky své únavové charakteristice se zdá být perspektivním materiálem pro tyto účely. NTi je čistý titan který pomocí speciální techniky plastické deformace dosáhl nanostruktury. Jedná se o bioinertní látku, která by neměla obsahovat žádné alergenní nebo toxické složky. Navíc by nanotitan měl být výrazně pevnější než jakýkoliv jiný titan používaný v dentální implantologii. Cílem této studie je vyhodnotit osteointegraci šroubů vyrobených z nanotitanu.

MATERIÁL A METODY

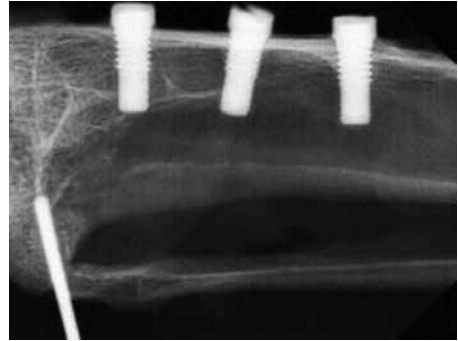
Celkem bylo implantováno 6 šroubů z nanotitanu do distálního femuru a proximální tibie králíka v celkové anestezii směsí ketaminu a xylazinu (obr. 1). Pooperačně bylo zvíře léčeno antibiotiky a analgetiky. Správné postavení implantátů bylo ověřeno pomocí zubního RTG přístroje 14 dní po výkonu. Dále byly v intervalech 2 a 6 týdnů po výkonu aplikovány 2 dávky tetracyklinu k označení oblastí aktivní novotvorby kosti. Tímto způsobem jsme byli schopni následně demonstrovat množství nově vytvořené kosti pomocí konfokálního laserového mikroskopu. Králík byl usmrcen 12 týdnů po výkonu a byly vyoperovány obě kosti (obr. 2). Pozice implantátů a apozice kosti byly ověřeny pomocí série RTG snímků, 3D CB CT a kostní denzitometrií (obr. 3). Dále bylo provedeno histologické vyšetření a byla vyhodnocena míra osteointegrace nanotitanových šroubů.



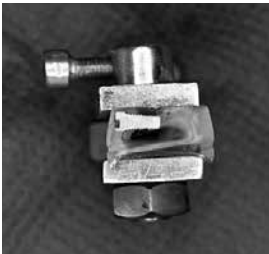
Obr. 1 Implantované nanotitanové šrouby v kosti králíka



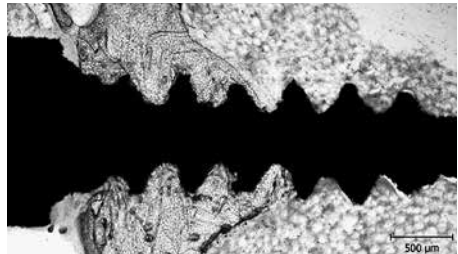
Obr. 2 Tibie a femur po usmrcení zvířete



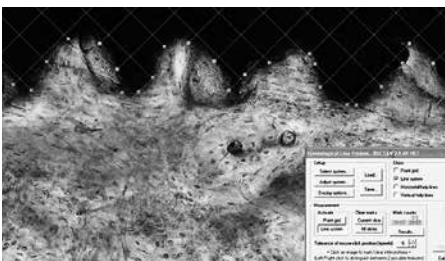
Obr. 3 Radiogram distálního femuru se třemi šrouby a viditelnou apozicí kosti



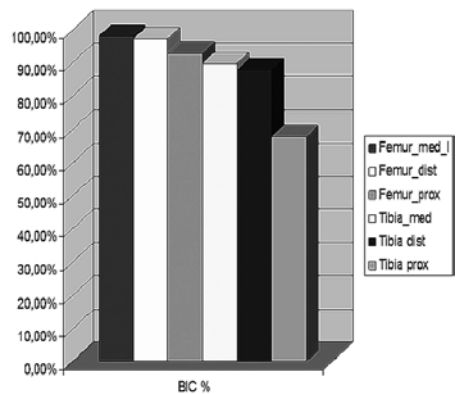
Obr. 4 Řez vzorkem kostního implantátu



Obr. 5 Histologický obraz nanotitanového šroubu implantovaného do femuru králíka



Obr. 6 Určení rozsahu osteointegrace pomocí měření BIC (%)



Obr. 7 Výsledky osteointegrace kostních implantátů (BIC, %)

VÝSLEDKY

Po nařezání kosti (obr. 4) a její fixaci v pryskyřici jsme provedli řadu mikrofotografií pod světelným i konfokálním mikroskopem. Cílem bylo získat obraz oblasti kontaktu implantátu s kostí (obr. 5). Tento experiment určil rozsah osteointegrace pomocí měření BIC s využitím programu Elipse od firmy ViDiTo Košice (obr. 6). Výsledky ukázaly perfektní osteointegraci, což potvrdilo primární předpoklad, že nanotitan by mohl být vhodný materiál pro použití v implantologii (obr. 7).

DISKUZE A ZÁVĚR

Osteointegrace je definována ve studiích jako přímý kontakt kosti s implantátem viditelný pod světelným mikroskopem. K měření plochy osteointegrace jsme použili histomorfometrickou analýzu. Histomorfometrie je zavedená metoda k určení rozsahu osteointegrace u dentálních implantátů. Můžeme ji použít k měření BIC (Bone Implant Contact).

Implantologie je rychle se rozvíjející věda s vysokou produkcí nových designů, materiálů a způsobů úpravy povrchu. Jelikož se naše metoda osvědčila, bude možné ji do budoucna použít k vyhodnocení osteointegrace i u jiných druhů implantátů a materiálů.

Práce vznikla v rámci projektu „Zvýšení kapacity vědecko-výzkumných týmů Univerzity Karlovy prostřednictvím nových pozic pro absolventy doktorandských studií“, reg. č. CZ.1.07/2.3.00/30.0061.

SOUHRN

Cílem této studie byl vyhodnotit osteointegraci šroubů vyrobených z nanotitanu. Celkem bylo implantováno 6 šroubů z nanotitanu do distálního femuru a proximální tibie králíka v celkové anestezii. Správné postavení implantátů bylo ověřeno pomocí zubního RTG přístroje 14 dní po výkonu. Králík byl usmrcen 12 týdnů po výkonu a byly vyoperovány obě kosti. Pozice implantátů a apozice kosti byly ověřeny pomocí série RTG snímků. Po nařezání kosti a její fixaci v pryskyřici jsme provedli řadu mikrofotografií. Cílem bylo získat obraz oblasti kontaktu implantátu s kostí. Výsledky ukázaly perfektní osteointegraci, což potvrdilo primární předpoklad, že nanotitan by mohl být vhodný materiál pro použití v implantologii.

Osteointegration evaluation of nano titanium implant

SUMMARY

The aim of this experiment was the examination and evaluation of osseointegration of screws made of nano titanium. In total, six nano titanium screws were implanted into the distal femur and proximal tibia of a rabbit under general anesthesia. The correct position of implants was controlled by using a dental X-ray machine 14 days after the surgery. The rabbit was euthanized after 12 weeks and the femur and tibia were removed. The position of the screws and bone apposition was checked by taking a series of radiographical images. After bone processing and staining, histological examination was performed and series of microphotographic images were taken. This experiment determined the extent of osseointegration and the rate of healing of nano titanium implants. The results show that nano titanium implants are excellent at osseointegration and therefore can be a material of choice for implantology.

LITERATURA

1. Tomsia A. P., Launey M. E., Lee J. S. et al.: Nanotechnology approaches for better dental implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 26 (Suppl.), 2011: 25–49. – 2. Piattelli M., Scarano A., Paolantonio M. et al.: Bone response to machined and resorbable blast material titanium implants: An experimental study in rabbits. *J. Oral Implantol.* 28, 2002: 2–8. – 3. Trisi P., Lazzara R., Rebaudi A. et al.: Bone-implant contact on machined and dual acid-etched surface after 2 months of healing in the human maxilla. *J. Periodontol.* 74, 2003: 945–956.

Adresa autora: O. M., Karlovarská 48, 301 66 Plzeň

MOZEČEK – OD J. E. PURKYNĚ PO DNEŠEK

F. Vožeh^{1,2}

¹ Ústav patologické fyziologie LF UK v Plzni, ² Laboratoř neurodegenerativních poruch, Biomedicinské centrum Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň

Jan Evangelista Purkyně byl nejvýznamnější osobností české fyziologie světového významu, který přinesl mnoho nových poznatků jak do biologických, tak fyziologických, ale i biomedicínských věd. Mezi mnoha systémy, kterým věnoval pozornost, to byl především nervový systém a zde zejména mozeček. J. E. Purkyně byl první vědec, který popsal největší nervové buňky v mozku, *de facto* v mozečku a posléze je i vlastnoručně nakreslil. Mezinárodní odborné veřejnosti je poté představil na památné přednášce v r. 1837. Zde ve svých nákresech také přesně znázornil 3 vrstvy mozečkové kůry, když ony velké buňky tvořící prostřední z nich nazval „gangliovými tělísky“ (1). Později S. R. y Cajal, jedna z největších osobností bádajících v nervovém systému, doporučil ve svém monumentálním díle (2) nazvat tyto velké neurony jménem toho, kdo je jako první objevil a popsal. Nejvýznamnější tehdejší neurovědci to akceptovali a od té doby Purkyňovy buňky představují jeden z nejcitovanějších termínů v neurovědní literatuře a jméno Purkyně je (kromě jiného) neodmyslitelně spojeno s mozečkem.

Na základě dalších experimentů se zvířaty více druhů díky J. E. Purkyně (3, 1, 4), a později i jeho následovníkům (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11), byl poté mozečku právem přiřčen jeho podíl v řízení a precizaci motoriky. Navzdory těmto významným objevům pak mozeček po určitý čas vzdoroval dalšímu poznání, přestože vědcům připravoval další překvapení. To první přišlo počátkem 90. let minulého století, kdy bylo zjištěno, že kůra cerebela obsahuje více neuronů, než kortex velkého mozku (12). Posléze bylo postupně dokladováno, že mozeček má i dvoustranná spojení prakticky se všemi významnými strukturami mozku (13, 14, 15). Nakonec se záhy začalo potvrzovat, že tak jako jinde v těle nic není zbytečné, také zde enormní počet neuronů a četné spoje cerebela nejsou samoučelné, ale představují vysoce funkční potenciál. Výsledkem bylo poznání, že vedle tradiční úlohy (regulace svalového tonu, udržování rovnováhy, koordinace pohybů), se mozeček také podílí na vyšších nervových funkcích, včetně kognitivních a na emocích (16).

FUNKČNÍ A MORFOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY MOZEČKU

Mozeček je část mozku velmi dobře známá i lidem, kteří nejsou vzděláni v biologických a biomedicínských vědách. Je to především díky jeho nádherné textuře, která připomíná biblický strom života (latinsky arbor vitae), ale i proto, že Purkyňovy buňky se svými keříčkovitými dendrity náleží k nejkrásnějším výtvorům živé přírody vůbec.

Jako součást zadního mozku (rombencefala), je mozeček uložen v zadní jámě lební za pontem a prodlouženou míchou. Povrch mozečku je tvořen červem (vermis), paravermálními zónami a hemisférami. Z funkčně-morfologického pohledu se mozeček skládá ze tří laloků.

Prvním je lalok flokulonodulární (archicerebellum, vestibulocerebellum), nejmenší a fylogeneticky nejstarší část mozečku. Je situován na jeho spodině a dostává aferentaci z vestibulárního nervu a příslušných jader. Je odpovědný za rovnováhu a stoj. Fylogeneticky mladší částí mozečku je přední lalok (paleocerebellum, spinocerebellum), který představuje 1/3 mozečkových hemisfér. Aferentace do něho přichází z páteřní míchy a činí tak spinocerebellum odpovědným za svalový tonus. Největším lalokem je zadní, který je zároveň fylogeneticky nejmladší částí mozečku (neocerebellum, pontocerebellum). Aferentace přichází z neokortexu a z toho plyne, že neocerebellum je odpovědné za koordinaci pohybů, motorické stereotypy, ale také za participaci na vyšších nervových funkcích. Dvojstranné spojení mozečku s mozkovým kmenem a dalšími částmi CNS zajišťují 3 páry stvolů (pedunculi cerebellares inferiores, medii a superiores), když spodní obsahují jak aferentní, tak eferentní vlákna, zatímco střední vedou pouze aferentní spoje přicházející z jader pontu a horní potom hlavně eferentní dráhy z hlubokých mozečkových jader (17).

Mozečková kůra je tvořena šedou hmotou, která je hustě poskládána do záhybů tak, že povrch tvoří příčné, do hloubky fissurami od sebe oddělené lístkovité proužky zvané folia cerebelli. Ty na sagitálních řezech připomínají zmíněný strom života, jehož sídlo – podle dávných představ – mělo být právě v této struktuře. Toto uspořádání je důvodem, proč 85 % povrchu mozečku je skryto, třebaže plocha mozečkové kůry si nezadá s kortexem velkého mozku. Mozečková kůra je tvořena třemi vrstvami, které směrem od povrchu představují: vrstvu molekulární, vrstvu Purkyňových buněk a nejhlubší pak vrstvu buněk granulárních (17). Aferentní vstupy do mozečku přicházejí cestou mechových a šplhavých vláken (mossy fibres, climbing fibers). Oba tyto systémy jsou glutamatergní (excitatorní), zatímco synapse mezi cerebelárními kortikálními interneurony na straně jedné a Purkyňovými nebo granulárními buňkami na straně druhé, jsou GABAergní (inhibiční). GABAergní je také výstup z Purkyňových buněk do cerebelárních jader. Takovéto zapojení je důvodem toho, že funkční efekt mozečku na ostatní části CNS je inhibiční (18).

Vnitřek centrální části mozečku pod povrchovou šedí je tvořen bílou hmotou – dření (medulla) kterou představují nervová vlákna. Uvnitř mozečkových hemisfér jsou, obklopeny bílou hmotou, 4 páry mozečkových jader. Od středu laterálním směrem jsou to: nucleus fastigii, nc. globosus, nc. emboliformis a největší z nich, nc. dentatus. Aferentace do mozečkových jader přichází z Purkyňových buněk (jejich axony představují jediný výstup z mozečkové kůry) a dále ještě z mimomozečkových center (vlákna pontocerebelární,

spinocerebelární, olivocerebelární a z retikulárních jader). Výstupy z mozečkových jader směřují do mozkového kmene (z nc. fastigii skrze dolní pedunkly), zatímco eferentní vlákna z ostatních jader opouští mozeček cestou pedunklů horních, a končí v mozkovém kmeni a v talamu (19).

Třebaže mozeček člověka tvoří pouze 1/10 objemu celého mozku, poslední výzkumy ukázaly, že množství neuronů této struktury představuje 80 % všech mozkových nervových buněk. Kromě člověka stejný poměr mozkových neuronů platí též pro aguti a kombu, zatímco u myši mozeček obsahuje 60 %, u potkana, morčete a makaka pak 70 % všech neuronů mozku (20). Právě s ohledem na tak vysoký funkční potenciál proto tolik nepřekvapuje již výše uvedené zjištění, že vedle tradiční role při udržování rovnováhy, regulace postoje a svalového tonu i koordinace pohybů, se mozeček podílí na kognitivních funkcích, utváření řeči, učení, paměti, ale i emocích (21). To je pak podstatou nové koncepce cerebela v jejímž rámci lze shrnout, že mozeček dostává senzorické a předzvěstní stimuly, které zahrnují i signály ze svalových receptorů, kloubů a šlach (propriocepce). Tyto pak integruje s motorickými povely, což vede k precizní kontrole pohybů a patřičné modulaci kognitivně-emocionálních aktivit.

CEREBELÁRNÍ PORUCHY, METODY VYŠETŘENÍ A VÝZKUMU MOZEČKU

Postižení mozečku zahrnují hlavně poruchy motoriky, ale také mentální a behaviorální abnormality. Patří sem:

Inhibiční cerebelární syndrom coby důsledek destrukce této struktury (úrazy, krvácením, ischemií, nádory, zánětem, intoxikacemi a vrozenými neurodegenerativními chorobami) je charakterizován:

- zvýšenou svalovou pasivitou a slabostí, intenzivním třesem a ataxií,
- asynergií a hypermetrií pohybů (nedostatečná koordinace pohybů a přestřelování při snaze o dosažení cíle),
- adiadochokinezi (neschopnost provádět rychlé alternativní pohyby),
- poruchou řeči (pomalá, inkohrentní, nezřetelná).

Mentální a behaviorální abnormality, které se vyskytují u lidských mozečkových poruch, jsou známé jako *kognitivně afektivní syndrom*, který je typický:

- deficitem při tvorbě slov,
- sníženou schopností plánování a abstrakce,
- poruchou pracovní paměti,
- alterací osobnosti s otupělými emocemi a nepřiměřeným chováním (22).

Výzkumy z posledních let také ukazují na možné patogenetické souvislosti mozečku se schizofrenií (nálezy malého vermis a asymetrie hemisfér u postižených osob) a autismem (23, 24).

Méně časté jsou mozečkové poruchy typu tzv. *iritačního mozečkového syndromu*, který představuje abnormality ve smyslu patologické stimulace a je charakterizován:

- svalovou hypertonií,
- klidovým třesem,
- flexním držetím těla,
- hypokinesou.

Tyto symptomy připomínají hypertonicko-hypokinický syndrom typický pro parkinsonismus s postižením mimovolní hybnosti. Pro úplnost pak je na tomto místě ještě vhodné připomenout, že jednostranné mozečkové léze mají za následek funkční poruchy na ipsilaterální straně (25, 26), na rozdíl od defektů velkého mozku, kde se motorické dysfunkce vyskytují kontralaterálně (důsledek překřížení volní motorické dráhy).

Z výše uvedeného je zřejmé, že postupně získávané poznatky, tvořící podklad pro novou koncepci cerebela jsou výsledkem nezměrného úsilí vědců jak v klinickém, tak i experimentálním výzkumu, využívajících klasické postupy i nově zavedené metody, včetně použití moderních přístrojů jak v laboratořích, tak i v medicínské praxi.

Klinické a neuro-zobrazující postupy

Klinické lékařské vyšetření cerebelárních funkcí se provádí převážně u osob podezřelých z požití alkoholu, jako doplňující k odběru krve na stanovení jeho hladiny a/nebo coby předběžné neurologické vyšetření před dalšími diagnostickými procedurami. Vyšetření zahrnuje hodnocení stoje, chůze se zavřenýma očima, koordinace a přesnosti pohybů, kvalitu řeči a posouzení písma. V dalším – ve spolupráci s psychology – se posuzuje slovní produkce, kde zejména u osob s poraněním cerebela dochází k poruchám v generování slov a vykonávání úkonů, vyžadujících předběžné plánování. Také se vyskytuje dysgrafie a agramatismus (27, 28, 29).

Velmi výrazného pokroku v diagnostice i výzkumu cerebelárních poruch bylo dosaženo zavedením moderních funkčně-zobrazovacích metod jako je PET (pozitronová emisní tomografie) a využití magnetické rezonance (MRI). Použitím těchto postupů byla např. prokázána účast *nc. dentatus* mozečku v úkolech spojených s testováním schopnosti plánování a učení u zdravých osob (30, 31, 32).

EXPERIMENTÁLNÍ VÝZKUM NA ZVÍŘATECH

Experimenty na zvířatech hrají v neurovědním výzkumu nezastupitelnou roli. Zejména využití animálních modelů cerebelárních poruch přineslo neocenitelné poznatky o fyziologii a patofyziologii mozečku (33, 34, 35). V první řadě byla potvrzena účast mozečku v různých typech učení paměti a učení (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45). Také byla osvětlena řada patogenetických mechanismů cerebelárních poruch včetně možností jejich ovlivnění jak neinvazivními postupy (nucená motorická aktivita, obohacené prostředí, farmakologicky), ale též invazivními (transplantace embryonální mozečkové tkáně anebo kmenových buněk). To vše bylo možné ještě díky baterii sofistikovaných behaviorálních testů,

elektrofyzilogických stimulačních i registračních postupů a také využitím jak klasických neuro-histologických procedur, tak i moderních imunofluorescenčních metod (46, 47).

Zde je možné výzkumně využít dvou skupin modelů různých mozečkových dysfunkcí známých z lidské neuropatologie:

1. myší modely vzniklé jako důsledek přirozeně vzniklých mutací v genomu jedinců, kteří byli následně mezi sebou kříženi a chováni za účelem experimentálního výzkumu.
2. myší modely, které byly vyvinuty metodami a speciálními postupy genetického inženýrství jako transgenní zvířata, se kterými musí být zacházeno striktně podle regulí stanovujících způsoby manipulace s geneticky modifikovanými organismy (GMO).

1. PŘIROZENĚ VZNIKLÉ ANIMÁLNÍ MODEL Y

Mutantní myši Lurcher

Myši Lurcher představují první popsané mutantní jedince první skupiny (48), postupně odvozené od 4 kmenů myši (DBA, C57B6, C3H, CBA). Zvířata jsou postižena olivocerebelární degenerací v důsledku semidominantní spontánní mutace Grid2Lc genu pro delta 2 glutamátový receptor, lokalizovaný na 6. chromosomu (49, 50). Heterozygotní jedinci (+/Lc) vykazují téměř kompletní postnatální úbytek Purkyňových buněk a signifikantně snížený počet granulárních buněk a neuronů dolní olivy (NDO) v průběhu 3 měsíců po narození. Zánik Purkyňových buněk je typem excitotoxické apoptózy (51, 52), která je dopadem zmíněné vrozené mutace. Nicméně, některé rysy zanikajících neuronů svědčí pro nekrotickou příčinu smrti (53, 54) a také autophagii (55). To znamená, že na smrti Purkyňových buněk u myši Lurcher se podílí více mechanismů (56, 57). Degenerace granulárních buněk a NDO je následkem ztráty cíle jejich axonů (Purkyňovy buňky) podobně, jak popsáno níže, jako úbytek interneuronů mozečku (Golgiho, hvězdicovitých a košičkových buněk) (58). Homozygotní myši Lurcher umírají krátce po narození z důvodu masivní ztráty neuronů mozkového kmene v průběhu pozdní embryogeneze. Homozygotní jedinci wild typu (+/+) (tvoří zhruba polovinu mláďat hnízda sdíleného s postiženými heterozygoty) jsou zcela zdraví a slouží jako ideální kontroly. Postižení hlubokých mozečkových jader myši Lurcher je relativně mírné (59, 60). Funkčně vykazují mutanti Lurcher řadu neurologických postižení. Vedle ataxie, která je víceméně typickým symptomem všech ataxických cerebelárních myši, tyto myši projevují vyšší stupeň excitability, sníženou schopnost učení a paměti, silnější reakci na stres a horší mateřské chování (61, 62, 63, 64, 65, 66). V dalším myši Lurcher prokázaly nižší rezistenci NDO vůči neurotoxinu 3-acetylpyridinu, a to ještě před započítím degenerace Purkyňových buněk (67). Navíc u nich také byly popsány změny v klasickém podmiňování mrkacího reflexu (68, 69). Nicméně, mutanti Lurcher jsou schopni určité úrovně učení, a to jak v kognitivních, tak i motorických testech. To bylo prokázáno jak u prostorové paměti testované v Morrisově vodním bludišti, tak i v testech motoriky, kde nastalo signifikantní zlepšení u trénovaných jedinců (37, 38, 40, 41). Kromě toho byl zjištěn pozitivní efekt nucené motorické aktivity a to nejen v motorických dovednostech, ale pokud jde o kognitivní funkce obecně, a co je nejvíce pozoruhodné, byl významně snížen negativní dopad věku na tyto funkce (39, 46).

Pcd (Purkinje cell degeneration) myši

Pcd myši mutanti jsou blízké myšim Lurcher a jsou charakteristické v tomto případě autosomálně recesivní mutací lokalizovanou na chromosomu 13, jejímž důsledkem je nedostatek cytosolového proteinu 1 (CCP1) (70, 71). Z toho důvodu viditelně postižené pcd myši jsou homozygoti. Vykazují téměř kompletní zánik Purkyňových buněk již ke konci 1. postnatálního měsíce (PM 1), jejichž smrt nese rysy jak apoptózy, tak i autofagie (72, 73, 74). Zvířata dále trpí progresivním úbytkem 90 % granulárních buněk (v rozmezí PM 3 – 20) z důvodu ztráty cíle jejich axonů – Purkyňových buněk (75, 76). Pravděpodobně v důsledku zániku aferentace z Purkyňových buněk do hlubokých mozečkových jader, dochází i zde k jejich 20% redukci (PM 10) (77). Ve stejném stáří (PM 10) je také patrný signifikantní pokles (téměř 50 %) počtu NDO, zde také jako důsledek ztráty cíle jejich axonů – Purkyňových buněk. Vedle těchto defektů, jsou pcd myši postiženy ještě i degenerací retinálních fotoreceptorů (78, 79, 80), mitrálních neuronů čichových bulbů a neuronů některých talamických jader (81). Navíc je zde defektní spermatogeneze, která je příčinou časté sterility pcd samců (82). Myši pcd dále charakterizuje subtilní habitus a chatrné zdraví. Funkčně vykazují horší výsledky po umístění na otáčející se tyči (rotarodu), v „coat-hanger“ testu a na pevném břevně (83). V Morrisově vodním bludišti jsou neschopny úspěšné navigace ke skryté podlážce v porovnání s dosažením viditelného cíle, kde jsou úspěšnější (84). Pcd myši jsou také horší v klasickém podmiňování mrkacího reflexu ve srovnání s kontrolami (85), zatímco v „trace eye-blink conditioning“ variantě mezi nimi rozdíly nebyly (86). Tyto výsledky svědčí o tom, že nervové okruhy pro „trace conditioning“ variantu obcházejí kůru mozečku a jsou odlišné od těch, které se účastní klasického mrkacího podmiňování.

Staggerer myši

Staggerer myši jsou, podobně jako pcd jedinci, postiženy autosomálně recesivní mutací (Rorag) genu na chromosomu 9 (87). Typickým znakem u nich je potácivá chůze, svalová hypotonie s třesem a menší velikost těla. Vedle významného úbytku Purkyňových buněk (koncem PM 1 jich chybí 60–90 % dle oblasti) tak ty, které přežívají, mají opožděný růst dendritických trnů, menší soma i dendrity. Degenerací jsou však také postiženy granulární buňky (nad 90 %) a NDO (asi 60 %) (88, 89, 90). Pokud jde o hluboká jádra mozečku, tak navzdory 30% redukci jejich objemu, počet neuronů v nich zůstává nezměněn (91, 92).

Hot-foot myši

Hot foot myši jsou opět charakterizovány autosomálně recesivní mutací genu pro delta 2 glutamátový receptor (Grid 2ho). Ten je lokalizovaný na chromosomu 6 a je identický s oním u myši Lurcher (93). Postižení jedinci vykazují defektní presynaptickou inervaci Purkyňových buněk (důsledek ektopických trnů) a parciální úbytek granulárních buněk. Patrná u nich je ataxie s typicky neuspořádanými pohyby zadních končetin, které připomínají chůzi po horké podlážce (hot plate) (94). Hot-foot myši dále charakterizují špatné výkony na otáčivé tyči (rotarod) v „coat-hanger“ testu i v Morrisově vodním bludišti. Nicméně, určitého pokroku v učení v testech rotarod a coat-hanger jsou schopny (95, 96).

Nervous myši

Nervous myši představují opět důsledek autosomálně recesivní mutace (nr) genu na chromosomu 8 (97, 98), s následnou těžkou degenerací Purkyňových buněk a NDO. Purkyňovy buňky vykazují abnormálně okrouhlé mitochondrie (99) a až 90 % jich podléhá nekrotické degeneraci. Asi 10 % Purkyňových buněk přežívá. NDO, z důvodu retrogradní degenerace po zániku Purkyňových buněk, zaniká 1/3. Nervous myši vykazují typickou ataxii, hyperaktivitu a slabý výkon v testech: pevné břevno, coat-hanger a rotarod. V Morrisově vodním bludišti, jsou slabé ve variantě se skrytou podlázkou avšak ne v případě s viditelnou. Nervous myši také trpí retinální degenerací, která je v časném postnatálním období značně promptní, posléze zpomaluje až do PM 17, kdy fotoreceptory sítnice téměř kompletně chybí (100, 101).

Weaver myši

Weaver myši jsou postiženy autosomální semidominantní mutací genu na chromosomu 2, kódujícího G-protein (102). Výsledkem této mutace je poškození jak cerebelárních, tak i mimocerebelárních struktur. Na rozdíl od výše popsaných modelů cerebelárních poruch, v tomto případě jsou to především granulární buňky, které apoptoticky zanikají, zatímco Purkyňovy buňky jsou relativně nepostižené (103, 104). Weaver homozygoti vykazují 72 % a heterozygoti až 86 % normálního počtu Purkyňových buněk, když NDO jsou v obou případech v podstatě intaktní (105). Na druhé straně, homozygotní mutanty Weaver charakterizuje 23–25% pokles počtu neuronů hlubokých mozečkových jader (106). Vedle mozečku jsou zde však ještě postiženy dopaminergní neurony v substantia nigra, spolu s poklesem koncentrace dopaminu v nucleus caudatus a ve striatu (107). Další morfologické změny v podobě ztlustění vrstvy pyramidových buněk byly popsány v hipokampu Weaver myši. Z funkčního hlediska mutanti Weaver vykazují špatný výkon v prostorovém učení v Morrisově vodním bludišti, mají nižší explorační aktivitu a také si špatně vedou v testech pevné břevno a pohyb na mřížce. Podobně jako některé další „cerebelární“ myši (např. pcd), také homozygotní jedinci Weaver jsou sterilní z důvodu zániku zárodečných buněk varlat.

Reeler myši

Reeler mice jsou nositelkami autosomálně recesivní mutace genu na 5. chromosomu a kódujícího protein reelin extracelulární matrix, který je důležitý pro migraci nervových buněk (108). Důsledkem této mutace je abnormální migrace neuronů v průběhu vývoje mozku (109). Atypické lokalizace ektopických buněk jsou proto vedle cerebela (110, 111), také v některých dalších mozkových strukturách (hipokampus, neokortex, dolní oliva, čichové bulby, colliculus superior, substantia nigra (112, 113, 114). U homozygotních Reeler myši, je redukována velikost cerebela (115), ale též snížený počet Purkyňových buněk na méně, než polovinu normálního počtu, avšak pouze kolem přibližně 5 % z nich má typickou lokalizaci. Asi 10 % Purkyňových buněk je uvnitř granulární vrstvy, zatímco některé granulární buňky jsou lokalizovány uvnitř vrstvy molekulární (116, 117). Také komplex dolní olivy je redukován ve své velikosti o 22,6 %. Navzdory těmto abnormálním, specifita cerebelárních spojů je ve většině zachována (118). Funkčně Reeler myši

charakterizují špatné výkony v testech: aktivní avoidance, prostorové učení ve vodním Morrisově bludišti, pevné břevno, coat-hanger a rotarod (119). U myši Reeler byl též popsán nižší stupeň neurogeneze spolu s inklinací k ischemickému poškození mozku a epilepsií (120, 121). Se zřetelem na zvláštní behaviorální abnormality, považují někteří autoři heterozygotní Reeler myši za model schizofrenie (122, 123).

Scrambler myši

Scrambler myši jsou postiženy spontánní autosomálně recesivní mutací příslušného genu na chromosomu 4 (124). Důsledkem je redukováná velikost mozečku, která je u homozygotních jedinců patrná již od PM 1. Počet Purkyňových buněk je snížen, pouze 5 % zbývajících má normální lokalizaci a množství granulárních buněk je nižší o 80 %. Navzdory tomu je však aferentní systém mozečku zachován (125). Homozygotní Scrambler myši vykazují ataxii a celotělový třes již od druhého postnatálního týdne. Z funkčního hlediska mají slabé výsledky v testech: rotarod, pevné břevno, a coat hanger. Také v prostorovém učení v Morrisově vodním bludišti špatně navigují jak ve variantě se skrytou, tak i s vynořenou podlázkou (126, 127).

Toppler myši

Myši Toppler jsou pod vlivem autosomálně recesivní mutace specifického genu na chromosomu 8. Dramatický úbytek Purkyňových buněk s typickými abnormalitami jejich dendritických kmenů jsou patrné již od 2. postnatálního týdne. Vedle postižení Purkyňových buněk je zde přítomna i degenerace Bergmannovy glie a oba tyto procesy spolu evidentně funkčně souvisejí. Mutanti Toppler projevují závažnou ataxii, která se navíc zhoršuje s věkem a vede k významně zkrácené době dožití (8–12 měsíců). Představují tak užitečný model pro sledování vývojových interakcí mezi Purkyňovými buňkami a Bergmannovou glií (128).

Mutantní myši Pogo

Pogo myši představují přirozeně vzniklé mutanty, odvozené od inbredního kmene Korejské divoké myši. Tato autosomálně recesivní mutace postihuje gen taktéž umístěný na chromosomu 8. Myši mají projevy ataxie a těžko udržují stoj. Dále je zde charakteristická vratká chůze s tendencí k pádům, což je patrné již od 2. postnatálního týdne a trvá nadále po celý život a to již bez další progresu. Morfologicky Pogo myši vykazují významný úbytek Purkyňových buněk, které mají ektopické trny, vycházející z jejich primárních dendritů (129). Navíc paralelní vlákna mají mnohem rozsáhlejší varikozity, než jsou u kontrol a některá vlákna vytvářejí synaptické kontakty až se 4 dendritickými trny Purkyňových buněk. Tyto mnohočetné synapse byly zjištěny jak ve vermis mozečku, tak i v hemisférách. Kromě toho granulární buňky mají často zvláštně hutná, avšak vakuolizovaná jádra, když stejné nálezy u kontrolních zvířat nejsou. Uvedené morfologické nálezy svědčí o tom, že u Pogo myši dochází mezi Purkyňovými buňkami a aferentními mozečkovými spoji k masivním synaptickým abnormalitám (130).

2. TRANSGENNÍ ANIMÁLNÍ MODELY

Zvířata této skupiny představují především transgenní myši, které vznikly jako ty samé typy dědičně podmíněných neurodegenerací u lidí a jejichž podstatou jsou opakující se tripletů CAG (CAG repeats) v genetické informaci. Vedle Huntingtonovy nemoci, dentatorubro-palidoluyisianské atrofie, spinální a bulbární svalové atrofie, Niemannovy – Pickovy nemoci a Friedreichovy ataxie sem patří také 7 typů spinocerebelárních ataxií (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17, 23) z více, než čtyř desítek zatím popsaných lidských forem těchto postižení (131, 132). Takto různě expandované tripletů kódují v příslušných genech délku polyglutaminových traktů polyQ) zmutovaných proteinů. Závažnost a míra postižení závisí na počtu CAG repeatů. Takto, přesnou genetickou manipulací vyvinutá transgenní zvířata tak představují mnohem přesnější modely výše uvedených lidských onemocnění.

Myši modely lidských dědičných mozečkových ataxií

SCA1

Spinocerebelární ataxie typu 1 (SCA1) představuje jednu z autosomálně dominantně dědičných ataxií a je příčinou asi 3–16 % všech těchto onemocnění. Vedle příznaků ataxie je SCA1 spojena s těžkostmi mluvení, polykání, poruchami kognitivních funkcí a zvýšenými reflexy. Onemocnění se objevuje zpravidla uprostřed 30. let věku a progreduje rychleji, než ostatní subtypy (133). Je způsobena prodlouženými CAG repeaty v genu pro ataxin-1, což rezultuje v expanzi polyQ traktu proteinu ataxin-1. Normální délka je mezi 6–35 repeaty, zatímco u postižených lidí je tento počet 39–83 (134). Z důvodu porozumět patofyziologii této nemoci byly vyvinuty transgenní myši exprimující lidský SCA1 gen jak s normálním, tak i expandovaným CAG traktem. Oba typy transgenů byly stabilní a schopné přenosu od rodičů na potomstvo. Bylo tak možné získat 6 transgenních linií zvířat jak pro normální myši, tak i pro ty s expandovaným CAG traktem. Zatímco jedinci všech 6 transgenních linií exprimujících neexpandované lidské alely měli Purkyňovy buňky normální, u transgenních zvířat v 5 ze 6 linií s expandovanou SCA1 alelou (nesoucí 82 CAG repeatů), se vyvinula degenerace Purkyňových buněk s typickou ataxií (135). Je zde patrný významný úbytek Purkyňových buněk s tím, že u přežívajících jsou abnormality dendritických kmenů. Bergmannova glie proliferuje, a molekulární vrstva je zeslabená s přítomnou gliózou a ektopickými Purkyňovými buňkami. Podobné změny jsou i v granulární vrstvě, což dohromady dává typický obraz mozečkové kůry SCA 1 myši. Z funkčního hlediska ataxie charakteristická krátkými kroky nastupuje v PM 3, zatímco horší výkon na rotarodu je pozorovatelný již v průběhu PM 2. Závažné poruchy chůze se objevují následně a to až v PM 12 (136). Cenná data získaná studiem těchto zvířat přispěla k objasnění řady důležitých patogenetických mechanismů SCA 1. Příkladem je role nukleární lokalizace patologického proteinu ataxin 1 (137), jeho degradace proteázami (138), stejně jako efekt expandovaného ataxinu-1 v downregulaci genů účastných v signální transdukcii a kalciové homeostáze, které předchází manifestní patologii (139).

SCA2

SCA2 typ autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie představuje asi 6 až 18 % všech onemocnění tohoto druhu. Vedle progresivní ataxie je SCA2 charakteristická dysartrií, postojovým třesem, pomalými očními sakádami, hyporeflexií horních končetin, dysfunkcemi vegetativního původu, poruchami spánku, parézami okohybných svalů, demencí a parkinsonismem (140). Může se objevit v širokém věkovém rozmezí od 2 až do 65 let, přičemž průběh onemocnění, které vznikne před 20. rokem života má mnohem agresivnější průběh, než formy pozdější. SCA2 je podmíněna delšími repeaty CAG zde kódujícími protein ataxin-2. Normální ataxin-2 jich obvykle obsahuje 22 až 23, zatímco u pacientů postižených SCA2 představuje počet repeatů 32–77. SCA2 transgenní myši vygenerované v několika liniích se liší délkou segmentů CAG repeatů a tím i závažností příznaků této poruchy. Zvířata, která mají 58 CAG repeatů jsou charakteristická zhruba 50% úbytkem Purkyňových buněk v PM 6. Myši všech 3 vzniklých linií SCA2 vykazovaly kratší délku kroku ke konci PM 4. Další zajímavé nálezy byly u transgenních jedinců 2 linií, kteří se ve stáří 6 týdnů ve výsledcích testu rotarod nelišili od kontrol wild typu, zatímco SCA2 homozygoti a heterozygoti propadali v témže testu v PM 4 a heterozygoti v PM 6. Z výše uvedeného je evidentní, že závažnější příznaky postižení jsou přítomny u myši z linií s prolongovanými polyQ trakty. Toto je ve shodě s nálezy u lidských pacientů, kdy v případech prodloužených CAG repeatů se objevují závažnější příznaky postižení dříve a naopak. Výzkum prováděný na transgenních SCA2 zvířat pak přinesl ještě zjištění, že nukleární lokalizace inkluzí tvořených ataxinem-2 není nezbytná pro vývoj této nemoci. V dalším pak se ukázalo, že prevencí glutamátem indukované smrti Purkyňových buněk může být podání dantrolenu. Tento stabilizátor kalciových iontů užitý v dlouhodobé léčbě SCA2 myši také zmínil motorický deficit a úbytek Purkyňových buněk. Uvedená pozorování tak potvrdila signální roli kalcia v patogenezi SCA2 (141).

SCA3

SCA3 typ spinocerebelární ataxie je známější jako Machadova-Josephova nemoc. Je charakteristická progresivní mozečkovou ataxií, areflexií, svalovými atrofiemi, parkinsonskými příznaky, dystonií, a spasticitou (142). Navíc jsou zde přítomna i některá jemnější postižení jako externí progresivní oftalmoplegie. Počátek nemoci varíruje v rozmezí 5–75 let života, přičemž představuje asi jen 1 % ze všech případů SCA. V normálních alelách délka CAG trinukleotidových repeatů kolísá mezi 12 až 44, u SCA3 pacientů pak mezi 52 – 86. SCA3 transgenní myši byly vygenerovány s polyQ trakty 64, 67, 72, 76 a 84 repeatů (143). Závažnost příznaků nemoci také zde závisí na počtu CAG repeatů. Proto také transgenní myši exprimující ataxin-3 s expandovaným polyglutaminovým traktem a 79 repeaty jsou vedle chůze o široké základně postiženy i třesem, sníženou aktivitou a progredující ataxií počínaje PM 5–6 navzdory tomu, že úbytek neuronů mozečku je pouze mírný (144, 145). Tyto nálezy svědčí o tom, že pokles cerebelárních funkcí je více závislý na downregulaci exprese proteinů a dysfunkci neuronů, než na úbytku Purkyňových buněk. I zde výsledky výzkumu na SCA3 myších přispěly k porozumění dalších patogenetických mechanismů této nemoci. Jde především o poukázání na roli alterovaných napětově aktivovaných draslíkových kanálů (146), kalcium dependentních proteáz

kalpainového typu (147) i na disrupci vývoje dendritů a signální funkce metabotropního glutamátového receptoru Purkyňových buněk mutovaným proteinem ataxin-3 (148).

SCA6

Spinocerebelární ataxie typu 6 (SCA6) je charakteristická expanzí CAG polyQ repeatů v CACNA1A genu kódujícího alfa 1A napěťově závislý kalciový kanál CaV2.1 (149). Představuje nejfrekventněji se vyskytující typ ze všech SCA (5–18 %). Nemoc je provázena pomalu progredující ataxií, dysartrií, intenzivním tremorem, specifickým typem pohledem provokovaného nystagmu, dysfagií, polohovou závratí a deficitem jak v senzorických, tak i motorických pyramidových i extrapyramidových aktivitách (150). Zatímco alely zdravých jedinců obsahují 4–18 polyQ repeatů, u nemocných lidí je toto číslo 20–33. SCA6 vygenerované transgenní myši, které mají polyQ trakt s 84 repeaty se vyznačují progresivními motorickými abnormalitami a agregáty patologického proteinu CACNA1A. Homozygotní zvířata vykazují hypoaktivitu a horší výkony na zrychlujícím se rotarodu (151). Heterozygoti se vizuálně neliší od zvířete wild typu až do PM 20, přestože v PM 19 jsou horší v rotarod testu. Nicméně, i přes motorické dysfunkce žádný úbytek Purkyňových buněk ani další morfologické změny těchto neuronů nebyly do PM 20 zjištěny. Ze strany patofyziologických mechanismů, pozorování u SCA6 myši s 28 nebo 84 polyQ repeaty svědčí o tom, že vlastnosti iontového kanálu CaV2.1 nehrají žádnou roli v SCA6 patologii, která se jeví spíše jako důsledek zvýšené akumulace zmutovaných kanálů (152).

SCA7

Spinocerebelární ataxie typu 7 (SCA7) je neurodegenerativní choroba zapříčiněná expanzí CAG repeatů v genu kódujícím ataxin-7. Za situace, kdy normální počet repeatů je 7–19, tak patologická alela obsahuje od 37 do více, než 400 CAG tripletů. SCA7, která se objevuje již v dětském věku, je charakterizována progresivní ataxií, makulární nebo retinální degenerací se ztrátou vidění, s pomalými sakádami, oftalmoplegií, dysfagií, a poškozením somatosenzorických a neuropsychických funkcí (153). Mezi SCA, je jedinou, která je poznamenána těžkou ataxií a zároveň slepotou. Vyvinuté transgenní myši s 90 polyQ repeaty mají nukleární inkluze zmutovaného proteinu ataxin-7 jak v Purkyňových buňkách, tak ve fotoreceptorech a vykazují jednak motorické abnormality, ale i poškození zraku. Nicméně, jsou zde velké rozdíly ve spektru nálezů, právě v závislosti na délce polyQ traktu. Například myši s 266 CAG repeaty jsou postiženy infantilní formou SCA7 charakterizovanou ataxií, zrakovým defektem, ale vykazují i abnormální krátkodobou synaptickou potenciaci a také jsou typické předčasnou smrtí (154). Na druhé straně, myši s 92 polyQ repeaty a expresí ataxinu-7 ve všech neuronech CNS, s výjimkou Purkyňových buněk, trpí těžkou degenerací právě těchto neuronů, ataxickou chůzí a typickými nukleárními agregáty ataxinu-7, které korelují s viditelnými symptomy včetně předčasné smrti (155). A naopak, transgenní myši s 52 CAG repeaty jsou postiženy ataxií, bez významného úbytku Purkyňových buněk. Všechny tyto nálezy svědčí o tom, že degenerace Purkyňových buněk u SCA7 je buněčně-autonomní avšak také, že v patogenezi této nemoci hrají roli ještě i další faktory, např. změny v genové expresi s dopadem na glutamatergní přenos, signální transdukcii, tvorbu myelinu, axonální transport, neuronální diferenciaci a gliální

funkci (156). Tato hypotéza byla potvrzena pozorováním, kdy potlačení zmutovaného genu (o 50 %), jeden měsíc po vzniku ataxie, oddálilo poruchy motoriky, zredukovalo agregáty patologického proteinu, ataxinu-7, v Purkyňových buňkách a zabránilo úbytku synapsí mezi nimi a šplhavými vlákny (157).

SCA17

Spinocerebelární ataxie SCA17 je degenerativní porucha s pozdním nástupem, která je způsobena expanzí polyQ repeatů v proteinu TBP (TATA-box-binding protein). Nemoc je charakterizována progresivní ataxií, křečemi, kognitivními poruchami i neuropsychickými příznaky. Jsou zde dále přítomny pyramidové i extrapyramidové příznaky jako spasticita, dystonie, chorea a projevy Parkinsonovy nemoci. Zatímco zdraví lidé mají 23–43 CAG polyQ repeatů, pacienti postižené touto chorobou charakterizuje polyQ trakt s 45–63 repeaty. Nemoc se vyskytuje velmi zřídka (pod 1 % všech SCA) (158). Přesto byly vyvinuty 2 myší modely tohoto typu (159, 160) a navíc, jako u jediného typu SCA ještě i potkanní model. Právě ten se ukázal jako velmi výhodný a podobně jako myší typu SCA17 i tito potkani vykazují těžké neurologické defekty včetně ataxie, poruchy posturálních reflexů, v raných stádiích i hyperaktivitu, která je později vystřídána hypoaktivitou, úbytkem tělesné hmotnosti a předčasnou smrtí. Neuropatologické nálezy ukazují úbytek neuronů především v cerebelu, degeneraci Purkyňových, košičkovitých a hvězdicovitých buněk, a změny v morfologii dendritů. Navíc, jak ve světelném, tak i v elektronovém mikroskopu byla zjištěna TBP-pozitivní nukleární imunoreaktivita a torpédovité axony. Zde se také ukázalo, že některé podstatné charakteristiky SCA17 byly lépe vyjádřeny u TBP potkanů, než u modelů myších. Potkanní model byl také poprvé použit k vyšetření PET a DTI (diffusion tensor imaging), když PET byla poté s úspěchem použita též u lidských pacientů s SCA17. Také výsledky s použitím DTI potvrdily užitečnost této metody jako potenciálního biomarkeru u SCA 17 pacientů. (161).

SCA23

Typ SCA 23 spinocerebelární ataxie je extrémně zřídka se vyskytující a relativně v pozdním věku nastupující neurodegenerativní onemocnění charakterizované postupující ataxií patrnou na chůzi i horních končetinách, s dalšími variabilními příznaky včetně periferní neuropatie a dysartrie (162). V literatuře byla nemoc popsána u jedné holandské rodiny jako pozdně vznikající autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie, která postihla celkem 13 jejích členů ve 3 generacích. Pouze 1 pacient s nemocí trvající 23 roků však byl upoután na pojízdné křeslo. Vyšetření MRI ukázalo, že pacient měl těžkou mozečkovou atrofií s deficitem paměti, počínajícím kolem 50. roku života. Postmortem nálezy u jiného pacienta ukázaly atrofií postihující frontotemporální oblasti mozku, cerebelární vermis, pons, dentatis nuclea i páteřní míchu. Vermis mozečku byl dále postižen úbytkem neuronů patrným také v dolní olivě, nikoliv však v pontu. Navíc zde bylo zjištěno zeslabení cerebelopontinní dráhy a demyelinizace zadních a postranních provazců páteřní míchy. Vyšetření chromosomů ukázalo na postižení oblasti 20p12.3-p13 s mutací v genu pro prodynorphin (PDYN), jako příčinu nemoci (163). Jak se dále zjistilo, prodynorphin knock-out myši jsou citlivější k noxiózním podnětům, avšak vykazují normální odpovědi na běžné stimuly

(164); navíc zmutované dynorfinové proteiny zvyšují neopioidní excitační aktivity, které mohou podmiňovat vývoj SCA23. Nicméně, z hlediska fenotypické podobnosti k lidským SCA23 tyto myši dosud testovány nebyly.

ZÁVĚRY

Jak je z výše uvedeného zřejmé, nová koncepce cerebela – včetně dalších detailních poznatků o fyziologii a patofyziologii mozečku i jeho poruchách – by nebyla možná bez nových klinických i výzkumných metod a sofistikovaných postupů zahrnujících též použití experimentálních zvířat výše v přehledu zmíněných. Především jak přirozeně vzniklé, tak metodami genetického inženýrství vyvinuté animální modely mozečkových poruch tvořily základ tohoto významného pokroku ve výzkumu cerebela. Zejména studie vzniklé využitím tzv. cerebelárních mutantů přinesly neocenitelné informace o mozečkových funkcích a dysfunkcích, včetně doprovodných příznaků, ale též o jejich patogenezi a cílené terapii. V neposlední řadě však byly také stanoveny i limity případné nekritické aplikace těchto poznatků na člověka.

Třebaže manifestace základních příznaků cerebelárních dysfunkcí je u většiny myších modelů mozečkových degenerací podobná, jsou zde některé znaky, kterými se od sebe liší. Navíc, některé mutace mají extracerebelární dopady, které jsou však integrální součástí jednotlivých fenotypů (např. degenerativní postižení čichového bulbu, sítnice a talamu u *pcd* myší). Dále jsou zde samozřejmě i druhové rozdíly v anatomii, metabolismu, chování aj. mezi myši a člověkem. Zde zejména spontánně vzniklé myší mutace nejsou obvykle identické s poruchami u člověka, a tudíž lze tyto situace chápat pouze jako podobné příbuzným lidským onemocněním. Na druhé straně, transgenní myši nesoucí lidské patologické alely mohou být pokládány za skutečné modely specifických lidských onemocnění.

Nicméně, také u transgenních myší dopady mutace se mohou lišit od lidských mutací, vzniklých přirozenou cestou. Transgeny totiž mohou být pod vlivem různých promotorů a jejich exprese se liší od těch, které jsou patrné u postižených lidí, zejména pokud jde o intenzitu projevu předmětných buněčných elementů. Transgeny obvykle nenahrazují myší alely *wild* typu, jestliže tyto nejsou eliminovány (*knock-out* myši). V těchto případech má myš obojí, tj. jak patologické, tak i plně exprimované normální genové produkty. Např. když autosomálně dominantní ataxie se vyskytuje u člověka většinou v podobě heterozygotních jedinců, tak myši mohou být studovány jako homozygoti. Jak experimenty ukázaly, tyto homozygotní myši vykazují vážnější patologické fenotypické znaky, než jedinci heterozygotní. To svědčí o tom, že uvedené typy nemocí lze přesněji studovat za situace, že jsou podmíněny semidominantně. Navzdory těmto limitujícím faktorům, jsou cerebelární mutantní myši cenným nástrojem pro výzkum, jehož cílem je lepší porozumění patogentickým mechanismům mozečkových degenerací a nalezení skutečně efektivní léčby lidských pacientů. Proto tyto myší modely budou i nadále sloužit jako nezastupitelný prostředek v preklinických studiích zkoumajících cílené terapeutické postupy vhodné pro úspěšné použití v humánní medicíně.

Za této situace nezbyvá, než našemu neurovědnímu výzkumu popřát, aby jeho protagonisté v úkolech, které si stanovili, uspěli alespoň tak, jako J. E. Purkyně ve své době.

Studie byla financována z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (Projekt P36).

SOUHRN

Jméno Jana Evangelisty Purkyněho a mozeček patří neoddělitelně k sobě. On to byl, kdo první uviděl a popsal největší nervové buňky v mozku, de facto v mozečku. Nejvýznamnější badatelé v problematice mozku posléze, jako projev nejvyššího uznání, rozhodli pojmenovat tyto neurony jeho jménem, tedy Purkyňovými buňkami. Jak na základě pokusů J. E. Purkyně, tak jeho následovníků byla mozečku následně přiznána účast v řízení a precizaci motoriky. Navzdory těmto významným objevům, za relativně dlouhou dobu, přesněji v uplynulých dvou dekadách, museli vědci zcela přehodnotit tradiční koncepci mozečku, a zformulovat postupně novou. To započalo počátkem 90. let minulého století, kdy bylo zjištěno, že mozečková kůra obsahuje více neuronů, než kortex velkého mozku. Krátce nato přicházely nové nálezy svědčící o tom, že tak enormní množství cerebelárních neuronů není samoučelné, ale že má dopad na ostatní funkce celého mozku. Ukázalo se totiž, že vedle jeho tradiční role ve zpřesňování a kontrole motorických dovedností se mozeček podílí na vyšších nervových funkcích, včetně kognitivních. Tyto nové poznatky byly získány díky zavedení moderních vyšetřovacích metod do klinické praxe, ale také novými experimentálními postupy v neurovědním výzkumu za využití animálních modelů mozečkových dysfunkcí popsaných v této práci.

The cerebellum – from J. E. Purkyně to the present day

SUMMARY

The name of Jan Evangelista Purkyně and the cerebellum belong inseparably together. He was the first who saw and described the largest nerve cells in the brain, de facto in the cerebellum. The most distinguished researchers of the nervous system then showed him the highest recognition by naming these neurons as Purkinje cells. Through experiments by J. E. Purkyně and his followers properly functionally was attributed to the cerebellum share in precision of motor skills. Despite ongoing and fruitful research, after a relatively long time, especially in the last two decades, scientists had to constantly replenish and re-evaluate the traditional conception of the cerebellum and formulate a new one. It started in the early 1990s, when it was found that cerebellar cortex contains more neurons than the cerebral cortex. Shortly thereafter it was gradually revealed that such enormous numbers of neural cells are not without an impact on brain functions and that the cerebellum, except

its traditional role in the motor skills, also participates in higher nervous activity. These new findings were obtained thanks to the introduction of modern methods of examination into the clinical praxis, and experimental procedures in neuroscience research using animal models of cerebellar disorders described in this work.

LITERATURA

1. Druga R.: Purkyňovy buňky mozečku. Jan Evangelista Purkyně, život a dílo. E. Trávníčková (ed), Avicenum, Praha 1986: 255–261. – 2. y Cajal S. R.: Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. T. II. Ed. A Maloine, Paris, 1911: 1–993. – 3. Valentin G.: Über den Verlauf und die letzten Enden der Nerven. Nova Acta Acad Leop Carol, 18, 1836: 51–240. – 4. Rokyta R.: J. E. Purkyně a jeho objevy v oblasti nervového systému. Živa 2011: 227–228. – 5. Friede R. L.: The relationship of body size, nerve cell size, axon length, and glial density in the cerebellum. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 49, 1963: 187–193. – 6. Eccles J. C., Ito M., Szentagothai J.: The cerebellum as a neuronal machine. Springer, Berlin, Germany, 1967. – 7. Szentagothai J.: Structure-functional considerations of the cerebellar neuron network. Proc. IEEE 56, 1968: 960–968. – 8. Ito M.: Neurophysiological basis of the cerebellar motor control system. Int. J. Neurol. 7, 1970: 162–176. – 9. Ito M.: Neural design of the cerebellar motor system. Brain Res. 40, 1972: 81–84. – 10. Ito M.: The cerebellum and neural control. New York, 1984. – 11. Palay S. L., Chan-Palay V.: Cerebellar cortex: cytology and organization. Springer, 1974. – 12. Glickstein M.: The cerebellum and motor learning. Cur. Opin. Neurobiol. 2, 1992: 802–806. – 13. Schmahmann J. D.: From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. Hum. Brain Mapp. 4, 1996: 174–98. – 14. Schmahmann J. D., Pandya D. N.: The cerebellar system. Int. Rev. Neurobiol. 41, 1997: 31–60. – 15. Middleton F. A., Strick P. L.: Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. J. Neurosci. 21: 2001: 700–712. – 16. Buckner R. L.: The Cerebellum and Cognitive Function: 25 Years of Insight from Anatomy and Neuroimaging. Neuron 80, 2013: 807–815. – 17. Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessel T. M.: Principles of neural science. 4th ed. McGraw-Hi, New York, 2000. – 18. Danbolt N. C., Holmseth S., Skår A. et al.: Glutamate uptake and transporters. Excitotoxicity in Neurological Disease – New Therapeutic Challenge. C Ferrarese M. F., Beal. Kluwer Academic Publishers: Boston Dordrecht London, 2004: 27–49. – 19. 4. Barr M. L., Kiernan J. A.: The cerebellum. The human nervous system, Fifth Edition, J B Lippincott Company, Philadelphia 1988: 160–177. – 20. Herculano-Houzel S.: Coordinated scaling of cortical and cerebellar numbers of neurons. Frontiers in Neuroanatomy 4: 1–8, 2010. – 21. Dennis J., Schutter L. G.: Human Cerebellum in Motivation and Emotion. Manto M., Gruol D. L., Schmahmann J. D., Koibuchi N., Rossi F., editors. Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders, New York: Springer Science + Business Media; 2013: 1499–1521. – 22. Schmahmann J. D., Sherman J. C.: Cerebellar cognitive affective syndrome. Int. Rev. Neurobiol. 41, 1997: 433–440. – 23. Andreasen N. C., Pierson R.: The role of the cerebellum in schizophrenia. Biol. Psychiatry 64, 2008: 81–8. – 24. Fatemi S. H., Aldinger K. A., Ashwood P. et al.: Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. Cerebellum 11, 2012: 777–807. – 25. Záhlava J.: Mozeček. Patologická fyziologie nervového systému. J. Mysliveček (ed), Charles University Prague 1994: 150–155. – 26. Kishore A., Meunier S., Popa T.: Cerebellar influence on motor cortex plasticity: behavioral implications for Parkinson's disease. Front Neurol. 5, 2014: 1–8. – 27. Fiez J. A., Petersen S. E., Cheney M. K.: Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. Brain 115, 1992: 155–178. – 28. Leggio M. G., Tedesco A. M., Chiricozzi F. R.: Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage. Brain 131, 2008: 1332–43. – 29. Silveri M. C., Leggio M. G., Molinari M.: The cerebellum contributes to linguistic production. A case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion. Neurology 44, 1994: 2047–2050. – 30. Kim S. G., Ugrubil K., Strick P. L.: Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. Science 265, 1994: 949–951. – 31. Van Mier H. I., Tempel L. W., Perimutter J. S. et al.: Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice. J. Neurophysiol. 80, 1998: 2177–99. – 32. Sharma P., Mazumfar B., Chatterjee P.: Cerebellar hypermetabolism on ¹⁸F-FDG PET/CT with normal MRI in a case of paraneoplastic cerebellar degeneration with negative antibodies. Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol. 34, 2015: 79–80, 2015. – 33. Manto M., Marmolino D.: Animal models of human cerebellar

ataxias: a cornerstone for the therapies of the twenty-first century. *Cerebellum* 8, 2009: 137–54. – 34. Akita K., Arai S.: The ataxic Syrian hamster: an animal model homologous to the ped mutant mouse? *Cerebellum* 8: 2009: 202–10. – 35. Ebner T. J., Chen G.: Tottering mouse. Manto M., Gruol D. L., Schmähmann J. D., Koibuchi N., Rossi F., editors. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. New York: Springer Science + Business Media 2013: 1521–1540. – 36. Bickford P.: Motor learning deficits in aged rats are correlated with loss of cerebellar noradrenergic function. *Brain Res.* 620, 1993: 133–8. – 37. Lalonde R., Joyal C. C., Coté C. et al.: Simultaneous visual discrimination learning in Lurcher mutant mice. *Brain Res.* 618, 1993: 19–23. – 38. Lalonde R.: Pharmacotherapy in animals with hereditary cerebellar disease. Pandalai S. G. (Eds). *Recent research development in neurochemistry*, Vol. 1 Trivadrutt: Res. Singpost 1996: 55–88. – 39. Cendelin J., Korelusová I., Vožeh F.: The effect of repeated rotarod training on motor skills and spatial learning ability in Lurcher mutant mice. *Behav. Brain Res.* 189, 2008: 65–74. – 40. Hilber P., Caston J.: Motor skills and motor learning in Lurcher mutant mice during aging. *Neurosci.* 102, 2001: 615–623. – 41. Křížková A., Vožeh F.: Development of early motor learning and topical motor skills in a model of cerebella degeneration. *Behav. Brain Res.* 150, 2004: 65–72. – 42. Thullier F., Lalonde R., Cousin X.: Neurobehavioral evaluation of lurcher mutant mice during ontogeny. *Dev. Brain Res.* 100, 1997: 22–28. – 43. Vožeh F., Caddy K. W. T., Mysliveček J. et al.: Some characteristics of early learning in cerebellar degeneration model. *Studia Psychol.* 39, 1997: 279–281. – 44. Vožeh F., Cendelin J., Motáňová A.: The development of different types of learning in cerebellar degeneration model. *Homeostasis* 39, 1999: 248–250. – 45. Vožeh F., Cendelin J., Štenglová V.: The development of spatial learning in a model of olivocerebellar degeneration. *Homeostasis* 41, 2001: 64–66. – 46. Cendelin J., Vožeh F.: Lurcher mouse. Manto M., Gruol D. L., Schmähmann J. D., Koibuchi N., Rossi F., editors. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. New York: Springer Science + Business Media 2013: 1499–1520. – 47. Purkartová Z., Vožeh F.: Cerebellar degeneration in Lurcher mice under confocal laser scanning microscope. *Microsc. Res. Tech.* 76, 2013: 545–551. – 48. Phillips R. J. S.: “Lurcher”, a new gene in linkage group XI of the house mouse. *J. Genet.* 57, 1960: 35–42. – 49. Zuo J., De Jager P. L., Takahashi K. J. et al.: Neurodegeneration in Lurcher mice caused by mutation of $\delta 2$ glutamate receptor gene. *Nature* 388, 1997: 769–773. – 50. De Jager P. L., Zuo J., Cook S. A. et al.: A new allele of the lurcher gene, lurcher J. *Mamm Genome* 8, 1997: 647–650. – 51. Norman D. J., Feng L., Cheng S. S. et al.: The lurcher gene induces apoptotic death in cerebellar Purkinje cells. *Development* 121, 1995: 1183–1193. – 52. Selimi F., Doughty M., Delhaye-Bouchaud N. et al.: Target-related and intrinsic neuronal death in Lurcher mutant mice are both mediated by caspase-3 activation. *J. Neurosci.* 20, 2000: 992–1000. – 53. Dumesnil-Bousez N., Sotelo C.: Early development of the Lurcher cerebellum Purkinje cell alterations and impairment of synaptogenesis. *J. Neurocytol.* 21, 1992: 506–529. – 54. Dusart I., Guenet J. L., Sotelo C.: Purkinje cell death: differences between developmental cell death and neurodegenerative death in mutant mice. *Cerebellum* 5, 2006: 163–173. – 55. Wang Q. J., Ding Y., Kohtz D. S. et al.: Induction of autophagy in axonal dystrophy and degeneration. *J. Neurosci.* 26, 2006: 8057–8068. – 56. Nishiyama J., Yuzaki M.: Excitotoxicity and autophagy: lurcher may not be a model of “autophagic cell death”. *Autophagy* 6, 2010: 568–570. – 57. Zanjani H. S., Lohof A. M., McFarland R. et al.: Enhanced survival of wild-type and Lurcher Purkinje cells in vitro following inhibition of conventional PKCs or stress-activated MAP kinase pathways. *Cerebellum* 1, 2013: 377–389. – 58. Zanjani S. H., Selimi F., Vogel M. V. V. et al.: Survival of interneurons and parallel fiber synapses in a cerebellar cortex deprived of Purkinje cells: studies in the double mutant mouse *Grid2Lc^{-/-}; Bax^{-/-}*. *J. Comp. Neurol.* 497, 2006: 622–635. – 59. Heckroth J. A.: A quantitative morphological analysis of the cerebellar nuclei in normal and lurcher mutant mice. I. Morphology and cell number. *J. Comp. Neurol.* 343, 1994: 73–182. – 60. Sultan F., König T., Möck M. et al.: Quantitative organization of neurotransmitters in the deep cerebellar nuclei of the Lurcher mutant. *J. Comp. Neurol.* 452, 2002: 311–323. – 61. Lalonde R., Lamame Y., Smith A. M.: Does the mutant mouse Lurcher have deficits in spatially oriented behaviours? *Brain Res.* 455, 1988: 24–30, 1988. – 62. Lalonde R., Thifault S.: Absence of an association between motor coordination and spatial orientation in lurcher mutant mice. *Behav. Genet.* 24, 1994: 497–501. – 63. Frederic F., Chautard T., Brochard R. et al.: Enhanced endocrine response to novel environment stress and endotoxin in Lurcher mutant mice. *Neuroendocrinology* 66, 1997: 341–347. – 64. Tüma J., Cendelin J., Vožeh F.: Maternal infanticide and low maternal ability in cerebellar mutants Lurcher. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 34, 2013: 101–106. – 65. Caston J., Chianale C., Delhaye-Bouchaud N. et al.: Role of the cerebellum in exploration behavior. *Brain Res.* 808, 1998: 232–237. – 66. Hilber P., Lorivel T., Delarue C. et al.: Stress and anxious-related behaviors in

Lurcher mutant mice. *Brain Res.* 1003, 2004: 108–112, 2004. – 67. Caddy K. W., Vožeh F.: The effect of 3-acetylpyridine on inferior olivary neuron degeneration in Lurcher mutant and wild-type mice. *Eur. J. Pharmacol.* 330, 1997: 139–142. – 68. Poras-Garcia E., Cendelin J., Dominguez-Del-Toro E. et al.: Purkinje cell loss affects differentially the execution, acquisition and prepulse inhibition of skeletal and facial motor responses in Lurcher mice. *Eur. J. Neurosci.* 21, 2005: 979–988. – 69. Poras-Garcia E., Sanchez-Campusano R., Martinez-Vargas D. et al.: Behavioral characteristics, associative learning capabilities, and dynamic association mapping in an animal model of cerebellar degeneration. *J. Neurophysiol.* 104, 2010: 346–365. – 70. Mullen R. J., Eicher E. M., Sidman R. L.: Purkinje cell degeneration, a new neurological mutation in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 1976: 208–212. – 71. Fernandez-Gonzalez A., La Spada A. R., Treadaway J. et al.: Purkinje cell degeneration (pcd) phenotypes caused by mutations in the axotomy-induced gene, *Nna1*. *Science* 295, 2002: 1904–1906. – 72. Kyuhou S., Kato N., Gemba H.: Emergence of endoplasmic reticulum stress and activated microglia in Purkinje cell degeneration mice. *Neurosci. Lett.* 396, 2006: 91–96. – 73. Chakrabarti L., Eng J., Ivanov N. et al.: Autophagy activation and enhanced mitophagy characterize the Purkinje cells of pcd mice prior to neuronal death. *Mol. Brain* 2, 2009: 24. – 74. Berezniuk I., Fricker L. D.: A defect in cytosolic carboxypeptidase 1 (*Nna1*) causes autophagy in Purkinje cell degeneration mouse brain. *Autophagy* 6, 2010: 558–559. – 75. Ghetti B., Norton J., Triarhou L. C.: Nerve cell atrophy and loss in the inferior olivary complex of “Purkinje cell degeneration” mutant mice. *J. Comp. Neurol.* 260, 1987: 409–422. – 76. Triarhou L. C.: Biological clues on neuronal degeneration based on theoretical fits of decay patterns: towards a mathematical neuropathology. *Folia Neuropathol.* 48, 2010: 3–10. – 77. Triarhou L. C., Norton J., Ghetti B.: Anterograde transsynaptic degeneration in the deep cerebellar nuclei of Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. *Exp. Brain Res.* 66: 1987: 577–588. – 78. Blanks J. C., Mullen R. J., Lavail M. M.: Retinal degeneration in the pcd cerebellar mutant mouse. II. Electron microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.* 212, 1982: 231–246. – 79. Blanks J. C., Spee C.: Retinal degeneration in the pcd/pcd mutant mouse accumulation of spherules in the interphotoreceptor space. *Exp. Eye Res.* 54, 1992: 637–644. – 80. Lavail M. M., Blanks J. C., Mullen R. J.: Retinal degeneration in the pcd cerebellar mutant mouse. I. Light microscopic and autoradiographic analysis. *J. Comp. Neurol.* 212, 1982: 217–230. – 81. O’Gorman S., Sidman R. L.: Degeneration of thalamic neurons in “Purkinje cell degeneration” mutant mice. I. Distribution of neuron loss. *J. Comp. Neurol.* 234, 1985: 277–297. – 82. Kim N., Xiao R., Choi H. et al.: Abnormal sperm development in *pcd(3J)/-* mice: the importance of *Agtgbbp1* in spermatogenesis. *Mol. Cells* 31, 2011: 39–48. – 83. Le Marec N., Lalonde R.: Sensorimotor learning and retention during equilibrium tests in Purkinje cell degeneration mutant mice. *Brain Res.* 768, 1997: 310–316. – 84. Goodlett R. C., Hamre K. M., West J. R.: Dissociation of spatial navigation and visual guidance in Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. *Behav. Brain Res.* 47, 1992: 129–141. – 85. Chen L., Bao S., Lockard J. M. et al.: Impaired classical eyeblink conditioning in cerebellar – lesioned and Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. *J. Neurosci.* 6, 1996: 2829–2838. – 86. Brown K. L., Agelan A., Woodruff-Pak D. S.: Unimpaired trace classical eyeblink conditioning in Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* 93, 2010: 303–311. – 87. Hamilton B. A., Frankel W. N., Kerrebrock A. W. et al.: Disruption of the nuclear hormone receptor RORalpha in staggerer mice. *Nature* 379, 1996: 736–739. – 88. Herrup K., Mullen R. J.: Regional variation and absence of large neurons in the cerebellum of the staggerer mouse. *Brain Res.* 172, 1979: 1–12. – 89. Landis D. M., Sidman R. L.: Electron microscopic analysis of postnatal histogenesis in the cerebellar cortex of staggerer mutant mice. *J. Comp. Neurol.* 179, 1978: 831–863. – 90. Blatt G. J., Eisenman L. M.: A qualitative and quantitative light microscopic study of the inferior olivary complex of normal, reeler, and weaver mutant mice. *J. Comp. Neurol.* 232, 1985: 117–128. – 91. Roffler-Tarlov S., Sidman R. L.: Concentrations of glutamic acid in cerebellar cortex and deep nuclei of normal mice and Weaver, Staggerer and nervous mutants. *Brain Res.* 142, 1978: 269–283. – 92. Roffler-Tarlov S., Herrup K.: Quantitative examination of the deep cerebellar nuclei in the staggerer mutant mouse. *Brain Res.* 215, 1981: 49–59, 1981. 93. Lalouette A., Guenet J. L., Vríz S.: Hotfoot mouse mutations affect the delta 2 glutamate receptor gene and are allelic to lurcher. *Genomics* 50, 1998: 9–13. – 94. Guastavino J. M., Sotelo C., Domez-Kinselle I.: Hot-foot murine mutation: Behavioral effects and neuroanatomical alteration. *Brain Res.* 523, 1990: 199–210. – 95. Lalonde R., Bensoula A. N., Filali M.: Rotorod sensorimotor learning in cerebellar mutant mice. *Neurosci. Res.* 22, 1995: 423–426. – 96. Lalonde R., Hayzoun K., Selimi F., et al.: Motor coordination in mice with hotfoot, Lurcher, and double mutations of the *Grid2* gene encoding the delta-2 excitatory amino acid receptor. *Physiol. Behav.* 80, 2003: 333–339. – 97. Campbell D. B., Hess E. J.: Chromosomal localization of the neurological mouse

mutations tottering (tg), Purkinje cell degeneration (pcd), and nervous (nr). *Brain Res. Mol. Brain Res.* 37, 1996: 79–84. – 98. – De Jager P. L., Harvey D., Polydorides A. D. et al.: A high-resolution genetic map of the nervous locus on mouse chromosome 8. *Genomics* 48, 1998: 346–353. – 99. Landis S. C.: Ultrastructural changes in the mitochondria of cerebellar Purkinje cells of nervous mutant mice. *J. Cell Biol.* 57, 1973: 782–797. – 100. Mullen R. J., Lavail M.: Two types of retinal degeneration in cerebellar mutant mice. *Nature* 258, 1975: 528–530. – 101. Lavail M. M., White M. P., Gorrin G. M. et al.: Retinal degeneration in the nervous mutant mouse. I. Light microscopic cytopathology and changes in the interphotoreceptor matrix. *J. Comp. Neurol.* 333, 1993: 168–181. – 102. Patil N., Cox D. R., Bhat D. et al.: A potassium channel mutation in weaver mice implicates membrane excitability in granule cell differentiation. *Nat. Genet.* 11, 1995: 126–129. – 103. Migheli A., Attanasio A., Lee W. H. et al.: Detection of apoptosis in weaver cerebellum by electron microscopic in situ end-labeling of fragmented DNA. *Neurosci. Lett.* 199, 1995: 53–56. – 104. Wullner U., Loschmann P. A., Weller M. et al.: Apoptotic cell death in the cerebellum of mutant weaver and lurcher mice. *Neurosci. Lett.* 200, 1995: 109–112. – 105. Blatt G. J., Eisenman L. M.: A qualitative and quantitative light microscopic study of the inferior olivary complex in the adult staggerer mutant mouse. *J. Neurogenet.* 2, 1985: 51–66. – 106. Maricich S. M., Soha J., Trenkner E. et al.: Failed cell migration and death of purkinje cells and deep nuclear neurons in the weaver cerebellum. *Neurosci.* 17, 1997: 3675–3683. – 107. Roffler-Tarlov S., Graybiel A. M.: Weaver mutation has differential effects on dopamine-containing innervation of the limbic and nonlimbic striatum. *Nature* 307, 1984: 62–66. – 108. D'Arcangelo G., Miao G. G., Chen S. C. et al.: A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature* 374, 1995: 719–723. – 109. Becker M. C., Bar I., Huy-Thu T.: A high resolution genetic map of mouse chromosome 5 encompassing the reeler (rl) locus. *Genomics* 23, 1994: 685–690. – 110. Hamburg M.: Analysis of the postnatal developmental effects of „reeler“, a neurological mutation in mice. A study in developmental genetics. *Dev. Biol.* 8, 1963: 165–185. – 111. Terashima T., Inoue K., Inoue Y. et al.: Distribution and morphology of corticospinal tract neurons in reeler mouse cortex by the retrograde HRP method. *J. Comp.* 218, 1983: 314–326. – 112. Mikoshiba K., Kohsaka S., Takamatsu K. et al.: Morphological and biochemical studies on the cerebral cortex from reeler mutant mice. *J. Neurochem.* 34, 1980: 835–44. – 113. Wyss J. M., Stanfield B. B., Cowan W. M.: Structural abnormalities in the olfactory bulb of the Reeler mouse. *Brain Res.* 188, 1980: 566–571. – 114. Kang W. Y., Kim S. S., Cho S. K. et al.: Migratory defect of mesencephalic dopaminergic neurons in developing reeler mice. *Anat. Cell Biol.* 43, 2010: 241–251. – 115. Mariani J., Crepel F., Mikoshiba K. et al.: Anatomical mutant mouse. *Philos Trans R Soc Lond B Biol. Sci.* 281, 1977: 1–28. – 116. Terashima T., Inoue K., Inoue Y. et al.: Observations on mutant mouse. *Brain Res.* 350, 1985: 103–112. – 117. Heckroth J. A. I., Goldowitz D., Eisenman L. M.: Purkinje cell reduction in the reeler mutant mouse: a quantitative immunohistochemical study. *J. Comp. Neurol.* 279, 1989: 546–555. – 118. Mariani J., Crepel F., Mikoshiba K. et al.: Anatomical mutant mouse. *Philos Trans R Soc Lond B Biol. Sci.* 281, 1977: 1–28. – 119. Lalonde R., Hayzoun K., Derer M. et al.: Neurobehavioral evaluation activity. *Neurosci. Res.* 49, 2004: 297–305. – 120. Patrylo P. R., Browning R. A., Cranick S.: Reeler homozygous mice exhibit enhanced susceptibility to epileptiform activity. *Epilepsia* 47, 2006: 257–266. – 121. Won S. J., Kim S. H., Xie L. et al.: Reeler-deficient mice show impaired neurogenesis and increased stroke size. *Exp. Neurol.* 198, 2006: 250–259. – 122. Costa E. I., Davis J., Pesold C. et al.: The heterozygote reeler mouse as a model for the development of a new generation of antipsychotics. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2, 2002: 56–62. – 123. Schmitt A., Turck C. W., Pilz P. K. et al.: Proteomic similarities between heterozygous reeler mice and schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 74, 2013: e5–e10. – 124. Sweet H. O., Bronson R. T., Johnson K. R. et al.: Scrambler, a new neurological mutation of the mouse with abnormalities of neuronal migration. *Mamm Genome* 7, 1996: 798–802. – 125. Goldowitz D., Cushing R. C., Laywelle E. et al.: Cerebellar disorganization characteristic of reeler in scrambler mutant mice despite presence of reelin. *J. Neurosci.* 17, 1997: 8767–8777. – 126. Jacquelin C., Strazielle C., Lalonde R.: Spontaneous alternation and spatial learning in Dab1scm (scrambler) mutant mice. *Brain Res. Bull.* 87, 2012: 383–386. – 127. Jacquelin C., Lalonde R., Jantzen-Ossola C. et al.: Neurobehavioral performances and brain regional metabolism in Dab1 (scm) (scrambler) mutant mice. *Behav. Brain Res.* 252, 2013: 92–100. – 128. Duchala C. S., Shick H. E., Garcia J. et al.: The toppler mouse: a novel mutant exhibiting loss of Purkinje cells. *J. Comp. Neurol.* 476, 2004: 113–29. – 129. Lee N. S., Jeong Y. G.: Pogo: a novel spontaneous ataxic mutant mouse. *Cerebellum* 8, 2009: 155–62. – 130. Lee K. Y., Kim J. S., Kim S. H. et al.: Altered Purkinje cell responses and calmodulin expression in the spontaneously ataxic mouse, Pogo. *Eur. J. Neurosci.* 33, 2011: 1493–1503. – 131. Yamada M., Sato T.,

Tsuji S. et al.: CAG repeat disorder models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol.* 115, 2008: 71–86. – 132. Cendelin J.: From mice to men: lessons from mutant ataxic mice. *Cerebellum Ataxias* 1, 4, 2014: 1–21. – 133. Manto M. U.: The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 4, 2005: 2–6. – 134. Taroni F., Chiapparini L., Mariotti C.: Autosomal dominant spinocerebellar ataxias and episodic ataxias. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. 1st edition. Edited by Manto M., Gruol D. L., Schmammann J. D., Koibuchi N., Rossi F. New York: Springer Science+Business Media. 2013: 2193–2267. – 135. Burrighe E. N., Clark H. B., Servadio A. et al.: SCA1 transgenic mice: a model for neurodegeneration caused by an expanded CAG trinucleotide repeat. *Cell* 82, 1995: 937–948. – 136. Clark H. B., Burrighe E. N., Yunis W. S. et al.: Purkinje cell expression of a mutant allele of SCA1 in transgenic mice leads to disparate effects on motor behaviors, followed by a progressive cerebellar dysfunction and histological alterations. *J. Neurosci.* 17, 1997: 7385–7395. – 137. Klement I. A., Skinner P. J., Kaytor M. D. et al.: Ataxin-1 nuclear localization and aggregation: role in polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. *Cell* 95, 1998: 41–53. – 138. Cummings C. J., Reinstein E., Sun Y. et al.: Mutation of the E3-AP ubiquitin ligase reduces nuclear inclusion frequency while accelerating polyglutamine-induced pathology in SCA1 mice. *Neuron* 24, 1999: 879–892. – 139. Lin X., Antalffy B., Kang D. et al.: Polyglutamine expansion down-regulates specific neuronal genes before pathological changes in SCA1. *Nat. Neurosci.* 3, 2000: 157–163. – 140. Huynh D. P., Figueroa K., Hoang N. et al.: Nuclear localization or inclusion body formation of ataxin-2 are not necessary for SCA2 pathogenesis in mouse or human. 26, 2000: 44–50. – 141. Liu J., Tang T. S., Tu H. et al.: Deranged calcium signaling and neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 2. *J. Neurosci.* 29, 2009: 9148–9162. – 142. Bettencourt C., Santos O. S. C., Kay T. et al.: Analysis of segregation patterns in Machado-Joseph disease pedigrees. *J. Hum. Genet.* 53, 2008: 920–923. – 143. – Cemal C. K., Carroli C. J., Lawrence L. et al.: YAC transgenic mice carrying pathological alleles of the MJD1 locus exhibit a mild and slowly progressive cerebellar deficit. *Hum. Mol. Genet.* 11, 2002: 1075–1094. – 144. Chou A. H., Yeh T. H., Ouyang P. et al.: Polyglutamine-expanded ataxin-3 causes cerebellar dysfunction of SCA3 transgenic mice by inducing transcriptional dysregulation. *Neurobiol. Dis.* 31, 2008: 89–101. – 145. Chou A. H., Chen S. Y., Yeh T. H. et al.: HDAC inhibitor sodium butyrate reverses transcriptional downregulation and ameliorates ataxic symptoms in a transgenic mouse model of SCA3. *Neurobiol. Dis.* 41, 2011: 481–488. – 146. Hubener J., Weber J. J., Richter C. et al.: Calpain-mediated ataxin-3 cleavage in the molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3). *Hum. Mol. Genet.* 22, 2013: 508–518. – 147. Shakkottai V. G., Do Carmo Costa M., Dell’orco J. M. et al.: Early changes in cerebellar physiology accompany motor dysfunction in the polyglutamine disease spinocerebellar ataxia type 3. *J. Neurosci.* 31, 2011: 13002–13014. – 148. Konno A., Shuvaev A. N., Miyake K. et al.: Mutant ataxin-3 with an abnormally expanded polyglutamine chain disrupts dendritic development and metabotropic glutamate receptor signaling in mouse cerebellar Purkinje cells. *Cerebellum* 13, 2014: 9–41. – 149. Zhuchenko O., Bailey J., Bonnen P. et al.: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat. Genet.* 15, 1997: 62–69. – 150. Stevanin G., Durr A., David G. et al.: Clinical and molecular features of spinocerebellar ataxia type 6. *Neurology* 49, 1997: 1243–1246. – 151. Watase K., Barrett C. F., Miyazaki T. et al.: Spinocerebellar ataxia type 6 knockin mice develop a progressive neuronal dysfunction with age-dependent accumulation of mutant CaV2.1 channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 2008: 11987–11992. – 152. Saegusa H., Wakamori M., Matsuda Y. et al.: Properties of human CaV2.1 channel with a spinocerebellar ataxia type 6 mutation expressed in Purkinje cells. *Mol. Cell Neurosci.* 34, 2007: 261–270. – 153. David G., Durr A., Stevanin G. et al.: Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Hum. Mol. Genet.* 7, 1998: 165–170. – 33. – 154. Yoo S. Y., Pennesi M. E., Weeber E. J. et al.: SCA7 knockin mice model human SCA7 and reveal gradual accumulation of mutant ataxin-7 in neurons and abnormalities in short-term plasticity. *Neuron* 37, 2003: 383–401. – 155. Garden G. A., Libby R. T., Fu Y. H. et al.: Polyglutamine-expanded ataxin-7 promotes non-cell-autonomous Purkinje cell degeneration and displays proteolytic cleavage in ataxic transgenic mice. *J. Neurosci.* 22, 2002: 4897–4905. – 156. Chou A. H., Chen C. Y., Chen S. Y. et al.: Polyglutamine-expanded ataxin-7 causes cerebellar dysfunction by inducing transcriptional dysregulation. *Neurochem. Int.* 56, 2010: 329–339. – 157. Furrer S. A., Waldherr S. M., Mohanachandran M. S. et al.: Reduction of mutant ataxin-7 expression restores motor function and prevents cerebellar synaptic reorganization in a conditional mouse model of SCA7. *Hum. Mol. Genet.* 22, 2013: 890–903. – 158. Lasek K., Lencer R., Gaser C. et al.: Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in

spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Brain* 129, 2006: 2341–2352. – 159. Friedman M. J., Shah A. G., Fang Z. H. et al.: Polyglutamine domain modulates the TBP-TFIIB jnteraction: implications for its normal function and neurodegeneration. *Nat. Neurosci.* 10, 2007: 1509–1528. – 160. Chang Y. C., Lin C. Y., Hsu C. M. et al.: Neuroprotective effects of granulocytecology stimulating factor in a novel transgenic mouse model of SCA17. *J. Neurochem.* 118, 2011: 288–303. – 161. Kelp A., Koeppen A. H., Petrasch-Parwez E. et al.: The novel Transgenic Rat Model for Spinocerebellar Ataxia Type 17 Recapitulates Neuropathological Changes and Supplies In Vivo Imaging Biomarkers. *J. Neurosci.* 33, 2013: 9068–9081. – 162. Bakalkin G., Watanabe H., Jezierska J. et al.: Prodynorphin mutations cause the neurodegenerative disorder spinocerebellar ataxia type 23. *Am. J. Hum. Genet.* 87, 2010: 593–6035. – 163. Verbeek D. S., van de Warrenburg B. P., Wesseling P. et al.: Mapping of the SCA23 locus involved in autosomal dominant cerebellar ataxia to chromosome region 20p13–12.3. *Brain* 127, 2004: 2551–2557. – 164. Wang Z., Gardell L. R., Ossipov M. H.: Pronociceptive actions of dynorphin maintain chronic neuropathic pain. *J. Neurosci.* 21, 2001: 1779–1786.

Adresa autora: F. V., Alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň

SUBSTANCE P

E. Mistrová^{1,2,3}, M. Chottová-Dvořáková^{1,2}

¹Ústav fyziologie, ²Biomedicinské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze; ³Katedra teoretických oborů, Fakulta zdravotnických studií, ZČU v Plzni

Substance P (SP) je polypeptid řazený společně s neurokininem A a B (NKA, NKB), neuropeptidem K a γ (NPK, NP γ) do rodiny tachykininů. Skupinové označení tachykininy bylo zvoleno na základě schopnosti vyvolat rychlou kontrakci hladké svaloviny trávicího. Objevení SP je datováno do roku 1931, kdy byla izolována z výtazku koňského mozku a trávicího traktu (1). Původně nově objevená látka získala své pojmenování substance P neboli powder, tzn. prášek získaný z extrakčního procesu (2). V současné době se substance P odvozuje od anglického výrazu pro bolest, „pain“.

Savčí SP vzniká spolu s NKA, NPK a NP γ z TAC1 genu (preprotachykinin A, Ppt-A). Gen TAC3 (Ppt-B) kóduje prekurzorovou molekulu pouze pro NKB (3). Přepisem genu TAC1 se vznikají mRNA o 4 rozdílných izoformách α , β , γ a δ , ze všech vzniká SP, zatímco mRNA β a γ kódují pouze NKA (4, 5). To značí, že SP může být exprimována bez NKA, ale syntéza NKA je vždy sdružena s tvorbou SP. Oba tyto peptidy jsou často syntetizovány, skladovány a uvolňovány společně (3). Jednotlivé mRNA se od sebe odlišují pouze v počtu exonů. Beta mRNA obsahuje všech 7 exonů TAC1 genu, zatímco mRNA α a γ postrádají 4. a 6. exon (5). Podráždění či poškození neuronů může vést ke změnám v biosyntéze neuropeptidů v důsledku změněné genové exprese (6). Účinná bílkovina SP vzniká z prekurzorové molekuly působením peptidázy a je tvořena pouze 11 aminokyselinami (AMK): H-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂. Důkladná znalost struktury a biochemických vlastností SP je nezbytná pro syntetickou přípravu agonistů a antagonistů SP, které jsou potenciálně terapeuticky využitelné.

Tvorba neuropeptidu SP probíhá v tělech neuronů na ribozomech (8, 9). Následuje zabalení do vezikul v Golgiho aparátu a skladování v perikaryonu. Biochemické a imunohistochemické metody prokázaly, že SP je transportována do centrálního i periferního výběžku primárních senzoričtých neuronů, kde probíhá konečné enzymatické opracování (10, 11). Množství SP na centrální úrovni v zadních kořenech míšních je 4× nižší v porovnání s nervovými terminály na periférii (8). Enzymy jako neutrální endopeptidáza (NEP), substanci P degradující enzym, postprolinová endopeptidáza nebo angiotenzin-konvertující enzym (ACE) se podílejí na metabolickém odbourávání SP (12–15). Místem účinku NEP je mozek, spinální mícha a periferní tkáň (16–18), zatímco ACE rozkládá SP v plazmě a mozkomíšním moku (19).

Jednotliví členové rodiny tachykininů mají stabilní a shodné pořadí AMK na hydrofobním C- konci, naproti tomu terminálová N sekvence je proměnlivá. Tato část bílkovinné molekuly je považována za rozhodující v rozpoznání specifické části receptoru a zprostředkování vazby na receptor (20). SP působí na cílové tkáni prostřednictvím tachykininových receptorů skládajících se ze 7 transmembránových domén spojených s G-proteinem (21, 22). Rozlišujeme 3 typy neurokininových receptorů NK1, NK2 a NK3 s rozdílnou silou vaznosti k endogenním tachykininům (23). Všichni zástupci tachykininů se mohou vázat na kterýkoli NK receptor, přičemž SP vykazuje nejvyšší afinitu vůči NK1 receptoru (24), NK2 receptor přednostně váže NKA a na NK3 receptor se nejsilněji váže NKB (25, 26). Naklonovaný NK1 receptor vykazuje vysoký stupeň mezidruhé homologie u člověka, myši, potkana a morčete (20). Shoda v AMK sekvenci NK1 receptoru u člověka a laboratorního potkana činí 92 % (27).

V neuroendokrinním systému vede stimulace NK receptoru prostřednictvím G proteinu k aktivaci fosfolipázy C, k přechodnému nárůstu inositoltrisfosfátu a vápenatých iontů. Zvýšená cytoplazmatická hladina vápníku má úlohu druhého posla a může způsobit aktivaci NO syntázy (NOS) závislé na vápníku za vzniku oxidu dusnatého (NO). Použití inhibitoru NOS, N-nitro-L arginin metyl esteru, vede k zeslabení odpovědi na aplikaci SP do zadních rohů míšních, což svědčí o účasti NO v signální dráze SP (28).

V imunitním systému není vazba SP zprostředkována známými a definovanými NK receptory, ale aktivuje různorodé cílové buňky nezávisle na neurokininových receptorech. Proliferace T-lymfocytů je podpořena vápníkem, jehož vstup do buňky umožnila činnost G proteinu. Navázání SP na povrch B-lymfocytů a monocytů podněcuje působení MAP kinázy a fosfolipázy D.

PERIFERNÍ ROLE SP

Výsledkem více než 80 letého výzkumu SP je zjištění, že její fyziologická úloha je značně široká. Nejdříve byl popsán její účinek na gastrointestinální trakt, kde vykazuje hypotenzní účinek a pozitivní ovlivnění kontraktility hladké svaloviny (1). Kromě toho se podílí na řadě biologických dějů jako např. růst a vývoj nervové tkáně (29), stimulace buněčného růstu *in vitro* (30), konsolidaci paměťové stopy (31), změny dechového rytmu na centrální i periferní úrovni (32) a ovlivnění sekrece slin (33, 34). Dále se uplatňuje při zvracení (35–37) a v imunitních reakcích (38).

Vysoká koncentrace SP byla u člověka prokázána v prodloužené míše, konkrétně v centru zvracení, kde se podílí na průběhu reflexu zvracení i nauzey, pocitu na zvracení. Antagonisté NK1 receptoru jsou v současné době používány v léčbě nauzey a zvracení vyvolané chemoterapií a v prevenci pooperačních nevolností (35–37).

Při regulaci zánětlivých procesů SP ovlivňuje činnost imunitních a zánětlivých buněk (38). SP byla identifikována jako mediátor neurogenního zánětu. Jedná se o zánět nervové tkáně vyvolaný působením mediátorů uvolňovaných ze sensorických nervových vláken nebo různých typů buněk na podkladě bolesti či infekce, jehož příčiny vzniku nejsou dosud jednoznačně vysvětleny. Neurogenní zánět je spouštěcím mechanismem celé řady

onemocnění, jako je astma, dystonie trávicí trubice či migrény. Řešení nedávno definovaného zánětu za využití antagonistů SP, se týká především alergologů, pneumologů, revmatologů a gastroenterologů (39).

Nejvýraznějšími příznaky neurogenního zánětu je otok a zarudnutí postižené tkáně, které jsou viditelné na povrchu kůže nebo skryté ve vnitřním orgánu. Předpokládá se, že SP je schopna indukovat akumulaci a aktivaci žírných buněk v kůži nebo v perivaskulárním prostoru. Z peptidergních sensorických vláken se uvolňuje SP, společně s CGRP i VIP, a ovlivňuje činnost žírných buněk lokalizovaných v jejich těsném sousedství (40). Vzájemný funkční vztah byl prezentován u pacientů zemřelých na infarkt myokardu. V adventicii koronární artérie ve spojitosti s infarktovým ložiskem byl výrazně zvýšen počet žírných buněk. Exocytóza zánětlivých mediátorů, především histaminu, působí ve prospěch zánětlivých změn. V adventicii koronárních arterií člověka postižených aterosklerotickými změnami byl prokázán nárůst kontaktů mezi žírnými buňkami a nervovými vlákny v porovnání s intaktními cévami (41, 42). Hojnější vzájemná komunikace se stala vodítkem pro objevení neurogenního zánětu. V modelech akutního i chronického zánětu byly prokázány změny v expresi neuropeptidů v DRG, zvýšené uvolňování SP ze sensorických zakončení i zvýšená specifická imunoreaktivita na úrovni spinální míchy (43). Chybění TAC1 genu chrání srdeční tkáň myši s virovou myokarditidou před infiltrací zánětlivých buněk, ale přímý efekt SP na zánětlivé buňky v srdci prokázán nebyl (44).

Dysregulace SP uvolňované z primárních aferentních neuronů je charakteristická pro bolestivý syndrom (45–46). Exprese všech izoform mRNA pro SP a mRNA pro NK1 je zvýšena vlivem bolestivého podnětu a neurogenního zánětu (47).

ROLE SP V NERVOVÉM SYSTÉMU

SP působí jako neuropřenašeč i neuromodulátor v centrální i periferní nervové soustavě (48, 49). Zároveň je součástí enterického nervového systému, kde zdrojem SP je vlastní nervová pleteň uložená ve stěně trávicího traktu spolu se sensorickými neurony autonomního nervstva (49, 50).

Mezi mozkové struktury vykazující SP imunopozitivitu se řadí spinální i prodloužená mícha, Varolův most, střední mozek, mezimozek a koncový mozek spolu s čichovou korovou oblastí (51). SP a NK1 receptory jsou široce rozšířeny v limbickém systému. Oblasti spojené s emotivním a motivačním chováním, především hipokampální formace a amygdalární komplex, uvolňují endogenní SP jako součást neurochemické odpovědi na strach a úzkost (52). Využití těchto poznatků při farmakologické léčbě depresí a úzkostných stavů však naráží na obtížný průnik léčiv k mozkové tkáni (53), a proto je nutné pokračovat ve výzkumu nové třídy antagonistů SP receptorů. Využití těchto antagonistů při léčbě migrény a bolestivé diabetické neuropatie zatím příliš úspěšné nebylo (54–56).

Expresa TAC1 mRNA a přítomnost SP proteinu byla prokázána v centrální i periferní komponentě autonomního nervového systému. Stresová aktivace hypotalamu, koordinátora a spouštěče aktivity vegetativního systému, vede k aktivaci obranného či adaptivního chování jedince a ke změnám kardiovaskulárního tonu (49). SP plní roli neuromodulátoru

v autonomních gangliích. Nejvyšší koncentrace byla zjištěna v ggl. mesentericum inferior a ggl. celiacum (57–59), o něco nižší v hrudních a krčních gangliích (60). Dále byla přítomnost SP prokázána v nodózním gangliu (61), v sensorickém gangliu trojklaného nervu (62) a v gangliích zadních kořenů míšních (63).

Nález vysoké koncentrace SP v zadních rožích míšních přivedl Lembecka na myšlenku účasti SP na přenosu bolestivých podnětů (64). Tuto teorii podpořil nárůst imunoreaktivity SP v perfuzátu izolované hřbetní míchy u novorozenečích potkanů po aplikaci elektrických stimulů (65). Intenzivní periferní stimulace spouští uvolnění SP na úrovni zadních rohů míšních, kde SP působí jako neurotransmiter v přenosu bolestivých kožních podnětů. Sensorická vlákna vstupují zadními kořeny míšními do povrchových oblastí zadních rohů míšních a končí na tělech neuronů I, II a V Rexedovy zóny, která jsou první přepojovací a integrační stanicí primárních aferentních signálů. Informace dále pokračují do talamu a do různých oblastí mozku (28, 66). Vlákna obsahující SP tvoří 40 % připojení nociceptivních vláken na úrovni míchy a pouze 2 % terminál jsou ve spojení s vlákny nepřenašejícími bolest.

Modulující vliv SP na intenzitu vnímání bolestivých podnětů je umožněn zvýšením citlivosti neuronů k excitačním a inhibičním vstupním informacím (67). Centrální hypersenzitivita je podkladem pro zpoždění způsobené pomalou a protražovanou excitací (28, 66).

SP A KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM

Přítomnost SP byla potvrzena v myokardu síní i komor, kde se vlákna obsahující tento neuropeptid nalézají spíše endokardiálně než epikardiálně, s vyšší koncentrací u srdeční báze v porovnání se srdečním hrotem (68). V nervových zakončeních sensorických neuronů, v srdečních gangliích a ve stěně koronárních cév se nachází SP společně s dalšími neuropeptidy, převážně s CGRP (69, 70). Těla sensorických neuronů leží v gangliích zadních kořenů míšních v rozsahu C8–Th6 (71–73) a v nodózním gangliu. Oboustranné odstranění hvězdicovitého ganglia a selektivní degenerace vagových sensorických zakončení kapsaicinem má za následek výrazný (asi 60%) úbytek SP v pravé síni (69). Toto zjištění svědčí o jiných, nenervových, zdrojích SP v srdci. V koronárních cévách byla prokázána existence malé populace buněk, přibližně 10 % endoteliálních buněk, která obsahuje a vlivem hypoxie velmi rychle uvolňuje SP. Buňky obsahující SP leží osamoceně, obklopené buňkami bez tohoto neuropeptidu (74).

Nervová vlákna obsahující SP byla detekována v oblasti sinoatriálního a atrioventrikulárního uzlu a dále v oblasti mezikomorového septa spolu s větvemi Hisova svazku (68). Místa pro navázání SP jsou lokalizována ve shlucích pojivové tkáně v adventicii koronárních tepen, na fibrózní tkáni tvořící srdeční skelet, na cípech mitrální i trojčípé chlopně, ale dosud nebyl nalezen důkaz o přítomnosti NK receptorů na povrchu kardiomyocytů (75). Izolované kardiomyocyty novorozenečích potkanů exprimují geny pro NK1 a NK3 receptory, avšak nikoliv pro NK2 (76). Důvodem může být skutečnost, že vlastnosti a charakteristiky kardiomyocytů se v průběhu postnatálního vývoje mohou výrazně lišit.

Na periférii byly NK receptory vázající SP prokázány ve shlučích pojivové tkáně v adventicii velkých cév, např. a. femoralis či aa. mesentericae (75).

Účinek SP je v kardiovaskulárním systému spojován s mnoha fyziologickými pochody. Uvolněná SP působí povzbudivě na aktivitu cholinergních neuronů, čímž podporuje negativně chronotropní i inotropní vliv parasympatické komponenty autonomního nervového systému na srdeční inervaci (77, 78). Kromě toho SP vykazuje silné vazodilatační účinky závislé na uvolnění a přítomnosti oxidu dusnatého (79). K zesílené vazodilataci přispívají i endoteliální buňky koronárních cév, které rovněž uvolňují SP (80). Zdroje SP jsou ideálně umístěny tak, že mohou bezprostředně ovlivňovat velikost koronárního průtoku.

SP se ukazuje být důležitým faktorem podílejícím se na zotavení myokardu, jak bylo ukázáno na ischemicko-reperfuzních modelech (81). Protektivní účinek SP v průběhu ischemicko-reperfuzního poškození je potencován vazodilatačním účinkem, který dovoluje zkvalitnit reperfuzi. Nevíme však, zda ochranný efekt SP nenastává pouze za situace, kdy je reperfuze následována ischemií. Z výsledků experimentů lze vyvodit, že reperfuze se významně podílí na prospěšném vlivu SP (82). Při dlouhodobém působení SP na srdeční tkáň je však její vliv nevýhodný, neboť indukuje zánětlivé změny, apoptózu, změny extracelulární matrix, a tím se podílí na nepříznivé remodelaci srdeční tkáně a vzniku srdečního selhání. Účinek SP na srdce je komplexní a stále není jasné, zda lze takto jednoduše postavit do kontrastu krátkodobé a dlouhodobé účinky. Nicméně, souhrnně se lze přiklonit na stranu prospěšnosti SP v průběhu reperfuze, alespoň v akutní fázi. Z důvodu absence dlouhodobých studií nelze potvrdit, zda SP pokračuje ve svém protektivním účinku i po skončení úvodní reperfuzní fáze.

Signální systém SP vykazuje určité abnormality vlivem diabetu mellitu. Snížená exprese NK1 receptoru byla zjištěna v pravé síni diabetických potkanů (83). Expres SP genu a proteinu je signifikantně snížena v pravé síni diabetických pacientů v porovnání s pacienty nediabetickými (84). Sérová hladina SP byla výrazně snížena u pacientů s diabetem (85). Pokles SP i receptorové exprese v srdci pod vlivem diabetu může hrát roli v patogenezi diabetické kardiomyopatie

V průběhu různých onemocnění byla pozorována zvýšená hladina SP, jak u lidí, tak i u zvířat. Parazitární i virová infekce u laboratorních myši vede k výraznému vzestupu SP, NK1 receptoru a ke vzniku kardiomyopatie. Dochází k přestavbě srdeční tkáně, hypertrofii kardiomyocytů a apoptóze indukované pro-apoptotickými cytokiny (86). Zatímco myši postrádající gen TAC1 byly uchráněny před vývojem nepříznivé hypertrofie i dilatace levé komory (86). Nárůst hladiny SP je rovněž spojován s parazitární dilatační kardiomyopatií (87).

SOUHRN

SP je významným členem rodiny tachykininů a působí především jako excitační přenašeč. Savčí SP vzniká z TAC1 genu v tělech neuronů. Biologický účinek je zprostředkován neurokininovými receptory NK1–NK3 řazenými do skupiny receptorů spojených

s regulačním G proteinem. SP se vyskytuje v centrálním i periferním nervovém soustavě, v kardiovaskulárním, gastrointestinálním i imunitním systému. SP se podílí na širokém spektru biologických dějů jako je zvracení, vazodilace, kontrakce hladké svaloviny či podpora zánětlivých tkáňových změn. Na základě nově získaných dat dochází ke změně původní představy funkce SP pouze jako neuropřenašeče, neboť SP je uvolňována i z jiných typů buněk a její účinek na cílovou tkáň může být uskutečněn nejen prostřednictvím NK receptorů. Agonisté a antagonisté NK receptorů jsou potencionálně využitelní v léčbě celé řady onemocnění.

Substance P

SUMMARY

Substance P is a prominent member of the tachykinin family and play well-recognized role as excitatory neurotransmitter. Mammalian SP origin from TAC1 gen. The biological actions of tachykinins are mediated through three types of neurokinin receptors denoted NK1–NK3 that belongs to the family of G protein-coupled receptors. SP is widely distributed within the peripheral and central nervous systems, and in cardiovascular, gastrointestinal and immune system. Due to broad distribution in the body, SP has many physiological roles. SP is involved in vomiting, induction of vasodilation and inflammation. Currently, the theory that SP acts exclusively as neuropeptide is being change, since this neuropeptide is present in non-neuronal cells and acts via non-neurokinins receptor. Agonists and antagonists of SP receptor could provide clinical solutions for a variety of diseases.

LITERATURA

1. Euler V., Gaddum J. H.: An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J. Physiol.* 72, 1931: 74–87. – 2. Gaddum J. H., Schild H.: Depressor substances in extracts of intestine. *J. Physiol.* 83, 1934: 1–14. – 3. Steinhoff M. S et al.: Tachykinins and their receptors: Contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol. Rev.* 94, 2014: 265–301. – 4. Pennefather J. N., Lecci A., Candenas M. L. et al.: Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci. England*, 2004: 1445–1463. – 5. Page N. M.: Hemokinins and endokinins. *Cell Mol Life Sci.* 61, 2004: 1652–1663. – 6. Carter M. S., Krause J. E.: Structure, expression, and some regulatory mechanisms of the rat preprotachykinin gene encoding substance P, neurokinin A, neuropeptide K, and neuropeptide gamma. *J. Neurosci.* 10, 1990: 2203–2214. – 7. Hokfelt T., Zhang X., Wiesenfeld-Hallin Z.: Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications. *Trends Neurosci. England.*, 1994: 22–30. – 8. Harmar A., Schofield J. G., Keen P.: Cycloheximide-sensitive synthesis of substance P by isolated dorsal root ganglia. *Nature* 284, 1980: 267–269. – 9. Harmar A., Keen P.: Synthesis, and central and peripheral axonal transport of substance P in a dorsal root ganglion-nerve preparation in vitro. *Brain Res. Netherlands*, 1982: 379–385. – 10. Nakanishi S.: Substance P precursor and kininogen: their structures, gene organizations, and regulation. *Physiol. Rev.* 67, 1987: 1117–1142. – 11. Otsuka M., Yoshioka K.: Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol. Rev.* 73, 1993: 229–308. – 12. Matsas R., Kenny A. J., Turner A. J.: The metabolism of neuropeptides. The hydrolysis of peptides, including enkephalins, tachykinins and their analogues, by endopeptidase-24. *Biochem. J.* 223, 1984:

433–440. – 13. Probert L., Hanley M. R.: The immunocytochemical localisation of 'substance-P-degrading enzyme' within the rat spinal cord. *Neurosci. Lett.* 78, 1987: 132–137. – 14. Skidgel R. A., Erdos E. G.: Cleavage of peptide bonds by angiotensin I converting enzyme. *Agents Actions Suppl.* 22, 1987: 289–296. – 15. Blumberg S., Teichberg V. I., Charli J. L. et al.: Cleavage of substance P to an N-terminal tetrapeptide and a C-terminal heptapeptide by a post-proline cleaving enzyme from bovine brain. *Brain Res.* 192, 1980: 477–486. – 16. Hooper N. M., Turner A. J.: Isolation of two differentially glycosylated forms of peptidyl-dipeptidase A (angiotensin converting enzyme) from pig brain: a re-evaluation of their role in neuropeptide metabolism. *Biochem. J.* 241, 1987: 625–633. – 17. Sakurada T., Tan-No K., Yamada T. et al.: Phosphoramidon potentiates mammalian tachykinin-induced biting, licking and scratching behaviour in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 37, 1990: 779–783. – 18. Di Maria G. U., Bellofiore S., Geppetti P.: Regulation of airway neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Eur. Respir. J.* 12, 1998: 1454–1462. – 19. Wang L. H., Ahmad S., Benter I. F. et al.: Differential processing of substance P and neurokinin A by plasma dipeptidyl(amino)peptidase IV, aminopeptidase M and angiotensin converting enzyme. *Peptides* 12, 1991: 1357–1364. – 20. Vaught J. L.: Substance P antagonists and analgesia: a review of the hypothesis. *Life Sci.* 43, 1988: 1419–1431. – 21. Gerard N. P., Bao L., Xiao-Ping H. et al.: Molecular aspects of the tachykinin receptors. *Regul. Pept.* 43, 1993: 21–35. – 22. Nakanishi S.: Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev. Neurosci.* 14, 1991: 123–136. – 23. Regoli D., Boudon A., Fauchere J. L.: Receptors and antagonists for substance P and related peptides. *Pharmacol. Rev.* 46, 1994: 551–599. – 24. Mantyh P. W., Pinnock R. D., Downes C. P. et al.: Correlation between inositol phospholipid hydrolysis and substance P receptors in rat CNS. *Nature* 309, 1984: 795–797. – 25. Kerdelhue B., Gordon K., Williams R. et al.: Stimulatory effect of a specific substance P antagonist (RPR 100893) of the human NK1 receptor on the estradiol-induced LH and FSH surges in the ovariectomized cynomolgus monkey. *J. Neurosci. Res. United States* 1997: 94–103. – 26. Stahl S. M.: Peptides and psychiatry, Part 3: substance P and serendipity: novel psychotropics are a possibility. *J. Clin. Psychiatry* 60, 1999: 140–141. – 27. Gerard N. P., Garraway L. A., Eddy R. L. et al.: Human substance P receptor (NK-1): organization of the gene, chromosome localization, and functional expression of cDNA clones. *Biochemistry* 30, 1991: 10640–10646. – 28. Radhakrishnan V., Henry J. L.: Electrophysiology of neuropeptides in the sensory spinal cord. *Prog. Brain Res.* 104, 1995: 175–195. – 29. Park S. W., Yan Y. P., Satriotomo I. et al.: Substance P is a promoter of adult neural progenitor cell proliferation under normal and ischemic conditions. *J. Neurosurg.* 107, 2007: 593–599. – 30. Reid T. W., Murphy C. J., Iwahashi C. K. et al.: Stimulation of epithelial cell growth by the neuropeptide substance P. *J. Cell Biochem.* 52, 1993: 476–485. – 31. Huston J. P., Hasenohrl R. U., Boix F. et al.: Sequence-specific effects of neurokinin substance P on memory, reinforcement, and brain dopamine activity. *Psychopharmacology (Berl.)* 112, 1993: 147–162. – 32. Bonham A. C.: Neurotransmitters in the CNS control of breathing. *Respir Physiol. Netherlands.* 1995: 219–230. – 33. Ekstrom J.: Autonomic control of salivary secretion. *Proc. Finn Dent. Soc.* 85, 1989: 323–331. – 34. Suzuki Y., Itoh H., Amada K. et al.: Significant increase in salivary substance p level after a single oral dose of cevimeline in humans. *Int. J. Pept.* 2013, 2013: 6P. – 35. Steinhoff M. S., Mentzer B., Geppetti P. et al.: Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol. Rev.* 94, 2014, 265–301. – 36. Kakuta N., Tsutsumi Y. M., Horikawa Y. T. et al.: Neurokinin-1 receptor antagonism, aprepitant, effectively diminishes post-operative nausea and vomiting while increasing analgesic tolerance in laparoscopic gynecological procedures. *J. Med. Invest. Japan.* 2011: 246–251. – 37. Vallejo M. C., Phelps A. L., Ibinson J. W. et al.: Aprepitant plus ondansetron compared with ondansetron alone in reducing postoperative nausea and vomiting in ambulatory patients undergoing plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 129, 2012: 519–526. – 38. Kavelaars A., Broeke D., Jeurissen F. et al.: Activation of human monocytes via a non-neurokinin substance P receptor that is coupled to Gi protein, calcium, phospholipase D, MAP kinase, and IL-6 production. *J. Immunol.* 153, 1994: 3691–3699. – 39. Kopriva F.: Neurogenní zánět 2009. – 40. Li W. W., Guo T. Z., Liang D. Y. et al.: Substance P signaling controls mast cell activation, degranulation, and nociceptive sensitization in a rat fracture model of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology* 116, 2012: 882–895. – 41. Ebertz J. M., Hirshman C. A., Kettelkamp N. S. et al.: Substance P-induced histamine release in human cutaneous mast cells. *J. Invest Dermatol.* 88, 1987: 682–685. – 42. Laine P., Naukkarinen A., Heikkilä L. et al.: Adventitial mast cells connect with sensory nerve fibers in atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 101, 2000: 1665–1669. – 43. Schaible H. G., Jarrott B., Hope P. J. et al.: Release of immunoreactive substance P in the spinal cord during development of acute arthritis in the knee joint of the cat: a study with antibody microprobes. *Brain Res. Netherlands* 1990:

214–223. – 44. Robinson P., Garza A., Moore J. et al.: Substance P is required for the pathogenesis of EMCV infection in mice. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2, 2009: 76–86. – 45. Massaad C. A., Safieh-Garabedian B., Poole S. et al.: Involvement of substance P, CGRP and histamine in the hyperalgesia and cytokine upregulation induced by intraplantar injection of capsaicin in rats. *J. Neuroimmunol.* Netherlands 2004: 171–182. – 46. Vergnolle N., Bunnett N. W., Sharkey K. A., Brussee V. et al.: Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: A novel pain pathway. *Nat. Med. United States* 2001: 821–826. – 47. McCarson K. E.: Central and peripheral expression of neurokinin-1 and neurokinin-3 receptor and substance P-encoding messenger RNAs: peripheral regulation during formalin-induced inflammation and lack of neurokinin receptor expression in primary afferent sensory neurons. *Neuroscience.* United States 1999: 361–370. – 48. Pernow B.: Substance P. *Pharmacol. Rev.* 35, 1983: 85–141. – 49. Kramer M. S., Cutler N., Feighner J. et al.: Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science.* 281, 1998: 1640–1645. – 50. Sternini C., Su D., Gamp P. D et al.: Cellular sites of expression of the neurokinin-1 receptor in the rat gastrointestinal tract. *J. Comp. Neurol.* 358, 1995: 531–540. – 51. Shults C., Quirion R., Chronwall B.: A comparison of the anatomical distribution of substance P and substance P receptors in the rat central nervous system. *Peptides* 5, 1984: 1097–1128. – 52. Rupniak N. M., Kramer M. S.: Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor (NK1) antagonists. *Trends Pharmacol. Sci. England* 1999: 485–490. – 53. Ratti E., Bellew K., Bettica P. et al.: Results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies of the novel NK1 receptor antagonist casopitant in patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 31, 2011: 727–733. – 54. Goldstein D. J., Offen W. W., Klein E. G. et al.: Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention. *Cephalalgia.* Norway 2001: 102–106. – 55. Goldstein D. J., Wang O., Saper J. R. et al.: Ineffectiveness of neurokinin-1 antagonist in acute migraine: a crossover study. *Cephalalgia.* 17, 1997: 785–790. – 56. Sindrup S. H., Graf A., Sfikas N.: The NK1-receptor antagonist TKA731 in painful diabetic neuropathy: a randomised, controlled trial. *Eur. J. Pain.* England, 2006: 567–571. – 57. Helke C. J., Neil J. J., Massari V. J. et al.: Substance P neurons project from the ventral medulla to the intermediolateral cell column and ventral horn in the rat. *Brain Res.* 243, 1982: 147–152. – 58. Helke C. J., Hill K. M.: Immunohistochemical study of neuropeptides in vagal and glossopharyngeal afferent neurons in the rat. *Neurosci.* 26, 1988: 539–551. – 59. Bergner A. J., Murphy S. M., Anderson C. R.: After axotomy, substance P and vasoactive intestinal peptide expression occurs in pilotomotor neurons in the rat superior cervical ganglion. *Neuroscience.* United States, 2000: 611–618. – 60. Hokfelt T., Elfvin L. G., Schultzberg M. et al.: On the occurrence of substance P-containing fibers in sympathetic ganglia: immunohistochemical evidence. *Brain Res.* Netherlands, 1977: 29–41. – 61. Hamid Q., Belvisi M. G., Stretton D. et al.: Localization of beta pre-protachykinin mRNA in nodose ganglion. *Neuropeptides.* 20, 1991: 145–150. – 62. Kiyama H., Morita Y., Noguchi K. et al.: Demonstration of rat preprotachykinin A mRNA in the rat trigeminal ganglion by in situ hybridization histochemistry. *J. Chem. Neuroanat.* 1, 1988: 125–132. – 63. Sternini C.: Tachykinin and calcitonin gene-related peptide immunoreactivities and mRNAs in the mammalian enteric nervous system and sensory ganglia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 298, 1991: 39–51. – 64. Lembeck F.: [Central transmission of afferent impulses. III. Incidence and significance of the substance P in the dorsal roots of the spinal cord]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 219, 1953: 197–213. – 65. Otsuka M., Konishi S.: Release of substance P-like immunoreactivity from isolated spinal cord of newborn rat. *Nature.* 264, 1976: 83–84. – 66. Henry J. L.: Substance P and inflammatory pain: potential of substance P antagonists as analgesics. *Agents Actions Suppl.* 41, 1993: 75–87. – 67. De Felipe C., Herrero J. F., O'Brien J. A. et al.: Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature.* 392, 1998: 394–397. – 68. Wharton J., Polak J. M., McGregor G. P. et al.: The distribution of substrate P-like immunoreactive nerves in the guinea-pig heart. *Neuroscience.* 6, 1981: 2193–2204. – 69. Dalsgaard C. J., Franco-Cereceda A., Saria A. et al.: Distribution and origin of substance P- and neuropeptide Y-immunoreactive nerves in the guinea-pig heart. *Cell Tissue Res.* 243, 1986: 477–485. – 70. Weihe E., Reinecke M., Opherk D. et al.: Peptidergic innervation (substance P) in the human heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 13, 1981: 331–333. – 71. Janes R. D., Brandys J. C., Hopkins D. A. et al.: Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia. *Am. J. Cardiol.* 57, 1986: 299–309. – 72. Kuo D. C., Oravitz J. J., DeGroat W. C.: Tracing of afferent and efferent pathways in the left inferior cardiac nerve of the cat using retrograde and transganglionic transport of horseradish peroxidase. *Brain Res.* 321, 1984: 111–118. – 73. Vance W. H., Bowker R. C.: Spinal origins of cardiac afferents from the region of the left anterior descending artery. *Brain Res.* 258, 1983: 96–100. – 74. Milner P., Ralevic V., Hopwood A. M. et al.: Ultrastructural localisation of substance P and choline

acetyltransferase in endothelial cells of rat coronary artery and release of substance P and acetylcholine during hypoxia. *Experientia*. 45, 1989: 121–125. – 75. Walsh R. J., Weglicki W. B., Correa-de-Araujo R.: Distribution of specific substance P binding sites in the heart and adjacent great vessels of the Wistar white rat. *Cell Tissue Res*. 284, 1996: 495–500. – 76. Church D. J., Arkininstall S. J., Vallotton M. B. et al.: Stimulation of atrial natriuretic peptide release by neurokinins in neonatal rat ventricular cardiomyocytes. *Am. J. Physiol*. 270, 1996: H935–944. – 77. Hoover D. B.: Effects of substance P on rate and perfusion pressure in the isolated guinea pig heart. *J. Pharmacol Exp Ther*. 252, 1990: 179–184. – 78. Hoover D. B., Chang Y., Hancock J. C. et al.: Actions of tachykinins within the heart and their relevance to cardiovascular disease. *Jpn J. Pharmacol*. 84, 2000: 367–373. – 79. Loesch A., Burnstock G.: Ultrastructural localisation of serotonin and substance P in vascular endothelial cells of rat femoral and mesenteric arteries. *Anat. Embryol. (Berl)*. 178, 1988: 137–142. – 80. Bossaller C., Reither K., Hehlert-Friedrich C. et al.: In vivo measurement of endothelium-dependent vasodilation with substance P in man. *Herz*. 17, 1992: 284–290. – 81. Zhong B., Wang D. H.: TRPV1 gene knockout impairs preconditioning protection against myocardial injury in isolated perfused hearts in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. United States*, 2007: 1791–1798. – 82. Zhang R. L., Guo Z., Wang L. L. et al.: Degeneration of capsaicin sensitive sensory nerves enhances myocardial injury in acute myocardial infarction in rats. *Int. J. Cardiol.*, 2012: 41–47. – 83. Chottová Dvořáková M., Slavíková J., Kummer W.: Substance P receptor in normal and diabetic rat heart. *Physiol. Res*. 56, 2007: 13P. – 84. Ejaz A., LoGerfo F. W., Khabbaz K. et al: Expression of Neuropeptide Y, Substance P, and their receptors in the right atrium of diabetic patients. *Clin. Transl. Sci*. 4, 2011: 346–350. – 85. Kunt T., Forst T., Schmidt S. et al.: Serum levels of substance P are decreased in patients with type 1 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 108, 2000: 164–167. – 86. D'Souza M., Garza M. A., Xie M. et al.: Substance P is associated with heart enlargement and apoptosis in murine dilated cardiomyopathy induced by *Taenia crassiceps* infection. *J. Parasitol*. 93, 2007: 1121–1127. – 87. Melendez G. C., Li J., Law B. A et al.: Substance P induces adverse myocardial remodelling via a mechanism involving cardiac mast cells. *Cardiovasc. Res. England*, 2011: 420–429.

Adresa autorky: E. M., Alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň

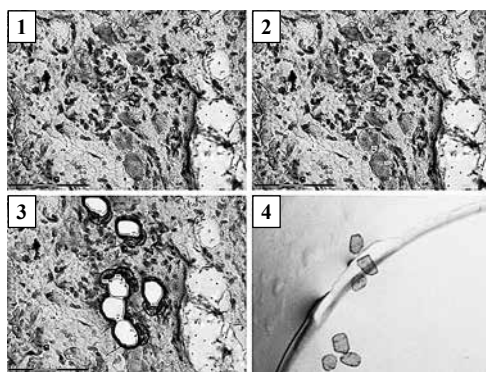
LASEROVÁ MIKRODISEKCE – HISTORIE A SOUČASNOST

M. Chottová-Dvořáková^{1,2}, E. Mistrová^{1,2}

¹ Ústav fyziologie a ² Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

Mikrodisekce za pomoci laseru byla vyvinuta v polovině devadesátých let minulého století skupinou amerických vědců v čele s dr. Emmert-Buckem (1). Tento systém byl původně sestaven za účelem dokonalejší analýzy pevných nádorů. Následně toto zařízení začala vyrábět firma Arcturus. Přibližně ve stejné době bylo podobné zařízení vyvíjeno i v Evropě, a to malou německou firmou na mikroskopu značky Zeiss. Později firma Zeiss toto zařízení uvedla na trh. V současnosti působí na trhu také firma Olympus a Leica. Přístroje od jednotlivých dodavatelů se od sebe odlišují technologií vlastní disekce vzorku i jeho následného transportu do sběrací zkumavky.

Princip získání vzorku je u všech těchto zařízení v podstatě stejný. Histologický řez o tloušťce 5–10 μm se nanese na speciální sklíčko či membránu. Pokud pracujeme se zařízením vybaveným infračerveným laserem (IR), můžeme použít běžné mikroskopické sklo. Systémy založené na disekci pomocí ultrafialového laseru (UV) jsou schopné pracovat pouze v případě, že použijeme mikroskopické sklo potažené speciální membránou

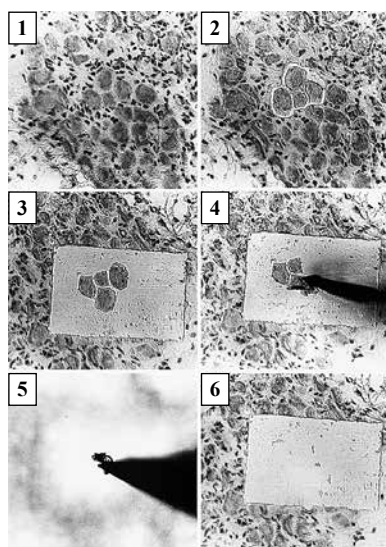


Obr. 1 Postup při mikrodisekci srdečních gangliových buněk za použití moderního zařízení od firmy Zeiss. (1) Řez srdečními siněmi laboratorního potkana obsahující gangliové buňky. (2) Výběr jednotlivých gangliových buněk a jejich obkreslení pomocí počítačové myši. (3) Vyříznutí buněk a jejich katapultace do sběrného víčka za pomoci laseru. (4) Kontrola katapultovaných buněk ve sběrném víčku.

nebo kovový rámeček, v němž je tato membrána napnutá. Takto připravený vzorek se obarví a následně může být použit pro mikrodisekci. Ta probíhá následným postupem (obr. 1): (1) nejdříve si na řezu vybereme buňky či útvary zájmu (2) a přesně je obtáhneme perem na dotykovém monitoru. Následně spustíme laser, který (3) vybrané útvary dle nakreslené čáry vyřízne. V posledním kroku je (4) vyříznutý útvar přenesen do sběrné mikrozkušavky.

Pro přesnou identifikaci cílových buněk se obvykle používá modifikace některého z klasických histologických barvení. Asi nejrozšířenější je použití barvení Mayerovým hematoxylinem. Výhoda tohoto barvení spočívá především v tom, že lze vynechat barvení eozinem, čímž se redukuje degradace biomolekul, přičemž výsledné zbarvení řezu se velmi přibližuje klasickému hematoxylin-eozinovému barvení. Kromě toho se někdy používá barvení toluidinovou modří nebo Nisslovo barvení (2). Další možností, jak si vybrat cílové buňky na základě jejich vlastností, je fluorescenční označení konkrétního peptidu či proteinu pomocí nepřímé imunofluorescence.

Jak již bylo zmíněno v úvodu, způsob transportu získaného vzorku do mikrozkušavky se u jednotlivých zařízení liší. Původní zařízení vyvíjené v Německu bylo založené na výběru buněk zájmu a následném odstranění nežádoucí tkáně v okolí těchto buněk pomocí



Obr. 2 Postup při mikrodisekci srdečních gangliových buněk za použití původního prototypu postaveného na mikroskopu od firmy Zeis. (1) Řez srdečními síněmi laboratorního potkana obsahující gangliové buňky. (2) Výběr skupiny gangliových buněk a jejich vyříznutí za pomoci laseru. (3) Odstranění okolní tkáně za pomoci laseru. (4) Seškrábnutí vybraných buněk injekční jehlou připevněnou k mikromanipulátoru. (5) Kontrola, zda se vybrané buňky nacházejí na špičce jehly. (6) Tkáňový řez po dokončení mikrodisekce.

laseru. Poté byly vybrané buňky ze sklíčka seškrábnuty jehlou připevněnou na mikromanipulátor (obr. 2).

V současnosti jsou na trhu čtyři typy systémů mikrodisekcí. U zařízení PALM Micro-laser Technologies od firmy Carl Zeiss jsou vzorky katapultovány, zatímco mikrodisekce firmy Leica Microsystems je charakteristická tím, že vyříznuté vzorky padají do sběrné zkumavky pomocí gravitace. Mikrosystémy od fy Molecular Devices se vyznačují kombinací IR a UV laserů a vzorky jsou pomocí IR nachytávány na polymerovou membránu. Firma Olympus ve spolupráci s Molecular Machines and Industries (MMI) dodává zařízení označované CellCut, u kterého se vzorek získá automatickým přiložením víčka sběrné mikrozkušavky, které je opatřeno adhezivní vrstvou, na níž se vyříznutá část polymerové membrány s vybranými buňkami nalepí.

Význam mikrodisekce pro výzkum je značný, protože umožňuje zkoumat konkrétní buňku, a to nejen její morfologii, ale využít při jejím studiu i molekulárně biologické metody, např. reverzní transkripci následovanou polymerázovou řetězovou reakcí sledovanou v reálném čase (RT-qPCR), díky níž lze stanovit úroveň exprese konkrétních genů. Kromě mRNA můžeme z takto získaných vzorků analyzovat i DNA či proteiny. Dokonce je možné z vybrané buňky získat pouze její část, buněčnou organelu či chromozom. Buňky či jejich části můžeme pomocí laserové mikrodisekce získávat jak z tkáňových řezů, tak i z buněčných kultur.

Před vyvinutím této metody se analýzy prováděly z homogenátů tkáně, zatímco dnes je možné zacílit pozornost na konkrétní populaci buněk. Jedním z klasických příkladů praktického využití laserové mikrodisekce je vyříznutí a následná analýza nádorových buněk. Kromě toho tato zařízení umožňují manipulaci s živými buňkami z buněčných kultur. Díky tomu je možné získat homogenní kulturu z kultury původně obsahující více typů buněk.

Cílená analýza konkrétních buněk vybraných z tkáňového řezu například na základě morfologických odlišností umožňuje lepší pochopení dějů probíhajících v těchto buňkách, což může následně umožnit vývoj cílené terapie.

Vznik této publikace byl možný díky finanční podpoře z Programu rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36) a projektem CZ.1.05/2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

SOUHRN

Laserová mikrodisekce byla vyvinuta v polovině devadesátých let minulého století. Původní zařízení byla od té doby inovována, takže dnes jsou uživatelsky příjemná a umožňují rychlé získání požadovaného vzorku. Díky tomuto zařízení můžeme získat z tkáňového řezu či buněčné kultury konkrétní buňky a ty následně analyzovat pomocí molekulárně biologických metod. Využití této metody je široké, od základního výzkumu až po analýzu patologických buněk.

Laser assisted microdissection – the past and the future

SUMMARY

Method of laser assisted microdissection was developed in the middle nineties. The equipment undergoes several innovations, so, they are user friendly today and they allow quick earnings of required sample. Due to this equipment we can get specific cells from tissue section or cell culture. Obtained cells can be evaluated by means of molecular biologic methods. Application of laser assisted microdissection is very wide from basic research to analyses of pathological cells.

LITERATURA:

1. Emmert-Buck M. R., Bonner R. F., Smith P. D. et al.: Laser capture microdissection. *Science*. 274, 1996: 998–1001. – 2. Liu H., McDowell T., Hanson N. E. et al.: Laser capture microdissection for the investigative pathologist. *Vet. Pathol. United States* 51, 2014: 257–269.

Adresa autorů: M. Ch. D., Alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň

ZE ŽIVOTA FAKULTY

K ŽIVOTNÍMU JUBILEU DOC. MUDR. EVO ZÁHLAVOVÉ, CSC.



V květnu letošního roku oslavila doc. MUDr. Eva Záhlavová, CSC., významné životní jubileum. Osmdesát let je v životě jedince dlouhé období, které doc. Záhlavová dokázala naplnit významnou a úspěšnou činností.

Rodačka z Prahy absolvovala v roce 1958 s vyznamenáním stomatologický směr na plzeňské Lékařské fakultě UK a v témže roce nastoupila na plzeňskou Stomatologickou kliniku jako sekundární lékařka. Po šestiletém působení na dětském oddělení přešla jako odborná asistentka na oddělení záchovné stomatologie a od té doby začala její úspěšná vědecká i akademická dráha.

V rámci záchovné stomatologie byla řešitelkou řady výzkumných projektů, zaměřených zejména na onemocnění zubní dřeně a apikálního periodoncia. Dlouhodobě spolupracovala s vývojovým oddělením n. p. Léčiva o. z. Dental, kde se významně podílela na klinickém výzkumu nových podložkových a výplňových materiálů.

V r. 1965 se stává vedoucím oddělení záchovné stomatologie kliniky a pod jejím vedením dochází k významnému rozvoji a modernizaci tohoto oddělení. V roce 1978 obhájila kandidátskou disertaci a po habilitačním řízení byla v roce 1990 jmenována docentkou.

Nejen pouhou pracovní náplní, ale i koníčkem docentky Záhlavové je výuka posluchačů; jako školitelka se zapojila i do postgraduální výchovy mladých lékařů. Do nedávné doby se plně věnovala také léčebné a preventivní činnosti.

Méně známá je skutečnost, že docentka Záhlavová byla i úspěšnou sportovkyní. V mládí hrála závodně košíkovou, dlouhá léta se věnovala tenisu a v zimě lyžování. K zálibám jubilantky patří návštěvy divadel a koncertů jak v Plzni, tak v Praze.

Přejeme milé jubilantce ke krásným osmdesátinám především pevné zdraví, neutuchaající zájem o stomatologii a v neposlední řadě i pohodu a mnoho radostí v osobním životě.

Spolupracovníci

75 LET DOC. MUDR. JAROMÍRA KOTYZY, CSC.



Doc. MUDr. Jaromír Kotyza, CSc., se narodil 4. května 1940 v Praze jako první ze čtyř sourozenců v rodině MUDr. Františka Kotyzy, budoucího přednosty ORL kliniky Lékařské fakulty UK v Plzni. Jubilantova maminka měla rovněž blízko k ORL specializaci, pracovala jako logopedka. Jaromír navštěvoval od malička Mandlovu školu v nynější Petákově ulici (dříve ul. Pionýru), v jejíž budově se nacházelo také gymnázium (nyní opět se jménem Masarykovo gymnázium), které absolvoval v r. 1957. V téže roce začal studovat lékařskou fakultu a studium ukončil v r. 1963. Jako student pracoval zpočátku ve vědeckém kroužku na Anatomickém ústavu pod vedením doc. Jiřího Heřta. V tomto kroužku začínali i vynikající studenti stejného ročníku Pavel Kučera (dnes emeritní přednosta fyziologického ústavu univerzity v Lausanne, Švýcarsko) a Josef Stingl (dnes pracovník 3. LF UK, kde vedl ústav, působil jako proděkan fakulty i jako prorektor UK). Jaromír byl zodpovědný student, ale hlavně byl a je všestranný sportovec. Kladný vztah k tělesné kultuře je zřejmě součástí rodinné tradice, jeho dědeček z matčiny strany byl náčelníkem Středočeské sokolské župy Jana Podlipného a ministerským radou pro tělesnou výchovu.

Po promoci v r. 1963 podstoupil MUDr. Jaromír Kotyza jako všichni tehdejší absolventi tzv. umíst'ovací řízení, v němž byl distribuován do nemocnice v Aši. Nastoupil sice na internu, ale byl využíván i na chirurgii, což rozšířilo jeho všeobecný medicínský rozhled. Později získal také atestaci z vnitřního lékařství. V r. 1966 se přihlásil na vypsané místo vědeckého aspiranta (v dnešní terminologii jde o prezenční doktorské studium) na Ústavu lékařské chemie a biochemie, kde později byl převeden na místo učitelské a na tom pracuje dodnes. Jeho tehdejší výzkumné téma se měnilo, aby to nakonec byla parciální chemická degradace DNA, která tehdy umožňovala alespoň nějakou představu o sekvenčním uspořádání. Kolega Kotyza studoval distribuci polypyrimidinových úseků DNA v bakteriálních buňkách a získal výsledky zajímavě charakterizující různé bakteriální druhy. Kandidátskou disertaci sepsal a podal v sedmdesátých letech, přičemž osud této práce je příkladem absurdního mnohaletého protrahování souhlasu k obhajobě v tehdejší době u politicky neangažované osoby. Nicméně hodnost kandidáta věd po letech získal, habilitace se však uskutečnila až po r. 1990. Jaromír Kotyza vždy vědecky pracoval a také cestoval v rozsahu toho, co bylo možné. V osmdesátých letech absolvoval studijní pobyt v Ústavu molekulární biologie Akademie věd v Moskvě, v devadesátých letech realizoval pak dvouroční stáž na University of Connecticut School of Medicine ve Farmingtonu. V té době se

již několik let věnoval tématu proteolýzy a inhibitorům proteolýzy, a to z pohledu nádorových i zánětlivých onemocnění. V této oblasti získal značné renomé. Kromě publikací přednášel na řadě sjezdů, získal ocenění pneumologické společnosti a zpracoval unikátní kapitolu o proteinových modifikacích a o proteolýze do učebnice biochemie.

Doc. Kotyza je vzdělaný člověk v tom nejlepším slova smyslu. Má hluboké znalosti všeobecné, kulturní, jazykové, historické, geografické a mnohé další. Jak již bylo uvedeno, nedílnou součástí jeho života je pohybová aktivita. Řadu let byl aktivním účastníkem lyžařských akcí jako Jizerská padesátka nebo Bílá stopa SNP. Své kulturní a geografické znalosti obohacuje a prohlubuje cestováním. Jen namátkou uvedu některé cestovatelské výkony: výstup na horu Fudži v Japonsku, opakované výstupy na Kavkaze, vysokohorská turistika v oblasti And v Peru, náročné pochody na tichomořských ostrovech – to je jen slabý výčet zážitků, které mé Jaromír Kotyza na svém kontě. Na prvním místě je u něj ale důkladná znalost domoviny, především domácích hor, v to počítaje i Slovensko a další okolní země. Velkou oporou a cestovatelskou partnerkou je pro něj i partnerka životní, ing. Dana Kotyzová. Své životní jubileum oslavil doc. Kotyza ve šťastném kruhu rodinném, který tvoří kromě manželky ještě dcera Hana (ekonomka) s manželem a třemi dětmi a syn Jan, lékař 1. interní kliniky.

prof. MUDr. R. Černý, CSc.

PROF. MUDR. JOSEF VANĚK, DRSC. – VÝRAZNÁ OSOBNOST PLZEŇSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY A ČESKÉ PATOLOGIE



Vzpomínka ke stému výročí jeho narození

My, kteří jsme na konci 50. let minulého století přicházeli jako studenti na LF v Plzni, jsme od starších kolegů slyšeli, že na cestě k úspěšnému dokončení studia jsou dvě, obrazně řečeno, osmitisícovky, ale po úspěšném zdolání těchto dvou vrcholků je už velká naděje na konečný úspěch. Těmi vrcholky byly rigorózní zkoušky z anatomie, kterou tehdy vedl doc. J. Kos, a z patologické anatomie, kde byl přednostou doc. J. Vaněk. 100. výročí narození prof. MUDr. Josefa Vaňka, DrSc., budeme vzpomínat letos 10. listopadu, je tedy pravý čas připomenout si, jaké okolnosti doprovázely jeho životní a profesionální dráhu. Rodištěm prof. Vaňka byla jihočeská vesnice Zlukov, kde jeho rodiče měli malé hospodářství. Otec byl vedle toho zaměstnán jako úředník ČSD v nedalekém Veselí n. Lužnicí, takže starosti o hospodářství ležely hlavně na matce. Po absolvování obecné školy dojížděl osm let vlakem do gymnázia v Táboře. Denně dojížděním strávil čtyři hodiny, přesto v roce 1934 maturoval jako premiant. Po maturitě se zapsal na LF UK v Praze a brzy se projevila jeho charakteristická cílevědomost a houževnatost. Chtěl se stát chirurgem, ale to nebylo romantické přání mladého nadšence. Vaněk si uvědomil, že výborný chirurg musí mít dokonalé znalosti anatomie. Věnoval se proto studiu anatomie s takovým úsilím, že mu hned při rigorózu tehdejší obávaný a respektovaný examinátor prof. Weigner nabídl místo demonstrátora na anatomickém ústavu. Vaněk nabídku přijal a dále tak zvyšoval úroveň svých znalostí. Dalším oborem, který chtěl Vaněk zvládnout na vysoké úrovni, byla patologie, a proto vedle svého angažmá na anatomii docházel jako „fiškus“ i na patologii. Svému systematickému vzdělávání věnoval i prázdniny. Zjistil, že na oddělení patologie v Hradci Králové u tehdejšího prim. MUDr. Antonína Fingerlanda je výborně fungující laboratoř a domluvil si tam prázdninovou stáž. K rigorózní zkoušce z patologie se proto dostavil tak dokonale připraven, že ho velmi přísný examinátor prof. MUDr. Heřman Šikl (mimochodem plzeňský rodák) zařadil mezi adepty další spolupráce. Úspěch u rigorózní zkoušky z patologie však znamenal, že životní dráha Josefa Vaňka nabrala jiný směr. Kariéra chirurga jej sice stále lákala, ale osobnost prof. Šikla jej ovlivnila natolik, že se patologie stala jeho odborným osudem. Bohužel, Vaňkova zkouška z patologie se konala na jaře roku 1939, tedy v roce, kdy se 15. 3. situace v naší zemi dramaticky změnila, byl vyhlášen Protektorát Čechy a Morava. Dnes si můžeme těžko představit, jaké trauma to

pro české studenty i učitele bylo, jak pevnou vůli a vnitřní odhodlání museli za tehdejších okolností mít, aby nebyl narušen řádný chod školy.

K další tragické události toho roku došlo 17. 11. Jako nacistická odvěta za demonstraci studentů při pohřbu Jana Opletala byla v časných ranních hodinách přepadena Gestapem Hlávkova a Masarykova kolej v Praze, přítomní studenti byli odvezeni do věznice v Ruzyňi a následně do koncentračního tábora Sachsenhausen u Oranienburgu. Vaněk nebyl ubytován v koleji, nýbrž v penziónu Domovina ve Vyšehradské ulici, takže zatčení unikl. Mezi zatčenými však byl jeho bratr Miroslav, který byl spolu s ostatními studenty Gestapem odvezen z koleje a vězněn až do roku 1942 v koncentračním táboře. České vysoké školy byly zavřeny, studia všech českých vysokoškoláků přerušena. Vaněk se vrátil domů a pracoval nějaký čas v zemědělství. Chtěl však navázat na své dosavadní studium, našel si proto místo laboranta na prosektuře České dětské nemocnice v Praze na Karlově v Sokolské ulici a pracoval tam od 1. 9. 1940 do konce roku 1942 pod vedením prof. MUDr. Rudolfa Kimly. V české Dětské nemocnici na Karlově byla v době, kdy tam Vaněk pracoval, aktivní odbojová skupina. V souvislosti s její činností byl Vaněk 21. 5. 1943 zatčen Gestapem a přes 3 měsíce vězněn v Praze na Pankráci. Před tím, koncem roku 1942, podal prof. Šikl oficiální žádost, aby mu byl MUC. Vaněk přidělen na jeho pracoviště v Hlavově ústavu jako asistent. Žádost byla předložena tehdejšímu Zemskému úřadu, byla kladně vyřízena a předána na Ministerstvo školství. To se však neodvažovalo příznivě rozhodnout ve prospěch českého studenta a žádost odložilo. Po půl roce se Zemský úřad dotazoval, zda je tato žádost stále aktuální, písemný dotaz odeslal na adresu patologicko-anatomického ústavu bez bližšího určení a administrativa tuto písemnost automaticky předala do německého patologického ústavu. Takto byl prof. Herwig Hamperl, který byl přednostou tohoto ústavu, na Vaňka upozorněn a ihned se rozhodl, že ho získá. Prof. Šikl ve svém písemném sdělení z 9. 6. 1945 popsal událost takto: „Oznámil mně to telefonicky současně s předáním omylem přijatého přípisu. O Vaňkovi byl ovšem již dříve informován od primáře Fingerlanda. Touto zvláštní okolností se tedy Vaněk dostal do německého patologického ústavu a to nejprve v postavení laboranta. Byl v té době bez zaměstnání, ježto prosektura Dětské nemocnice byla po zabrání Němci zrušena. Vaněk se tehdy přišel se mnou poradit, co má dělat. Odmítnout nemohl, ježto si prof. Hamperl mohl vždy vymoci prostřednictvím Pracovního úřadu jeho přidělení.“ Šikl si také uvědomil výhodu, která by vyplývala z toho, že by měl v německém patologickém ústavu důvěrníka, který by se mohl dozvědět, co Němci zamýšlejí s Hlavovým ústavem. Vaňkovi proto prof. Šikl vysvětlil nezbytnost tohoto kroku. Šiklovo hodnocení situace se ukázalo jako správné. Pro Vaňka byla práce u zkušeného patologa dobrou odbornou školou, pro prof. Šikla a jeho ústav byly důležité informace, které Vaněk Šiklovi přinášel z německé patologie. Šikl v té době pracoval v Hlavově ústavu ve velmi stísněných podmínkách, neboť řadu pracoven zabraly jiné německé instituce. Pro prof. Šikla byla obzvláště důležitá informace, kterou Vaněk získal, když si náhodně přečetl na stole sekretářky při diktování pitevního protokolu, že přesvědčený nacističtí doc. Sachs, prosektor v lazaretu, který byl pro SS zřízen v sanatoriu v Praze-Podolí, žádá o zabránění celého Hlavova ústavu pro patologii SS-Wafen. Prof. Šikl s Vaňkem hledali řešení. Nakonec využil Vaněk toho, že věděl o antipatii, kterou prof. Hamperl choval vůči doc. Sachsovi a zeptal se prof. Hamperla, co si o zabránění Hlavova ústavu

myslí. Ukázalo se, že Sachs Hamperla neinformoval a toho se to velmi dotklo. Prof. Hamperl, který, jak známo, provedl pitvu R. Heydricha, pak využil svoji autoritu a své kontakty na úřadě říšského protektora a převzetí Hlavova ústavu zbraněmi SS zabránil. Česká patologie v Hlavově ústavu tak zůstala v Šiklových rukách. Z pověření prof. Šikla převzal Vaněk 8. května 1945 Hamperlův německý ústav do české správy, jak o tom prof. Šikl podal písemné svědectví (1). Během práce na německé patologii předal prof. Hamperl Vaňkovi ke zpracování případ tzv. eosinofilního granulomu žaludku. Vaněk toto pozorování připravil k publikaci, ale vzhledem k evidentně se blížící porážce nacistického Německa se s Hamperlem domluvil, že práci nebude publikovat v německých časopisech. Takto situaci popisuje i prof. Hamperl ve svých pamětech „Werdegang und Lebensweg eines Pathologen“ (2). Je to důležité svědectví, protože, nehledě na blížící se konec Velkoněmecké říše a tím i Protektorátu, mohlo mít vyzaření této domluvy pro oba fatální důsledky. Po válce Vaněk rozšířil práci o další pozorování a publikoval ji v r. 1949 v American Journal of Pathology (3). Dodnes je tato afekce uváděna v klasifikaci WHO mezi pseudotumory žaludku jako „inflammatory fibroid polyp – Vaňkův nádor“. Po osvobození Československa ještě v r. 1945 složil Vaněk všechny chybějící zkoušky na znovuotevřené české LF a v září 1945 promoval. Od 1. června 1945 již znovu pracoval na Hlavově ústavu jako asistent prof. Šikla, za kterého někdy přednášel medikům. V Hlavově ústavu byl Vaněk do září 1951, za tu dobu publikoval přes 30 vědeckých prací. Mezi nimi vyniká popis tehdy smrtelné intersticiální plasmocytární pneumonie nedonošených novorozenců a objev jejího původce, intraalveolárního parazita *Pneumocystis carinii*. Své pozorování publikoval v září 1951 v ČLČ (4), o přesné zařazení parazita požádal parazitologa prof. Ottu Jírovce, pozdějšího akademika. Společnou práci pak uveřejnili v r. 1952 v Zentralblatt für Bakteriologie (5), v následujícím roce se za něj stali laureáty Státní ceny. Když se v 80. letech minulého století stala pneumonie způsobená tímto parazitem hrozbou pro dramaticky rostoucí počet nemocných s AIDS, došla práce Vaňka a Jírovce nového ocenění a parazit byl přejmenován na *Pneumocystis jiroveci*. V r. 1945 byla Dekretem č. 135 presidenta republiky dr. E. Beneše zřízena lékařská fakulta v Plzni, pobočka pražské UK. Plzeňský ústav patologické anatomie vedl nejdříve prim. MUDr. Antonín Čech a od září 1948 MUDr. Dagmar Benešová, též žákyně prof. Šikla. Ačkoliv dr. Benešová v Plzni nabízeli habilitaci, odmítla ji a velmi si přála vrátit se do Prahy. Přihlásila se do konkurzu na místo primáře patologie v Thomayerově nemocnici v Praze Krči a toto místo získala. Místo ní byl dekretem Ministerstva školství, věd a umění vedením patologicko-anatomického ústavu LF v Plzni určen k 15. září 1951 dr. Vaněk. Habilitoval se ještě v Praze, v dubnu 1952 byl jmenován docentem a v září 1955 profesorem. V dr. Vaňkovi získala LF v Plzni vynikající, již vyzrálou osobnost. Vaněk, vychován prof. Šiklem, přišel do Plzně dokonale připraven, se skvělou vědeckou erudicí a s vynikajícími organizačními a pedagogickými schopnostmi a zkušenostmi. Brzy vytvořil z mladých spolupracovníků dobře fungující tým a ústav získal respekt. Z jeho iniciativy byl v r. 1955 plzeňský patologicko-anatomický ústav pojmenován po jeho učiteli a nese od té doby název Šiklův ústav. Brzy po Vaňkově příchodu se na něj obrátil jeho přítel veterinář MVDr. Hudeček, otec známého houslisty, aby se zapojil do výzkumu tzv. Žďárské choroby koní. U postižených zvířat docházelo k poškození jater a k jejich selhání. Prof. Vaněk experimentálně na krysách a koních potvrdil, že podstatou

nemoci je fibróza a cirhóza jater vedoucí k jaternímu selhání (6) a že příčinou je intoxikace alkaloidem byliny Starček barborkolistý (*Senetio barbarae-folium*). Za soubor prací s touto tematikou (7) získal prof. Vaněk v r. 1958 titul DrSc. Během svého působení v Plzni publikoval prof. Vaněk kolem 200 odborných prací. Jeho přístup k západní odborné literatuře byl však omezený a zahraniční odborné kontakty byly prakticky nemožné. Jen v době uvolnění r. 1968 – 1969 byl prof. Vaňkovi umožněn osmnáctiměsíční studijní pobyt v USA, kam byl pozván. Za tohoto pobytu však také došlo ke komplikaci. Prof. Vaněk původně odcestoval na pozvání do Warrenu ve státě Michigan. Po příjezdu tam však zjistil, že je pro něho připraven nově postavený a skvěle vybavený institut, jehož se má stát šéfem a že se očekává, že podepíše pracovní smlouvu a požádá o azyl. To prof. Vaněk odmítl a ocitl se bez místa. O pomoc požádal prof. Jana Schwarze, který pracoval v Jewish Hospital v Cincinnati ve státě Ohio. Ten prosbě vyhověl a pozval prof. Vaňku do svého ústavu. Oba se velmi spřátelili, stejně tak jejich rodiny. Prof. J. Schwarz později prof. Vaňka a Šiklův ústav navštívil. Do důchodu odešel prof. Vaněk v roce 1981, ale nadále pracoval na částečný úvazek v dermatopatologické laboratoři kožní kliniky plzeňské FN u prim. MUDr. Hůly. Tam jsme ho vyhledávali a konzultovali s ním „sklíčka“ i politické události. Návrat svobody a demokracie do tehdejšího Československa přivítal upřímně a s úlevou, ze změny se však těšil jen krátce, na věčnost odešel 21. 12. 1990.

Čeho jsme si my, kteří pokládáme prof. Vaňku za svého učitele, u něho vážili a co jsme obdivovali. Po stránce odborné jeho způsob práce. Prof. Vaněk každý případ, každý mikroskopický preparát trpělivě, někdy hodiny analyzoval, zaznamenával jednotlivé indicie a pak je spojil v logický závěr. Každé tvrzení muselo být podloženo důkazem, což se dnes označuje jako „evidence based medicine“. Oceňovali jsme též jeho důslednost a přesnost. Jestliže jsme mu předali rukopis své nové práce, věnoval se mu s velkou pečlivostí, vážil každou formulaci, každé slovo a rukopis nám vracel s typickými tužkou psanými úpravami. Byl nám vzorem svojí seriózností. Na každou přednášku medikům se vždy pečlivě připravoval, totéž vyžadoval od nás a trval na přesném dodržení začátku i konce výuky. Ve výčtu pozitivních vlastností by bylo možno pokračovat dál. Ale zbývá ještě zmínit se o tom, kde bral prof. Vaněk ke všemu, o čem byla řeč, sílu a energii. Odpověď je, myslím, jednoznačná: ve vzorném a vyrovnaném rodinném životě a ve svých zálibách. Měl celoživotní oporu ve své milované ženě Bohunce, ve svých synech a jejich rodinách. Velkým potěšením mu byla jeho zahrada ve Štěnovicích, i zde se stal ve šlechtění ovocných stromů uznávaným odborníkem. Mezi jeho žáky jsou profesori, primáři, s úctou na něj jako na skvělého pedagoga a spravedlivého a trpělivého examinátora vzpomínají stovky lékařů, kteří studovali v Plzni. Dnešní Šiklův ústav, díky současnému vedení, dosáhl mimořádných úspěchů ve výzkumné a publikační činnosti, produkuje téměř 70 prací každý rok, většinou v časopisech s vysokým impakt faktorem, takže se jménem plzeňského Šiklova ústavu, které je v tiráži těchto prací, setkává odborná veřejnost v celém světě. Z toho by měl jistě prof. Vaněk upřímnou radost a to je nejlepší ovoce stromu, který zasadil.

PÍSEMNICTVÍ

1. Šikl H.: Hlavův ústav za okupace. Čas. Lék. čes.: 84, 1945: 1153–1156. – 2. Hamperl H.: Werdegang und Lebensweg eines Pathologen. F. K. Schattauer Verlag Stuttgart – New York, 1972: 198–199. – 3. Vaněk J.: Atypická („intersticiální“) pneumonie dětí, vyvolávaná *Pneumocystis Carinii*. Čas. Lék. čes. 90, 1951: 1121–1126. – 4. Vaněk J., Jírovec O.: Parasitäre Pneumonie, „Interstitielle“ Plasmazellen-Pneumonie der Frühgeborenen, verursacht durch *Pneumocystis Carinii*. Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, I. Orig. 158, 1952: 120–127. – 5. Vaněk J.: Pokusná otrava Starčkem a její vztah ke žďárské chorobě. Veterinářství, 6, 1956: 307–312. – 6. Vaněk, J.: Dlouhodobá otrava starčkem barborkolistým jako příčina Žďárské nemoci. – 7. Vaněk J., Šantavý F., Hudeček V.: Žďárská choroba koní. Krajské nakladatelství v Plzni, 1958: 13–18.

MUDr. V. Hejda, CSc.

BIBLIOGRAFIE

vědeckých prací ústavů a klinik Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni za rok 2014

THE 2014 BIBLIOGRAPHY

of Scientific Publications Issued by the Institutes and Clinics of the Faculty of Medicine, Charles University, Plzeň

ÚSTAV ANATOMIE – INSTITUTE OF ANATOMY

438. Grim M., Naňka O., Černý K., Břichová H., Čech P., Čech S., Čihák R., Divišová B., Dorko F., Druga R., Dubový P., Eliška O., Fiala P., Hach P., Hlaváčková L., Hubičková Heringová L., Kočová J., Králíčková M., Kučera T., Kuželka V., Laichman S., Maňáková E., Mokřý J., Nečas P., Nemravová V., Páč L., Peterka M., Procházková O., Říhová M., Sedmera D., Seichert V., Slížová D., Smetana K., Stingl J., Šnajdr P., Vajner L., Velemínský P., Zach P., Žytek J.: Anatomie od Vesalia po současnost: 1514–2014. 1 vyd. Praha: Grada, 2014: 272 s.
439. Hora M., Ůrge T., Kalusová K., Michal M., Chudáček Z., Ferda J., Hes O.: Novelizovaná klasifikace nádorů ledvin 2013 (International Society of Urological Pathology Vancouver Classification of Renal Neoplasia). Česká Urol. 18, 2014: 9–20.
440. Kochová P., Gregor T., Prosecká E., Eberlová L., Tonar Z.: Multiscale heterogeneity of bone microporosities and tissue scaffolds. Key Engineering Materials. Switzerland: Trans Tech Publications, 2014: 350–353.
441. Králíčková A., Eberlová L., Kalusová K., Gregor T., Kochová P., Liška V., Králíčková M., Tonar Z.: Quantification of liver microcirculation using X-ray microtomography of vascular corrosion casts. Key Engineering Materials. Switzerland: Trans Tech Publications, 2014: 505–508.
442. Loskot P., Baxa J., Hájek T., Valenta J.: Studie morfologie r. descendens a. circumflexae femoris lateralis jako možné cévní náhrady pro rekonstrukci koronárního řečiště pomocí angio CT vyšetření. Rozhl. Chir. 93, 2014: 307–310.
443. Pecková K., Vaněček T., Martínek P., Spagnolo D., Kuroda N., Brunelli M., Vranic S., Djuricic S., Rotterova P., Daum O., Kokošková B., Veselá P., Pivovarčíková K., Bauleth K., Dubová M., Kalusová K., Hora M., Michal M., Hes O.: Aggressive and nonaggressive translocation t(6;11) renal cell carcinoma: comparative study of 6 cases and review of the literature. Annals Diag. Pathol. 18, 2014: 351–357.
444. Vokurka S., Hrušák D., Svoboda T., Fiala P., Holečková P., Hrabě V., Bergerová T., Tupý R., Boudová L.: Postižení dutiny ústní onkologických pacientů. 1 vyd. Praha: Current Media, 2014: 144 s.
445. Zeman M., Krška Z., Antoš F., Černý J., Dlouhý M., Duda M., Dvořák J., Fik Z., Grus T., Gryga A., Hlubocký J., Chovanec M., Král V., Leamerová E., Lindner J., Mazánek J., Michalský D., Mítáš P., Pleva L., Schwarzbacherová I., Škába R., Šnajdauf J., Špaček M., Štulík J., Šváb J., Tvrdek M., Valenta J.: Speciální chirurgie. 3 vyd. Praha: Galén, 2014: 511 s.

ÚSTAV BIOFYZIKY – INSTITUTE OF BIOPHYSICS

477. Běláček J., Komarc M., Kyplová J., Kvašňák E., Mornstein V., Kubeš Z., Sochorová H.: Testování znalostí středoškolské fyziky u studentů 1. ročníků lékařských fakult v ČR – praktické využití metodiky analýzy výsledků. MEDSOFT 2014. 1 vyd. Praha: Creative Connections, 2014: 7–19.
478. Bolek L., Dejmek J., Růžička J., Beneš J.: Plastový tepelný výměník pro medicínské účely (funkční vzorek), 2014.
479. Bolek L., Dejmek J., Růžička J., Beneš J.: Plastový tepelný výměník se zvýšenou účinností (prototyp), 2014.
480. Čech J., Pechman V., Hromádka M., Růžička J., Pospíšil J., Duršpek J., Rokyta R.: Mild Therapeutic Hypothermia Induced by Intravenous Ice Cold Saline: Comparison Between Forearm Vein and External Jugular Vein Access. Exper. Clin. Cardiol. 20, 2014: 19–24.

437. Boesch M., Zeimet A. G., Reimer D., Schmidt S., Gastl G., Parson W., Spoeck F., Hatina J., Wolf D., Sopper S.: The side population of ovarian cancer cells defines a heterogeneous compartment exhibiting stem cell characteristics. *Oncotarget* 5, 2014: 7027–7039.
438. Dvořák P., Lysák D., Vokurka S., Vozobulová V.: Koncept přerušení biologické léčby tyrozinkinázovými inhibitory u chronické myeloidní leukemie. *Onkologie* 8, 2014: 129–130.
439. Hatina J.: Cancer stem cells as a therapeutic target of the future. *Clin. Investig.* 4, 2014: 289–291.
440. Kalfět D., Ludvíková M., Topolčan O., Windrichová J., Malířová E., Pešta M., Čelakovský P.: Analysis of Preoperative Serum Levels of MMP1, -2, and -9 in Patients with Site-specific Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Anticancer Res.* 34, 2014: 7431–7441.
441. Kalfět D., Čelakovský P., Laco J., Ludvíková M.: The Role of Protein p16(INK4a) in Glottic Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Pathol. Oncol. Res.* 20, 2014: 909–915.
442. Kalfět D., Ludvíková M., Pešta M., Topolčan O.: Vitamin D ve vztahu ke karcinomu hlavy a krku. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 51–58.
443. Kholová I., Ludvíková M.: Thyroid atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: an indispensable Bethesda 2010 diagnostic category or waste garbage?. *Acta Cytol.* 58, 2014: 319–329.
444. Korabečná M.: Možnosti molekulárně genetického stanovení věku jednotlivce z biologických stop. *Česko-slov. Patol. Soudní Lék.* 59, 2014: 52–54.
445. Korabečná M.: Způsob archivace DNA z histopatologického materiálu (patent), č. 304780, 2014.
446. Korabečná M., Zidková A., Hořínek A.: Způsob predikce viditelných fenotypových znaků a biogeografického původu, zejména pro forenzní účely (patent), č. 304385, 2014.
447. Ludvíková M., Kholová I.: Přehled dosavadních zkušeností s mezinárodní klasifikací tenkojehlové aspirační cytologie štítné žlázy Bethesda 2010. *Česko-slov. Patol. Soudní Lék.* 50, 2014: 155–160.
448. Lustigová Z., Novotná V., Brom P.: DETECTING DISENGAGEMENT OF ONLINE STUDENTS. DISCO 2014. Media literacy education from pupils to lifelong learning. 1 vyd. Prague: Center for Higher Education Studies, 2014: 134–145.
449. Lustigová Z., Novotná V.: Detecting Disengagement of Online Students through Log Files Analysis. In: International conference The future of Education Edition 4. 1 vyd. Florence, Italy: Libreriauniversitaria. it, 2014: 137–141.
450. Pešta M., Pitule P.: Vývoj metodiky izolace DNA ze vzorku biologického materiálu pro vybraná nádorová onemocnění (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
451. Pešta M., Kulda V., Dvořák P., Pánová P.: PCR vyšetření v lymfatických uzlinách a srovnání výsledků se standardními technikami (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
452. Polívka J., Polívka J., Rohan V., Pešta M., Řepík T., Pitule P., Topolčan O.: Isocitrate Dehydrogenase-1 Mutations as Prognostic Biomarker in Glioblastoma Multiforme Patients in West Bohemia. *BioMed Res. Internat.* 2014, 2014, nestránkováno.
453. Purkartová Z., Tůma J., Pešta M., Kulda V., Hájková L., Šebesta O., Vožeh F., Cendelin J.: Morphological analysis of embryonic cerebellar grafts in SCA2 mice. *Neurosci. Letters* 558, 2014: 154–158.
454. Svatoň M., Pešek M., Krákorová G., Kulda V., Šafránek J., Pešta M.: Prognostický význam ERCC1, RRM1 a BRCA1 u chirurgicky léčených pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 86–93.
455. Šmíd D., Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Fichtl J., Pešta M., Windrichová J., Svoboda T., Kulda V., Daum O.: Karcinom žaludku – komplexní pohled na nemocného. *Practicus*, 13, 2014: 14–17.
456. Vodička J., Špidlen V., Fichtl J., Mukenšnabl P., Šefrhansová L., Roušarová M., Hora M.: Role plicní metastazektomie v léčbě diseminovaného světlobuněčného renálního karcinomu. *Česká Urol.* 18, 2014: 112–118.

874. Čedíková M., Miklíková M., Stachová L., Grundmanová M., Tůma Z., Větvička V., Zech N., Králíčková M., Kuncová J.: Effects of the Czech Propolis on Sperm Mitochondrial Function. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2014, 2014.
875. Čedíková M., Houdek Z., Babuška V., Kulda V., Vožeh F., Zech N., Černá L., Krakorová K., Králíčková M., Cendelín J.: Fate of two types of cerebellar graft in wild type and cerebellar mutant mice. J. Appl. Biomed. 12, 2014: 17–23.
876. Čedíková M., Babuška V., Lhotská P., Lošan P., Zech N., Králíčková M., Novotný Z.: Vliv nadváhy na úspěšnost technik asistované reprodukce u neplodných žen. Česká Gynekol. 79, 2014: 16–21.
877. Čedíková M., Miklíková M., Grundmanová M., Zech N., Králíčková M., Kuncová J.: Funkce mitochondrií ve spermiu u mužů s normozoospermii a astenozoospermii. Česká Gynekol. 79, 2014: 22–28.
878. Drozdová E., Unger J., Smrčka V., Němečková A., Krupa P.: Anthropological assessment of skeletal remains of a princess buried at the “Žuráň” barrow (South Moravia, Czech Republic). War Injuries from Past to Present. 1 vyd. Praha: Karolinum, 2014: 79–92.
879. Dvořák P., Lysák D., Vokurka S., Michalová K., Šárová I., Jonášová A., Hrubá M., Rykovská A., Šubrt I.: The translocation t(2;11) (p21;q23) without MLL gene rearrangement—a possible marker of good prognosis in myelodysplastic syndrome patients. Hematological Oncol. 32, 2014: 82–86.
880. Flanagan L., Schmid J., Ebert M., Souček P., Kunická T., Liška V., Brůha J., Neary P., Dezeeuw N., Tommasino M., Jenab M., Prehn J. H. M., Hughes D.: Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. Europ. J. Clin. Microbiol. Infectious Dis. 33, 2014: 1381–1390.
881. Fremuth J., Kobr J., Pizingerová K., Šašek L., Jehlička P., Zamboryová J., Hes O., Vrzalová J., Racek J., Tonar Z.: Healthy Lung Tissue Response to Mechanical Ventilation in an Experimental Porcine Model. In Vivo, 28, 2014: 803–809.
882. Gonçalves Ferreira N., Černá L., Čedíková M., Bibková K., Mičanová Z., Ulčová-Gallová Z.: Some immunological properties of female saliva and its effect on sperm motility. Čas. Lék. čes. 153, 2014: 86–90.
883. Grim M., Naňka O., Černý K., Břichová H., Čech P., Čech S., Čihák R., Divišová B., Dorko F., Druga R., Dubový P., Eliška O., Fiala P., Hach P., Hlaváčková L., Hubičková Heringová L., Kočová J., Králíčková M., Kučera T., Kuželka V., Laichman S., Maňáková E., Mokřý J., Nečas P., Nemravová V., Páč L., Peterka M., Procházková O., Říhová M., Sedmera D., Seichert V., Slížová D., Smetana K., Stingl J., Šnajdr P., Vajner L., Velemínský P., Zach P., Žytek J.: Anatomie od Vesalia po současnost: 1514–2014. 1 vyd. Praha: Grada, 2014: 272 s.
884. Kočová J., Slípka J., Tonar Z., Boudová L., Nedorost L., Klíma M.: On the development of the lymph system in mammals. In: Srovnávací morfologie. 1 vyd. Brno: Tribun EU 2014: 43–47.
885. Kochová P., Gregor T., Prosecká E., Eberlová L., Tonar Z.: Multiscale heterogeneity of bone microporosities and tissue scaffolds. Key Engineering Materials. Switzerland: Trans Tech Publications, 2014: 350–353.
886. Králíčková A., Eberlová L., Kalusová K., Gregor T., Kochová P., Liška V., Králíčková M., Tonar Z.: Quantification of liver microcirculation using X-ray microtomography of vascular corrosion casts. Key Engineering Materials. Switzerland: Trans Tech Publications, 2014: 505–508.
887. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing in pig – experiment with nanofibre composite scaffolds (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
888. Kubíková T., Witter K., Liška V., Tonar Z.: Morphometry and reconstruction of hepatic lobules in pig based on serial histological sections. Enginnering Mechanics 2014. 1 vyd. Brno: VUTB 2014: 340–343.
889. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing in rabbit – experiment with nanofibre composite scaffolds (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
890. Kunická T., Souček P.: Importance of ABCC1 for cancer therapy and prognosis. Drug Metabolism Reviews, 46, 2014: 325–342.
891. Lhotská P., Martínek P., Čedíková M., Lošan P., Králíčková M., Kališ V., Novotný Z.: Vyšetření bodových mutací v genu pro interleukin-11 v populaci neplodných žen a plodných kontrol. Česká Gynekol. 79, 2014: 48–52.

892. Liška V., Pálek R., Třeška V., Glanc D., Svobodová M.: Analýza komplikací a klinicko-patologických faktorů ve vztahu k laparoskopické cholecystektomii. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 123–131.
893. Novotný Z., Králíčková M., Smitková V.: Národní registr komplikací gynekologické laparoskopie ČR – první zkušenosti s elektronickým sběrem dat a vize do budoucna. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 53–56.
894. Pešta M., Pitule P.: Vývoj metodiky izolace DNA ze vzorku biologického materiálu pro vybraná nádorová onemocnění (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
895. Pitule P., Čedíková M., Daum O., Vojtíšek J., Vyčítal O., Hošek P., Třeška V., Hes O., Králíčková M., Liška V.: Immunohistochemical Detection of Cancer Stem Cell Related Markers CD44 and CD133 in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *BioMed Res. Internat.* [online], 2014, April. nestránkováno.
896. Polívka J., Polívka J., Rohan V., Příbáň V.: Anaplastické oligodendrogliomy – nadešel čas pro personalizovanou medicínu?. *Česká a slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 428–434.
897. Polívka J., Rohan V., Ševčík P., Polívka J.: Personalized approach to primary and secondary prevention of ischemic stroke. *EPMA J.*, 5, 2014: 1–6.
898. Polívka J., Polívka J., Rohan V., Topolčan O.: New Treatment Paradigm for Patients with Anaplastic Oligodendroglial Tumors. *Anticancer Res.* 34, 2014: 1587–1594.
899. Polívka J., Polívka J., Rohan V., Pešta M., Řepík T., Pitule P., Topolčan O.: Isocitrate Dehydrogenase-1 Mutations as Prognostic Biomarker in Glioblastoma Multiforme Patients in West Bohemia. *BioMed Res. Internat.* 2014, 2014, January, nestránkováno.
900. Polívka J., Janků F.: Molecular Targets for Cancer Therapy in the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Pharmacol. Therap.* 142, 2014: 164–175.
901. Rohan V., Baxa J., Tupý R., Černá L., Ševčík P., Friesl M., Polívka J., Polívka J., Ferda J.: Length of Occlusion Predicts Recanalization and Outcome After Intravenous Thrombolysis in Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*, 45, 2014: 2010–2017.
902. Šmucler R.: O hladovění v medicíně (zejména s ohledem na aktuální zprávu amerického MEDICARE). *Medical Tribune*, 10, 2014: A5.
903. Šmucler R.: 1. Středoevropský kongres estetické a laserové medicíny (konference), 2014.
904. Šmucler R.: Vývoj tkáňového expandéru pro zubní implantologii. In: *Sborník prací paradentologie-implantologie*. Košice, Slovensko: Jozef Ivančo, 2014: 12–13.
905. Šmucler R.: 22. kongres EACMFS v Praze se povedl. *LKS: Časopis České stomatologické komory*, 24, 2014: 98–99.
906. Šmucler R.: Diagnostika, hypertermie a fotodynamická terapie – tři trendy a trumfy fotonické medicíny. *Zdravotnictví a Medicína. Lék. Listy*, 2014, 2014: 38–39.
907. Šmucler R.: Více studentů medicíny – lepší zdravotnictví? Asi těžko.... *Medical Tribune*, 10, 2014: A6–A7.
908. Šmucler R.: GDIA World Congress 2014 (konference), 2014.
909. Šmucler R.: Laser mříí proti rakovině. *Moje zdraví*, 12, 2014: 42–43.
910. Šmucler R.: Na západní implantologické frontě klid... *LKS: Časopis České stomatologické komory*, 24, 2014: S11.
911. Šmucler R.: Cadaver mastercourse – Botulinumtoxin in Head and Neck (workshop), 2014. Šmucler, Roman: Příliš mnoho příliš obecných priorit ministra Němečka. *Medical Tribune*, 10, 2014: A5.
912. Tonar Z., Kubíková T., Králíčková M.: Histologické hodnocení kožních biopsií u prasete – in vivo experiment s krytím kožních ran (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
913. Třeška V., Černá M., Liška V., Třešková I., Ňaršanská A., Brůha J.: Surgery for Breast Cancer Liver Metastases-Factors Determining Results. *Anticancer Res.* 34, 2014: 1281–1286.
914. Třeška V., Skalický T., Ferda J., Fínek J., Liška V.: Resekce jater pro metastázy kolorektálního karcinomu – současnost a perspektivy. *Rozhl. Chir.*, 93, 2014: 568–571.
915. Verdánová M., Pytlík R., Hubálek Kalbáčová M.: Evaluation of Sericin as a Fetal Bovine Serum-Replacing Cryoprotectant During Freezing of Human Mesenchymal Stromal Cells and Human Osteoblast-Like Cells. *Biopreservation Biobanking*, 12, 2014: 99–105.
916. Vištejnová L., Liška V., Křečková J., Džugan J.: In vivo evaluace titanových implantátů pro účely vývoje náhrady kostní tkáňě (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.

917. Vožeh F., Slípka J., Králíčková M., Šíma P., Mandáková P., Kočová J.: Myši Lurcher – model nejen mozečkové degenerace, ale i neuroendokrino-imunitních konsekvencí. Srovnávací morfologie. Brno: Tribun EU, 2014: 39–42.

ÚSTAV LÉKAŘSKÉ CHEMIE A BIOCHEMIE – INSTITUTE OF MEDICAL CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY

384. Čedíková M., Babuška V., Lhotská P., Lošan P., Zech N., Králíčková M., Novotný Z.: Vliv nadváhy na úspěšnost technik asistované reprodukce u neplodných žen. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 16–21.
385. Čedíková M., Houdek Z., Babuška V., Kulda V., Vožeh F., Zech N., Černá L., Krakorová K., Králíčková M., Cendelin J.: Fate of two types of cerebellar graft in wild type and cerebellar mutant mice. : *J. Appl. Biomed.*, 12, 2014: 17–23.
386. Pešta M., Kulda V., Dvořák P., Pánová P.: PCR vyšetření v lymfatických uzlinách a srovnání výsledků se standardními technikami (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
387. Purkartová Z., Tůma J., Pešta M., Kulda V., Hájková L., Šebesta O., Vožeh F., Cendelin J.: Morphological analysis of embryonic cerebellar grafts in SCA2 mice. *Neurosci. Letters* 558, 2014: 154–158.
388. Svatoň M., Pešek M., Krákorová G., Kulda V., Šafránek J., Pešta M.: Prognostický význam ERCC1, RRM1 a BRCA1 u chirurgicky léčených pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 86–93.
389. Šmíd D., Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Fichtl J., Pešta M., Windrichová J., Svoboda T., Kulda V., Daum O.: Karcinom žaludku – komplexní pohled na nemocného. *Practicus*, 13, 2014: 14–17.
390. Zhang H., Li P., Ju H., Pešta M., Kulda V., Jin W., Cai M., Liu Ch., Wu H., Xu J., Ye Y., Zhang G., Xu E., Cai J., Lai M., Xia D., Yang J., Wu Y.: Diagnostic and prognostic value of micro RNA-21 in colorectal cancer: An original study and individual participant data meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention*, 23, 2014: 2783–2792.

ÚSTAV FYZIOLOGIE – INSTITUTE OF PHYSIOLOGY

689. Čedíková M., Miklíková M., Stachová L., Grundmanová M., Tůma Z., Větvíčka V., Zech N., Králíčková M., Kuncová J.: Effects of the Czech Propolis on Sperm Mitochondrial Function. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2014: č. 2014.
690. Čedíková M., Miklíková M., Grundmanová M., Zech N., Králíčková M., Kuncová J.: Funkce mitochondrií ve spermiu u mužů s normozoospermii a astenozoospermii. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 22–28.
691. Chottová-Dvořáková M., Kruzliak P., Rabkin S. W.: Role of neuropeptides in cardiomyopathies. *Peptides*, 61, 2014: 1–6.
692. Mistrová E., Wiegand S., Švíglerová J., Pfeil U., Kuncová J., Slavíková J., Kummer W., Chottová-Dvořáková M.: Adrenomedullin and the calcitonin receptor-like receptor system mRNA expressions in the rat heart and sensory ganglia in experimentally-induced long-term diabetes. *General Physiol. Biophys.* 33, 2014: 215–225.
693. Pfeil U., Kuncová J., Brüggmann D., Paddenberger R., Rafiq A., Henrich M., Weigand M. A., Schlutter K. D., Mewe M., Middendorff R., Slavíková J., Kummer W.: Intrinsic vascular dopamine – a key modulator of hypoxia-induced vasodilatation in splanchnic vessels. *J. Physiol.* 592, 2014: 1745–1756.

ÚSTAV PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE – INSTITUTE OF PATHOPHYSIOLOGY

1047. Alme Ch., Miao Ch., Ježek K., Treves A., Moser E., Moser M. B.: Place cells in the hippocampus: Eleven maps for eleven rooms. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 52, 2014: 18428–18435.
1048. Barcal J., Stopka P., Křížová J., Vrba J., Vožeh F.: High-frequency electromagnetic radiation and the production of free radicals in four mouse organs. *Activitas Nervosa Super. Rediviva*, 56, 2014: 9–14.

1049. Cendelín J., Tůma J., Korelusová I., Vožeh F.: The effect of genetic background on behavioral manifestation of Grid2(Lc) mutation. *Behav. Brain Res.* 271, 2014: 218–227.
1050. Cendelín J.: From mice to men: lessons from mutant ataxic mice. *Cerebellum Ataxias*, 2014.
1051. Čedíková M., Houdek Z., Babuška V., Kulda V., Vožeh F., Zech N., Černá L., Krakorová K., Králíčková M., Cendelín J.: Fate of two types of cerebellar graft in wild type and cerebellar mutant mice. *J. Appl. Biomed.* 12, 2014: 17–23.
1052. Purkartová Z., Tůma J., Pešta M., Kulda V., Hájková L., Šebesta O., Vožeh F., Cendelín J.: Morphological analysis of embryonic cerebellar grafts in SCA2 mice. *Neurosci. Letters*, 558, 2014: 154–158.
1053. Voller J., Potužáková B., Šimeček V., Vožeh F.: The role of whiskers in compensation of visual deficit in a mouse model of retinal degeneration. *Neurosci. Letters*, 558, 2014: 149–153.
1054. Vožeh F., Slípka J., Králíčková M., Šíma P., Mandáková P., Kočová J.: Myši Lurcher – model nejen mozečkové degenerace, ale i neuroendokrino- imunitních konsekvencí. *Srovnávací morfologie*. Brno: Tribun EU, 2014: 39–42.
1055. Vožeh F.: Elektrosmog – co o něm dosud víme a nevíme. *Vesmír*, 93, 2014: 310–313.
1056. Sobotka P.: Brain metabolism and electrogenesis in phenylketonuria. *Plzeň. lék. Sborn.* 80, 2014: 27–30.
1057. Vožeh F.: Elektromagnetická pole jako možný patogenetický činitel. *Plzeň. lék. Sborn.* 80, 2014: 137–146.

ÚSTAV FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE – INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

756. Čedíková M., Miklíková M., Stachová L., Grundmanová M., Tůma Z., Větvíčka V., Zech N., Králíčková M., Kuncová J.: Effects of the Czech Propolis on Sperm Mitochondrial Function. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 2014.
757. Jurášek M., Rimpelová S., Kmoníčková E., Drašar P., Ruml T.: Tailor-Made Fluorescent Trilobolide To Study Its Biological Relevance. *J. Med. Chemistry*, 57, 2014: 7947–7954.

ÚSTAV HYGIENY A PREVENTIVNÍ MEDICÍNY – INSTITUTE OF HYGIENE AND PREVENTIVE MEDICINE

501. Derflerová Brázdová Z., Pomerleau J., Fiala J., Vorlová L., Müllerová D.: Heavy metals in hair samples: a pilot study of anaemic children in Kazakhstan, Kyrgyzstan and Uzbekistan. *Central Europ. J. Public Health*, 22, 2014: 273–276.
502. Holmerová I., Jurašková B., Müllerová D., Vidovičová L., Habrcetlová L., Matoulek M., Suchá J., Šimůnková M.: Průvodce vyšším věkem. *Manuál pro seniory a jejich pečovatele*. 1 vyd. Praha: Mladá fronta, 2014. 206 s.
503. Müllerová D., Aujezdská A., Dvořáková J., Klepáč J., Langmajerová J., Pokorný T., Sedláček P., Zloch Z.: *Hygiena, preventivní lékařství a veřejné zdravotnictví*. 1 vyd. Praha: Karolinum, 2014: 254 s.
504. Švecová R., Langmajerová J., Müllerová D.: Odlišná percepce problematiky obezity u mužů a žen – pilotní šetření. *Hygiena*, 59, 2014: 60–63.

ÚSTAV SOCIÁLNÍHO LÉKAŘSTVÍ – INSTITUTE OF SOCIAL MEDICINE

506. Čeledová L., Babková K., Rogalewicz V., Čevela R.: The Work Ability Index for persons aged 50+ as an instrument for implementing the concept of Age Management. *Kontakt*, 2014, 16: 242–248.
507. Čeledová L., Čevela R., Bienertová J.: Posuzování stupně závislosti pro účely příspěvku na péči na základě funkčního hodnocení stavu seniora. *Geriatric Gerontol.* 3, 2014: 82–87.
508. Čeledová L., Čevela R., Vaňásková E., Bienertová J., Pražmová V.: Dopady sociální reformy na posuzování stupně závislosti pro účely příspěvku na péči a význam ergodiagnostiky při sociální rehabilitaci jeho příjemců. *Rehabilitácia*, 52, 2014: 38–47.

509. Čevela R., Čeledová L., Kalvach Z., Holčík J., Kubů P.: Sociální gerontologie. Východiska ke zdravotní politice a podpoře zdraví ve stáří. Praha: Grada Publishing, 2014: 240 s.
510. Čevela R., Čeledová L., Bienertová J., Prazmová V.: Results of the assessment of the degree of dependence for granting the personal care allowance based on the functional evaluation of the basic living needs of persons older than 18 years. *J. Nursing, Social Studies, Public Health Rehabilitation*, 5, 2014: 125–132.
511. Ptáček R., Bartůnek P., Bariekhazhová T., Bencko V., Bojar M., Brdička R., Býma S., Curtisová V., Cvachovec K., Čeledová L., Černý D., Čevela R., Doležal A., Drábková J., Faltýnková J., Foltán R., Francová V., Franková V., Freybergh P. G. F., Fricová J., Hamet P., Haškovcová H., Havel E., Havlovičová M., Hnilica K., Holmerová I., Honzák R., Hrubý R., Ješina P., Kabelka L., Karkoška J., Kožich V., Krámský D., Kubek M., Lischke R., Máca M., Macek M., Macek M., Mach J., Mareš J., Matějek J., Měšťák J., Molitor M., Munzarová M., Paclt I., Paško P., Perlík F., Peterková H., Ptáčková H., Rokyta R., Rusinová K., Smetáčková I., Smetana K., Stankušová H., Stehlíková H., Svačina Š., Svoboda P., Svobodová D., Syka K., Syková E., Šeblová J., Švarc J., Tesař V., Tuček M., Vácha M., Veselý J., Vrablík M., Zadák Z., Zlatohlávková B., Zvěřina E., Žaloudík J.: Etické problémy medicíny na prahu 21. století. 1 vyd. Praha: Grada, 2014. 519 s.
512. Škampová V., Rogalewicz V., Čeledová L., Čevela R.: Ambulatory geriatrics in the Czech Republic: A survey of geriatricians' opinions. *Kontakt*, 16, 2014: 143–155.
513. Vacík A.: Povinnosti ošetřujícího lékaře v nemocenském pojištění. *Praktický Léč.* 94, 2014: 148–151.

ŠIKLŮV ÚSTAV PATOLOGIE – ŠIKL'S INSTITUTE OF PATHOLOGY

1934. Amin M. B., Smith S. C., Agaimy A., Argani P., Comperat E. M., Delahunt B., Epstein J. I., Eble J. N., Grignon D. J., Hartmann A., Hes O., Hirsch M. S., Jimenez R. E., Kunju L. P., Martignoni G., McKenney J. K., Moch H., Montironi R., Paner G. P., Rao P., Srigley J. R., Tickoo S. K., Reuter V. E.: Collecting Duct Carcinoma Versus Renal Medullary Carcinoma An Appeal for Nosologic and Biological Clarity. *Amer. J. Surg. Pathol.* 38, 2014: 871–874.
1935. Bartáková A., Pecková K., Daum O., Bouda J.: Detekce nádorových kmenových buněk karcinomu ovaria. *Česká Gynecol.* 79, 2014: 7–11.
1936. Bludovský D., Štěpánek D., Židek S., Choc M., Hes O., Kastner J., Příbáň V.: Intraspinální juxtaartikulární cysty bederní páteře. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 82–87.
1937. Daum O., Beneš Z., Hadravský L., Stehlík J., Černá K., Dušek M., Kokošková B., Michal M.: Lynchův syndrom v rukách patologa. *Česko-slov. Patol. Soudní Léč.* 50, 2014: 18–24.
1938. Daum O., Šedivcová M.: Gastrointestinální stromální tumor (GIST): pokroky do roku 2013. *Česko-slov. Patol. Soudní Léč.* 50, 2014: 76–80.
1939. Dolejšová O., Eret V., Šobrová A., Ferda J., Hes O., Hora M., Baxa J.: Využití multiparametrické magnetické rezonance a srovnání s ostatními moderními zobrazovacími metodami v předoperační diagnostice karcinomu prostaty. *Česká Urol.* 18, 2014: 300–309.
1940. Ferdová E., Ferda J., Baxa J., Hora M., Hes O., Finek J.: PET/CT s 18F-fluorocholinem u karcinomu prostaty, dvouleté zkušenosti. *Česká Radiol.* 68, 2014: 22–29.
1941. Fernández-Figueras M. T., Kazakov D., Martos R. L., Ojanguren I., Vila J., Ariza A.: Nodular mucinosis of the breast in a male: reassessment of diagnostic criteria and proposal for its classification as a soft tissue tumor in the myofibroblastoma and spindle cell lipoma spectrum. *Dermatopathol.* 1, 2014: 47–54.
1942. Fremuth J., Kobl J., Pizingerová K., Šašek L., Jehlička P., Zamboryová J., Hes O., Vrzalová J., Racek J., Tonar Z.: Healthy Lung Tissue Response to Mechanical Ventilation in an Experimental Porcine Model. *In Vivo*, 28, 2014: 803–809.
1943. Gill A. J., Hes O., Papanthomas T., Šedivcová M., Tan P. H., Agaimy A., Andresen P. A., Kedziora A., Clarkson A., Toon Ch. W., Sioson L., Watson N., Chou A., Paik J., Clifton-Bligh R. J., Robinson B. G., Benn D. E., Hills K., Maclean F., Niemeijer N. D., Vlatkovic L., Hartmann A., Corssmit E. P. M., van Leenders G. J. L. H., Przybycin Ch., McKenney J. K., Magi-Galluzzi C., Yilmaz A., Yu D., Nicoll K. D., Yong J. L., Sibony M., Yakirevich E., Fleming S., Chow Ch. W., Miettinen M., Michal M., Trpkov K.:

- Succinate Dehydrogenase (SDH)-deficient Renal Carcinoma: A Morphologically Distinct Entity A Clinicopathologic Series of 36 Tumors From 27 Patients. *Amer. J. Surg. Pathol.* 38, 2014: 1588–1602.
1944. Hes O., de Souza T. G., Pivovarářková K., Grossmann P., Martínek P., Kuroda N., Kacerovská D., Svajdlar M., Straka L., Petersson F., Hora M., Michal M.: Distinctive renal cell tumor simulating atrophic kidney with 2 types of microcalcifications. Report of 3 cases. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 82–88.
1945. Hes O.: International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia 2012. *Česko-slov. Patol. Soudní Lék.* 50, 2014: 137–141.
1946. Hes O., Pivovarářková K., Stehlík J., Martínek P., Vaněček T., Bauleth P. K. D'almeida, Dolejšová O., Petersson F., Hora M., Perez M. D., Pecková K., Braženovský J., Slouka D., Vodička J., Kokošková B., Matěj R., Michal M.: Choriogonadotropin positive seminoma—a clinicopathological and molecular genetic study of 15 cases. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 89–94.
1947. Hes O., Kujal P., Sach J., Nencka P., Michal M.: Adult biphasic renal tumors. *Internat. J. Surg. Pathol.* 22, 2014: 478–479.
1948. Hora M., Eret V., Stránský P., Trávníček I., Ůrge T., Ferda J., Petersson F., Hes O.: Position of laparoscopic single-site surgery nephrectomy in clinical practice and comparison (matched case-control study) with standard laparoscopic nephrectomy. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, 9, 2014: 371–379.
1949. Hora M., Ůrge T., Trávníček I., Ferda J., Chudáček Z., Vaněček T., Michal M., Petersson F., Kuroda N., Hes O.: MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t(6;11)] and Xp11.2 [t(X;1 or X or 17)]. *SpringerPlus*, 3, 2014.
1950. Hora M., Ůrge T., Kalusová K., Michal M., Chudáček Z., Ferda J., Hes O.: Novelizovaná klasifikace nádorů ledvin 2013 (International Society of Urological Pathology Vancouver Classification of Renal Neoplasia). *Česká Urol.* 18, 2014: 9–20.
1951. Hora M., Trávníček I., Kalusová K., Hes O., Pizinger K., Fikrle T., Řičař J., Kazakov D., Kacerovská D., Michal M.: Penis šetřící metody léčby nižších T kategorií karcinomu penisu. *Česká Urol.* 18, 2014: 199–207.
1952. Hyndrák T., Hora M., Chudáček Z., Hes O.: Aneurymatická cysta nadledviny. *Česká Urol.* 18, 2014: 134–137.
1953. Chlumská A., Mukenšnabl P., Mareček P., Zámečník M.: Intestinal metaplasia of the stomach and esophagus: an immunohistochemical study of 60 cases including comparison with normal and inflamed intestinal mucosa. *Česko-slov. Patol. Soudní Lék.* 50, 2014: 141–148.
1954. Chlumská A., Mukenšnabl P., Michal M., Pavlovský M., Zámečník M.: Serrated adenomy a karcinomy tlustého střeva. *Vzdělávací a diskusní noviny (14. Vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny, Karlovy Vary)*, 2014: 3.
1955. Jůzlová K., Votrubová J., Kacerovská D., Lukáš M., Bortlík M., Roháčová H., Nohýnková E., Vojáčková N., Fialová J., Hercogová J.: Visceral leishmaniasis with cutaneous symptoms in a patient treated with infliximab followed by fatal consequences. *Dermatol. Therapy*, 27, 2014: 131–134.
1956. Kacerovská D., Michal M., Kazakov D.: Pediatric Case of Primary Cutaneous Eosinophil-Rich CD30 Anaplastic Large-Cell Lymphoma With Follicular Mucinosis. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: e78–e80.
1957. Kacerovská D., Michal M., Kašpírková J., Kazakov D.: Epidermolytic hyperkeratosis of the vulva associated with basal cell carcinoma in a patient with vaginal condyloma acuminatum and vaginal intraepithelial neoplasia harboring HPV, type 42. *Česko-slov. Patol. Soudní Lék.* 50, 2014: 92–94.
1958. Kacerovská D., Requena L., Carlson J. A., Santonja C., Michal M., Bouda J., Konstantinova A. M., Kašpírková J., Fikrle T., Rotter L., Kazakov D.: Pigmented Squamous Intraepithelial Neoplasia of the Anogenital Area: A Histopathological and Immunohistochemical Study of 64 Specimens From 45 Patients Exploring the Mechanisms of Pigmentation. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 471–477.
1959. Kadam P., Rand J., Rady P., Tyring S., Stehlík J., Šedivcová M., Kazakov D., Ray K., Hill J., Agag R., Carlson J. A.: Adolescent onset of localized papillomatosis, lymphedema, and multiple Beta-papillomavirus infection: epidermal nevus, segmental lymphedema praecox, or verrucosus? A case report and case series of epidermal nevi. *Dermatopathol.* 1, 2014: 55–69.
1960. Kazakov D., Jindra P., Kempf W., Kreuzberg B., Sebera O., Tinguely M., Michal M.: De Novo CD5 diffuse large B-cell lymphoma with cutaneous involvement. *Pathol. Case Rev.* 19, 2014: 200–203.

1961. Kempf W., Kazakov D., Buechner S. A., Graf M., Zettl A., Zimmermann D. R., Tinguely M.: Primary cutaneous marginal zone lymphoma in children: A Report of 3 Cases and Review of the Literature. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 661–666.
1962. Kempf W., Kazakov D., Scheidegger P. E., Schlaak M., Tancheva-Poor I.: Two Cases of Primary Cutaneous Lymphoma With a gamma/delta plus Phenotype and an Indolent Course: Further Evidence of Heterogeneity of Cutaneous gamma/delta plus T-Cell Lymphomas. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 570–577.
1963. Kempf W., Kazakov D., Hürlimann A., Kerl K.: Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a case report and review of the literature. *Pathol. Case Rev.* 19, 2014: 187–190.
1964. Kempf W., Kazakov D., Rütten A., Rupec R., Talarčík P., Ballová V., Kerl K., Dummer R., Lautenschlager S., Zimmermann D., Tinguely M.: Primary cutaneous follicle center lymphoma with diffuse CD30 expression: A report of 4 cases of a rare variant. *J. Amer. Academy Dermatol.* 71, 2014: 548–554.
1965. Kempf W., Kazakov D., Mitteldorf Ch.: Cutaneous Lymphomas: An Update. Part 2: B-Cell Lymphomas and Related Conditions. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 197–210.
1966. Kempf W., Kazakov D., Broekaert S. M. C., Metzke D.: Pediatric CD8(+)/CD56(+) Non-poikilodermatous Mycosis Fungoides: Case Report and Review of the Literature. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 598–602.
1967. Kempf W., Kazakov D., Kerl K.: Cutaneous Lymphomas: An Update. Part 1: T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphomas and Related Conditions. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 105–123.
1968. Kinkor Z., Vaněček T., Švajdler M., Mukenšabl P., Veselý K., Baxa J., Kokavec M.: Kde končí a začíná diagnóza Ewingova sarkomu – popis dvou neobvyklých kostních nádorů s translokací t(20;22) (EWSR1-NFATc2). *Česko-slov. Patol. Soudní Lék.* 50, 2014: 35–39.
1969. Kinkor Z., Grossmann P., Skálová A.: Molekulární testování HER2 u karcinomu prsu jako kritérium výběru nemocných k léčbě Herceptinem – jsme optimální? *Breast Cancer News*, 4, 2014: 10–13.
1970. Kočová J., Slípka J., Tonar Z., Boudová L., Nedorost L., Klíma M.: On the development of the lymph system in mammals. *Srovnávací morfologie*. 1 vyd. Brno: Tribun EU 2014: 43–47.
1971. Kokošková B., Daum O., Beneš Z., Dušek M., Stehlík L., Černá K., Hadravský L., Michal M.: Moderní diagnostika Lynchova syndromu. *Gastroenterol. Hepatol.* 68, 2014: 157–165.
1972. Konstantinova A. M., Kacerovská D., Michal M., Kazakov D.: A composite neoplastic lesion of the vulva with mixed features of fibroadenoma and hidradenoma papilliferum combined with pseudoangiomatous stromal hyperplasia containing multinucleated giant cells. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 171–174.
1973. Kuroda N., Naroda T., Tamura M., Perez-Montiel D., Michal M., Hes O.: High-grade urothelial carcinoma, plasmacytoid variant, of the renal pelvis with osteoclast-like giant cells and focal rhabdoid features. *Polish J. Pathol.* 65, 2014: 237–240.
1974. Kuroda N., Furuya M., Nagashima Y., Gotohda H., Moritani S., Kawakami F., Imamura Y., Bando Y., Takahashi M., Kanayama H., Ota S., Michal M., Hes O., Nakatani Y.: Intratumoral peripheral small papillary tufts: a diagnostic clue of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 171–176.
1975. Kuroda N., Imamura Y., Hamashima T., Ohe Ch., Mikami S., Nagashima Y., Inoue K., Perez-Montiel D., Petersson P., Michal M., Hes O.: Review of small cell carcinoma of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects. *Polish J. Pathol.* 65, 2014: 15–19.
1976. Kuroda N., Ohe Ch., Sakaida N., Uemura Y., Inoue K., Nagashima Y., Hes O., Michal M.: Solitary fibrous tumor of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects. *Internat. J. Clin. Exper. Pathol.* 7, 2014: 2737–2742.
1977. Kuroda N., Furuya M., Nagashima Y., Gotohda H., Kawakami F., Moritani S., Ota S., Hora M., Michal M., Hes O., Nakatani Y.: Review of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dube syndrome with focus on clinical and pathobiological aspects. *Polish J. Pathol.* 65, 2014: 93–99.
1978. Lawrie Ch. H., Larrea E., Larrinaga G., Goicoechea I., Arestin M., Fernandez-Mercado M., Hes O., Cáceres F., Manterola L., López J. I.: Targeted next-generation sequencing and non-coding RNA expression analysis to clear cell papillary renal cell carcinoma suggests distinct pathological mechanisms from other renal tumour subtypes. *J. Pathol.* 232, 2014: 32–42.

1979. Lhotská P., Martínek P., Čedíková M., Lošan P., Králíčková M., Kališ V., Novotný Z.: Vyšetření bodových mutací v genu pro interleukin-11 v populaci neplodných žen a plodných kontrol. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 48–52.
1980. Magro G., Righi A., Caltabiano R., Casorzo L., Michal M.: Vulvovaginal angiomyofibroblastomas: morphologic, immunohistochemical, and fluorescence in situ hybridization analysis for deletion of 13q14 region. *Human Pathol.* 45, 2014: 1647–1655.
1981. Manojlović S., Virag M., Milenović A., Manojlović L., Šalek Z., Skálová A.: Sclerosing polycystic adenosis of parotid gland: A unique report of two cases occurring in two sisters. *Pathol. Res. Practice*, 210, 2014: 342–345.
1982. Matějka Vít M., Holubec L., Mukenšnabl P., Ondič O., Dreslerová J., Fiala O., Mrázková P., Fínek J.: Rare tumours of the heart – angiosarcomas. *Wspolczesna Onkologia* 18, 2014 Special Issues: 1–4.
1983. Merglová V., Hrušák D., Boudová L., Mukenšnabl P., Valentová E., Hostička L.: Langerhans cell histiocytosis in childhood – Review, symptoms in the oral cavity, differential diagnosis and report of two cases. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 42, 2014: 93–100.
1984. Michal M., Hes O., Kacerovská D., Hora M., Rotter L., Švajdler M., Kazakov D.: Klasifikace intraepiteliálních neoplazii předcházejících dlaždicovému karcinomu penisu a jejich analogie s prekancerózami dlaždicových karcinomů vulvy. *Česká Urol.* 18, 2014: 94–100.
1985. Ohe Ch., Kuroda N., Matsuura K., Kai T., Moriyama M., Sugiguchi S., Terahata S., Hosaka N., Hes O., Michal M., Matsuda T., Uemura Y.: Chromophobe renal cell carcinoma with neuroendocrine differentiation / morphology: a clinicopathological and genetic study of three cases. *Human Pathol.* 1, 2014: 31–39.
1986. Ondič O., Kašpírková J., Májek O., Kinkorová I.: HPV typing of high-grade dysplasia (CIN III) in cone biopsies of 38 HPV-vaccinated women. *Virchows Arch.* 464, 2014: 79–83.
1987. Oshiro Y., Hida A. I., Tamiya S., Toyoshima S., Kuroda N., Hes O., Michal M.: Bilateral atrophic kidney-like tumors. *Pathol. Internat.* 64, 2014: 478–480.
1988. Pecková K., Grossmann P., Bulimbasic S., Sperga M., Perez M. D., Daum O., Rotterova P., Kokošková B., Veselá P., Pivovaričková K., Bauleth P. K., Branžovský J., Dubová M., Hora M., Michal M., Hes O.: Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma-further immunohistochemical and molecular genetic characteristics of unusual entity. *Annals Diag. Pathol.* 18, 2014: 291–296.
1989. Pecková K., Vančček T., Martínek P., Spagnolo D., Kuroda N., Brunelli M., Vranic S., Djuricic S., Rotterova P., Daum O., Kokošková B., Veselá P., Pivovaričková K., Bauleth K., Dubová M., Kalusová K., Hora M., Michal M., Hes O.: Aggressive and nonaggressive translocation t(6;11) renal cell carcinoma: comparative study of 6 cases and review of the literature. *Annals Diag. Pathol.* 18, 2014: 351–357.
1990. Petersson F., Sperga M., Bulimbasic S., Martínek P., Švajdler M., Kuroda N., Hora M., Simpson R., Tichý T., Pecková K., Branžovský J., Pivovaričková K., Rotterova P., Kokošková B., Bauleth K., Martinčok D., Nagy V., Michal M., Hes O.: Foamy cell (hibernoma-like) change is a rare histopathological feature in renal cell carcinoma. *Virchows Arch.* 465, 2014: 215–224.
1991. Petersson F., Branžovský J., Martínek P., Korabečná M., Kruslin B., Hora M., Pecková K., Bauleth K., Pivovaričková K., Michal M., Švajdler M., Sperga M., Bulimbasic S., Leroy X., Rychly B., Trivunic S., Kokošková B., Rotterova P., Podhola M., Suster S., Hes O.: The leiomyomatous stroma in renal cell carcinomas is polyclonal and not part of the neoplastic process. *Virchows Arch.* 465, 2014: 89–96.
1992. Pitule P., Čedíková M., Daum O., Vojtíšek J., Vyčítal O., Hošek P., Třeška V., Hes O., Králíčková M., Liška V.: Immunohistochemical Detection of Cancer Stem Cell Related Markers CD44 and CD133 in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *BioMed Res. Internat.* 2014, 2014, April.
1993. Pivovaričková K., Branžovský J., Bauleth K., Trávníček I., Dolejšová O., Šobrová A., Eret V., Ferda J., Hora M., Hes O.: Radikální prostatektomie – analýza 191 případů vyšetřovaných metodikou celoplošných řezů (whole-mount section). *Česká Urol.* 18, 2014: 26–32.
1994. Plaza J. A., Requena L., Kazakov D., Vega E., Kacerovská D., Reyes G., Michal M., Suster S., Sanguenza M.: Verrucous localized lymphedema of genital areas: clinicopathologic report of 18 cases of this rare entity. *J. Amer. Academy Dermatol.* 71, 2014: 320–326.
1995. Plaza J. A., De Stefano D., Suster S., Prieto V. G., Kacerovská D., Michal M., Sanguenza M., Kazakov D.: Intradermal Spitz Nevi: A Rare Subtype of Spitz Nevi Analyzed in a Clinicopathologic Study of 74 Cases. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 283–297.

1996. Plaza J. A., Kacerovská D., Sanguenza M., Schieke S., Buonaccorsi N., Suster S. Kazakov D.: Can Cutaneous Low-Grade B-cell Lymphoma Transform Into Primary Cutaneous Diffuse Large B-cell Lymphoma? An Immunohistochemical Study of 82 cases. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 478–482.
1997. Plaza J. A., Kazakov D., Casas G., Requena L., Sanmartin O., Kacerovská D., Michal M., Schmoranzová A., Suster S., Sanguenza M.: Fibrolipomatous hamartoma of the nerve: A clinicopathologic report of 13 cases. *J. Amer. Academy Dermatol.* 70, 2014: 736–742.
1998. Salzman R., Stárek I., Kučerová L., Skálová A., Hoza J.: Neither expression of VEGF-C/D nor lymph vessel density supports lymphatic invasion as the mechanism responsible for local spread of recurrent salivary pleomorphic adenoma. *Virchows Arch.* 464, 2014: 29–34.
1999. Shelekhova K. V., Calonje E., Grossmann P., Kacerovská D., Koudela K., Mírka H., Michal M., Kazakov D.: Superficial soft tissue biphasic synovial sarcoma with apocrine differentiation in the glandular component: a report of two cases. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 847–852.
2000. Simpson R. H. W., Skálová A., Di Palma S., Leivo I.: Recent advances in the diagnostic pathology of salivary carcinomas. *Virchows Arch.* 465, 2014: 371–384.
2001. Skálová A., Fínek J.: Karcinom prsu u mladých žen – závažný medicínský problém. *Breast Cancer News* 4, 2014: 12–14.
2002. Skálová A., Vaněček T., Majewska H., Laco J., Grossmann P., Simpson R., Hauer L., Andrlé P., Hostička L., Branžovský J., Michal M.: Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands with High-grade Transformation Report of 3 Cases with the ETV6-NTRK3 Gene Fusion and Analysis of TP53, beta-Catenin, EGFR, and CCND1 Genes. *Amer. J. Surg. Pathol.* 38, 2014: 23–33.
2003. Svatoň M., Fiala O., Pešek M., Brůha F., Mukenšnabl P., Racek J., Minárik M., Bortlíček Z.: Predictive and Prognostic Significance of Sodium Levels in Patients with NSCLC Treated by Erlotinib. *Anticancer Res.* 34, 2014: 7461–7465.
2004. Šálek D., Veselá P., Boudová L., Janíková A., Klener P., Vokurka S., Jankovská M., Pytlík R., Belada D., Pírnos J., Moulis M., Kodet R., Michal M., Janoušová E., Mužík J., Mayer J., Trněný M.: Retrospective analysis of 235 unselected patients with mantle cell lymphoma confirms prognostic relevance of Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index and Ki-67 in the era of rituximab: long-term data from the Czech Lymphoma Project Database. *Leukemia Lymphoma*, 55, 2014: 802–810.
2005. Šmíd D., Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Fichtl J., Pešta M., Windrichová J., Svoboda T., Kulda V., Daum O.: Karcinom žaludku – komplexní pohled na nemocného. *Practicus*, 13, 2014: 14–17.
2006. Šobrová A., Eret V., Dolejšová O., Ferda J., Kastner J., Hes O., Pivovarčíková K., Hora M.: Komparace multiparametrické magnetické rezonance se silou magnetického pole 3 Tesla s transrektální sonografií naváděnou biopsií prostaty. *Česká Urol.* 18, 2014: 225–233.
2007. Švajdler M., Daum O., Rychlý B.: Autoimunitná pankreatitída: pohľad patológa. *Gastroenterológia pre prax*, 13, 2014: 81–85.
2008. Švajdler M., Benický M., Fröhlichová L., Beneš T., Hojstřičová Z., Kazakov D.: Foamy Cell Angiosarcoma is a Diagnostic Pitfall: A Case Report of an Angiosarcoma Mimicking Xanthoma. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 669–672.
2009. Švajdler M., Daum O.: Praktická diagnostika Lynchovho syndrómu: pohľad patológa. *Gastroenterológia pre prax*, 13, 2014: 87–91.
2010. Švajdler M., Daum O., Rychlý B.: Diagnosing celiac disease: role of the pathologists. *Internat. J. Celiac Dis.* 2, 2014: 70–75.
2011. Třeška V., Šafránek J., Lysák D., Mírka H., Skalický T., Šlauf F., Hes O.: A complex oncosurgical approach to increasing the resectability of colorectal cancer metastases – a case report. *Biomedical Papers*, 158, 2014: 154–157.
2012. Vaněček T., Halbhuber Z., Kacerovská D., Martínek P., Šedivcová M., Carr R. A., Slouka D., Michal M., Kazakov D.: Large Germline Deletions of the CYLD Gene in Patients With Brooke-Spiegler Syndrome and Multiple Familial Trichoepithelioma. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 868–874.
2013. Veselá P., Tonar Z., Šálek D., Vokurka S., Trněný M., Kodet R., Moulis M., Kašparová P., Vernerová Z., Velenská Z., Střítecký J., Michal M., Boudová L.: Microvessel density of mantle cell lymphoma. A retrospective study of its prognostic role and the correlation with the Ki-67 and the mantle cell lymphoma international prognostic index in 177 cases. *Virchows Arch.* 465, 2014: 587–597.

2014. Vodička J., Špidlen V., Fichtl J., Mukenšnabl P., Šefrhansová L., Roušarová M., Hora M.: Role plicní metastazektomie v léčbě diseminovaného světlobuněčného renálního karcinomu. *Česká Urol.* 18, 2014: 112–118.
2015. Vodička J., Špidlen V., Šimánek V., Šafránek J., Fichtl J., Mukenšnabl P., Roušarová M.: Plicní metastázy – dvanáctileté zkušenosti s chirurgickou léčbou. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 194–201.
2016. Vodička J., Špidlen V., Třeška V., Fichtl J., Šimánek V., Šafránek J., Vejvodová Š., Mukenšnabl P., Popolčan O.: Surgical Treatment of Colorectal Cancer Pulmonary Metastases: 12-year Results. *Anticancer Res.* 34, 2014: 4239–4245.
2017. Vokurka S., Hrušák D., Svoboda T., Fiala P., Holečková P., Hrabě V., Bergerová T., Tupý R., Boudová L.: Postižení dutiny ústní onkologických pacientů. 1 vyd. Praha: Current Media 2014: 144 s.
2018. Wang S. K., Zynger D. L., Hes O., Yang X. J.: Discovery and Diagnostic Value of a Novel Oncofetal Protein: Glypican 3. *Advances Anatomic Pathol.* 21, 2014: 450–460.
2019. Weinreb I., Zhang L., Tirunagari L. M. S., Sung Y. S., Chen Ch. L., Perez-Ordóñez B., Clarke B. A., Skálová A., Chiosea S. I., Seethala, Raja R; Waggott D., Boutros P. C., How Ch., Liu F. F., Irish J. C., Goldstein D. P., Gilbert R., ud Din N., Assaad A., Hornick J. L., Thompson L. D. R., Antonescu C. R.: Novel PRKD Gene Rearrangements and Variant Fusions in Cribriform Adenocarcinoma of Salivary Gland Origin. *Genes Chromosomes Cancer* [online], 53, 2014: 845–856.
2020. Weinreb I., Pisuoglu S., Martelotto L. G., Waggott D., Ng Ch. K. Y., Perez-Ordóñez B., Harding N. J., Alfaro J., Chu K. C., Viale A., Fusco N., Paula A., Marchio C., Sakr R. A., Lim R., Thompson L. D., Chiosea S. I., Seethala R. R., Skálová A., Stelow E. B., Fonseca I., Assaad A., How Ch., Wang J., de Borja R., Chan-Seng-Yue M., Howlett Ch. J., Nichols A. C., Wen Y. H., Katabi N., Buchner N., Mullen L., Kislinger T., Wouters B. G., Liu F. F., Norton L., McPherson J. D., Rubin B. P., Clarke B. A., Weigelt B., Boutros P. C., Reis-Filho J. S.: Hotspot activating PRKD1 somatic mutations in polymorphous low-grade adenocarcinomas of the salivary glands. *Nature Genetics*, 46, 2014: 1166–1169.
2021. Zedníková I., Šafránek J., Hlaváčková M., Hes O., Svoboda T.: Sarkom hrudní stěny po ozáření pro karcinom prsu – kazuistika. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 396–400.
2022. Zelger B., Kazakov D., Zelger B. G.: Klinik der hautadnextumoren. *Der Pathologe*, 35, 2014: 487–496.

ÚSTAV SOUDNÍHO LÉKAŘSTVÍ – INSTITUTE OF FORENSIC MEDICINE

362. Dvořák M.: Názory a úvahy soudního lékaře. *Česko-slov. Patol. Soudní Lék.* 50, 2014: 47.
363. Hirt M., Beran M., Dvořák M., Vémola A., Vojtíšek T., Vorel F., Zelený M.: Soudní znalectví v oboru zdravotnictví. 1 vyd. Praha: Grada Publishing, 2014: 48 s.

ÚSTAV MIKROBIOLOGIE – INSTITUTE OF MICROBIOLOGY

816. Amlerová J., Heringová V., Hrabák J.: Identifikace izolátů *Mycobacterium* spp. pomocí MALDI-TOF hmotnostní spektrometrie. *Epidemiol., Mikrobiol., Imunol.* 63, 2014: 195–198.
817. Hrabák J., Papagiannitsis C.: Způsob detekce beta-laktamáz gramnegativních bakterií hmotnostní spektrometrií (patent), č. 304833, 2014.
818. Hrabák J., Chudáčková E., Papagiannitsis C.: Detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae: a challenge for diagnostic microbiological laboratories. *Clin. Microbiol. Infection*, 20, 2014: 839–853.
819. Krůtová M., Nyč O., Kuijper E. J., Geigerová L., Matějková J., Bergerová T., Arvand M.: A case of imported *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027 infection within the Czech Republic which has a high prevalence of C-difficile ribotype 176. *Anaerobe*, 30, 2014: 153–155.
820. Papagiannitsis C., Kotsakis S., Tůma Z., Gniadkowski M., Miriagou V., Hrabák J.: Identification of CMY-2-Type Cephalosporinases in Clinical Isolates of Enterobacteriaceae by MALDI-TOF MS. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 58, 2014: 2952–2957.
821. Vokurka S., Hrušák D., Svoboda T., Fiala P., Holečková P., Hrabě V., Bergerová T., Tupý R., Boudová L.: Postižení dutiny ústní onkologických pacientů. 1 vyd. Praha: Current Media 2014: 144 s.

ÚSTAV EPIDEMIOLOGIE – INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY

283. Pazdiora P., Jelínková H., Švecová M., Eiselt J., Malánová L.: Zkušenosti s očkováním proti chřipce v sezóně 2013/2014. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie*, 23, 2014: 61–62.
284. Prymula R., Pazdiora P., Traskine M., Rüggerberg J. U., Borys D.: Safety and immunogenicity of an investigational vaccine containing two common pneumococcal proteins in toddlers: A phase II randomized clinical trial. *Vaccine*, 32, 2014: 3025–3034.

ÚSTAV KLINICKÉ BIOCHEMIE A HEMATOLOGIE – INSTITUTE OF CLINIC BIOCHEMISTRY AND HEMATOLOGY

417. Cendelín J., Tůma J., Korelusová I., Vožeh F.: The effect of genetic background on behavioral manifestation of Grid2(Lc) mutation. *Behav. Brain Res.* 271, 2014: 218–227.
418. Eiselt J., Rajdl D., Racek J., Vostrý M., Rulcová K., Wirth J.: Asymmetric Dimethylarginine and Progression of Chronic Kidney Disease – a One-Year Follow-Up Study. *Kidney Blood Pressure Res.* 39, 2014: 50–57.
419. Fremuth J., Kobr J., Pizingerová K., Šašek L., Jehlička P., Zamboryová J., Hes O., Vrzalová J., Racek J., Tonar Z.: Healthy Lung Tissue Response to Mechanical Ventilation in an Experimental Porcine Model. *In Vivo*, 28, 2014: 803–809.
420. Jehlička P., Huml M., Schwarz J., Trefil L., Kobr J., Sýkora J.: Reactive hyperaemia index as a marker of endothelial dysfunction in children with Crohn's disease is significantly lower than healthy controls. *Acta Paediatr.* 103, 2014: 55–60.
421. Karetová D., Malý R., Kučera D., Hořejší J., Šrámková T., Čížek V., Broulíková A., Bultas J., Weiss P., Šteiner I., Matýšková M., Šlechtová M., Hirmerová J., Penka M., Gašpar L., Gašparová I., Lubanda J. C. M., Kuchynka P., Linhart A., Stejskal D., Farkašová L., Špak L., Koščo M., Pataky Š., Mošnovič M., Hofírek I., Bartoňková D., Harazim M.: *Angiologie 2014*. 1 vyd. Praha: Maxdorf 2014: 84 s.
422. Kazda A.: *Brusel 2014 Aktuální problematika intenzivní péče a urgentní medicíny – vybrané kapitoly*, část 2, 2014.
423. Mayer O., Mlíková Seidlerová J., Filipovský J., Timoracká K., Bruthans J., Vaněk J., Černá L., Wohlfahrt P., Cifková R., Trefil L.: Unexpected inverse relationship between impaired glucose metabolism and lipoprotein-associated phospholipase A(2) activity in patients with stable vascular disease. *Europ. J. Internal Med.* 25, 2014: 556–560.
424. Pešek M., Fremundová L., Bittenglová R., Turková Sedláčková T., Dettmar P. W.: Zpráva o výsledcích vyšetření pepsinu v sekretech horních dýchacích cest nemocných s chronickými chorobami průdušek a plic. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 143–149.
425. Pešek M., Bittenglová R., Fremundová L., Turková Sedláčková T., Dettmar P. W.: Průkaz pepsinu v sekretech dýchacích cest u intersticiálních plicních procesů. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 168–173.
426. Svatoň M., Fiala O., Pešek M., Brůha F., Mukenšnabl P., Racek J., Minárik M., Bortlíček Z.: Predictive and Prognostic Significance of Sodium Levels in Patients with NSCLC Treated by Erlotinib. *Anticancer Res.* 34, 2014: 7461–7465.
427. Teplan V., Králová Lesná I., Piřha J., Mahrová A., Racek J., Valkovský I., Sekerková A., Štollová M.: Asymmetric Dimethylarginine and Endothelial Progenitor Cells After Renal Transplantation: the Effect of Exercise Training. *Physiol. Res.* 63, 2014, Suppl. 3: 411–417.
438. Teplan V., Mahrová A., Piřha J., Racek J., Gürlich R., Valkovský I., Štollová M.: Early Exercise Training After Renal Transplantation and Asymmetric Dimethylarginine: The Effect of Obesity. *Kidney Blood Pressure Res.* 39, 2014: 289–298.
439. Zima T., Racek J., Tesař V., Viklický O., Teplan V., Schüch O., Janda J., Friedecký B., Kubiček Z., Kratochvíla J., Rajdl D., Šálek T., Kalousová M., Granátová J.: Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie) ČLS JEP. *Klin. Bioch. Metab.* 22, 2014: 138–152.

ÚSTAV LÉKAŘSKÉ GENETIKY – DEPARTMENT OF MEDICAL GENETICS

514. Dvořák P., Lysák D., Vokurka S., Michalová K., Šárová I., Jonášová A., Hrubá M., Ryková A., Šubrt I.: The translocation t(2;11)(p21;q23) without MLL gene rearrangement-a possible marker of good prognosis in myelodysplastic syndrome patients. *Hematol. Oncol.* 32, 2014: 82–86.
515. Hirmerová J., Seidlerová J., Šubrt I.: The association of factor V Leiden with various clinical patterns of venous thromboembolism – the factor V Leiden paradox. *QJM – Monthly J. Association Physicians*, 107, 2014: 715–720.
516. Pomahačová R., Paterová P., Šubrt I., Jaklová R., Vohradská P., Hrdonková E.: Překvapivá diagnóza vzácné endokrinní choroby při vyšetření dítěte pro malý vzrůst. *Pediatric pro Praxi*, 15, 2014: 222–224.
517. Pomahačová R., Paterová P., Šubrt I., Vohradská P., Jaklová R.: Porucha růstu u vietnamské dívky s Turnerovým syndromem se vzácným cytogenetickým nálezem. *Paediatric Endocrinol. News*, 1, 2014: 14–17.

ÚSTAV JAZYKŮ – INSTITUTE OF LANGUAGES

70. Formánková E.: Přehled německé gramatiky, soubory tréninkových cvičení s klíčem, testy – kurz 2 (e-learning), 2014.
71. Formánková E.: Přehled německé gramatiky, soubory tréninkových cvičení s klíčem, kurz 3 (e-learning), 2014.
72. Holá A., Kopřivová T.: Selected Chapters from English Grammar in Medical Context Part 2 (e-learning), 2014.
73. Holá A., Kopřivová T.: Selected Chapters from English Grammar in Medical Context (Part 1) (e-learning), 2014.
74. Holá A., Kopřivová T., Kulhánková K.: How to prepare a succesfull power point presentation step-by-step (e-learning), 2014.
75. Plašilová J.: Gramatická cvičení z latinské lékařské terminologie s klíčem – 2. část (e-learning), 2014.
76. Potměšilová H.: Lire et commenter (e-learning), 2014.

ÚSTAV IMUNOLOGIE A ALERGOLOGIE – INSTITUTE IMMUNOLOGY AND ALERGOLOGY

394. Brodská P., Panzner P., Pizinger K., Schmid-Grendelmeier P.: IgE-Mediated Sensitization to Malassezia in Atopic Dermatitis: More Common in Male Patients and in Head and Neck Type. *Dermatitis*, 25, 2014: 120–126.
395. Liška M., Ochotná J., Panzner P.: Základy alergologie a klinické imunologie pro studenty lékařských fakult III. část (e-learning), 2014.
396. Ochotná J., Liška M., Panzner P.: Základy alergologie a klinické imunologie pro studenty lékařských fakult IV. část (e-learning), 2014.
397. Panzner P., Vachová M., Vítovcová P., Vlas T., Malý M.: Analýza senzibilizačních profilů pylových alergiků z oblasti západních Čech. *Alergie*, 16, 2014: 205–212.
398. Panzner P., Vachová M., Vítovcová P., Brodská P., Vlas T.: A Comprehensive Analysis of Middle European Molecular Sensitization Profiles to Pollen Allergens. *Internat. Arch. Allergy Immunol.* 164, 2014: 74–82.
399. Vítovcová P., Panzner P., Malkusová I., Vlas T.: Senzibilizace k alergenovým složkám arašídů a její význam v klinické praxi. *Alergie*, 16, 2014: 159–164.

ÚSTAV TĚLOVÝCHOVNĚHO LÉKAŘSTVÍ – INSTITUTE OF SPORT MEDICINE

573. Novák J., Topolčen O., Šmejkal J., Fuchsová R.: Problém dostatečné saturace vitamínu D ve sportu. *Plzeň. lék. Sborn* 80, 2014: 91–97.
574. Šmejkal J., Zeman V., Novák J., Topolčen O.: Výskyt a počítačová objektivizace svalových dysbalancí u nespecifických bolestí zad. *Plzeň. lék. Sborn*, 80, 2014: 99–106.

1. Alme Ch., Miao Ch., Ježek K., Treves A., Moser E., Moser M. B.: Place cells in the hippocampus: Eleven maps for eleven rooms. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 111, 2014: 18428–18435.
2. Amin M. B., Smith S. C., Agaimy A., Argani P., Comperat E. M., Delahunt B., Epstein J. I., Eble J. N., Grignon D. J., Hartmann A., Hes O., Hirsch M. S., Jimenez R. E., Kunju L. P., Martignoni G., McKenney J. K., Moch H., Montironi R., Paner G. P., Rao P., Srigley J. R., Tickoo S. K., Reuter V. E.: Collecting Duct Carcinoma Versus Renal Medullary Carcinoma An Appeal for Nosologic and Biological Clarity. *Amer. J. Surg. Pathol.* 38, 2014: 871–874.
3. Amlerová J., Heringová V., Hrabák J.: Identifikace izolátů *Mycobacterium* spp. pomocí MALDI-TOF hmotnostní spektrometrie. *Epidemiol., Mikrobiol., Imunol.* 63, 2014: 195–198.
4. Asayama K., Thijs L., Li Y., Gu Y. M., Hara A., Liu Y. P., Zhang Z., Wei F. F., Lujambio, Ines; Mena, Luis J.; Boggia, Jose; Hansen, Tine W.; Bjoerklund-Bodegard K., Nomura K., Ohkubo T., Jeppesen J., Torp-Pedersen Ch., Dolan E., Stolarz-Skrzypczek K., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Luzardo L., Kawecka-Jaszcz K., Sandoya E., Filipovský J., Maestre G. E., Wang J., Imai Y., Franklin S. S., O'Brien E., Staessen J. A.: Setting Thresholds to Varying Blood Pressure Monitoring Intervals Differentially Affects Risk Estimates Associated With White-Coat and Masked Hypertension in the Population. *Hypertension*, 64, 2014: 935–942.
5. Barcal J., Stopka P., Křížová J., Vrba J., Vožeh F.: High-frequency electromagnetic radiation and the production of free radicals in four mouse organs. *Activit. Nerv. Super. Rediviva*, 56, 2014: 9–14.
6. Baxa J., Cibulková J., Vondráková R., Kreuzberg B., Ferda J.: Intermitentní intususcepce tenkého střeva jako komplikace střevní askariózy u dítěte. *Česká Radiol.* 68, 2014: 45–48.
7. Beneš J., Zatloukal J., Šimanová A., Chytra I., Kasal E.: Cost analysis of the stroke volume variation guided perioperative hemodynamic optimization – an economic evaluation of the SVVOPT trial results. *BMC Anesthesiol.* 14, 2014. May. nestránkováno.
8. Beneš J., Zatloukal J., Kletečka J., Šimanová A., Haidingerová L., Pradl R.: Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness: applicability in the early stages of specific critical states. *J. Clin. Monitoring Computing*, 28, 2014: 225–231.
9. Bernát L., Hrušák D.: Hypothyroidism after radiotherapy of head and neck cancer. *J. Cranio-Maxillo-Facial Surg.* 42, 2014: 356–361.
10. Brguljan-Hitić J., Thijs L., Li Y., Hansen T. W., Boggia J., Liu Y. P., Asayama K., Wei F. F., Bjor-klund-Bodegard K., Gu Y. M., Ohkubo T., Jeppesen J., Torp-Pedersen Ch., Dolan E., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypczek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Filipovský J., Imai Y., Wang J., O'Brien E., Staessen J. A.: Risk Stratification by Ambulatory Blood Pressure Monitoring Across JNC Classes of Conventional Blood Pressure. *Amer. J. Hypertension*, 27, 2014: 956–965.
11. Cendelin J., Tůma J., Korelusová I., Vožeh F.: The effect of genetic background on behavioral manifestation of Grid2(Lc) mutation. *Behav. Brain Res.* 271, 2014: 218–227.
12. Cendelin J.: From mice to men: lessons from mutant ataxic mice. *Cerebellum & Ataxias*, 2014, č. 1.
13. Conen D., Aeschbacher S., Thijs L., Li Y., Boggia J., Asayama K., Hansen T. W., Kikuya M., Bjor-klund-Bodegard K., Ohkubo T., Jeppesen J., Gu Y. M., Torp-Pedersen Ch., Dolan E., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypczek K., Tikhonoff V., Schoen T., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Mena L., Maestre G. E., Filipovský J., Imai Y., O'Brien E., Wang J. G., Risch L., Staessen J. A.: Age-Specific Differences Between Conventional and Ambulatory Daytime Blood Pressure Values. *Hypertension*, 64, 2014: 1073–1079.
14. Čedíková M., Babuška V., Lhotská P., Lošan P., Zech N., Králíčková M., Novotný Z.: Vliv nadváhy na úspěšnost technik asistované reprodukce u neplodných žen. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 16–21.
15. Čedíková M., Miklíková M., Grundmanová M., Zech N., Králíčková M., Kuncová J.: Funkce mitochondrií ve spermii u mužů s normozoospermii a astenozoospermii. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 22–28.
16. Čedíková M., Miklíková M., Stachová L., Grundmanová M., Tůma Z., Větvíčka V., Zech N., Králíčková M., Kuncová J.: Effects of the Czech Propolis on Sperm Mitochondrial Function. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, č. 2014.

17. Čedíková M., Houdek Z., Babuška V., Kulda V., Vožeh F., Zech N., Černá L., Krakorová K., Králíčková M., Cendelin J.: Fate of two types of cerebellar graft in wild type and cerebellar mutant mice. *J. Appl. Biomed.* 12, 2014: 17–23.
18. Čech J., Pechman V., Hromádka M., Růžička J., Pospíšil J., Duršpek J., Rokyta R.: Mild Therapeutic Hypothermia Induced by Intravenous Ice Cold Saline: Comparison Between Forearm Vein and External Jugular Vein Access. *Exper. Clin. Cardiol.* 20, 2014: 19–24.
19. Daum O., Beneš Z., Hadravský L., Stehlík J., Černá K., Dušek M., Kokošková B., Michal M.: Lynchův syndrom v rukách patologa. *Česko-slov. Patol. Soudní Lék.* 50, 2014: 18–24.
20. Dvořák P., Lysák D., Vokurka S., Vozobulová V.: Koncept přerušení biologické léčby tyrozinkinázovými inhibitory u chronické myeloidní leukemie. *Onkologie*, 8, 2014: 129–130.
21. Dvořák P., Lysák D., Vokurka S., Michalová K., Šárová I., Jonášová A., Hrubá M., Rykovská A., Šubrt I.: The translocation t(2;11)(p21;q23) without MLL gene rearrangement—a possible marker of good prognosis in myelodysplastic syndrome patients. *Hematological Oncol.* 32, 2014: 82–86.
22. Eiselt J., Rajdl D., Racek J., Vostrý M., Rulcová K., Wirth J.: Asymmetric Dimethylarginine and Progression of Chronic Kidney Disease – a One-Year Follow-Up Study. *Kidney Blood Pressure Res.* 39, 2014: 50–57.
23. Farkas S. A., Vymetálková V., Vodičková L., Vodička P., Nilsson T. K.: DNA methylation changes in genes frequently mutated in sporadic colorectal cancer and in the DNA repair and Wnt/beta-catenin signaling pathway genes. *Epigenomics*, 6, 2014: 179–191.
24. Ferda J., Duras P., Třeška V., Skalický T., Šlauf F., Malán A., Havel J., Fínek J.: Tranarteriální radioembolizace jaterních nádorů mikročásticemi s 90-yttriem – první zkušenosti. *Česká Radiol.* 68, 2014: 85–96.
25. Ferda J., Duras P., Baxa J., Šlauf F.: Akutní aortální syndromy – aspekty zobrazení*. *Česká Radiol.* 68, 2014: 137–147.
26. Ferdová E., Ferda J., Baxa J., Hora M., Hes O., Fínek J.: PET/CT s 18F-fluorocholinem u karcinomu prostaty, dvouleté zkušenosti. *Česká Radiol.* 68, 2014: 22–29.
27. Filipovský J., Monhart V., Widimský J.: Aktualizované stanovisko České společnosti pro hypertenzi k provádění renálních denervací u rezistentní hypertenze. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 908–910.
28. Flanagan L., Schmid J., Ebert M., Souček P., Kunická T., Liška V., Brůha J., Neary P., Dezeewu N., Tommasino M., Jenab M., Prehn J. H. M., Hughes D. J.: *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Europ. J. Clin. Microbiol. Infectious Dis.* 33, 2014: 1381–1390.
29. Formenti F., Chen R., McPeak H., Matějovič M., Farmery A. D., Hahn C. E. W.: A fibre optic oxygen sensor that detects rapid PO2 changes under simulated conditions of cyclical atelectasis in vitro. *Respiratory Physiol. Neurobiol.* 191, 2014: 1–8.
30. Fremuth J., Kobr J., Pizingerová K., Šašek L., Jehlička P., Zamboryová J., Hes O., Vrzalová J., Racek J., Tonar Z.: Healthy Lung Tissue Response to Mechanical Ventilation in an Experimental Porcine Model. *In Vivo*, 28, 2014: 803–809.
31. Fučíková A., Valenta J., Pelant I., Hubálek Kalbáčová M., Brož A., Rezek B., Kromka A., Bakaeva Z.: Silicon nanocrystals and nanodiamonds in live cells: photoluminescence characteristics, cytotoxicity and interaction with cell cytoskeleton. *RSC Advances*, 4, 2014: 10334–10342.
32. Gill A. J., Hes O., Papatomas T., Šedivcová M., Tan P. H., Agaimy A., Andresen P. A., Kedziora A., Clarkson A., Toon Ch. W., Sioson L., Watson N., Chou A., Paik J., Clifton-Bligh R. J., Robinson B. G., Benn D. E., Hills K., Maclean F., Niemeijer N. D., Vlatkovic L., Hartmann A., Corssmit E. P. M., van Leenders G. J. L. H., Przybycin Ch., McKenney J. K., Magi-Galluzzi C., Yilmaz A., Yu D., Nicoll K. D., Yong J. L., Sibony M., Yakirevich E., Fleming S., Chow Ch. W., Miettinen M., Michal M., Trpkov K.: Succinate Dehydrogenase (SDH)-deficient Renal Carcinoma: A Morphologically Distinct Entity A Clinicopathologic Series of 36 Tumors From 27 Patients. *Amer. J. Surg. Pathol.* 38, 2014: 1588–1602.
33. Gonçalves F. N., Černá L., Čedíková M., Bibková K., Mičanová Z., Ulčová-Gallová Z.: Some immunological properties of female saliva and its effect on sperm motility. *Čas. Lék. čes.* 153, 2014: 86–90.
34. Gu Y. M., Thijs L., Li Y., Asayama K., Boggia J., Hansen T. W., Liu Y. P., Ohkubo T., Bjorklund-Bodegard K., Jeppesen J., Dolan E., Torp-Pedersen Ch., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V.,

- Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Imai Y., Mena L. J., Wang J., O'Brien E., Verhamme P., Filipovský J., Maestre G. E., Staessen J. A.: Outcome-Driven Thresholds for Ambulatory Pulse Pressure in 9938 Participants Recruited From 11 Populations. *Hypertension*, 63, 2014: 229–237.
35. Hansen T. W., Thijs L., Li Y., Boggia J., Liu Y., Asayama K., Kikuya M., Bjorklund-Bodegard K., Ohkubo T., Jeppesen J., Torp-Pedersen C., Dolan E., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Filipovský J., Imai Y., Wang J., O'Brien E., Staessen J. A.: Ambulatory blood pressure monitoring for risk stratification in obese and non-obese subjects from 10 populations. *J. Human Hypertension*, 28, 2014: 535–542.
 36. Hauer L., Hrušák D., Hostička L., Andrlé P., Jambura J., Pošta P., Genčur J.: Chirurgická terapie osteonekrózy čelistí způsobené léčivý. *LKS: Časopis České stomatologické komory*, 24, 2014: 130–135.
 37. Hes O., de Souza T. G., Pivovaričková K., Grossmann P., Martinek P., Kuroda N., Kacerovská D., Svajdlér M., Straka L., Petersson F., Hora M., Michal M.: Distinctive renal cell tumor simulating atrophic kidney with 2 types of microcalcifications. Report of 3 cases. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 82–88.
 38. Hes O., Pivovaričková K., Stehlík J., Martinek P., Vaněček T., Baulth P. K., Dolejšová O., Petersson F., Hora M., Perez Montiel D., Pecková K., Branžovský J., Slouka D., Vodička J., Kokošková B., Matěj R., Michal M.: Choriogonadotropin positive seminoma—a clinicopathological and molecular genetic study of 15 cases. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 89–94.
 39. Hes O., Kujal P., Sach J., Nencka P., Michal M.: Adult biphasic renal tumors. *Internat. J. Surg. Pathol.* 22, 2014: 478–479.
 40. Hirmerová J.: Povrchová tromboflebitis. *Angiologie*. 1 vyd. Praha: Triton, 2014: 157–162.
 41. Hirmerová J.: Ambulantní péče o pacienta po žilní tromboembolické příhodě – kontroverzní otázky, úloha angiologa. *Angiologie* 2014. 1 vyd. Praha: Maxdorf 2014: 40–45.
 42. Hirmerová J.: Antifosfolipidový syndrom. *Angiologie*. 1 vyd. Praha: Triton, 2014: 27–33.
 43. Hirmerová J.: Trombofilní stavy. *Angiologie*. 1 vyd. Praha: Triton, 2014: 221–227.
 44. Hirmerová J.: Povrchová žilní trombóza – epidemiologie, diagnostika, léčba. *Kardiologická revue – Interní medicína*, 16, 2014: 308–311.
 45. Holubová M., Lysák D., Vlas T., Vannucci L. E., Jindra P.: Expanded cryopreserved mesenchymal stromal cells as an optimal source for graft-versus-host disease treatment. *Biologicals*, 42, 2014: 139–144.
 46. Hora M., Eret V., Stránský P., Trávníček I., Úrge T., Ferda J., Petersson F., Hes O.: Position of laparo-endoscopic single-site surgery nephrectomy in clinical practice and comparison (matched case-control study) with standard laparoscopic nephrectomy. *Videosurgery Other Miniinvasive Techniques*, 9, 2014: 371–379.
 47. Hora M., Úrge T., Trávníček I., Ferda J., Chudáček Z., Vaněček T., Michal M., Petersson F., Kuroda N., Hes O.: Mit translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t(6;11)] and Xp11.2 [t(X;1 or X or 17)]. *SpringerPlus*, 3, 2014, č. 245.
 48. Hrabák J., Papagiannitsis C.: Způsob detekce beta-laktamáz gramnegativních bakterií hmotnostní spektrometrií (patent), č. 304833, 2014.
 49. Hrabák J., Chudáčková E., Papagiannitsis C.: Detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae: a challenge for diagnostic microbiological laboratories. *Clin. Microbiol. Infection*, 20, 2014: 839–853.
 50. Hrušák D., Šmucler R.: XXII Congress of European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery (conference), 2014.
 51. Hubálek Kalbáčová M., Verdánová M., Mravec F., Halasová T., Pekař M.: Effect of CTAB and CTAB in the presence of hyaluronan on selected human cell types. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects*, 460, 2014: 204–208.
 52. Hubálek Kalbáčová M., Verdánová M., Brož A., Vetushka A., Fejfar A., Kalbáč M.: Modulated surface of single-layer graphene controls cell behavior. *Carbon*, 72, 2014: 207–214.
 53. Hubálek Kalbáčová M., Verdánová M., Mravec F., Halasová T., Pekař M.: Effect of CTAB and CTAB in the presence of hyaluronan on selected human cell types. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects*, 460, 2014: 204–208.
 54. Chottová-Dvořáková M., Kruzliak P., Rabkin S. W.: Role of neuropeptides in cardiomyopathies. *Peptides*, 61, 2014: 1–6.

55. Chvojka J., Matějovič M.: Mezinárodní doporučení pro léčbu těžké sepse a septického šoku 2012 – komentovaný výběr. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 59–67.
56. Jindra P., Sedláček P., Žák P.: Optimální proces vyhledávání dospělého nepříbuzného dárce krvetvorných buněk. Doporučení transplantační sekce české hematologické společnosti. *Transfuze hematologie dnes*, 20, 2014: 6–12.
57. Kazakov D., Jindra P., Kempf W., Kreuzberg B., Sebera O., Tinguely M., Michal M.: De Novo CD5 diffuse large B-cell lymphoma with cutaneous involvement. *Pathol. Case Rev.* 19, 2014: 200–203.
58. Kochová P., Gregor T., Prosecká E., Eberlová L., Tonar Z.: Multiscale heterogeneity of bone micro-porosities and tissue scaffolds. *Key Engineering Materials*. Switzerland: Trans Tech Publications, 2014: 350–353.
59. Kokošková B., Daum O., Beneš Z., Dušek M., Stehlík L., Černá K., Hadravský L., Michal M.: Moderní dagnostika Lynchova syndromu. *Gastroenterol. Hepatol.* 68, 2014: 157–165.
60. Korčáková E., Mírka H., Suchý D.: Úloha magnetické rezonance v diagnostickém algoritmu séronegativních spondylartritid. *Česká Radiol.* 68, 2014: 282–288.
61. Králíčková A., Eberlová L., Kalusová K., Gregor T., Kochová P., Liška V., Králíčková M., Tonar Z.: Quantification of liver microcirculation using X-ray microtomography of vascular corrosion casts. *Key Engineering Materials*. Switzerland: Trans Tech Publications, 2014: 505–508.
62. Kreuzberg B., Ferda J., Kastner J.: Celotělové zobrazení tříteslovou magnetickou rezonancí. *Česká Radiol.* 68, 2014: 9–15.
63. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing in rabbit – experiment with nanofibre composite scaffolds (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
64. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing in pig – experiment with nanofibre composite scaffolds (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
65. Kunická T., Souček P.: Importance of ABC1 for cancer therapy and prognosis. *Drug Metab. Rev.* 46, 2014: 325–342.
66. Kuroda N., Imamura Y., Hamashima T., Ohe Ch., Mikami S., Nagashima Y., Inoue K., Perez-Montiel D., Petersson P., Michal M., Hes O.: Review of small cell carcinoma of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects. *Polish J. Pathol.* 65, 2014: 15–19.
67. Kuroda N., Ohe Ch., Sakaida N., Uemura Y., Inoue K., Nagashima Y., Hes O., Michal M.: Solitary fibrous tumor of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects. *Internat. J. Clin. Exper. Pathol.* 7, 2014: 2737–2742.
68. Kuroda N., Furuya M., Nagashima Y., Gotohda H., Moritani S., Kawakami F., Imamura Y., Bando Y., Takahashi M., Kanayama H., Ota S., Michal M., Hes O., Nakatani Y.: Intratumoral peripheral small papillary tufts: a diagnostic clue of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 171–176.
69. Kuroda N., Furuya M., Nagashima Y., Gotohda H., Kawakami F., Moritani S., Ota S., Hora M., Michal M., Hes O., Nakatani Y.: Review of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dube syndrome with focus on clinical and pathobiological aspects. *Polish J. Pathol.* 65, 2014: 93–99.
70. Lawrie Ch. H., Larrea E., Larrinaga G., Goicoechea I., Arestin M., Fernandez-Mercado M., Hes O., Cáceres F., Manterola L., López J. I.: Targeted next-generation sequencing and non-coding RNA expression analysis fo clear cell papillary renal cell carcinoma suggests distinct pathological mechanisms from other renal tumour subtypes. *J. Pathol.* 232, 2014: 32–42.
71. Ledvinová L., Danihel V., Matějovič M.: Perspektivní přístupy v léčbě sepse založené na principu nových patogenetických poznatků. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 68–72.
72. Lemstrová R., Souček P., Melichar B., Mohelnikova-Duchonova B.: Role of solute carrier transporters in pancreatic cancer: a review. *Pharmacogenomics*, 15, 2014: 1133–1145.
73. Lhotská P., Martínek P., Čedíková M., Lošan P., Králíčková M., Kališ V., Novotný Z.: Vyšetření bodových mutací v genu pro interleukin-11 v populaci neplodných žen a plodných kontrol. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 48–52.
74. Li Y., Thijs L., Boggia J., Asayama K., Hansen T. W., Kikuya M., Bjorklund-Bodegard K., Ohkubo T., Jeppesen J., Torp-Pedersen Ch., Dolan E., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V.,

- Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Filipovský J., Imai Y., Ibsen H., O'Brien E., Wang J., Staessen J. A.: Blood Pressure Load Does Not Add to Ambulatory Blood Pressure Level for Cardiovascular Risk Stratification. *Hypertension*, 63, 2014: 925–933.
75. Li Y., Wei F. F., Thijs L., Boggia J., Asayama K., Hansen T. W., Kikuya M., Björklund-Bodegard K., Ohkubo T., Jeppesen J., Gu Y. M., Torp-Pedersen Ch., Dolan E., Liu Y. P., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Mena L., Maestre G. E., Filipovský J., Imai Y., O'Brien E., Wang J. G., Staessen J. A.: Ambulatory Hypertension Subtypes and 24-Hour Systolic and Diastolic Blood Pressure as Distinct Outcome Predictors in 8341 Untreated People Recruited From 12 Populations. *Circulation*, 130, 2014: 466–474.
 76. Liška V., Pálek R., Třeška V., Glanc D., Svobodová M.: Analýza komplikací a klinicko-patologických faktorů ve vztahu k laparoskopické cholecystektomii. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 123–131.
 77. Lu S., Pardini B., Cheng B., Naccarati A., Huhn S., Vymetálková V., Vodičková L., Büchler T., Hemminki K., Vodička P., Forsti A.: Single Nucleotide Polymorphisms within Interferon Signaling Pathway Genes Are Associated with Colorectal Cancer Susceptibility and Survival. *PLoS ONE*, 9, 2014, č. 10.
 78. Matějovič M.: Zaměřeno na prerenální akutní poškození ledvin – nastal čas přepsat učebnice?. *Anesteziol. intenzivní Med.* 25, 2014: 25–28.
 79. Matějovič M.: Ohlédnutí za atestacemi z vnitřního lékařství – in medias res!. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 15–16.
 80. Mayer O., Mlíková Seidlerová J., Bruthans J., Filipovský J., Timoracká K., Vaněk J., Černá L., Wohlfahrt P., Cífková R., Theuwissen E., Vermeer C.: Desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with mortality risk in patients with chronic stable vascular disease. *Atherosclerosis*, 235, 2014: 162–168.
 81. Mayer O., Mlíková Seidlerová J., Bruthans J., Timoracká K., Vágovičová P., Vaněk J., Wohlfahrt P., Filipovský J., Cífková R.: Hypertriglyceridemic waist increased risk of inappropriate glucose control in patients with coronary heart disease. *Clin. Lipidol.* 9, 2014: 515–522.
 82. Mayer O., Mlíková Seidlerová J., Filipovský J., Timoracká K., Bruthans J., Vaněk J., Černá L., Wohlfahrt P., Cífková R., Trefil L.: Unexpected inverse relationship between impaired glucose metabolism and lipoprotein-associated phospholipase A(2) activity in patients with stable vascular disease. *Europ. J. Internal Med.* 25, 2014: 556–560.
 83. Mayer O., Bruthans J., Kozbrzková K.: The changes in cardiovascular prevention practice between 1995 and 2012 in the Czech Republic. A comparison of EUROASPIRE I, II, III and IV study. *Cor Vasa*, 56, 2014: e91–e97.
 84. Mena L. J., Maestre G. E., Hansen T. W., Thijs L., Liu Y., Boggia J., Li Y., Kikuya M., Björklund-Bodegard K., Ohkubo T., Jeppesen J., Torp-Pedersen Ch., Dolan E., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Filipovský J., Imai Y., Wang J., O'Brien E., Staessen J. A.: How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? *Amer. J. Hypertension*, 27, 2014: 46–55.
 85. Michal M., Hes O., Kacerovská D., Hora M., Rotter L., Švajdler M., Kazakov D.: Klasifikace intraepiteliálních neoplazií předcházejících dlaždicovému karcinomu penisu a jejich analogie s prekancerózami dlaždicových karcinomů vulvy. *Česká Urol.* 18, 2014: 94–100.
 86. Mistrová E., Wiegand S., Švíglerová J., Pfeil Uwe, Kuncová J., Slavíková J., Kummer W., Chottová-Dvořáková M.: Adrenomedullin and the calcitonin receptor-like receptor system mRNA expressions in the rat heart and sensory ganglia in experimentally-induced long-term diabetes. *General Physiol. Biophysics*, 33, 2014: 215–225.
 87. Mlíková Seidlerová J., Filipovský J., Mayer O., Wohlfahrt P., Cífková R.: Positive effects of antihypertensive treatment on aortic stiffness in the general population. *Hypertension Res.* 37, 2014: 64–68.
 88. Mlíková Seidlerová J., Filipovský J., Wohlfahrt P., Mayer O., Cífková R.: Availability and use of home blood pressure measurement in the Czech general population. *Cor Vasa*, 56, 2014: e158–e163.
 89. Mlíková Seidlerová J., Koza J., Bernat I., Rokyta R., Pechman V., Filipovský J.: Renální denervace pro léčbu arteriální hypertenze – nezodpovězené otázky. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 134–138.
 90. Mohelnikova-Duchonova B., Melichar B., Souček P.: FOLFOX/FOLFIRI pharmacogenetics: The call for a personalized approach in colorectal cancer therapy. *World J. Gastroenterol.* 20, 2014: 10316–10330.

91. Nussbaumerová B., Rosolová H., Mayer O., Filipovský J., Cífková R., Bruthans J.: Residual cardiovascular risk in patients with stable coronary heart disease over the last 16 years (Czech part of the EUROASPIRE I-IV surveys). *Cor Vasa*, 56, 2014: e98–e104.
92. Ohe Ch., Kuroda N., Matsuura K., Kai T., Moriyama M., Sugiguchi S., Terahata S., Hosaka N., Hes O., Michal M., Matsuda T., Uemura Y.: Chromophobe renal cell carcinoma with neuroendocrine differentiation / morphology: a clinicopathological and genetic study of three cases. *Human Pathol.* 1, 2014: 31–39.
93. Opatrná S.: Vztah mezi způsobem peritoneální dialýzy a rizikem vzniku peritonitidy. *Postgraduální nefrologie*, 12, 2014: 37.
94. Opatrná S.: Použití metforminu u nemocných léčených peritoneální dialýzou. *Postgraduální nefrologie*, 12, 2014: 42–43.
95. Opatrná S.: Peritonitida při peritoneální dialýze – 32 let zkušeností ve fakultní nemocnici – komentář. *Postgraduální nefrologie*, 12, 2014: 26–27.
96. Opatrná S.: Hyponatrémie při peritoneální dialýze. *Postgraduální nefrologie*, 12, 2014: 56–57.
97. Opatrná S., Pöpperlová A., Kalousová M., Zima T.: Low Glucose Degradation Product Peritoneal Dialysis Regimen Is Associated With Lower Plasma EN-RAGE and HMGB-1 Proinflammatory Ligands of Receptor for Advanced Glycation End Products. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 18, 2014: 309–316.
98. Opatrná S.: Peritoneální ultrafiltrace u refrakterního srdečního selhání. *Postgraduální nefrologie*, 12, 2014: 23–25.
99. Opatrná S.: Koncentrace IL-6 v dialyzátu predikuje zvyšování peritoneálního transportu u pacientů léčených peritoneální dialýzou. *Postgraduální nefrologie*, 12, 2014: 10–11.
100. Opatrná S.: Peorální nutriční podpora během dialýzy a mortalita hemodialyzovaných pacientů. *Postgraduální nefrologie*, 12, 2014: 9–10.
101. Opatrná S.: Výsledky peritoneální dialýzy a převedení na hemodialýzu. *Postgraduální nefrologie*, 12, 2014: 58.
102. Oshiro Y., Hida A. I., Tamiya S., Toyoshima S., Kuroda N., Hes O., Michal M.: Bilateral atrophic kidney-like tumors. *Pathol. Internat.* 64, 2014: 478–480.
103. Ostrovská L., Sauerová P., Vištejnová L., Karlíková M., Zimová I., Džugan J., Sláma P., Hubálek Kalbáčová M., Králíčková M.: Testování biokompatibility nanotitanu (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
104. Papagiannitsis C., Kotsakis S., Tůma Z., Gniadkowski M., Miriagou V., Hrabák J.: Identification of CMY-2-Type Cephalosporinases in Clinical Isolates of Enterobacteriaceae by MALDI-TOF MS. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 58, 2014: 2952–2957.
105. Pecková K., Grossmann P., Bulimbasic S., Sperga M., Perez Montiel D., Daum O., Rotterova P., Kokošková B., Veselá P., Pivovaráčková K., Bauleth P. K., Branžovský J., Dubová M., Hora M., Michal M., Hes O.: Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma-further immunohistochemical and molecular genetic characteristics of unusual entity. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 291–296.
106. Pecková K., Vaněček T., Martínek P., Spagnolo D., Kuroda N., Brunelli M., Vranic S., Djuricic S., Rotterova P., Daum O., Kokošková B., Veselá P., Pivovaráčková K., Bauleth K., Dubová M., Kalusová K., Hora M., Michal M., Hes O.: Aggressive and nonaggressive translocation t(6;11) renal cell carcinoma: comparative study of 6 cases and review of the literature. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 351–357.
107. Pešta M., Kulda V., Dvořák P., Pánová P.: PCR vyšetření v lymfatických uzlinách a srovnání výsledků se standardními technikami (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
108. Pešta M., Pitule P.: Vývoj metodiky izolace DNA ze vzorku biologického materiálu pro vybraná nádorová onemocnění (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
109. Petersdorf E., Gooley T., Malkki M., Bacigalupo A., Cesbron A., Du Toit E., Ehninger G., Egeland T., Fischer G., Gervais T., Haagenson M., Horowitz M., Hsu K., Jindra P., Madrigal A., Oudshoorn M., Ringdén O., Schroeder M., Spellman S., Tiercy J. M., Velardi A., Witt C., O’Huigin C., Apps R., Carrington M.: HLA-C expression levels define permissible mismatches in hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 124, 2014: 3396–4003.
110. Petersson F., Sperga M., Bulimbasic S., Martínek P., Švajdler M., Kuroda N., Hora M., Simpson R., Tichý T., Pecková K., Branžovský J., Pivovaráčková K., Rotterova P., Kokošková B., Bauleth K., Martínček D., Nagy V., Michal M., Hes O.: Foamy cell (hibernoma-like) change is a rare histopathological feature in renal cell carcinoma. *Virchows Arch.* 465, 2014: 215–224.

111. Petersson F., Branžovský J., Martínek P., Korabečná M., Kruslin B., Hora M., Pecková K., Bauleth K., Pivovarčíková K., Michal M., Švajdler M., Sperga M., Bulimbasic S., Leroy X., Rychly B., Trivunic S., Kokošková B., Rotterova P., Podhola M., Suster S., Hes O.: The leiomyomatous stroma in renal cell carcinomas is polyclonal and not part of the neoplastic process. *Virchows Arch.* 465, 2014: 89–96.
112. Pítule P., Čedíková M., Daum O., Vojtíšek J., Vyčítal O., Hošek P., Třeška V., Hes O., Králíčková M., Liška V.: Immunohistochemical Detection of Cancer Stem Cell Related Markers CD44 and CD133 in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *BioMed Res. Internat.* [online], April, 2014.
113. Pivovarčíková K., Branžovský J., Bauleth K., Trávníček I., Dolejšová O., Šobrová A., Eret V., Ferda J., Hora M., Hes O.: Radikální prostatektomie – analýza 191 případů vyšetřovaných metodikou celoplošných řezů (whole-mount section). *Česká Urol.* 18, 2014: 26–32.
114. Plencner M., East B., Tonar Z., Otáhal M., Prosecká E., Rampichová M., Krejčí T., Lytvynets A., Buzgo M., Míčková A., Nečas A., Hoch J., Amler E.: Abdominal closure reinforcement by using polypropylene mesh functionalized with poly-ε-caprolactone nanofibers and growth factors for prevention of incisional hernia formation. *Internat. J. Nanomed.* [online], 9, 2014: 3263–3277.
115. Polívka J., Polívka J., Rohan V., Topolčan O.: New Treatment Paradigm for Patients with Anaplastic Oligodendrogial Tumors. *Anticancer Res.* 34, 2014: 1587–1594.
116. Polívka J., Polívka J., Rohan V., Příbáň V.: Anaplastické oligodendrogliomy – nadešel čas pro personalizovanou medicínu? *Česká a slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 428–434.
117. Polívka J., Rohan V., Ševčík P., Polívka J.: Personalized approach to primary and secondary prevention of ischemic stroke. *EPMA Journal* 5, 2014: 1–6.
118. Polívka J., Janků F.: Molecular Targets for Cancer Therapy in the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Pharmacol. Therapeutics*, 142, 2014: 164–175.
119. Pöpperlová A., Opatrná S., Kalousová M., Zima T.: Solubilní receptor pro AGEs a jeho proinflatorní ligandy EN-RAGE a HMGB-1 u peritoneálně dialyzovaných nemocných. *Aktuality nefrologii*, 20, 2014: 8–12.
120. Purkartová Z., Tůma J., Pešta M., Kulda V., Hájková L., Šebesta O., Vožeh F., Cendelín J.: Morphological analysis of embryonic cerebellar grafts in SCA2 mice. *Neurosci. Letters*, 558, 2014: 154–158.
121. Reischig T., Kačer M.: The efficacy and cost-effectiveness of valacyclovir in cytomegalovirus prevention in solid organ transplantation. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 14, 2014: 771–779.
122. Rohan V., Baxa J., Tupý R., Černá L., Ševčík P., Friesl M., Polívka J., Polívka J., Ferda J.: Length of Occlusion Predicts Recanalization and Outcome After Intravenous Thrombolysis in Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*, 45, 2014: 2010–2017.
123. Svatoň M., Fiala O., Pešek M., Brůha F., Mukenšnabl P., Racek J., Minárik M., Bortlíček Z.: Predictive and Prognostic Significance of Sodium Levels in Patients with NSCLC Treated by Erlotinib. *Anticancer Res.* 34, 2014: 7461–7465.
124. Svatoň M., Pešek M., Krákorová G., Kulda V., Šafránek J., Pešta M.: Prognostický význam ERCC1, RRM1 a BRCA1 u chirurgicky léčených pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 86–93.
125. Svatoň M., Pešek M., Grossmann P., Ferda J.: ROS1 – další potencionální cíl našich pacientů. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 216–219.
126. Svoboda M., Slyšková J., Schneiderová M., Makovický P., Bielik L., Levý M., Lipská L., Hemmelová B., Kala Z., Protivanková M., Vyčítal O., Liška V., Schwarzová L., Vodičková L., Vodička P.: HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. *Carcinogenesis*, 35, 2014: 1510–1515.
127. Šedivý J., Baxa J., Hromádka M., Matoušková T., Rokyta R., Ferda J.: Komplexní přístup ke sledování pacientů po akutní myokarditidě s využitím magnetické rezonance – předběžné výsledky. *Česká Radiol.* 68, 2014: 311–317.
128. Ševčík P., Matějovič M., Černý V., Cvachovec K., Chytra I., Adamus M., Balihar K., Balík M., Bastlová P., Bednařík J., Bělohávek J., Bernat I., Beroušek J., Bicek V., Bradáč O., Brázdil M., Brož L., Březina A., Buchvald P., Bulíková A., Bureš J., Cermanová M., Cetkovský P., Čech J., Černá O., Černá Pařízková R., Černý Š., Doleček M., Dort J., Dostál O., Dostál P., Dresslerová J., Durila M., Dvořák P., Dytrch V., Eliáš P., Fedora M., Flajšingrová J., Franeková J., Frišman E., Gabrhelík T., Haber J., Hájek M., Henlín T.,

- Hoffmann P., Holečková I., Holub M., Horáček M., Horáček R., Horák P., Hovorka J., Hradil J., Hrušák D., Chýlek V., Jabor A., Janota T., Jindrák V., Jurenka B., Kasal E., Kaška M., Kieslichová E., Kisošová J., Klozová R., Kobližek V., Kotulák T., Koželuhová J., Kratochvíl M., Krčma M., Kroužeký A., Kula R., Kuntscher V., Kural T., Lata J., Látalová K., Lejsek J., Linková H., Máca J., Mainerová B., Maláska J., Málek F., Málek J., Maňák J., Mannová J., Marel M., Mašek M., Matějka J., Míková M., Mikulík R., Mikulková J., Minks E., Mošna F., Mottl R., Muriová K., Nekudová J., Neugebauer P., Neumann J., Novák I., Ošťádal P., Pařenica J., Pavelka T., Pavlík M., Pelichovská M., Penka M., Pokorná E., Polák J., Pradl R., Praško J., Průcha M., Příbáň V., Příkrylová Z., Raděj J., Ročeň M., Rokyta R., Rozsypal H., Rožnovský L., Říčařová R., Řiha H., Salaj P., Sas I., Satinský I., Sedlák C., Sedlák V., Slípka J., Smrčka M., Srnský P., Stašek J., Stibor B., Stolz A., Straževská E., Šetina M., Šimánek V., Šmíd M., Špatenková V., Šrámek V., Štádl P., Štěpánek D., Štětka P., Šťourač P., Šťourač P., Šturma J., Tatičková Z., Tesák M., Tichý J., Tokarik M., Truhlář A., Turek Z., Uvízl R., Vácha M., Vančura V., Vobruba V., Vodička J., Vymětal J., Zaoral T., Zeman J., Zemanová J., Zoubková R., Židková A., Žizka J., Žourek M., Žurek J.: *Intenzivní medicína*. 3 vyd. Praha: Galén, 2014, 1195 s.
129. Šmucler R.: Příliš mnoho příliš obecných priorit ministra Němečka. *Medical Tribune*, 10, 2014: A5.
 130. Šmucler R.: Využití botulinumtoxinu ve stomatologii (workshop), 2014.
 131. Šmucler R.: A reality check on cross-country comparisons: U.S. vs. European healthcare systems (workshop), 2014.
 132. Šmucler R.: Photodynamic therapy – new horizon in treatment of premalign and malign lesions. Where we are? (workshop), 2014.
 133. Šmucler R.: Více studentů medicíny – lepší zdravotnictví? Asi těžko.... *Medical Tribune*, 10, č. 17, 2014: A6–A7.
 134. Šmucler R.: O hladovění v medicíně (zejména s ohledem na aktuální zprávu amerického MEDICARE). *Medical Tribune*, 10, č. 8, 2014: A5.
 135. Šmucler R.: Cadaver mastercourse – Botulinumtoxin in Head and Neck (workshop), 2014.
 136. Šmucler R.: Vývoj tkáňového expandéru pro zubní implantologii. *Sborník prací parodontologie-implantologie*. Košice, Slovensko: Jozef Ivančo, 2014: 12–13.
 137. Šmucler R., Ott Z.: Ultrasound guided intralesional laser treatment of vascular malformations and deep hemangiomas by 1470nm laser. *Lasers Medicine Surg*. Wiley, 2014: 56.
 138. Šmucler R.: 22. kongres EACMFS v Praze se povedl. *LKS: Časopis České stomatologické komory*, 24, č. 11, 2014: 98–99.
 139. Šmucler R.: Diagnostika, hypertermie a fotodynamická terapie – tři trendy a trumfy fotonické medicíny. *Zdravotnictví a Medicina. Léč. Listy*, 2014, 2014: 38–39.
 140. Šmucler R.: GDIA World Congress 2014 (konference), 2014.
 141. Šviglerová J., Kuncová J., Štengl M.: Kontraktilní funkce myokardu a jejich regulace. *Českoslov. Fyziol.* 63, 2014: 25–33.
 142. Teplan V., Králová Lesná I., Piřha J., Mahrová A., Racek J., Valkovský I., Sekerková A., Štollová M.: Asymmetric Dimethylarginine and Endothelial Progenitor Cells After Renal Transplantation: the Effect of Exercise Training. *Physiol. Res.* 63, 2014, Suppl. 3: S411–S417.
 143. Tonar Z., Kubíková T., Králíčková M.: Histologické hodnocení kožních biopsií u prasete – in vivo experiment s krytím kožních ran (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
 144. Třeška V., Skalický T., Ferda J., Finek J., Liška V.: Resekce jater pro metastázy kolorektálního karcinomu – současnost a perspektivy. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 568–571.
 145. Třeška V., Černá M., Liška V., Třešková I., Ňaršanská A., Brůha J.: Surgery for Breast Cancer Liver Metastases-Factors Determining Results. *Anticancer Res.* 34, 2014: 1281–1286.
 146. Vaněček T., Halbhuber Z., Kacerovská D., Martínek P., Šedivcová M., Carr R. A., Slouka D., Michal M., Kazakov D.: Large Germline Deletions of the CYLD Gene in Patients With Brooke-Spiegler Syndrome and Multiple Familial Trichoepithelioma. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 868–874.
 147. Verdánová M., Pytlík R., Hubálek Kalbáčová M.: Evaluation of Sericin as a Fetal Bovine Serum-Replacing Cryoprotectant During Freezing of Human Mesenchymal Stromal Cells and Human Osteoblast-Like Cells. *Biopreservation Biobanking*, 12, 2014: 99–105.

148. Veselá P., Tonar Z., Šálek D., Vokurka S., Trněný M., Kodet R., Moulis M., Kašparová P., Vernerová Z., Velenská Z., Střítěský J., Michal M., Boudová L.: Microvessel density of mantle cell lymphoma. A retrospective study of its prognostic role and the correlation with the Ki-67 and the mantle cell lymphoma international prognostic index in 177 cases. *Virchows Arch.* 465, 2014: 587–597.
149. Veselka J., Hájek P., Tomašov P., Tesař D., Brůhová H., Matějovič M., Branny M., Studencan M., Zemánek D.: Effect of Rosuvastatin Therapy on Troponin I Release Following Percutaneous Coronary Intervention in Nonemergency Patients (from the TIP 3 Study). *Amer. J. Cardiol.* 113, 2014: 446–451.
150. Vištejnová L., Šafránková B., Nešporová K., Slavkovský R., Hermannová M., Hošek P., Velebný V., Kubala L.: Low molecular weight hyaluronan mediated CD44 dependent induction of IL-6 and chemokines in human dermal fibroblasts potentiates innate immune response. *Cytokine*, 70, 2014: 97–103.
151. Vištejnová L., Liška V., Křečková J., Džugan J.: In vivo evaluace titanových implantátů pro účely vývoje náhrady kostní tkáně (souhrnná výzkumná zpráva), 2014.
152. Vojtíšek R., Mužík J., Šlampa P., Budíková M., Hejsek J., Smolák P., Ferda J., Fínek J.: The impact of PET/CT scanning on the size of target volumes, radiation exposure of organs at risk, TCP and NTCP, in the radiotherapy planning of non-small cell lung cancer. *Reports of Practical Oncology Radiotherapy*, 19, 2014: 182–190.
153. Voller J., Potužáková B., Šimeček V., Vožeh F.: The role of whiskers in compensation of visual deficit in a mouse model of retinal degeneration. *Neurosci. Letters*, 558, 2014: 149–153.
154. Vožeh F.: Elektrosmog – co o něm dosud víme a nevíme. *Vesmír*, 93, 2014: 310–313.
155. Vožeh F., Slípka J., Králíčková M., Šíma P., Mandáková P., Kočová J.: Myši Lurcher – model nejen mozečkové degenerace, ale i neuroendokrino-imunitních konsekvencí. *Srovnávací morfologie*. Brno: Tribun EU, 2014: 39–42.
156. Wang S. K., Zynger D. L., Hes O., Yang X. J.: Discovery and Diagnostic Value of a Novel Oncofetal Protein: Glypican 3. *Advances Anatomic Pathol.* 21, 2014: 450–460.
157. Wohlfahrt P., Somers V. K., Cífková R., Filipovský J., Mlíková Seidlerová J., Krajčoviechová A., Sochor O., Kullo I. J., Lopez-Jimenez F.: Relationship between measures of central and general adiposity with aortic stiffness in the general population. *Atherosclerosis*, 235, 2014: 625–631.
158. Zhang H., Li P., Ju H., Pešta M., Kulda V., Jin W., Cai M., Liu Ch., Wu H., Xu J., Ye Y., Zhang G., Xu E., Cai J., Lai M., Xia D., Yang J., Wu Y.: Diagnostic and prognostic value of micro RNA-21 in colorectal cancer: An original study and individual participant data meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, 23, 2014: 2783–2792.
159. Zima T., Racek J., Tesař V., Viklický O., Teplan V., Schück O., Janda J., Friedecký B., Kubiček Z., Kratochvíla J., Rajdl D., Šálek T., Kalousová M., Granátová J.: Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie) ČLS JEP. *Klinická Biochem. Metab.* 22, 2014: 138–152.

KLINIKA ANESTEZIOLOGIE, RESUSCITACE A INTENZIVNÍ MEDICÍNY – CLINIC OF ANESTESIOLOGY AND RESUSCITATION

327. Beneš J., Zatloukal J., Šímanová A., Chytra I., Kasal E.: Cost analysis of the stroke volume variation guided perioperative hemodynamic optimization – an economic evaluation of the SVVOPT trial results. *BMC Anesthesiol.* 14, 2014 May.
328. Beneš J., Giglio M., Brienza N., Michard F.: The effects of goal directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 18, č. 5, 2014.
329. Beneš J., Zatloukal J., Kletečka J., Šímanová A., Haidingerová L., Pradl R.: Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness: applicability in the early stages of specific critical states. *J. Clin. Monitoring Computing*, 28, 2014: 225–231.
330. Beneš J., Štenglová A., Kasal E.: Současné možnosti kontinuálního neinvazivního monitorování arteriálního tlaku. *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 25, 2014: 222–230.

331. Michard F., Beneš J.: (Bright) future of dynamic parameters is in the operating theatre. *British J. Anaesthesia*, 113, 2014: 519.
332. Ševčík P., Matějovič M., Černý V., Cvachovec K., Chytra I., Adamus M., Balihar K., Balík M., Bastlová P., Bednařík J., Bělohávek J., Bernat I., Beroušek J., Bicek V., Bradáč O., Brázdil M., Brož L., Březina A., Buchvald P., Bulíková A., Bureš J., Cermanová M., Cetkovský P., Čech J., Černá O., Černá Pařízková R., Černý Š., Doleček M., Dort J., Dostál O., Dostál P., Dresslerová J., Durila M., Dvořák P., Dytrych V., Eliáš P., Fedora M., Flajšingrová J., Franeková J., Frišman E., Gabrhelík T., Haber J., Hájek M., Henlín T., Hoffmann P., Holečková I., Holub M., Horáček M., Horáček R., Horák P., Hovorka J., Hradil J., Hrušák D., Chýlek V., Jabor A., Janota T., Jindrák V., Jurenka B., Kasal E., Kaška M., Kieslichová E., Kissová J., Klozová R., Koblížek V., Kotulák T., Koželuhová J., Kratochvíl M., Krčma M., Kroužecký A., Kula R., Kuntscher V., Kural T., Lata J., Látalová K., Lejsek J., Linková H., Máca J., Mainerová B., Maláská J., Málek F., Málek J., Maňák J., Mannová J., Marel M., Mašek M., Matějka J., Míková M., Mikulík R., Mikulíková J., Minks E., Mošna F., Mottl R., Muriová K., Nekudová J., Neugebauer P., Neumann J., Novák I., Ošťádal P., Pařenica J., Pavelka T., Pavlík M., Pelichovská M., Penka M., Pokorná E., Polák J., Pradl R., Praško J., Průcha M., Přibáň V., Příkrylová Z., Raděj J., Ročeň M., Rokyta R., Rozsypal H., Rožnovský L., Říčařová R., Říha H., Salaj P., Sas I., Satinský I., Sedlák C., Sedlák V., Slípka J., Smrčka M., Srnský P., Stašek J., Stibor B., Stolz A., Straževská E., Šetina M., Šimánek V., Šmid M., Špatenková V., Šrámek V., Štádl P., Štěpánek D., Štětka P., Šťourac P., Šťourac P., Šturma J., Tatičková Z., Tesák M., Tichý J., Tokarik M., Truhlář A., Turek Z., Uvzl R., Vácha M., Vančura V., Vobruba V., Vodička J., Vymětal J., Zaoral T., Zeman J., Zemanová J., Zoubková R., Židková A., Žizka J., Žourek M., Žurek J.: *Intenzivní medicína*. 3 vyd. Praha: Galén, 2014. 1195 s.
333. Škorpiel J., Vodička J., Kohut M., Židková A., Havelka J.: Kombinierte Schussverletzung des Herzens und der Lunge. *Unfallchirurg*, 117, 2014: 1054–1056.

DERMATOVENEROLOGICKÁ KLINIKA – CLINIC OF DERMATOVENEROLOGY

711. Bavink J. N. B., Harwood C. A., Genders R. E., Wisgerhof H. C., Plasmeijer E. I., Mitchell L., Olasz E. B., Mosel D. D., Pokorney M. S., Serra A. L., Feldmeyer L., Conzett K. B., Piaserico S., Fortina A. B., Jahn K., Geusau A., Gerritsen M. J. P., Seckin D., Gülec A. T., Cetkovská P., Říčař J., Imko-Walczuk B., Proby C. M., Hofbauer G. F. L.: Pain Identifies Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients: The SCOPE-ITSCC PAIN Study. *Amer. J. Transplantation*, 14, 2014: 668–676.
712. Brodská P.: Kopřivka – klasifikace, diagnostika, léčba. *Česko-slov. Dermatol.* 89, 2014: 55–62.
713. Brodská P., Panzner P., Pizinger K., Schmid-Grendelmeier P.: IgE-Mediated Sensitization to Malassezia in Atopic Dermatitis: More Common in Male Patients and in Head and Neck Type. *Dermatitis*, 25, 2014: 120–126.
714. Cetkovská P., Komorousová M., Lomicová I.: Management of a Pemphigus with IgA and IgG antibodies and coexistent lung cancer. *Dermatologic Therapy*, 27, 2014: 236–239.
715. Diamantová D., Lomicová I., Cetkovská P.: Adalimumab Treatment for Hidradenitis Suppurativa Associated with Crohn's Disease. *Acta Dermatovenerol. Croatica*, 22, 2014: 291–293.
716. Fikrle T., Kofroňová M., Pizinger K.: Léčba periungválních virových bradavic pulzním barvivovým laserem. *Česko-slov. Dermatol.* 89, 2014: 12–15.
717. Hora M., Trávníček I., Kalusová K., Hes O., Pizinger K., Fikrle T., Říčař J., Kazakov D., Kacerovská D., Michal M.: Penis šetřící metody léčby nižších T kategorií karcinomu penisu. *Česká Urol.* 18, 2014: 199–207.
718. Kacerovská D., Requena L., Carlson J. A., Santonja C., Michal M., Bouda J., Konstantinova A. M., Kašpírková J., Fikrle T., Rotter L., Kazakov D.: Pigmented Squamous Intraepithelial Neoplasia of the Anogenital Area: A Histopathological and Immunohistochemical Study of 64 Specimens From 45 Patients Exploring the Mechanisms of Pigmentation. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 471–477.
719. Pavelka K., Arenberger P., Lukáš M., Zima T., Doležal T., Olejárová M., Cetkovská P., Bečvář R., Bortlík M., Ciferská H., Doležalová P., Ďuricová D., Jarošová K., Kojanová M., Mann H., Němec P., Šedová L., Šenolt L., Štěpán J., Štolfá J., Tegzová D., Vítek L., Závada J.: Biologická léčba zánětlivých

autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. 1 vyd. Praha: Grada Publishing, 2014. 363 s.

720. Pizinger K.: Nové možnosti léčby maligního melanomu. *Acta medicinae*, č. 1, 2014: 45–47.
721. Smijs T. G., Jachtenberg J. W., Pavel S., Bakker-Schut T. C., Willemse-Erix D., De Haas E. R. M., Sterenborg H.: Detection and differentiation of causative organisms of onychomycosis in an ex vivo nail model by means of Raman spectroscopy. *J. Europ. Acad. Dermatol. Venerol.* 28, 2014: 1492–1499.
722. Tatarková I., Cetkovská P.: Deep vein thrombosis and lung cancer in a patient with psoriasis under anti-tumor necrosis factor treatment: a case study. *Dermatologic Therapy*, 27, 2014: 39–42.
723. Tatarková I., Cetkovská P., Brodská P., Pizinger K.: An asymptomatic annular patch on the palm. *Clin. Exper. Dermatol.* 39, 2014: 240–241.

DĚTSKÁ KLINIKA – CLINIC OF PEDIATRICS

694. Bělohávková S., Bronský J., Burianová I., Frühauf P., Fuchs M., Kotalová R., Malý J., Mydlilová A., Nevorál J., Pozler O., Sýkora J.: Doporučení pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro výživu kojenců a batolat. *Česko-slov. Pediat.* 69, 2014, Suppl. 1.: 3–47.
695. Fremuth J., Kobr J., Pizingerová K., Šašek L., Jehlička P., Zamboryová J., Hes O., Vrzalová J., Racek J., Tonar Z.: Healthy Lung Tissue Response to Mechanical Ventilation in an Experimental Porcine Model. *In Vivo*, 28, 2014: 803–809.
696. Jehlička P., Huml M., Schwarz J., Trefil L., Kobr J., Sýkora J.: Reactive hyperaemia index as a marker of endothelial dysfunction in children with Crohn's disease is significantly lower than healthy controls. *Acta Paediatrica*, 103, 2014: 55–60.
697. Khollová S., Hrdonková E., Pomahačová R.: Syndrom úplné androgenní insenzitivity – kazuistika. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 38–42.
698. Kobr J., Fremuth J., Šašek L., Pizingerová K., Topolčan O.: Aktuální problematika respiračního selhání u dětí. *Vox Paediatrica*, 14, 2014: 24–27.
699. Kobr J., Pizingerová K.: The echocardiographic Tei-index compared to transpulmonary thermodilution measurement with different hemodynamic biomodels. *J. Clin. Exper. Res. Cardiol.* 1, 2014.
700. Kučerová T., Kreslová M., Lád V., Hanušová Z., Vondráková R., Brázdilová M., Paulas L., Kobr J.: Akutní bolest zad s netypickým průběhem – opravená diagnóza? *Pediatric pro Praxi*, 15, 2014: 164–166.
701. Paterová P., Pomahačová R.: Neobvyklá příčina poruchy vědomí u patnáctileté dívky. *Kazuistiky v diabetologii*, 12, 2014: 16–18.
702. Paterová P., Pomahačová R.: Obezita a diabetes mellitus II. typu u dětí. *Vox paediatrica*, 14, 2014: 29–30.
703. Pomahačová R.: Onemocnění nadledvin (1. část). *Vox paediatrica*, 14, 2014: 19–21.
704. Pomahačová R.: Onemocnění nadledvin (2. část). *Vox paediatrica*, 14, 2014: 24–25.
705. Pomahačová R., Paterová P., Šubrt I., Jaklová R., Vohradská P., Hrdonková E.: Překvapivá diagnóza vzácné endokrinní choroby při vyšetření dítěte pro malý vzrůst. *Pediatric pro Praxi*, 15, 2014: 222–224.
706. Pomahačová R., Paterová P., Skalická E., Lád V.: Cushingova nemoc v dětském věku – kazuistika. *Kazuistiky v diabetologii*, 12, 2014: 32–35.
707. Pomahačová R., Paterová P., Šubrt I., Vohradská P., Jaklová R.: Porucha růstu u vietnamské dívky s Turnerovým syndromem se vzácným cytogenetickým nálezem. *Paediatric Endocrinology News*, 1, 2014: 14–17.
708. Valentová R., Schwarz J., Lád V., Sýkora J., Geiger J., Podlipný J., Matějovicová J., Kobr J.: Rapunzel syndrom – neočekávaná příčina chronických bolestí břicha. *Pediatric pro Praxi*, 15, 2014: 35–37.

GYNEKOLOGICKO – PORODNICKÁ KLINIKA – CLINIC OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

1307. Antsiferova Y. S., Sotnikova N. Y., Ulčová-Gallová Z., Malyskhina A. I., Krasilnikova A. K., Romanova S. V.: Sintez i produkcija rage monocitami pri endometrioze: svjaz s sostojaniem reprodukivnoj funkcii pacientok. *Russian Journal of Immunology*, 17, 2014: 41–47.

1308. Bartáková A., Pecková K., Daum O., Bouda J.: Detekce nádorových kmenových buněk karcinomu ovaria. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 7–11.
1309. Cibulka J.: Stav vývoje kontracepčního vakcinogenu. *Česká Gynekol.*, 79, 2014: 12–15.
1310. Čedíková M., Babuška V., Lhotská P., Lošan P., Zech N., Králíčková M., Novotný Z.: Vliv nadváhy na úspěšnost technik asistované reprodukce u neplodných žen. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 16–21.
1311. Frühauf F., Dvořák M., Haaková L., Hašlik L., Herboltova P., Chaloupková B., Kožnarová J., Kubešová B., Lukáčová I., Marek R., Neumannová H., Peschout R., Příbyl V., Sedláková I., Smažinka M., Svobodová P., Vančo M., Vlasák P., Weinberger V., Zikán M., Fischerová D.: Ultrazvukový staging karcinomu endometria – doporučená metodika vyšetření. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 466–476.
1312. Gonçalves F. N., Černá L., Čedíková M., Bibková K., Mičanová Z., Ulčová-Gallová Z.: Some immunological properties of female saliva and its effect on sperm motility. *Čas. Lék. čes.* 153, 2014: 86–90.
1313. Chaloupka P., Smažinka M., Havíř M.: Závažné pooperační krvácení po operaci prolapsu pochvy po hysterektomii s užitím systému Total Prolift – kazuistika. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 34–36.
1314. Chaloupka P., Korečko V., Turek J., Merglová V.: Stav orálního zdraví u žen s fyziologickým a rizikovým těhotenstvím. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 29–33.
1315. Jansová M., Kališ V., Rušavý Z., Zemčík R., Lobovský L., Laine K.: Modeling manual perineal protection during vaginal delivery. *Internat. Urogynecol. J.* 25, 2014: 65–71.
1316. Jansová M., Kališ V., Lobovský L., Hynčík L., Karbanová J., Rušavý Z.: The role of thumb and index finger placement in manual perineal protection. *Internat. Urogynecol. J.* 25, 2014: 1533–1540.
1317. Kacerovská D., Requena L., Carlson J. A., Santonja C., Michal M., Bouda J., Konstantinova A. M., Kašpírková J., Fikrlé T., Rotter L., Kazakov D.: Pigmented Squamous Intraepithelial Neoplasia of the Anogenital Area: A Histopathological and Immunohistochemical Study of 64 Specimens From 45 Patients Exploring the Mechanisms of Pigmentation. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 471–477.
1318. Karbanová J., Rušavý Z., Betincová L., Jansová M., Pařízek A., Kališ V.: Clinical evaluation of peripartum outcomes of mediolateral versus lateral episiotomy. *Internat. J. Gynecol. Obstetrics*, 124, 2014: 72–76.
1319. Karbanová J., Rušavý Z., Betincová L., Jansová M., Nečasová P., Kališ V.: Clinical evaluation of early postpartum pain and healing outcomes after mediolateral versus lateral episiotomy. *Internat. J. Gynecol. Obstetrics*, 127, 2014: 152–156.
1320. Khollová S., Hrdonková E., Pomahačová R.: Syndrom úplné androgenní insenzitivity – kazuistika. *Česká Gynekol.*, 79, 2014: 38–42.
1321. Korabečná M., Ulčová-Gallová Z., Hořínek A., Pazourková E., Calda P.: Quantification of circulating fetal DNA as a tool for potential monitoring of pregnant patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmunity*, 47, 2014: 473–477.
1322. Korečko V., Landsmanová J., Mocková A., Kutová T.: Výsledky perinatální péče o těhotné s diabetem v západních Čechách. *Česká Gynekol.*, 79, 2014: 43–47.
1323. Lhotská P., Martínek P., Čedíková M., Lošan P., Králíčková M., Kališ V., Novotný Z.: Vyšetření bodových mutací v genu pro interleukin-11 v populaci neplodných žen a plodných kontrol. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 48–52.
1324. Mocková A., Dortová E., Dort J., Náhlovský J., Korečko V., Ulčová-Gallová Z.: Extremely hypotrophic newborn of mother with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 23, 2014: 313–318.
1325. Novotný Z., Králíčková M., Smitková V.: Národní registr komplikací gynekologické laparoskopie ČR – první zkušenosti s elektronickým sběrem dat a vize do budoucna. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 53–56.
1326. Pešek M., Bouda J.: Nenádorové epiteliální změny vulvy – lichen sclerosus. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 57–63.
1327. Pomahačová R., Paterová P., Šubrt I., Jaklová R., Vohradská P., Hrdonková E.: Překvapivá diagnóza vzácné endokrinní choroby při vyšetření dítěte pro malý vzrůst. *Pediatric pro Praxi*, 15, 2014: 222–224.
1328. Presl J., Novotný Z., Topolčan O., Vlasák P., Kučera R., Fuchsová R., Vrzalová J., Betincová L., Svobodová Š.: CA125 and HE4 levels in a Czech Female Population Diagnosed with Endometrial Cancer in Preoperative Management. *Anticancer Res.* 34, 2014: 327–331.
1329. Raudenská J., Santlerová K., Marusičová P., Hanulíková P., Amlerová J., Javůrková A.: Strach související s porodní bolestí. *Bolest*, 17, 2014: 105–110.

1330. Rušavý Z., Karbanová J., Bednářová B., Kališ V.: Ritgenův manévr a jeho modifikace. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 64–67.
1331. Rušavý Z., Jansová M., Kališ V.: Anal incontinence severity assessment tools used worldwide. *Internat. J. Gynecol. Obstetrics*, 126, 2014: 146–150.
1332. Ulčová-Gallová Z., Babčová K., Mičanová Z., Bibková K., Rumpík D.: Hyperstimulation syndrome: the levels of inhibin A and B in sera and follicular fluids. *Gynecol. Endocrinol.*, 30, 2014: 298–301.
1333. Ulčová-Gallová Z., Pěkníková J.: XX. symposium imunologie reprodukce a biologie s mezinárodní účastí. *Český imunologický zpravodaj*, 29, 2014: 13–15.
1334. Weinberger V., Dvořák M., Haaková L., Hašlík L., Herboltovej P., Chaloupková B., Kožnarová J., Kubešová B., Lukáčová I., Marek R., Neumannová H., Peschout R., Příbyl V., Sedláková I., Smažinka M., Svobodová P., Vančo M., Vlasák P., Fischerová D., Zikán M.: Ultrazvukový staging karcinomu děložního hrdla – návrh standardního postupu. *Česká Gynekol.*, 79, 2014: 447–455.

CHIRURGICKÁ KLINIKA – CLINIC OF SURGERY

1431. Baxa J., Vendiš T., Moláček J., Štěpánková L., Flohr T., Schmidt B., Korporaal J. G., Ferda J.: Low contrast volume run-off CT angiography with optimized scan time based on double-level test bolus technique – feasibility study. *Europ. J. Radiol.* 83, 2014: E147–E155.
1432. Čertík B., Třeška V.: Proč je tumor karotického glomu nebezpečný? *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 512–515.
1433. Ferda J., Duras P., Třeška V., Skalický T., Šlauf F., Malán A., Havel J., Fínek J.: Transarteriální radioembolizace jaterních nádorů mikročásticemi s ⁹⁰yttrium – první zkušenosti. *Česká Radiol.* 68, 2014: 85–96.
1434. Flanagan L., Schmid J., Ebert M., Souček P., Kunická T., Liška V., Brůha J., Neary P., Dezeeuw N., Tommasino M., Jenab M., Prehn J. H. M., Hughes D. J.: *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Europ. J. Clin. Microbiol. Infectious Dis.* 33, 2014: 1381–1390.
1435. Gürlich R., Adámková V., Ulrych J., Balík M., Ferko A., Havel E., Jabor A., Janík V., Kala Z., Klementa I., Kolář M., Krška Z., Kysela P., Lischke R., Neoral Č., Vyhnánek F., Zajak J., Zbořil P., Třeška V.: Základní principy diagnostiky a léčby sekundární peritonitidy – doporučení odborníků s podporou SIS. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 334–352.
1436. Hes O., Pivovarcíková K., Stehlík J., Martínek P., Vaněček T., Bauleth P. K. D., Dolejšová O., Petersson F., Hora M., Perez M. D., Pecková K., Branžovský J., Slouka D., Vodička J., Kokošková B., Matěj R., Michal M.: Choriogonadotropin positive seminoma-a clinicopathological and molecular genetic study of 15 cases. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 89–94.
1437. Králíčková A., Eberlová L., Kalusová K., Gregor T., Kochová P., Liška V., Králíčková M., Tonar Z.: Quantification of liver microcirculation using X-ray microtomography of vascular corrosion casts. *Key Engineering Materials. Switzerland: Trans Tech Publications*, 2014: 505–508.
1438. Kubíková T., Witter K., Liška V., Tonar Z.: Morphometry and reconstruction of hepatic lobules in pig based on serial histological sections. *Engineering Mechanics* 2014. 1 vyd. Brno: VUTB – Vysoké učení technické v Brně, 2014: 340–343.
1439. Kučera R., Třešková I., Vrzalová J., Svobodová Š., Topolčan O., Fuchsová R., Roušarová M., Třeška V., Kydlíček T.: Evaluation of IGF1 Serum levels in malignant melanoma and healthy subjects. *Anticancer Res.* 34, 2014: 5217–5220.
1440. Liška V., Pálek R., Třeška V., Glanc D., Svobodová M.: Analýza komplikací a klinicko-patologických faktorů ve vztahu k laparoskopické cholecystektomii. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 123–131.
1441. Moláček J., Třeška V., Baxa J., Opatrný V.: Neurogenní tumory retroperitonea. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 274–277.
1442. Moláček J., Třeška V., Baxa J., Čertík B., Houdek K.: Acute Conditions Caused by Infectious Aortitis. *Aorta*, 2, 2014: 93–99.
1443. Moláček J., Mareš J., Třeška V., Houdek K., Baxa J.: Proteomic analysis of the abdominal aortic aneurysm wall. *Surgery Today*, 44, 2014: 142–151.

1444. Pitule P., Čedíková M., Daum O., Vojtíšek J., Vyčítal O., Hošek P., Třeška V., Hes O., Králíčková M., Liška V.: Immunohistochemical Detection of Cancer Stem Cell Related Markers CD44 and CD133 in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *BioMed Res. Internat.* 2014: 2014.
1445. Skalický T.: Multimodální léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (e-learning), 2014.
1446. Skalický T.: Poranění parenchymových orgánů dutiny břišní (e-learning), 2014.
1447. Svatoň M., Pešek M., Krákorová G., Kulda V., Šafránek J., Pešta M.: Prognostický význam ERCC1, RRM1 a BRCA1 u chirurgicky léčených pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 86–93.
1448. Svoboda M., Slysčková J., Schneiderová M., Makovický P., Bielik L., Levý M., Lipská L., Hemmelová B., Kala Z., Protivanková M., Vyčítal O., Liška V., Schwarzová L., Vodičková L., Vodička P.: HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. *Carcinogenesis*, 35, 2014: 1510–1515.
1449. Šafránek J., Geiger J., Veselý V., Vodička J., Třeška V.: Esophageal stents for less invasive treatment of mediastinitis. *Videosurg. Other Miniinvasive Techniques*, 9, 2014: 1–5. IF.
1450. Ševčík P., Matějovič M., Černý V., Cvachovec K., Chytra I., Adamus M., Balihár K., Balík M., Bastlová P., Bednařík J., Bělohávek J., Bernat I., Beroušek J., Bicek V., Bradáč O., Brázdil M., Brož L., Březina A., Buchvald P., Buliková A., Bureš J., Cermanová M., Cetkovský P., Čech J., Černá O., Černá Pařízková R., Černý Š., Doleček M., Dort J., Dostál O., Dostál P., Dresslerová J., Durila M., Dvořák P., Dytrych V., Eliáš P., Fedora M., Flajšingrová J., Franeková J., Frišman E., Gabrhelík T., Haber J., Hájek M., Henlín T., Hoffmann P., Holečková I., Holub M., Horáček M., Horáček R., Horák P., Hovorka J., Hradil J., Hrušák D., Chýlek V., Jabor A., Janota T., Jindrák V., Jurenka B., Kasal E., Kaška M., Kieslichová E., Kissová J., Klotzová R., Kolbřížek V., Kotulák T., Koželuhová J., Kratochvíl M., Krčma M., Kroužecký A., Kula R., Kuntscher V., Kural T., Lata J., Látalová K., Lejsek J., Línková H., Máca J., Mainerová B., Maláška J., Málek F., Málek J., Maňák J., Mannová J., Marel M., Mašek M., Matějka J., Míková M., Mikulík R., Mikulíková J., Minks E., Mošna F., Mottl R., Muriová K., Nekuďová J., Neugebauer P., Neumann J., Novák I., Ošťádal P., Pařenica J., Pavelka T., Pavlík M., Pelichovská M., Penka M., Pokorná E., Polák J., Pradl R., Praško J., Průcha M., Příbáň V., Příkrylová Z., Raděj J., Ročeň M., Rokyta R., Rozsypal H., Rožnovský L., Říčařová R., Říha H., Salaj P., Sas I., Satinský I., Sedlák C., Sedlák V., Slípka J., Smrčka M., Srnský P., Štašek J., Stibor B., Stolz A., Straževská E., Šetina M., Šimánek V., Šmíd M., Špatenková V., Šrámek V., Štádl P., Štěpánek D., Štětka P., Šťouráč P., Šťouráč P., Šturma J., Tatičková Z., Tesák M., Tichý J., Tokarik M., Truhlář A., Turek Z., Uvzl R., Vácha M., Vančura V., Vobruba V., Vodička J., Vymětal J., Zaoal T., Zeman J., Zemanová J., Zoubková R., Židková A., Žizka J., Žourek M., Žurek J.: *Intenzivní medicína*. 3 vyd. Praha: Galén, 2014. 1195 s.
1451. Šimánek V., Klečka J., Třeška V., Ohlidalová K., Mírka H.: Radiofrequency ablation of non-resectable lung tumors. *Biomed. Papers*, 158, 2014: 451–454.
1452. Škorpil J., Kohut M., Hájek T.: *Novinky v léčbě poranění srdce*. 1 vyd. Praha: Maxdorf 2014: 105 s.
1453. Škorpil J., Vodička J., Kohut M., Židková A., Havelka J.: Kombinierte Schussverletzung des Herzens und der Lunge. *Unfallchirurg*, 117, 2014: 1054–1056.
1454. Šmíd D., Novák P., Fichtl J., Opatrný V., Bludovský D.: Cerebral salt wasting syndrom (CSWS) – nezvyklá kazuistika z chirurgického pracoviště. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 549–553.
1455. Šmíd D., Skalický T., Doležal J., Kubačková D., Fichtl J., Pešta M., Windrichová J., Svoboda T., Kulda V., Daum O.: Karcinom žaludku – komplexní pohled na nemocného. *Practicus*, 13, 2014: 14–17.
1456. Třeška V., Černá M., Liška V., Třešková I., Ňaršanská A., Brůha J.: Surgery for Breast Cancer Liver Metastases-Factors Determining Results. *Anticancer Res.* 34, 2014: 1281–1286.
1457. Třeška V., Hora M., Čertík B., Moláček J., Houdek K., Náhlík J., Stránský P.: Jednodobý výkon u aneuryzmatu břišní aorty a renálního karcinomu. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 424–427.
1458. Třeška V., Duras P., Mírka H., Skalický T., Vyčítal O., Brůha J., Opatrný V., Liška V., Sutnar A.: Transarteriální chemoembolizace pomocí „drug eluting beads“ (TACE DEB) u nemocných s radikálně neodstranitelným hepatocelulárním karcinomem (HCC). *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 63–69.
1459. Třeška V., Šafránek J., Lysák D., Mírka H., Skalický T., Šlauf F., Hes O.: A complex oncosurgical approach to increasing the resectability of colorectal cancer metastases – a case report. *Biomed. Papers*, 158, 2014: 154–157.

1460. Třeška V., Skalický T., Ferda J., Fínek J., Liška V.: Resekce jater pro metastázy kolorektálního karcinomu – současnost a perspektivy. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 568–571.
1461. Třeška V., Liška V., Fichtl J., Lysák D., Mírka H., Brůha J., Duras P., Třešková I., Náhlik J., Šimánek V., Topolčan O.: Portal Vein Embolisation with Application of Haematopoietic Stem Cells in Patients with Primarily or Non-resectable Colorectal Liver Metastases. *Anticancer Res.* 34, 2014: 7279–7285.
1462. Valentová R., Schwarz J., Lád V., Sýkora J., Geiger J., Podlipný J., Matějovicová J., Kobr J.: Rapunzel syndrom – neočekávaná příčina chronických bolestí břicha. *Pediatric pro Praxi*, 15, 2014: 35–37.
1463. Vejvodová Š., Vodička J.: Spontánní pneumomediastinum (Hammanův syndrom). *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 436–438.
1464. Vodička J., Špidlen V., Šimánek V., Šafránek J., Fichtl J., Mukenšnabl P., Roušarová M.: Plicní metastázy – dvanáctileté zkušenosti s chirurgickou léčbou. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 194–201.
1465. Vodička J., Špidlen V., Fichtl J., Mukenšnabl P., Šefrhansová L., Roušarová M., Hora M.: Role plicní metastazektomie v léčbě diseminovaného světlobuněčného renálního karcinomu. *Česká Urol.* 18, 2014: 112–118.
1466. Vodička J., Špidlen V., Třeška V., Fichtl J., Šimánek V., Šafránek J., Vejvodová Š., Mukenšnabl P., Topolčan O.: Surgical Treatment of Colorectal Cancer Pulmonary Metastases: 12-year Results. *Anticancer Res.* 34, 2014: 4239–4245.
1467. Vodička J., Čechura M., Geiger J., Holubec L., Klečka J., Kural T., Novák P., Skalický T., Šůvová B., Šafránek J., Šebor J., Šimánek V., Třeška V., Vacek V., Veselý V., Zedníková I.: Speciální chirurgie. 2 vyd. Praha: Karolinum, 2014: 318 s.
1468. Zedníková I., Šafránek J., Hlaváčková M., Hes O., Svoboda T.: Sarkom hrudní stěny po ozáření pro karcinom prsu – kazuistika. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 396–400.

INFEKČNÍ KLINIKA – CLINIC OF INFECTIOUS DISEASES

567. Jilich D., Kulířová V., Mach P., Malý M., Němeček V., Procházka I., Sedláček D., Vaňousová D.: HIV infekce: Současné trendy v diagnostice, léčbě a ošetřovatelsví. 1 vyd. Praha: Mladá fronta, 2014: 173.
568. Sedláček D.: Akadémia HIV. Manažment HIV infekcie – včera, dnes a zajtra. *Kompendium medicíny*, 30, 2014: 8–10.
569. Sedláček D.: Onemocnění vyvolaná virem varicella-zoster a možnosti jejich prevence. *Vakcinologie*, 8, 2014: 83–88.

KLINIKA ORTOPEDIE A TRAUMATOLOGIE POHYBOVÉHO ÚSTROJÍ – CLINIC OF ORTHOPEDICS AND TRAUMATOLOGY

527. Džupa V., Pavelka T., Taller S.: Poranění pánevního kruhu jako součást mnohočetných traumat. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 292–296.
528. Shelekhova K. V., Calonje E., Grossmann P., Kacerovská D., Koudela K., Mírka H., Michal M., Kazakov D.: Superficial soft tissue biphasic synovial sarcoma with apocrine differentiation in the glandular component: a report of two cases. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 847–852.
529. Ševčík P., Matějovič M., Černý V., Cvachovec K., Chytra I., Adamus M., Balihar K., Balík M., Bastlová P., Bednařík J., Bělohávek J., Bernat I., Beroušek J., Bicek V., Bradáč O., Brázdil M., Brož L., Březina A., Buchvald P., Bulíková A., Bureš J., Cermanová M., Cetkovský P., Čech J., Černá O., Černá Pařízková R., Černý Š., Doleček M., Dort J., Dostál O., Dostál P., Dresslerová J., Durila M., Dvořák P., Dytrych V., Eliáš P., Fedora M., Flajšingrová J., Franeková J., Frišman E., Gabrhelík T., Haber J., Hájek M., Henlín T., Hoffmann P., Holečková I., Holub M., Horáček M., Horáček R., Horák P., Hovorka J., Hradil J., Hrušák D., Chýlek V., Jabor A., Janota T., Jindrák V., Jurenka B., Kasal E., Kaška M., Kieslichová E., Kisošová J., Klozová R., Koblížek V., Kotulák T., Koželuhová J., Kratochvíl M., Krčma M., Kroužecký A., Kula R., Kuntscher V., Kural T., Lata J., Látalová K., Lejsek J., Linková H., Máca J., Mainerová B., Maláška J., Málek F., Málek J., Maňák J., Mannová J., Marel M., Mašek M., Matějka J., Míková M., Mikulík R., Míkulíková J., Minks E., Mošna F., Mottl R., Muriová K., Nekudová J., Neugebauer P., Neumann J., Novák I., Ošťádal P., Pařenica J., Pavelka T., Pavlík M., Pelichovská M., Penka M., Pokorná E., Polák J.,

Pradl R., Praško J., Průcha M., Příbáň V., Příkrylová Z., Raděj J., Ročeň M., Rokyta R., Rozsypal H., Rožnovský L., Řičařová R., Říha H., Salaj P., Sas I., Satinský I., Sedlák C., Sedlák V., Slípka J., Smrčka M., Srnský P., Stašek J., Stibor B., Stolz A., Straževská E., Šetina M., Šimánek V., Šmíd M., Špatenková V., Šrámek V., Štádlr P., Štěpánek D., Štětka P., Šťourač P., Šťourač P., Šturma J., Tatičková Z., Tesák M., Tichý J., Tokarik M., Truhlář A., Turek Z., Uvzl R., Vácha M., Vančura V., Vobruba V., Vodička J., Vymětal J., Zaoral T., Zeman J., Zemanová J., Zoubková R., Židková A., Žižka J., Žourek M., Žurek J.: *Intenzivní medicína*. 3 vyd. Praha: Galén, 2014: 1195 s.

530. Zeman J., Matějka J.: Operační léčení nitrokloubní zlomeniny patní kosti u dětí. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cechoslov.* 81, 2014: 407–411.
531. Zeman P., Koudela K., Kasl J., Nepraš P., Zeman J., Matějka J.: Anatomická rekonstrukce LCA double- versus single-bundle technikou – zhodnocení krátkodobých klinických výsledků prospektivní randomizované studie. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cechoslov.* 81, 2014: 40–50.

KLINIKA PNEUMOLOGIE A FTIZEOLOGIE – CLINIC OF PNEUMOLOGY AND PHTHISEOLOGY

538. Baxa J., Vondráková A., Matoušková T., Růžičková Kirchnerová O., Schmidt B., Flohr T., Sedlmair M., Ferda J.: Dual-phase dual-energy CT in patients with lung cancer: assessment of the additional value of iodine quantification in lymph node therapy response. *Europ. Radiol.* 24, 2014: 1981–1988.
539. Fiala O., Pešek M., Finek J., Benešová L., Minárik M., Bortlíček Z., Topolčan O.: Predictive Role of CEA and CYFRA 21-1 in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Erlotinib. *Anticancer Res.* 34, 2014: 3205–3210.
540. Fiala O., Pešek M., Finek J., Benešová L., Minárik M., Bortlíček Z., Topolčan O.: The Role of Neuron-specific Enolase (NSE) and Thymidine Kinase (TK) Levels in Prediction of Efficacy of EGFR-TKIs in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Res.* 34, 2014: 5193–5198.
541. Fiala O., Pešek M., Finek J., Krákorová G., Benešová L., Minárik M.: Retreatment with erlotinib of a patient with metastatic NSCLC harboring EGFR mutation: a case report. *Tumori*, 100, 2014: e70–e73.
542. Krákorová G.: Zásady antiemetické léčby v pneumoonkologii. *Antiemetics News*, 4, 2014: 4–7.
543. Marel M., Kolek V., Hlobil Z., Bartoň P., Brůha F., Skříčková J., Petřík F., Reiterer P., Vondra J., Vaník P., Snížek T., Pauk N., Pešek M., Salajka F., Votruba J., Vašáková M., Ondrejka G., Výtiska J., Koblížek V., Pohunek P., Fila L., Grandcourtová A.: Bronchoscopy in the Czech Republic in 2012. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 14–19.
544. Novotná B., Koblížek V., Zatloukal J., Plutinský M., Hejduk K., Zbožínková Z., Jarkovský J., Sobotík O., Dvořák T., Šafránek P.: Czech multicenter research database of severe COPD. *Internat. J. COPD*, 9, 2014: 1265–1274.
545. Pešek M.: Profil léku Xalkori. *Lung Cancer News*, 1, 2014: 20–22.
546. Pešek M., Bittenglová R., Fremundová L., Turková Sedláčková T., Dettmar P. W.: Průkaz pepsinu v sekretech dýchacích cest u intersticiálních plicních procesů. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 168–173.
547. Pešek M., Hilker M., Grossmann P.: Nové možnosti léčby – Nematobuněčný karcinom plic s přestavbou genu EML 4-ALK. *Acta Med.* 2014, 2014: 41–43.
548. Pešek M., Fremundová L., Bittenglová R., Turková Sedláčková T., Dettmar P. W.: Zpráva o výsledcích vyšetření pepsinu v sekretech horních dýchacích cest nemocných s chronickými chorobami průdušek a plic. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 143–149.
549. Pešek M.: Bronchogenní karcinom – epidemiologie a diagnostika. *Postgraduální Med.*, 16, 2014: 147–151.
550. Svatoň M., Pešek M., Grossmann P., Ferda J.: ROS1 – další potencionální cíl našich pacientů. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 216–219.
551. Svatoň M., Krákorová G., Pešek M.: Tolerance léčby afatinibem na našem souboru pacientů. In: *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL*, 2014, roč. 11, č. 3–4. s. 35–37.
552. Svatoň M., Pešek M., Krákorová G., Kulda V., Šafránek J., Pešta M.: Prognostický význam ERCC1, RRM1 a BRCA1 u chirurgicky léčených pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 86–93.

553. Svatoň M., Fiala O., Pešek M., Brůha F., Mukenšnabl P., Racek J., Minárik M., Bortlíček Z.: Predictive and Prognostic Significance of Sodium Levels in Patients with NSCLC Treated by Erlotinib. *Anticancer Res.* 34, 2014: 7461–7465.
554. Tefl M.: Astma adolescentů. *Postgraduální Med.* 16, 2014: 130–135.

KLINIKA PRACOVNÍHO LÉKAŘSTVÍ – CLINIC OF OCCUPATIONAL DISEASES

822. Jílková L., Machartová V.: Kazuistika pacienta s percepční poruchou sluchu. *Pracovní Lék.* 66, 2014: 40–43.
823. Kunová M., Machartová V., Bejčková H.: Exogenní alergická alveolitida v automobilovém průmyslu – kazuistika. *Pracovní Lék.* 66, 2014: 44–46.

KLINIKA ZOBRAZOVACÍCH METOD – DEPARTMENT OF IMAGING METHODS

655. Baxa J., Cibulková J., Vondráková R., Kreuzberg B., Ferda J.: Intermitentní intususcepce tenkého střeva jako komplikace střevní askariózy u dítěte. *Česká Radiol.* 68, 2014: 45–48.
656. Baxa J., Vendiš T., Moláček J., Štěpánková L., Flohr T., Schmidt B., Korporaal J. G., Ferda J.: Low contrast volume run-off CT angiography with optimized scan time based on double-level test bolus technique – feasibility study. *Europ. J. Radiol.* 83, 2014: E147–E155.
657. Baxa J., Vondráková A., Matoušková T., Růžičková Kirchnerová O., Schmidt B., Flohr T., Sedlmair M., Ferda J.: Dual-phase dual-energy CT in patients with lung cancer: assessment of the additional value of iodine quantification in lymph node therapy response. *Europ. Radiol.* 24, 2014: 1981–1988.
658. Dolejšová O., Eret V., Šobrová A., Ferda J., Hes O., Hora M., Baxa J.: Využití multiparametrické magnetické rezonance a srovnání s ostatními moderními zobrazovacími metodami v předoperační diagnostice karcinomu prostaty. *Česká Urol.* 18, 2014: 300–309.
659. Ferda J., Duras P., Baxa J., Šlauf F.: Akutní aortální syndromy – aspekty zobrazení*. *Česká Radiol.* 68, 2014: 137–147.
660. Ferda J., Duras P., Třeška V., Skalický T., Šlauf F., Malán A., Havel J., Finek J.: Transarteriální radioembolizace jaterních nádorů mikročásticemi s 90-yttriem – první zkušenosti. *Česká Radiol.* 68, 2014: 85–96.
661. Ferdová E., Ferda J., Baxa J., Hora M., Hes O., Finek J.: PET/CT s 18F-fluorocholinem u karcinomu prostaty, dvouleté zkušenosti. *Česká Radiol.* 68, 2014: 22–29.
662. Hauer L., Kasl Z., Hrušák D., Hostička L., Andrlé P., Tupý R.: Záněty očnice odontogenní etiologie. *LKS: Čas. České Stomatol. komory*, 24, 2014: 34–40.
663. Hora M., Úrge T., Trávníček I., Ferda J., Chudáček Z., Vaněček T., Michal M., Petersson F., Kuroda N., Hes O.: MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t(6;11)] and Xp11.2 [t(X;1 or X or 17)]. *SpringerPlus*, 3, 2014.
664. Hora M., Eret V., Stránský P., Trávníček I., Úrge T., Ferda J., Petersson F., Hes O.: Position of laparo-endoscopic single-site surgery nephrectomy in clinical practice and comparison (matched case-control study) with standard laparoscopic nephrectomy. *Videosurg. Other Miniinvasive Techniques*, 9, 2014: 371–379.
665. Hora M., Úrge T., Kalusová K., Michal M., Chudáček Z., Ferda J., Hes O.: Novelizovaná klasifikace nádorů ledvin 2013 (International Society of Urological Pathology Vancouver Classification of Renal Neoplasia). *Česká Urol.* 18, 2014: 9–20.
666. Hyndrák T., Hora M., Chudáček Z., Hes O.: Aneurymatická cysta nadledviny. *Česká Urol.* 18, 2014: 134–137.
667. Kazakov D., Jindra P., Kempf W., Kreuzberg B., Sebera O., Tinguely M., Michal M.: De Novo CD5 diffuse large B-cell lymphoma with cutaneous involvement. *Pathol. Case Rev.* 19, 2014: 200–203.
668. Kinkor Z., Vaněček T., Švajdler M., Mukenšnabl P., Veselý K., Baxa J., Kokavec M.: Kde končí a začíná diagnóza Ewingova sarkomu – popis dvou neobvyklých kostních nádorů s translokací t(20;22) (EWSR1-NFATc2). *Česko-slov. Patol. Soudní Lék.* 50, 2014: 35–39.

669. Korčáková E., Mírka H., Suchý D.: Úloha magnetické rezonance v diagnostickém algoritmu séronegativních spondylartritid. *Česká Radiol.* 68, 2014: 282–288.
670. Kreuzberg B., Ferda J., Kastner J.: Celotělové zobrazení tříteslovou magnetickou rezonancí. *Česká Radiol.* 68, 2014: 9–15.
671. Loskot P., Baxa J., Hájek T., Valenta J.: Studie morfologie r. descendens a. circumflexae femoris lateralis jako možné cévní náhrady pro rekonstrukci koronárního řečiště pomocí angio CT vyšetření. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 307–310.
672. Matějka V. M., Holubec L., Mukenšnabl P., Ondič O., Dreslerová J., Fiala O., Mrázková P., Fínek J.: Rare tumours of the heart – angiosarcomas. *Wspolczesna Onkol.* 18, 2014 Special Issues: 1–4.
673. Moláček J., Třeška V., Baxa J., Opatrný V.: Neurogenní tumory retroperitonea. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 274–277.
674. Moláček J., Mareš J., Třeška V., Houdek K., Baxa J.: Proteomic analysis of the abdominal aortic aneurysm wall. *Surg. Today*, 44, 2014: 142–151.
675. Moláček J., Třeška V., Baxa J., Čertík B., Houdek K.: Acute Conditions Caused by Infectious Aortitis. *Aorta*, 2, 2014: 93–99.
676. Pivovarčíková K., Branžovský J., Bauleth K., Trávníček I., Dolejšová O., Šobrová A., Eret V., Ferda J., Hora M., Hes O.: Radikální prostatektomie – analýza 191 případů vyšetřovaných metodikou celoplošných řezů (whole-mount section). *Česká Urol.* 18, 2014: 26–32.
677. Rohan V., Baxa J., Tupý R., Černá L., Ševčík P., Friesl M., Polívka J., Polívka J., Ferda J.: Length of Occlusion Predicts Recanalization and Outcome After Intravenous Thrombolysis in Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*, 45, 2014: 2010–2017.
678. Shelekhova K. V., Calonje E., Grossmann P., Kacerovská D., Koudela K., Mírka H., Michal M., Kazakov D.: Superficial soft tissue biphasic synovial sarcoma with apocrine differentiation in the glandular component: a report of two cases. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 847–852.
679. Svatoň M., Pešek M., Grossmann P., Ferda J.: ROS1 – další potenciální cíl našich pacientů. *Studia Pneumol. Phthiseol.* 74, 2014: 216–219.
680. Šedivý J., Baxa J., Hromádka M., Matoušková T., Rokyta R., Ferda J.: Komplexní přístup ke sledování pacientů po akutní myokarditidě s využitím magnetické rezonance – předběžné výsledky. *Česká Radiol.* 68, 2014: 311–317.
681. Šimánek V., Klečka J., Třeška V., Ohlidalová K., Mírka H.: Radiofrequency ablation of non-resectable lung tumors. *Biomed. Papers*, 158, 2014: 451–454.
682. Šobrová A., Eret V., Dolejšová O., Ferda J., Kastner J., Hes O., Pivovarčíková K., Hora M.: Komparace multiparametrické magnetické rezonance se silou magnetického pole 3 Tesla s transrektální sonografií naváděnou biopsií prostaty. *Česká Urol.* 18, 2014: 225–233.
683. Třeška V., Duras P., Mírka H., Skalický T., Vyčítal O., Brůha J., Opatrný V., Liška V., Sutnar A.: Transarteriální chemoembolizace pomocí „drug eluting beads“ (TACE DEB) u nemocných s radikálně neodstranitelným hepatocelulárním karcinomem (HCC). *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 63–69.
684. Třeška V., Liška V., Fichtl J., Lysák D., Mírka H., Brůha J., Duras P., Třešková I., Náhlík J., Šimánek V., Topolčan O.: Portal Vein Embolisation with Application of Haematopoietic Stem Cells in Patients with Primarily or Non-resectable Colorectal Liver Metastases. *Anticancer Res.* 34, 2014: 7279–7285.
685. Třeška V., Šafránek J., Lysák D., Mírka H., Skalický T., Šlauf F., Hes O.: A complex oncosurgical approach to increasing the resectability of colorectal cancer metastases – a case report. *Biomed. Papers*, 158, 2014: 154–157.
686. Třeška V., Skalický T., Ferda J., Fínek J., Liška V.: Resekce jater pro metastázy kolorektálního karcinomu – současnost a perspektivy. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 568–571.
687. Tupý R., Ferda J., Kastner J., Mírka H., Vokurka S.: Lymfomy mozku, zobrazovací charakteristiky. *Česká Radiol.* 68, 2014: 64–68.
688. Vojtíšek R., Mužík J., Šlampa P., Budíková M., Hejsek J., Smolák P., Ferda J., Fínek J.: The impact of PET/CT scanning on the size of target volumes, radiation exposure of organs at risk, TCP and NTCP, in the radiotherapy planning of non-small cell lung cancer. *Reports Practical Oncol. Radiother.* 19, 2014: 182–190.

689. Vojtišek R., Mouryc F., Čechová D., Ciprová R., Ferda J., Finek J.: Na MRI založené 3D plánování brachyradioterapie karcinomů děložního hrdla – naše zkušenosti s použitím uterovaginálního aplikátoru Vienna Ring MR CT. *Klin. Onkol.* 27, 2014: 45–51.
690. Vokurka S., Hrušák D., Svoboda T., Fiala P., Holečková P., Hrabě V., Bergerová T., Tupý R., Boudová L.: Postižení dutiny ústní onkologických pacientů. 1 vyd. Praha: Current Media, 2014: 144 s.

NEUROCHIRURGICKÉ ODDĚLENÍ – INSTITUTE OF NEUROSURGERY

175. Bludovský D., Štěpánek D., Židek S., Choc M., Hes O., Kastner J., Příbáň V.: Intraspinalní juxtaartikulární cysty bederní páteře. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 82–87.
176. Holečková I., Valeš J., Veselá P., Štěpánek D., Hasman D., Mraček J., Lavička P., Smažinková A., Příbáň V.: Kombinace sluchových a somatosenzorických evokovaných potenciálů zvyšuje senzitivitu průkazu smrti mozku. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 698–703.
177. Holečková I., Čepička L., Mautner P., Štěpánek D., Mouček R.: Auditory ERPs in Children with Developmental Coordination Disorder. *Activitas Nerv. Super.* 56, 2014: 37–44.
178. Lipina R., Matoušek P., Buzrla P., Cvek J., Čáp J., Formánek M., Chovanec M., Jirásková N., Krejčí T., Mejzlík J., Vacek P., Salzman R., Sičák M., Žižka J., Bar M., Čabalová L., Čelakovský P., Česák T., Dvořáková J., Fabčín J., Feltl D., Gál B., Hoza J., Hrbáč T., Chrobok V., Kastner J., Komínek P., Knybel L., Otáhal B., Potičný S., Pellant A., Regulí Š., Škvrňáková J., Štefl M., Štrympl P., Zeleník K., Zenga F.: Transnazální endoskopická chirurgie spodiny lební: mozkové nádory a likvorea. 1 vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2014: 351 s.
179. Mork J., Štěpánek D., Runt V., Hommerová J., Příbáň V.: Raritní použití dekompresivní hemikraniektomie u nemocného s abscesem mozku – kazuistika. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 765–768.
180. Mraček J., Runt V., Duras P., Příbáň V.: Blister aneurysma arteria carotis interna – kazuistika a přehled literatury. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 373–379.
181. Polívka J., Polívka J., Rohan V., Příbáň V.: Anaplastické oligodendrogliomy – nadešel čas pro personalizovanou medicínu?. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 428–434.
182. Příbáň V., Fiedler J., Mraček J., Štěpánek D.: Kvantitativní měření krevního průtoku magistrálních tepen při operacích mozkových aneurysmat. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 70–76.
183. Ševčík P., Matějovič M., Černý V., Cvachovec K., Chytra I., Adamus M., Balihar K., Balík M., Bastlová P., Bednařík J., Bělohávek J., Bernat I., Beroušek J., Bicek V., Bradáč O., Brázdil M., Brož L., Březina A., Buchvald P., Bulíková A., Bureš J., Cermanová M., Cetkovský P., Čech J., Černá O., Černá Pařízková V., Černý Š., Doleček M., Dort J., Dostál O., Dostál P., Dresslerová J., Durila M., Dvořák P., Dytrch V., Eliáš P., Fedora M., Flajšingrová J., Franeková J., Frišman E., Gabrhelík T., Haber J., Hájek M., Henlín T., Hoffmann P., Holečková I., Holub M., Horáček M., Horáček R., Horák P., Hovorka J., Hradil J., Hrušák D., Chýlek V., Jabor A., Janota T., Jindrák V., Jurenka B., Kasal E., Kaška M., Kieslichová E., Kissová J., Klotzová R., Koblížek V., Kotulák T., Koželuhová J., Kratochvíl M., Krčma M., Kroužecký A., Kula R., Kuntzsch V., Kural T., Lata J., Látalová K., Lejsek J., Linková H., Máca J., Mainerová B., Maláska J., Málek F., Málek J., Maňák J., Mannová J., Marel M., Mašek M., Matějka J., Míková M., Míkulík R., Mikulková J., Minks E., Mošna F., Mottl R., Muriová K., Nekudová J., Neugebauer P., Neumann J., Novák I., Ošťádal P., Pařenica J., Pavelka T., Pavlík M., Pelichovská M., Penka M., Pokorná E., Polák J., Pradl R., Praško J., Průcha M., Příbáň V., Přikrylová Z., Raděj J., Ročeň M., Rokyta R., Rozsypal H., Rožnovský L., Říčařová R., Říha H., Salaj P., Sas I., Satinský I., Sedlák C., Sedlák V., Slípka J., Smrčka M., Srnský P., Stašek J., Stibor B., Stolz A., Straževská E., Šetina M., Šimánek V., Šmíd M., Špatenková V., Šrámek V., Štádl P., Štěpánek D., Štětka P., Šťouráč P., Šťouráč P., Šturma J., Tatičková Z., Tesák M., Tichý J., Tokarik M., Truhlář A., Turek Z., Uvízl R., Vácha M., Vančura V., Vobruba V., Vodička J., Vymětal J., Zaoral T., Zeman J., Zemanová J., Zoubková R., Židková A., Žižka J., Žourek M., Žurek J.: Intenzivní medicína. 3 vyd. Praha: Galén, 2014: 1195 s.
184. Šmíd D., Novák P., Fichtl J., Opatrný V., Bludovský D.: Cerebral salt wasting syndrom (CSWS) – nezvyklá kazuistika z chirurgického pracoviště. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 549–553.

185. Štěpánek D., Židek S., Bludovský D., Choc M., Příbáň V., Holečková I.: Predikce pooperačního stavu u spondylogenní cervikální myelopatie. *Česká a slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 39–46.
186. Štěpánek D., Bludovský D., Choc M., Židek S., Holečková I., Příbáň V.: Naše zkušenosti s mobilní náhradou krčního disku Mobi-C. Výsledky studie s intervalem sledování pět let. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 343–348.
187. Vacek P., Štěpánek D., Příbáň V.: Využití elektromagnetické navigace při léčbě hydrocefalu a arachnoidálních cyst u dětí do jednoho roku věku. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 741–746.

NEUROLOGICKÁ KLINIKA – CLINIC OF NEUROLOGY

861. Čedíková M., Houdek Z., Babuška V., Kulda V., Vožeh F., Zech N., Černá L., Krakorová K., Králičková M., Cendelin J.: Fate of two types of cerebellar graft in wild type and cerebellar mutant mice. *J. Applied Biomed.* 12, 2014: 17–23.
862. Chmelařová D., Ambler Z., Dostál M., Vobořilová V.: Rehabilitace kognitivních funkcí u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 677–683.
863. Kotas R., Polívka J.: Přehled méně častých primárních bolestí hlavy. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 287–293.
864. Lorenzano S., Ahmed N., Tatlisumak T., Gomis M., Davalos A., Mikulik R., Ševčík P., Ollikainen J., Wahlgren N., Toni D.: Within-Day and Weekly Variations of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke : Results From Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke*, 45, 2014: 176–184.
865. Mayer O., Mlíková Seidlerová J., Bruthans J., Filipovský J., Timoracká K., Vaněk J., Černá L., Wohlfahrt P., Cífková R., Theuwissen E., Vermeer C.: Desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with mortality risk in patients with chronic stable vascular disease. *Atherosclerosis*, 235, 2014: 162–168.
866. Mayer O., Mlíková Seidlerová J., Filipovský J., Timoracká K., Bruthans J., Vaněk J., Černá L., Wohlfahrt P., Cífková R., Trefil L.: Unexpected inverse relationship between impaired glucose metabolism and lipoprotein-associated phospholipase A(2) activity in patients with stable vascular disease. *Europ. J. Internal Med.* 25, 2014: 556–560.
867. Mičová M., Fiedler J.: Zvládnání chřipkových příznaků a reakcí v místě v pichu při léčbě roztroušené sklerózy subkutánním interferonem beta-1a. *Neurol. pro praxi*, 15, 2014, Suppl. E.: 22–24.
868. Mork J., Štěpánek D., Runt V., Hommerová J., Příbáň V.: Raritní použití dekompresivní hemikraniektomie u nemocného s abscesem mozku – kazuistika. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 765–768.
869. Peterka M., Brenkus P., Fiedler J.: Deprese a léčba interferonem beta u roztroušené sklerózy. *Neurol. pro praxi*, 15, 2014, Suppl. E.: 17–18.
870. Polívka J., Polívka J., Rohan V., Pešta M., Řepík T., Pitule P., Topolčan O.: Isocitrate Dehydrogenase-1 Mutations as Prognostic Biomarker in Glioblastoma Multiforme Patients in West Bohemia. *BioMed Res. Internat.* 2014.
871. Polívka J., Polívka J., Rohan V., Příbáň V.: Anaplastické oligodendrogliomy – nadešel čas pro personalizovanou medicínu?. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 428–434.
872. Polívka J., Rohan V., Ševčík P., Polívka J.: Personalized approach to primary and secondary prevention of ischemic stroke. *EPMA J.* 5, 2014: 1–6.
873. Rohan V., Baxa J., Tupý R., Černá L., Ševčík P., Friesl M., Polívka J., Polívka J., Ferda J.: Length of Occlusion Predicts Recanalization and Outcome After Intravenous Thrombolysis in Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*, 45, 2014: 2010–2017.
874. Ševčík P., Matějovič M., Černý V., Cvachovec K., Chytra I., Adamus M., Balihař K., Balík M., Bastlová P., Bednařík J., Bělohlávek J., Bernat I., Berošek J., Bicek V., Bradáč O., Brázdil M., Brož L., Březina A., Buchvald P., Bulíková A., Bureš J., Cermanová M., Cetkovský P., Čech J., Černá O., Černá Pařízková R., Černý Š., Doleček M., Dort J., Dostál O., Dostál P., Dresslerová J., Durila M., Dvořák P., Dytrych V., Eliáš P., Fedora M., Flajšingrová J., Franecková J., Frišman E., Gabrhelík T., Haber J., Hájek M., Henlín T., Hoffmann P., Holečková I., Holub M., Horáček M., Horáček R., Horák P., Hovorka J., Hradil J., Hrušák D.,

Chýlek V., Jabor A., Janota T., Jindrák V., Jurenka B., Kasal E., Kaška M., Kieslichová E., Kissová J., Klotzová R., Koblížek V., Kotulák T., Koželuhová J., Kratochvíl M., Krčma M., Kroužecký A., Kula R., Kuntscher V., Kural T., Lata J., Látalová K., Lejsek J., Linková H., Máca J., Mainerová B., Maláška J., Málek F., Málek J., Maňák J., Mannová J., Marel M., Mašek M., Matějka J., Míková M., Míkulík R., Mikulková J., Minks E., Mošna F., Mottl R., Muriová K., Nekudová J., Neugebauer P., Neumann J., Novák I., Ošťádal P., Pařenica J., Pavelka T., Pavlík M., Pelichovská M., Penka M., Pokorná E., Polák J., Pradl R., Praško J., Průcha M., Příbáň V., Příkrylová Z., Raděj J., Ročeň M., Rokyta R., Rozsypal H., Rožnovský L., Říčařová R., Říha H., Salaj P., Sas I., Satinský I., Sedlák C., Sedlák V., Slípka J., Smrčka M., Srnský P., Stašek J., Stibor B., Stolz A., Straževská E., Šetina M., Šimánek V., Šmíd M., Špatenková V., Šrámek V., Štádler P., Štěpánek D., Štětka P., Šťourač P., Šťourač P., Šturma J., Tatičková Z., Tesák M., Tichý J., Tokarik M., Truhlář A., Turek Z., Uvízl R., Vácha M., Vančura V., Vobruba V., Vodička J., Vymětal J., Zaoral T., Zeman J., Zemanová J., Zoubková R., Židková A., Žižka J., Žourek M., Žurek J.: *Intenzivní medicína*. 3 vyd. Praha: Galén, 2014: 1195 s.

OČNÍ KLINIKA – CLINIC OF OPHTHALMOLOGY

251. Adelman R. A., Parnes A. J., Michalewska Z., Ducournau D., Benmerzouga N., Metti F., Razzari A., Miesbauer P., Schönherr U., Zeynalova Z., Bashir S. J., Jacob J., Koch P., Ladha R., Smets E., Stalmans P., Dare A., Daskalov V., Tanev I., Devenyi R., Lam W. C., Shaheeda M., Potamitis T., Belfínová Š., Dusova J., Fiser I., Rusňák Š., Veith M., Christensen R. S.: Clinical variables associated with failure of retinal detachment repair: the European vitreo-retinal society retinal detachment study report number 4. *Ophthalmol.* 121, 2014: 1715–1719.
252. Hauer L., Kasl Z., Hrušák D., Hostička L., Andrlé P., Tupý R.: Záněty očnice odontogenní etiologie. *LKS: Čas. České Stomatol. komory*, 24, 2014: 34–40.
253. Ševčík P., Matějovič M., Černý V., Cvachovec K., Chytra I., Adamus M., Balihar K., Balík M., Bastlová P., Bednařík J., Bělohávek J., Bernat I., Beroušek J., Bicek V., Bradáč O., Brázdil M., Brož L., Březina A., Buchvald P., Buliková A., Bureš J., Cermanová M., Cetkovský P., Čech J., Černá O., Černá Pařízková R., Černý Š., Doleček M., Dort J., Dostál O., Dostál P., Dresslerová J., Durila M., Dvořák P., Dytrych V., Eliáš P., Fedora M., Flajšingrová J., Franeková J., Frišman E., Gabrhelík T., Haber J., Hájek M., Henlín T., Hoffmann P., Holečková I., Holub M., Horáček M., Horáček R., Horák P., Hovorka J., Hradil J., Hrušák D., Chýlek V., Jabor A., Janota T., Jindrák V., Jurenka B., Kasal E., Kaška M., Kieslichová E., Kissová J., Klotzová R., Koblížek V., Kotulák T., Koželuhová J., Kratochvíl M., Krčma M., Kroužecký A., Kula R., Kuntscher V., Kural T., Lata J., Látalová K., Lejsek J., Linková H., Máca J., Mainerová B., Maláška J., Málek F., Málek J., Maňák J., Mannová J., Marel M., Mašek M., Matějka J., Míková M., Míkulík R., Mikulková J., Minks E., Mošna F., Mottl R., Muriová K., Nekudová J., Neugebauer P., Neumann J., Novák I., Ošťádal P., Pařenica J., Pavelka T., Pavlík M., Pelichovská M., Penka M., Pokorná E., Polák J., Pradl R., Praško J., Průcha M., Příbáň V., Příkrylová Z., Raděj J., Ročeň M., Rokyta R., Rozsypal H., Rožnovský L., Říčařová R., Říha H., Salaj P., Sas I., Satinský I., Sedlák C., Sedlák V., Slípka J., Smrčka M., Srnský P., Stašek J., Stibor B., Stolz A., Straževská E., Šetina M., Šimánek V., Šmíd M., Špatenková V., Šrámek V., Štádler P., Štěpánek D., Štětka P., Šťourač P., Šťourač P., Šturma J., Tatičková Z., Tesák M., Tichý J., Tokarik M., Truhlář A., Turek Z., Uvízl R., Vácha M., Vančura V., Vobruba V., Vodička J., Vymětal J., Zaoral T., Zeman J., Zemanová J., Zoubková R., Židková A., Žižka J., Žourek M., Žurek J.: *Intenzivní medicína*. 3 vyd. Praha: Galén, 2014: 1195 s.

NEONATOLOGICKÉ ODDĚLENÍ – INSTITUTE OF NEONATOLOGY

53. Huml P., Mocková A., Dort J., Velemínský M.: Porodní poranění novorozence. Prevence úrazů, otrav a násilí, 10, 2014: 53–58.
54. Korečko V., Landsmanová J., Mocková A., Kutová T.: Výsledky perinatální péče o těhotné s diabetem v západních Čechách. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 43–47.

55. Merglová V., Koberová Ivančáková R., Broukal Z., Dort J.: The presence of cariogenic and periodontal pathogens in the oral cavity of one-year-old infants delivered pre-term with very low birthweights: a case control study. *BMC Oral Health*, 14, 2014.
56. Mocková A.: Ovlivnění vývoje imunity v prenatálním a perinatálním období. *Pediatric pro Praxi*, 15, 2014: 197–200.
57. Mocková A., Dortová E., Dort J., Náhlovský J., Korečko V., Ulčová-Gallová Z.: Extremely hypotrophic newborn of mother with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 23, 2014: 313–318.
58. Ševčík P., Matějovič M., Černý V., Cvachovec K., Chytra I., Adamus M., Balihar K., Balík M., Bastlová P., Bednařík J., Bělohávek J., Bernat I., Beroušek J., Bicek V., Bradáč O., Brázdil M., Brož L., Březina A., Buchvald P., Bulíková A., Bureš J., Cermanová M., Cetkovský P., Čech J., Černá O., Černá Pařízková R., Černý Š., Doleček M., Dort J., Dostál O., Dostál P., Dresslerová J., Durila M., Dvořák P., Dytrých V., Eliáš P., Fedora M., Flajšingrová J., Franeková J., Frišman E., Gabrhelík T., Haber J., Hájek M., Henlín T., Hoffmann P., Holečková I., Holub M., Horáček M., Horáček R., Horák P., Hovorka J., Hradil J., Hrušák D., Chýlek V., Jabor A., Janota T., Jindrák V., Jurenka B., Kasal E., Kaška M., Kieslichová E., Kissová J., Klovová R., Koblížek V., Kotulák T., Koželuhová J., Kratochvíl M., Kréma M., Kroužecký A., Kula R., Kuntscher V., Kural T., Lata J., Látalová K., Lejsek J., Línková H., Máca J., Mainerová B., Maláška J., Málek F., Málek J., Maňák J., Mannová J., Marel M., Mašek M., Matějka J., Míková M., Mikulík R., Mikulková J., Minks E., Mošna F., Mottl R., Muriová K., Nekudová J., Neugebauer P., Neumann J., Novák I., Ošťádal P., Pařenica J., Pavelka T., Pavlík M., Pelichovská M., Penka M., Pokorná E., Polák J., Pradl R., Praško J., Průcha M., Přibáň V., Příkrylová Z., Raděj J., Ročeň M., Rokyta R., Rozsypal H., Rožnovský L., Říčařová R., Říha H., Salaj P., Sas I., Satinský I., Sedlák C., Sedlák V., Slípka J., Smrčka M., Srnský P., Stašek J., Stibor B., Stolz A., Straževská E., Šetina M., Šimánek V., Šmíd M., Špatenková V., Šrámek V., Štádl P., Štěpánek D., Štětka P., Štůrač P., Štůrač P., Šturma J., Tatičková Z., Tesák M., Tichý J., Tokarik M., Truhlář A., Turek Z., Uvzl R., Vácha M., Vančura V., Vobruba V., Vodička J., Vymětal J., Zaoral T., Zeman J., Zemanová J., Zoubková R., Židková A., Žižka J., Žourek M., Žurek J.: *Intenzivní medicína*. 3 vyd. Praha: Galén, 2014: 1195 s.

ONKOLOGICKÁ A RADIOTERAPEUTICKÁ KLINIKA – ONCOLOGY AND RADIOTERAPEUTIC CLINIC

195. Büchler T., Bortlíček Z., Poprach A., Kubáčková K., Kiss I., Zemanová M., Fiala O., Dušek L., Vyzula R., Melichar B.: Efficacy of everolimus in second- and third-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: A registry-based analysis. *Urol. Oncol.: Seminars and Original Investigations*, 32, 2014: 569–575.
196. Duffy J., Lamerz R., Haglund C., Nicolini A., Kalousová M., Holubec L., Sturgeon C.: Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Internat. J. Cancer*, 134, 2014: 2513–2522.
197. Ferda J., Duras P., Třeška V., Skalický T., Šlauf F., Malán A., Havel J., Finek J.: Transarteriální radioembolizace jaterních nádorů mikročásticemi s 90-yttrium – první zkušenosti. *Česká Radiol.* 68, 2014: 85–96.
198. Ferdová E., Ferda J., Baxa J., Hora M., Hes O., Finek J.: PET/CT s 18F-fluorocholinem u karcinomu prostaty, dvouleté zkušenosti. *Česká Radiol.* 68, 2014: 22–29.
199. Fiala O., Pešek M., Finek J., Benešová L., Minárik M., Bortlíček Z., Topolčan O.: Predictive Role of CEA and CYFRA 21-1 in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Erlotinib. *Anticancer Res.* 34, 2014: 3205–3210.
200. Fiala O., Pešek M., Finek J., Benešová L., Minárik M., Bortlíček Z., Topolčan O.: The Role of Neuron-specific Enolase (NSE) and Thymidine Kinase (TK) Levels in Prediction of Efficacy of EGFR-TKIs in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Res.* 34, 2014: 5193–5198.
201. Fiala O., Pešek M., Finek J., Krákorová G., Benešová L., Minárik M.: Retreatment with erlotinib of a patient with metastatic NSCLC harboring EGFR mutation: a case report. *Tumori*, 100, 2014: e70–e73.
202. Finek J., Slíva J.: Lipegfilgrastim v prevenci febrilní neutropenie. *Farmakoterapie*, 10, 2014: 563–566.

203. Matějka V. M., Holubec L., Mukenšnabl P., Ondič O., Dreslerová J., Fiala O., Mrázková P., Fínek J.: Rare tumours of the heart – angiosarcomas. *Wspolczesna Onkol.* 18, 2014, Special Issues: 1–4.
204. Skálová A., Skálová A., Fínek J.: Karcinom prsu u mladých žen – závažný medicínský problém. *Breast Cancer News*, 4, 2014: 12–14.
205. Svatoň M., Fiala O., Pešek M., Brůha F., Mukenšnabl P., Racek J., Minárik M., Bortlíček Z.: Predictive and Prognostic Significance of Sodium Levels in Patients with NSCLC Treated by Erlotinib. *Anticancer Res.* 34, 2014: 7461–7465.
206. Třeška V., Skalický T., Ferda J., Fínek J., Liška V.: Resekce jater pro metastázy kolorektálního karcinomu – současnost a perspektivy. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 568–571.
207. Uher M., Pavlík T., Májek O., Mužík J., Büchler T., Abrahámová J., Vyzula R., Fínek J., Vorlíček J., Dušek L.: Význam standardizace v hodnocení populačního přežití onkologických pacientů v ČR – metodický koncept a výsledky analýzy dat Národního onkologického registru. *Klin. Onkol.* 27, 2014: 127–135.
208. Vojtíšek R., Mouryc F., Čechová D., Ciprová R., Ferda J., Fínek J.: Na MRI založené 3D plánování brachyradioterapie karcinomů děložního hrdla – naše zkušenosti s použitím uterovaginálního aplikátoru Vienna Ring MR-CT. *Klin. Onkol.* 27, 2014: 45–51.
209. Vojtíšek R., Mužík J., Šlampa P., Budíková M., Hejsek J., Smolák P., Ferda J. Fínek J.: The impact of PET/CT scanning on the size of target volumes, radiation exposure of organs at risk, TCP and NTCP, in the radiotherapy planning of non-small cell lung cancer. *Reports Practical Oncol. Radiother.* 19, 2014: 182–190.

OTORINOLARYNGOLOGICKÁ KLINIKA – CLINIC OF OTORHINOLARYNGOLOGY

360. Hes O., Pivovarčíková K., Stehlík J., Martínek P., Vaněček T., Bauleth P. K., Dolejšová O., Petersson F., Hora M., Perez M. D., Pecková K., Branžovský J., Slouka D., Vodička J., Kokošková B., Matěj R., Michal M.: Choriogonadotropin positive seminoma-a clinicopathological and molecular genetic study of 15 cases. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 89–94.
361. Lukáš J., Drábek J., Dudašek B., Vážan P., Stránská J., Jančík S., Macková M., Syrůček M., Lukáš D., Dušková J., Dunder P., Hintnausová B., Jiskra J.: Correlation among the BRAF Gene Mutation Status, Clinicopathological Features of Primary Tumour, and Lymph Node Metastasizing of Papillary Thyroid Carcinoma. *Exper. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 122, 2014: 268–272.
362. Lukáš J., Krátký J., Staněk L., Syrucek M., Dušková J., Hintnausova B., Lukáš D., Jiskra J.: Combining ultrasound-guided fnac with elastography improves the sensitivity and specificity in pre-operative diagnostics of thyroid nodules and prediction of molecular markers expression? *Amer. Internat. J. Contemporary Scientific Res.* 1, 2014: 49–54.
363. Slouka D., Hrabě V., Honnerová M., Matas, A.: The prediction of treatment failure of the continuous positive airways pressure. *Bratislavské Lek. Listy*, 115, 2014: 704–707.
364. Ševčík P., Matějovič M., Černý V., Vvachovec K., Chytra I., Adamus M., Balihar K., Balík M., Bastlová P., Bednařík J., Bělohávek J., Bernat I., Beroušek J., Bicek V., Bradáč O., Brázdil M., Brož L., Březina A., Buchvald P., Bulíková A., Bureš J., Cermanová M., Cetkovský P., Čech J., Černá O., Černá Pařízková R., Černý Š., Doleček M., Dort J., Dostál O., Dostál P., Dresslerová J., Durila M., Dvořák P., Dytrych V., Eliáš P., Fedora M., Flajšingrová J., Franeková J., Frišman E., Gabrhelík T., Haber J., Hájek M., Henlín T., Hoffmann P., Holečková I., Holub M., Horáček M., Horáček R., Horák P., Hovorka J., Hradil J., Hrušák D., Chýlěk V., Jabor A., Janota T., Jindrák V., Jurenka B., Kasal E., Kaška M., Kieslichová E., Kissová J., Kložová R., Koblížek V., Kotulák T., Koželuhová J., Kratochvíl M., Kréma M., Kroužek A., Kula R., Kuntscher V., Kural T., Lata J., Látalová K., Lejsek J., Línková H., Máca J., Mainerová B., Maláska J., Málek F., Málek J., Maňák J., Mannová J., Marel M., Mašek M., Matějka J., Míková M., Mikulík R., Mikulková J., Minks E., Mošna F., Mottl R., Muriová K., Nekuďová J., Neugebauer P., Neumann J., Novák I., Ošťádal P., Pařenica J., Pavelka T., Pavlík M., Pelichovská M., Penka M., Pokorná E., Polák J., Prádí R., Praško J., Průcha M., Přibáň V., Přikrylová Z., Raděj J., Ročeň M., Rokyta R., Rozsypal H., Rožnovský L., Říčařová R., Říha H., Salaj P., Sas I., Satinský I., Sedlák K., Sedlák V., Slípka J., Smrčka M., Srnský P., Stašek J., Stibor B., Stolz A., Straževská E., Šetina M., Šimánek V., Šmíd M., Špatenková V.,

- Šrámek V., Štádl P., Štěpánek D., Štětka P., Šťourač P., Šťourač P., Šturma J., Tatičková Z., Tesák M., Tichý J., Tokarik M., Truhlář A., Turek Z., Uvzl R., Vácha M., Vančura V., Vobruba V., Vodička J., Vymětal J., Zaoral T., Zeman J., Zemanová J., Zoubková R., Židková A., Žižka J., Žourek M., Žurek J.: *Intenzivní medicína*. 3 vyd. Praha: Galén, 2014: 1195 s.
365. Vaněček T., Halhuber Z., Kacerovská D., Martínek P., Šedivcová M., Carr R. A., Slouka D., Michal M., Kazakov D.: Large Germline Deletions of the CYLD Gene in Patients With Brooke-Spiegler Syndrome and Multiple Familial Trichoepithelioma. *Amer. J. Dermatopathol.* 36, 2014: 868–874.
366. Vokurka S., Hrušák D., Svoboda T., Fiala P., Holečková P., Hrabě V., Bergerová T., Tupý R., Boudová L.: *Postižení dutiny ústní onkologických pacientů*. 1 vyd. Praha: Current Media, 2014: 144 s.

PSYCHIATRICKÁ KLINIKA – CLINIC OF PSYCHIATRY

735. Beniš M., Podlipný J., Hořejší P.: Virtuální realita v léčbě závislosti a vývoj vlastního postupu na našem pracovišti. *Budoucnost péče o duševně nemocné v souvislostech*. 1 vyd. Brno: Tribun EU 2014: 155–157.
736. Beran J.: V jaké realitě vlastně žijeme? *Budoucnost péče o duševně nemocné v souvislostech*. 1 vyd. Brno: Tribun EU 2014: 161–163.
737. Chmelařová D., Ambler Z., Dostál M., Vobořilová V.: Rehabilitace kognitivních funkcí u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Česká slov. Neurol. Neurochir.* 77, 2014: 677–683.
738. Podlipný J.: Virtuální realita jako terapeutický nástroj. *Budoucnost péče o duševně nemocné v souvislostech*. 1 vyd. Brno: Tribun EU 2014: 153–155.
739. Podlipný J., Rosolová H.: Kardiiovaskulární onemocnění a anxiózně-depresivní poruchy. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře*, 6, 2014: 101–103.
740. Valentová R., Schwarz J., Lád V., Sýkora J., Geiger J., Podlipný J., Matějovicová J., Kobr J.: Rapunzel syndrom – neočekávaná příčina chronických bolestí břicha. *Pediatric pro Praxi*, 15, 2014: 35–37.

UROLOGICKÁ KLINIKA – CLINIC OF UROLOGY

384. Dolejšová O., Eret V., Šobrová A., Ferda J., Hes O., Hora M., Baxa J.: Využití multiparametrické magnetické rezonance a srovnání s ostatními moderními zobrazovacími metodami v předoperační diagnostice karcinomu prostaty. *Česká Urol.* 18, 2014: 300–309.
385. Dolejšová O.: Nové možnosti diagnostiky karcinomu prostaty. *Postgraduální Med.* 16, 2014: 802–805.
386. Eret V., Stránský P., Hora M.: Laparoskopické výkony u nádorů ledvin. *Postgraduální Med.* 16, 2014: 826–829.
387. Ferdová E., Ferda J., Baxa J., Hora M., Hes O., Fínek J.: PET/CT s 18F-fluorocholinem u karcinomu prostaty, dvouleté zkušenosti. *Česká Radiol.* 68, 2014: 22–29.
388. Fuchsová R., Topolčan O., Vrzalová J., Hora M., Dolejšová O., Klečka J., Kasík P.: Přínos stanovení [-2] proPSA v diferenciální diagnostice karcinomu prostaty. *Česká Urol.* 18, 2014: 21–25.
389. Hes O., de Souza T. G., Pivovaráčková K., Grossmann P., Martínek P., Kuroda N., Kacerovská D., Svajdl M., Straka L., Petersson F., Hora M., Michal M.: Distinctive renal cell tumor simulating atrophic kidney with 2 types of microcalcifications. Report of 3 cases. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 82–88.
390. Hes O., Pivovaráčková K., Stehlík J., Martínek P., Vaněček T., Bauleth P. K., Dolejšová O., Petersson F., Hora M., Perez M. D., Pecková K., Branžovský J., Slouka D., Vodička J., Kokošková B., Matěj R., Michal M.: Choriogonadotropin positive seminoma-a clinicopathological and molecular genetic study of 15 cases. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 89–94.
391. Hora M., Eret V., Stránský P., Trávníček I., Ůrge T., Ferda J., Petersson F., Hes O.: Position of laparo-endoscopic single-site surgery nephrectomy in clinical practice and comparison (matched case-control study) with standard laparoscopic nephrectomy. *Videosurg. Other Miniinvasive Techniques*, 9, 2014: 371–379.
392. Hora M., Ůrge T., Stránský P., Trávníček I., Pitra T., Kalusová K., Dolejšová O., Petersson F., Krčma M., Chlosta P.: Laparoendoscopic single-site surgery adrenalectomy – own experience and matched

- case-control study with standard laparoscopic adrenalectomy. *Videosurg. Other Miniinvasive Techniques*, 9, 2014: 596–602.
393. Hora M., Trávníček I., Kalusová K., Hes O., Pizinger K., Fikrlé T., Říčař J., Kazakov D., Kacerovská D., Michal M.: Penis šetřící metody léčby nižších T kategorií karcinomu penisu. *Česká Urol.* 18, 2014: 199–207.
 394. Hora M., Úrge T., Trávníček I., Ferda J., Chudáček Z., Vaněček T., Michal M., Petersson F., Kuroda N., Hes O.: MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t(6;11)] and Xp11.2 [t(X;1 or X or 17)]. *SpringerPlus*, 3, 2014: č. 245.
 395. Hora M., Úrge T., Kalusová K., Michal M., Chudáček Z., Ferda J., Hes O.: Novelizovaná klasifikace nádorů ledvin 2013 (International Society of Urological Pathology Vancouver Classification of Renal Neoplasia). *Česká Urol.* 18, 2014: 9–20.
 396. Hydrák T., Hora M., Chudáček Z., Hes O.: Aneurymatická cysta nadledviny. *Česká Urol.* 18, 2014: 134–137.
 397. Kuroda N., Furuya M., Nagashima Y., Gotohda H., Kawakami F., Moritani S., Ota S., Hora M., Michal M., Hes O., Nakatani Y.: Review of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dube syndrome with focus on clinical and pathobiological aspects. *Polish J. Pathol.* 65, 2014: 93–99.
 398. Michal M., Hes O., Kacerovská D., Hora M., Rotter L., Švajdler M., Kazakov D.: Klasifikace intraepiteliálních neoplazií předcházejících dlaždicovému karcinomu penisu a jejich analogie s prekancerózami dlaždicových karcinomů vulvy. *Česká Urol.* 18, 2014: 94–100.
 399. Pecková K., Vaněček T., Martínek P., Spagnolo D., Kuroda N., Brunelli M., Vranic S., Djuricic S., Rotterova P., Daum O., Kokošková B., Veselá P., Pivovarčíková K., Bauleth K., Dubová M., Kalusová K., Hora M., Michal M., Hes O.: Aggressive and nonaggressive translocation t(6;11) renal cell carcinoma: comparative study of 6 cases and review of the literature. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 351–357.
 400. Pecková K., Grossmann P., Bulimbasic S., Sperga M., Perez M. D., Daum O., Rotterova P., Kokošková B., Veselá P., Pivovarčíková K., Bauleth P. K., Branžovský J., Dubová M., Hora M., Michal M., Hes O.: Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma-further immunohistochemical and molecular genetic characteristics of unusual entity. *Annals Diagnostic Pathol.* 18, 2014: 291–296.
 401. Petersson F., Branžovský J., Martínek P., Korabečná M., Krušlin B., Hora M., Pecková K., Bauleth K., Pivovarčíková K., Michal M., Švajdler M., Sperga M., Bulimbasic S., Leroy X., Rychly B., Trivunic S., Kokošková B., Rotterova P., Podhola M., Suster S., Hes O.: The leiomyomatous stroma in renal cell carcinomas is polyclonal and not part of the neoplastic process. *Virchows Archiv* 465, 2014: 89–96.
 402. Petersson F., Sperga M., Bulimbasic S., Martínek P., Švajdler M., Kuroda N., Hora M., Simpson R., Tichý T., Pecková K., Branžovský J., Pivovarčíková K., Rotterova P., Kokošková B., Bauleth K., Martinčok D., Nagy V., Michal M., Hes O.: Foamy cell (hibernoma-like) change is a rare histopathological feature in renal cell carcinoma. *Virchows Archiv* 465, 2014: 215–224.
 403. Pivovarčíková K., Branžovský J., Bauleth K., Trávníček I., Dolejšová O., Šobrová A., Eret V., Ferda J., Hora M., Hes O.: Radikální prostatektomie – analýza 191 případů vyšetřovaných metodikou celoplošných řezů (whole-mount section). *Česká Urol.* 18, 2014: 26–32.
 404. Šobrová A., Eret V., Dolejšová O., Ferda J., Kastner J., Hes O., Pivovarčíková K., Hora M.: Komparace multiparametrické magnetické rezonance se silou magnetického pole 3 Tesla s transrektální sonografií naváděnou biopsii prostaty. *Česká Urol.* 18, 2014: 225–233.
 405. Třeška V., Hora M., Čertík B., Moláček J., Houdek K., Náhlik J., Stránský P.: Jednodobý výkon u aneurysmatu břišní aorty a renálního karcinomu. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 424–427.
 406. Vodička J., Špidlen V., Fichtl J., Mukenšabl P., Šefrhansová L., Roušarová M., Hora M.: Role plicní metastazektomie v léčbě diseminovaného světlobuněčného renálního karcinomu. *Česká Urol.* 18, 2014: 112–118.

830. Bernát L., Hrušák D.: Hypothyroidism after radiotherapy of head and neck cancer. *J. Cranio-Maxillo-Facial Surg.* 42, 2014: 356–361.
831. Hauer L., Hrušák D., Hostička L., Andrlé P., Jambura J., Pošta P., Genčur J.: Chirurgická terapie bisfosfonátové osteonekrózy čelistí. *Čas. České Stomatol. komory LKS*, 24, 2014: 154–160.
832. Hauer L., Hrušák D., Hostička L., Andrlé P., Jambura J., Pošta P., Genčur J.: Chirurgická terapie osteonekrózy čelistí způsobené léčivý. *LKS: Čas. České Stomatol. komory*, 24, 2014: 130–135.
833. Hauer L., Kasl Z., Hrušák D., Hostička L., Andrlé P., Tupý R.: Záněty očné odontogenní etiologie. *LKS: Čas. České Stomatol. komory*, 24, 2014: 34–40.
834. Hecová H., Stehlíková J.: Retrospektivní vyhodnocení čtyřiceti devíti replantovaných zubů. *Česká Stomatol. Praktické zubní Lék.* 114, 2014: 87–92.
835. Hrušák D., Šmucler R.: XXII Congress of European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery (conference), 2014.
836. Chaloupka P., Korečko V., Turek J., Merglová V.: Stav orálního zdraví u žen s fyziologickým a rizikovým těhotenstvím. *Česká Gynekol.* 79, 2014: 29–33.
837. Koberová Ivančaková R., Merglová V.: Dětské zubní lékařství. 1 vyd. Advertis Group 2014: 177 s.
838. Merglová V., Koberová Ivančaková R., Broukal Z., Dort J.: The presence of cariogenic and periodontal pathogens in the oral cavity of one-year-old infants delivered pre-term with very low birthweights: a case control study. *BMC Oral Health*, 14, 2014.
839. Merglová V., Hrušák D., Boudová L., Mukenšnabl P., Valentová E., Hostička L.: Langerhans cell histiocytosis in childhood – Review, symptoms in the oral cavity, differential diagnosis and report of two cases. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 42, 2014: 93–100.
840. Merglová V., Bardová K., Klímová M., Prekopová P.: Orofaciální úrazy u žáků základních škol v Plzni. *Česká Stomatol. Praktické zubní Lék.* 114, 2014: 87–93.
841. Skálová A., Vaněček T., Majewska H., Laco J., Grossmann P., Simpson R., Hauer L., Andrlé P., Hostička L., Branžovský J., Michal M.: Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands With High-grade Transformation Report of 3 Cases With the ETV6-NTRK3 Gene Fusion and Analysis of TP53, beta-Catenin, EGFR, and CCND1 Genes. *Amer. J. Surg. Pathol.* 38, 2014: 23–33.
842. Ševčík P., Matějovič M., Černý V., Cvachovec K., Chytra I., Adamus M., Balihar K., Balík M., Bastlová P., Bednařík J., Bělohávek J., Bernat I., Beroušek J., Bicek V., Bradáč O., Brázdil M., Brož L., Březina A., Buchvald P., Bulíková A., Bureš J., Cermanová M., Cetkovský P., Čech J., Černá O., Černá Pařízková R., Černý Š., Doleček M., Dort J., Dostál O., Dostál P., Dresslerová J., Durila M., Dvořák P., Dytrých V., Eliáš P., Fedora M., Flajšingrová J., Franeková J., Frišman E., Gabrhelík T., Haber J., Hájek M., Henlín T., Hoffmann P., Holečková I., Holub M., Horáček M., Horáček R., Horák P., Hovorka J., Hradil J., Hrušák D., Chýlek V., Jabor A., Janota T., Jindrák V., Jurenka B., Kasal E., Kaška M., Kieslichová E., Kisošová J., Klozová R., Koblížek V., Kotulák T., Koželuhová J., Kratochvíl M., Krčma M., Kroužecký A., Kula R., Kuntscher V., Kural T., Lata J., Látalová K., Lejsek J., Línková H., Máca J., Mainerová B., Maláská J., Málek F., Málek J., Maňák J., Mannová J., Marel M., Mašek M., Matějka J., Míková M., Mikulík R., Mikulková J., Minks E., Mošna F., Mottl R., Muriová K., Nekudová J., Neugebauer P., Neumann J., Novák I., Ošťádal P., Pařenica J., Pavelka T., Pavlík M., Pelichovská M., Penka M., Pokorná E., Polák J., Pradl R., Praško J., Průcha M., Příbáň V., Příkrylová Z., Raděj J., Ročeň M., Rokyta R., Rozsypal H., Rožnovský L., Říčařová R., Říha H., Salaj P., Sas I., Satinský I., Sedlák C., Sedlák V., Slípka J., Smrčka M., Srnský P., Stašek J., Stíbor B., Stolz A., Straževská E., Šetina M., Šimánek V., Šmid M., Špatenková V., Šrámek V., Štádlér P., Štěpánek D., Štětka P., Šťourač P., Šturma J., Tatičková Z., Tesák M., Tichý J., Tokarik M., Truhlář A., Turek Z., Uvzíl R., Vácha M., Vančura V., Vobruba V., Vodička J., Vymětal J., Zaoral T., Zeman J., Zemanová J., Zoubková R., Židková A., Žižka J., Žourek M., Žurek J.: *Intenzivní medicína*. 3 vyd. Praha: Galén, 2014: 1195 s.
843. Vokurka S., Hrušák D., Svoboda T., Fiala P., Holečková P., Hrabě V., Bergerová T., Tupý R., Boudová L.: Postižení dutiny ústní onkologických pacientů. 1 vyd. Praha: Current Media 2014: 144 s.

I. INTERNÍ KLINIKA – FIRST CLINIC OF MEDICINE

2708. Balihar K., Kozák F., Koželuhová J., Hejda V., Fremundová L., Krčma M., Geigerová L., Bergerová T., Matějovič M.: Clostridium difficile infection in hospitalized patients at a Czech tertiary center: analysis of epidemiology, clinical features, and risk factors of fulminant course. *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* 26, 2014: 880–887.
2709. Bernat I., Horák D., Štásek J., Mates M., Pešek J., Ošťádal P., Hraboš V., Dušek J., Koza J., Šembera Z., Brtko M., Aschermann O., Šmíd M., Polanský P., Almawiri A., Vojáček J., Bis J., Costerousse O., Bertrand O. F., Rokyta R.: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Radial or Femoral Approach in a Multicenter Randomized Clinical Trial. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 63, 2014: 964–972.
2710. Bernat I., Bertrand O. F., Rokyta R.: Re-Examination of the Antithrombotic Regimen in the STEMI-RADIAL Trial. *J. Amer. College Cardiol.* 64, 2014: 1296–1297.
2711. Bertrand O. F., Abdelaal E., Rao S. V., Gilchrist I. C., Bernat I., Shroff A. R., Caputo R. P., Costerousse O., Pancholy S. B.: Safety of Same-Day Discharge After Percutaneous Coronary Intervention What Is the Level of Evidence? *J. Amer. College Cardiol.* 63, 2014: 491–492.
2712. Bláha M., Kala P., Klimeš D., Bernat I., Branny M., Červinka P., Horák J., Kočka V., Mates M., Němec P., Pešl L., Štípal R., Štásek J., Želízko M.: Uživatelské výstupy z národního registru katetrových implantací aortální chlopně (Czech TAVI Registry): možnosti analytických výstupů založených na databázovém systému TrialDB2. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 837–845.
2713. Bortlík M., Đuricová D., Machková N., Koželuhová J., Kohout P., Hrdlička L., Đurilová M., Mitrová K., Hradský O., Bronský J., Malíčková K., Lukáš M.: Impact of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Antibodies Administered to Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease on Long-term Outcome of Exposed Children. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20, 2014: 495–501.
2714. Capuzzo M., Volta C. A., Tassinati T., Moreno R. P., Valentin A., Guidet B., Iapichino G., Martin C., Perneger T., Combesure Ch., Poncet A., Rhodes A., Matějovič M., Sas I., Stoszková A.: Hospital mortality of adults admitted to intensive care units in hospitals with and without intermediate care units: a multicentre european cohort study. *Critical Care* 18, 2014, č. 5.
2715. Čedíková M., Miklíková M., Stachová L., Grundmanová M., Tůma Z., Větvička V., Zech N., Králíčková M., Kuncová J.: Effects of the Czech Propolis on Sperm Mitochondrial Function. *Evidence-based Complementary Alternative Medicine*, 2014, č. 2014.
2716. Čech J., Pechman V., Hromádka M., Růžička J., Pospíšil J., Duršpek J., Rokyta R.: Mild Therapeutic Hypothermia Induced by Intravenous Ice Cold Saline: Comparison Between Forearm Vein and External Jugular Vein Access. *Exper. Clin. Cardiol.* 20, 2014: 19–24.
2717. Černý V., Gabrhelík T., Herold I., Mach D., Matějovič M., Stibor M.: Doporučený postup analgezie a sedace dospělých pacientů v intenzivní péči. *Anesteziol. intenzivní Med.* 25, 2014: 392–396.
2718. Černý V., Matějovič M., Škullec R., Truhlář A.: Mezioborové stanovisko k používání terapeutické hypotermie u pacientů po zástavě oběhu. *Anesteziol. intenzivní Med.* 25, 2014: 247–248.
2719. de Wreede L. C., Watson M., van Os M., Milligan D., van Gelder M., Michallet M., Dreger P., Dearn C. E., Homewood J., Dupuis J., Leporrier M., Karas M., Corront B., Baerlocher G. M., Herr W., Choquet S., Niederwieser D. W., Sutton L., Kroeger N., de Witte T. M., Schetelig J.: Improved relapse-free survival after autologous stem cell transplantation does not translate into better quality of life in chronic lymphocytic leukemia: Lessons from the randomized European Society for Blood and Marrow Transplantation-Intergroup study. *Amer. J. Hematol.* 89, 2014: 174–180.
2720. Dostalíková-Čimbuřová M., Balušíková K., Krátká K., Chmelíková J., Hejda V., Hnaniček J., Neubaueřová J., Vránová J., Kovář J., Horák J.: Role of duodenal iron transporters and hepcidin in patients with alcoholic liver disease. *J. Cell. Molec. Med.* 18, 2014: 1840–1850. IF 3,698.
2721. Eiselt J., Rajdl D., Racek J., Vostrý M., Rulcová K., Wirth J.: Asymmetric Dimethylarginine and Progression of Chronic Kidney Disease – a One-Year Follow-Up Study. *Kidney Blood Pressure Res.* 39, 2014: 50–57.
2722. Formenti F., Chen R., McPeak H., Matějovič M., Farmery A. D., Hahn C. E. W.: A fibre optic oxygen sensor that detects rapid PO₂ changes under simulated conditions of cyclical atelectasis in vitro. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 191, 2014: 1–8.

2723. Haladová I., Čechurová D., Lacigová S., Gruberová J., Rušavý Z., Balihar K.: Celiakie u pacientů s diabetes mellitus 1. typu. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 562–566.
2724. Hora M., Úrge T., Stránský P., Trávníček I., Pitra T., Kalusová K., Dolejšová O., Petersson F., Krčma M., Chlosta P.: Laparoendoscopic single-site surgery adrenalectomy – own experience and matched case-control study with standard laparoscopic adrenalectomy. *Videosurg. Other Miniinvasive Techniques*, 9, 2014: 96–602.
2725. Chvojka J., Matějovič M.: Mezinárodní doporučení pro léčbu těžké sepsy a septického šoku 2012 – komentovaný výběr. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 59–67.
2726. Jakl M., Štásek J., Kala P., Rokyta R., Kaňovský J., Ondruš T., Hromádka M., Widimský P.: Acute myocardial infarction complicated by shock: outcome analysis based on initial electrocardiogram. *Scand. Cardiovasc. J.* 48, 2014: 13–19.
2727. Janičková Žďárská D., Brož J., Křivská B., Rušavý Z., Kvapil M.: Terapie inzulinem glargin v režimu bazál/bolus v klinické praxi: observační neintervenční multicentrický projekt LINDA (Lantus in daily practice – safety and efficacy in basal bolus regimen). *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 712–719.
2728. Janičková Žďárská D., Kvapil M., Rušavý Z., Krčma M., Brož J., Krivská B., Kadlecová P.: Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: The COBIN2 study. *Wiener Klin. Wochenschr.* 126, 2014: 228–237.
2729. Jungová A., Holubová M., Vokurka S., Lysák D., Jindra P., Dvořák P.: Hodnocení exprese antigenu CD45 u pacientů s mnohočetným myelomem a jeho vliv na dobu do prvního progresu nebo relapsu. *Transfuze a hematologie dnes*, 20, 2014: 53–57.
2730. Karvunidis T.: Sepsis, septický šok a syndrom multiorganové dysfunkce: vybrané celulární imunitní mechanismy a metodologické aspekty (dizertační práce), 2014.
2731. Kazakov D., Jindra P., Kempf W., Kreuzberg B., Sebera O., Tinguely M., Michal M.: De Novo CD5 diffuse large B-cell lymphoma with cutaneous involvement. *Pathol. Case Rev.* 19, 2014: 200–203.
2732. Koželuhová J., Balihar K., Janská E., Fremundová L., Matějovič M.: Biologická terapie u pacientek s idiopatickými středními záněty v graviditě. *Praktická Gynekol.* 18, 2014: 190–194.
2733. Koželuhová J., Balihar K., Janská E., Fremundová L., Matějovič M.: Refrakterní ulcerózní kolitida – možnosti konzervativní terapie. *Postgraduální Med.* 16, 2014: 735–742.
2734. Koželuhová J., Balihar K., Janská E., Fremundová L., Matějovič M.: High-resolution anorektální manometrie – update v diagnostice anorektálních poruch. *Gastroenterol. Hepatol.* 68, 2014: 330–339.
2735. Koželuhová J., Balihar K., Janská E., Fremundová L., Matějovič M.: Biologická terapie u pacientek s idiopatickými středními záněty v graviditě. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 630–634.
2736. Ledvinová L., Danihel V., Matějovič M.: Perspektivní přístupy v léčbě sepsy založené na principu nových patogenetických poznatků. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 68–72.
2737. Matějovič M.: Ohlédnutí za atestacemi z vnitřního lékařství – in medias res!. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 15–16.
2738. Matějovič M.: Zaměřeno na prerenální akutní poškození ledvin – nastal čas přepsat učebnice? *Anesteziol. intenzivní Med.* 25, 2014: 25–28.
2739. Mlíková Seidlerová J., Koza J., Bernat I., Rokyta R., Pechman V., Filipovský J.: Renální denervace pro léčbu arteriální hypertenze – nezodpovězené otázky. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 134–138.
2740. Moláček J., Mareš J., Třeška V., Houdek K., Baxa J.: Proteomic analysis of the abdominal aortic aneurysm wall. *Surgery Today*, 44, 2014: 142–151.
2741. Opatrná S.: Koncentrace IL-6 v dialyzátu predikuje zvyšování peritoneálního transportu u pacientů léčených peritoneální dialýzou. *Postgraduální Nefrol.* 12, 2014: 10–11.
2742. Opatrná S.: Peritoneální ultrafiltrace u refrakterního srdečního selhání. *Postgraduální Nefrol.* 12, 2014: 23–25.
2743. Opatrná S., Pöpperlová A., Kalousová M., Zima T.: Low Glucose Degradation Product Peritoneal Dialysis Regimen Is Associated With Lower Plasma EN-RAGE and HMGB-1 Proinflammatory Ligands of Receptor for Advanced Glycation End Products. *Therapeutic Apheresis Dialysis*, 18, 2014: 309–316.
2744. Opatrná S.: Vztah mezi způsobem peritoneální dialýzy a rizikem vzniku peritonitidy. *Postgraduální Nefrol.* 12, 2014: 37.

2745. Opatrná S.: Výsledky peritoneální dialýzy a převedení na hemodialýzu. *Postgraduální Nefrol.* 12, 2014: 58.
2746. Opatrná S.: Hyponatrémie při peritoneální dialýze. *Postgraduální Nefrol.* 12, 2014: 56–57.
2747. Opatrná S.: Peritonitida při peritoneální dialýze – 32 let zkušeností ve fakultní nemocnici – komentář. *Postgraduální Nefrol.* 12, 2014: 26–27.
2748. Opatrná S.: Peorální nutriční podpora během dialýzy a mortalita hemodialyzovaných pacientů. *Postgraduální Nefrol.* 12, 2014: 9–10.
2749. Opatrná S.: Použití metforminu u nemocných léčených peritoneální dialýzou. *Postgraduální Nefrol.* 12, 2014: 42–43.
2750. Papagiannitsis C., Kotsakis S., Tůma Z., Gniadkowski M., Miriagou V., Hrabák J.: Identification of CMY-2-Type Cephalosporinases in Clinical Isolates of Enterobacteriaceae by MALDI-TOF MS. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 58, 2014: 2952–2957.
2751. Pazdiora P., Jelinková H., Švecová M., Eiselt J., Malánová L.: Zkušenosti s očkováním proti chřipce v sezóně 2013/2014. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie*, 23, 2014: 61–62.
2752. Pešková M., Lhotský J., Rokyta R.: The findings of the oesophageal echocardiography in patients with acute cerebral ischaemia. *Cor Vasa*, 56, 2014: e456-e462, č. 6.
2753. Pöpperlová A., Opatrná S., Kalousová M., Zima T.: Solubilní receptor pro AGEs a jeho proinflatorní ligandy EN-RAGE a HMGB-1 u peritoneálně dialyzovaných nemocných. *Aktuality Nefrol.* 20, 2014: 8–12.
2754. Reischig T., Kačer M.: The efficacy and cost-effectiveness of valacyclovir in cytomegalovirus prevention in solid organ transplantation. *Expert Rev. Pharmacoeconom. Outcomes Res.* 14, 2014: 771–779.
2755. Rokyta R., Ošťádal P., Kala P., Bělohávek J., Krüger A., Pařenica J., Janota T., Hromádka M., Kovárník T., Hnátek T., Janský P., Vojáček J.: Intraaortální balónková kontrapulzace v kardiologické intenzivní péči – konsenzus expertů. *Intervenční a akutní kardiologie*, 13, 2014: 155.
2756. Rokyta R.: Akutní srdeční selhání a kardiogenní šok – trendy na počátku 21. století. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 348–353.
2757. Rušavý Z., Lacigová S.: Životní prognóza osob s diabetem 1. typu dříve a dnes. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 765–771.
2758. Rušavý Z.: Léčba obezity u osob s diabetem 2. typu – editorial. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 819–820.
2759. Suchý D., Hromádka M.: Pentoxifylin v léčbě symptomatické ischemické choroby tepen dolních končetin. *Klin. Farmakol. Farmacie* 28, 2014: 45–48.
2760. Šedivý J., Baxa J., Hromádka M., Matoušková T., Rokyta R., Ferda J.: Komplexní přístup ke sledování pacientů po akutní myokarditidě s využitím magnetické rezonance – předběžné výsledky. *Česká Radiol.* 68, 2014: 311–317.
2761. Ševčík P., Matějovič M., Černý V., Cvachovec K., Chytra I., Adamus M., Balihar K., Balík M., Bastlová P., Bednařík J., Bělohávek J., Bernat I., Beroušek J., Bicek V., Bradáč O., Brázdil M., Brož L., Březina A., Buchvald P., Buliková A., Bureš J., Cermanová M., Cetkovský P., Čech J., Černá O., Černá Pařízková R., Černý Š., Doleček M., Dort J., Dostál O., Dostál P., Dresslerová J., Durila M., Dvořák P., Dytrych V., Eliáš P., Fedora M., Flajšingrová J., Franeková J., Frišman E., Gabrhelík T., Haber J., Hájek M., Henlín T., Hoffmann P., Holečková I., Holub M., Horáček M., Horáček R., Horák P., Hovorka J., Hradil J., Hrušák D., Chýlky V., Jabor A., Janota T., Jindrák V., Jurenka B., Kasal E., Kaška M., Kieslichová E., KISSOVÁ J., KLOZOVÁ R., Koblížek V., Kotulák T., Koželuhová J., Kratochvíl M., Krčma M., Kroužecký A., Kula R., Kuntscher V., Kural T., Lata J., Látalová K., Lejsek J., Linková H., Máca J., Mainerová B., Maláská J., Málek F., Málek J., Maňák J., Mannová J., Marel M., Mašek M., Matějka J., Míková M., Míkulík R., Mikulková J., Minks E., Mošna F., Mottl R., Muriová K., Nekudová J., Neugebauer P., Neumann J., Novák I., Ošťádal P., Pařenica J., Pavelka T., Pavlík M., Pelichovská M., Penka M., Pokorná E., Polák J., Pradl R., Praško J., Průcha M., Příbáň V., Příkrylová Z., Raděj J., Ročeň M., Rokyta R., Rozsypal H., Rožnovský L., Říčařová R., Říha H., Salaj P., Sas I., Satinský I., Sedlák C., Sedlák V., Slička J., Smrčka M., Srnský P., Stašek J., Stibor B., Stolz A., Straževská E., Šetina M., Šimánek V., Šmíd M., Špatenková V., Šrámek V., Štádl P., Štěpánek D., Štětka P., Šťourač P., Šťourač P., Šturma J., Tatičková Z., Tesák M., Tichý J., Tokarik M., Truhlář A., Turek Z., Uvízl R., Vácha M., Vančura V., Vobruba V., Vodička J., Vymětal J., Zaoral T., Zeman J., Zemanová J., Zoubková R., Židková A., Žižka J., Žourek M., Žurek J.: *Intenzivní medicína*. 3 vyd. Praha: Galén, 2014: 1195 s.

2762. Toušek P., Horák D., Toušek F., Rokyta R., Červinka P., Želízko M., Aschermann M., Janský P., Holm F., Pešl L., Jarkovský J., Widimský P.: Trends in epidemiology and the treatment of acute coronary syndromes in the Czech Republic: Comparison of the CZECH-1 and CZECH-2 registries. *Cor Vasa*, 56, 2014: e285–e290.
2763. Toušek P., Toušek F., Horák D., Červinka P., Rokyta R., Pešl L., Jarkovský J., Widimský P.: The incidence and outcomes of acute coronary syndromes in a central European country: Results of the CZECH-2 registry. *Internat. J. Cardiol.* 173, 2014: 204–208.
2764. Třeška V., Šafránek J., Lysák D., Mírka H., Skalický T., Šlauf F., Hes O.: A complex oncosurgical approach to increasing the resectability of colorectal cancer metastases – a case report. *Biomed. Papers*, 158, 2014: 154–157.
2765. Třeška V., Liška V., Fichtl J., Lysák D., Mírka H., Brůha J., Duras P., Třešková I., Náhlík J., Šimánek V., Topolčan O.: Portal Vein Embolisation with Application of Haematopoietic Stem Cells in Patients with Primarily or Non-resectable Colorectal Liver Metastases. *Anticancer Res.* 34, 2014: 7279–7285.
2766. Veselka J., Hájek P., Tomašov P., Tesař D., Brůhová H., Matějovič M., Branny M., Studencan M., Zemánek D.: Effect of Rosuvastatin Therapy on Troponin I Release Following Percutaneous Coronary Intervention in Nonemergency Patients (from the TIP 3 Study). *Amer. J. Cardiol.* 113, 2014: 446–451.
2767. Víšek J., Lacigová S., Čechurová D., Rušavý Z.: Comparison of a low-glycemic index vs standard diabetic diet. *Biomed. Papers*, 158, 2014: 112–116.
2768. Vokurka S., Bystřická E., Svoboda T., Gorican I. K. S., Sever M., Mazur E., Kopinska A., Pavlicová V., Mocanu O., Tanase A., Ghelase R., Zítková M., Labudíková M., Raida L., Hrabánková Navrátilová D., Bocková J.: The availability of HEPA-filtered rooms and the incidence of pneumonia in patients after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): results from a prospective, multicentre, eastern European study. *J. Clin. Nursing*, 23, 2014: 1648–1652.
2769. Vokurka S., Chvojková I., Svoboda T., Brandejsová R., Jungová A., Bystřická E., Jindra P.: The impact of oral cryotherapy and oral and gastrointestinal mucositis after autologous stem cell transplantation. *Europ. J. Oncol. Nursing*, 18, 2014: 228–229.
2770. Zima T., Racek J., Tesař V., Viklický O., Teplan V., Schück O., Janda J., Friedecký B., Kubiček Z., Kratochvíla J., Rajdl D., Šálek T., Kalousová M., Granátová J.: Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie) ČLS JEP. *Klin. Bioch. Metab.* 22, 2014: 138–152.

II. INTERNÍ KLINIKA – SECOND CLINIC OF MEDICINE

1358. Asayama K., Thijs L., Li Y., Gu Y. M., Hara A., Liu Y. P., Zhang Z., Wei F. F., Lujambio I., Mena L. J., Boggia J., Hansen T. W., Bjoerklund-Bodegard K., Nomura K., Ohkubo T., Jeppesen J., Torp-Pedersen Ch., Dolan E., Stolarz-Skrzypek K., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Luzardo L., Kawecka-Jaszcz K., Sandoya E., Filipovský J., Maestre G. E., Wang J., Imai Y., Franklin S. S., O'Brien E., Staessen J. A.: Setting Thresholds to Varying Blood Pressure Monitoring Intervals Differentially Affects Risk Estimates Associated With White-Coat and Masked Hypertension in the Population. *Hypertension*, 64, 2014: 935–942.
1359. Brguljan-Hitij J., Thijs L., Li Y., Hansen T. W., Boggia J., Liu Y. P., Asayama K., Wei F. F., Bjorklund-Bodegard K., Gu Y. M., Ohkubo T., Jeppesen J., Torp-Pedersen Ch., Dolan E., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Filipovský J., Imai Y., Wang J., O'Brien E., Staessen J. A.: Risk Stratification by Ambulatory Blood Pressure Monitoring Across JNC Classes of Conventional Blood Pressure. *Amer. J. Hypertension*, 27, 2014: 956–965.
1360. Bruthans J., Cifková R., Lánská V., O'Flaherty M., Critchley J. A., Holub J., Janský P., Zvárová J., Capewell S.: Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *Europ. J. Preventive Cardiol.* 21, 2014: 829–839.

1361. Bruthans J., Mayer O., Galovcová M., Mlíková Seidlerová J., Bělohoubek J., Timoracká K., Vagovičová P., Adámková V., Vaněk J., Filipovský J., Cífková R.: State of secondary prevention in Czech coronary patients in the EUROASPIRE IV study. *Cor Vasa*, 56, 2014: e105–e112.
1362. Cífková R., Vaverková H., Filipovský J., Aschermann M.: Summary of the European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa*, 56, 2014: e169–e189.
1363. Conen D., Aeschbacher S., Thijs L., Li Y., Boggia J., Asayama K., Hansen T. W., Kikuya M., Bjorklund-Bodegard K., Ohkubo T., Jeppesen J., Gu Y. M., Torp-Pedersen Ch., Dolan E., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Schoen T., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Mena L., Maestre G. E., Filipovský J., Imai Y., O'Brien E., Wang J., Risch L., Staessen J. A.: Age-Specific Differences Between Conventional and Ambulatory Daytime Blood Pressure Values. *Hypertension*, 64, 2014: 1073–1079.
1364. Dvořák P., Lysák D., Vokurka S., Vozobulová V.: Koncept přerušení biologické léčby tyrozinkinázovými inhibitory u chronické myeloidní leukemie. *Onkologie*, 8, 2014: 129–130.
1365. Dvořák P., Lysák D., Vokurka S., Michalová K., Šárová I., Jonášová A., Hrubá M., Rykovská A., Šubrt I.: The translocation t(2;11)(p21;q23) without MLL gene rearrangement—a possible marker of good prognosis in myelodysplastic syndrome patients. *Hematol. Oncol.* 32, 2014: 82–86.
1366. Filipovský J., Monhart V., Widimský J.: Aktualizované stanovisko České společnosti pro hypertenzi k provádění renálních denervací u rezistentní hypertenze. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 908–910.
1367. Filipovský J., Widimský J., Špinar J.: Summary of 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Prepared by the Czech Society of Hypertension/Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa*, 56, 2014: e494–e518.
1368. Gu Y. M., Thijs L., Li Y., Asayama K., Boggia J., Hansen T. W., Liu Y. P., Ohkubo T., Bjorklund-Bodegard K., Jeppesen J., Dolan E., Torp-Pedersen Ch., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Imai Y., Mena L. J., Wang J., O'Brien E., Verhamme P., Filipovský J., Maestre G. E., Staessen J. A.: Outcome-Driven Thresholds for Ambulatory Pulse Pressure in 9938 Participants Recruited From 11 Populations. *Hypertension*, 63, 2014: 229–237.
1369. Hansen T. W., Thijs L., Li Y., Boggia J., Liu Y., Asayama K., Kikuya M., Bjorklund-Bodegard K., Ohkubo T., Jeppesen J., Torp-Pedersen C., Dolan E., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Filipovský J., Imai Y., Wang J., O'Brien E., Staessen J. A.: Ambulatory blood pressure monitoring for risk stratification in obese and non-obese subjects from 10 populations. *J. Human Hypertension*, 28, 2014: 535–542.
1370. Haverman T. M., Raber-Durlacher J. E., Rademacher W. M. H., Vokurka S., Epstein J. B., Huisman C., Hazenberg M. D., de Soet J. J., de Lange J., Rozema F. R.: Oral Complications in Hematopoietic Stem Cell Recipients: The Role of Inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2014, April, 1–18.
1371. Hirmerová J.: Povrchová žilní trombóza – epidemiologie, diagnostika, léčba. *Kardiologická revue – Interní medicína*, 16, 2014: 308–311.
1372. Hirmerová J.: Povrchová tromboflebitis. *Angiologie*. 1 vyd. Praha: Triton, 2014: 157–162.
1373. Hirmerová J., Seidlerová J., Šubrt I.: The association of factor V Leiden with various clinical patterns of venous thromboembolism—the factor V Leiden paradox. *QJM – Monthly J. Association Physicians*, 107, 2014: 715–720.
1374. Hirmerová J.: Ambulantní péče o pacienta po žilní tromboembolické příhodě – kontroverzní otázky, úloha angiologa. *Angiologie* 2014. 1 vyd. Praha: Maxdorf, 2014: 40–45.
1375. Hirmerová J.: Antifosfolipidový syndrom. *Angiologie*. 1 vyd. Praha: Triton, 2014: 27–33.
1376. Hirmerová J.: Trombofilní stavy. *Angiologie*. 1 vyd. Praha: Triton, 2014: 221–227.
1377. Hirmerová J.: Mladý pacient s recidivující hlubokou žilní trombózou – příčiny a následky. *Interní Med. pro praxi*, 16, 2014: 31–34.
1378. Jungová A., Holubová M., Vokurka S., Lysák D., Jindra P., Dvořák P.: Hodnocení exprese antigenu CD45 u pacientů s mnohočetným myelomem a jeho vliv na dobu do prvního progresu nebo relapsu. *Transfuze Hematol. dnes*, 20, 2014: 53–57.

1379. Karetová D., Malý R., Kučera D., Hořejší J., Šrámková T., Čížek V., Broulíková A., Bultas J., Weiss P., Šteiner I., Matýšková M., Šlechtová M., Hirmerová J., Penka M., Gašpar L., Gašparová I., Lubanda J. C. M., Kuchynka P., Linhart A., Stejskal D., Farkašová L., Špak L., Koščo M., Pataky Š., Mošnovič M., Hofírek I., Bartoňková D., Harazim M.: *Angiologie* 2014. 1 vyd. Praha: Maxdorf, 2014: 84 s.
1380. Li Y., Wei F. F., Thijs L., Boggia J., Asayama K., Hansen T. W., Kikuya M., Bjorklund-Bodegard K., Ohkubo T., Jeppesen J., Gu Y. M., Torp-Pedersen Ch., Dolan E., Liu Y. P., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Mena L., Maestre G. E., Filipovský J., Imai Y., O'Brien E., Wang J., Staessen J. A.: Ambulatory Hypertension Subtypes and 24-Hour Systolic and Diastolic Blood Pressure as Distinct Outcome Predictors in 8341 Untreated People Recruited From 12 Populations. *Circulation*, 130, 2014: 466–474.
1381. Li Y., Thijs L., Boggia J., Asayama K., Hansen T. W., Kikuya M., Bjorklund-Bodegard K., Ohkubo T., Jeppesen J., Torp-Pedersen Ch., Dolan E., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Filipovský J., Imai Y., Ibsen H., O'Brien E., Wang J., Staessen J. A.: Blood Pressure Load Does Not Add to Ambulatory Blood Pressure Level for Cardiovascular Risk Stratification. *Hypertension*, 63, 2014: 925–933.
1382. Mayer O., Bruthans J., Kobrzoková K.: The changes in cardiovascular prevention practice between 1995 and 2012 in the Czech Republic. A comparison of EUROASPIRE I, II, III and IV study. *Cor Vasa*, 56, 2014: e91–e97.
1383. Mayer O., Mlíková Seidlerová J., Bruthans J., Timoracká K., Vágovičová P., Vaněk J., Wohlfahrt P., Filipovský J., Cífková R.: Hypertriglyceridemic waist increased risk of inappropriate glucose control in patients with coronary heart disease. *Clin. Lipidology*, 9, 2014: 515–522.
1384. Mayer O., Mlíková Seidlerová J., Bruthans J., Filipovský J., Timoracká K., Vaněk J., Černá L., Wohlfahrt P., Cífková R., Theuwsen E., Vermeer C.: Desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with mortality risk in patients with chronic stable vascular disease. *Atherosclerosis*, 235, 2014: 162–168.
1385. Mayer O., Mlíková Seidlerová J., Filipovský J., Timoracká K., Bruthans J., Vaněk J., Černá L., Wohlfahrt P., Cífková R., Trefil L.: Unexpected inverse relationship between impaired glucose metabolism and lipoprotein-associated phospholipase A(2) activity in patients with stable vascular disease. *Europ. J. Internal Med.* 25, 2014: 556–560.
1386. Mena L. J., Maestre G. E., Hansen T. W., Thijs L., Liu Y., Boggia J., Li Y., Kikuya M., Bjorklund-Bodegard K., Ohkubo T., Jeppesen J., Torp-Pedersen Ch., Dolan E., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Filipovský J., Imai Y., Wang J., O'Brien E., Staessen J. A.: How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? *Amer. J. Hypertension*, 27, 2014: 46–55.
1387. Mlíková Seidlerová J., Filipovský J., Wohlfahrt P., Mayer O., Cífková R.: Availability and use of home blood pressure measurement in the Czech general population. *Cor Vasa*, 56, 2014: e158–e163.
1388. Mlíková Seidlerová J., Koza J., Bernat I., Rokyta R., Pechman V., Filipovský J.: Renální denervace pro léčbu arteriální hypertenze – nezodpovězené otázky. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 134–138.
1389. Mlíková Seidlerová J., Filipovský J., Mayer O., Wohlfahrt P., Cífková R.: Positive effects of antihypertensive treatment on aortic stiffness in the general population. *Hypertension Res.* 37, 2014: 64–8.
1390. Nussbaumerová B., Rosolová H., Mayer O., Filipovský J., Cífková R., Bruthans J.: Residual cardiovascular risk in patients with stable coronary heart disease over the last 16 years (Czech part of the EUROASPIRE I–IV surveys). *Cor Vasa*, 56, 2014: e98–e104.
1391. Podlipný J., Rosolová H.: Kardiiovaskulární onemocnění a anxiózně-depresivní poruchy. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře, 6, 2014: 101–103.
1392. Ráčil Z., Kocmanová I., Haber J., Drgoňa L., Mallátová N., Kouba M., Žák P., Weinbergerová B., Sedláček P., Múdry P., Vokurka S., Cetkovský P., Mayer J.: Léčba invazivní aspergilózy – doporučení odborníků s podporou CELL. *Postgraduální Med.* 16, 2014: 7–9, Příloha č. 3.
1393. Rosolová H.: Arteriální hypertenze u kardiometabolického syndromu a u diabetes mellitus. *Medicína po promoci*, 15, 2014, Suppl. 1: 3–7.

1394. Rosolová H.: Diabetes mellitus a arteriální hypertenze – ovlivnění reziduálního vaskulárního rizika. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy XII. 4 vyd. Praha: TRITON, 2014: 37–46.
1395. Rosolová H.: Jak správně léčit pacienta s poruchou lipidového metabolismu. Kardiologie pro interní praxi. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2014: 83–106.
1396. Rosolová H., Nussbaumerová B.: Markery reziduálního kardiiovaskulárního rizika. Vnitřní Lék. 60, 2014: 937–941.
1397. Rosolová H.: Úspěchy a neúspěchy preventivní kardiologie v posledních 25 letech. Acta medicae, 3, 2014: 70–72, č. 9.
1398. Rosolová H.: Vztah BMI a mortality. Diabetologie 2014. 1 vyd. Praha: Triton, 2014: 302–307.
1399. Rosolová H.: Czech preventive cardiology over the past 25 years. Cor Vasa, 56, 2014: e87–e90.
1400. Rosolová H., Pelikánová T., Mořovská Z.: ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor Vasa, 56, 2014: e190–e205.
1401. Rosolová H., Dobiášová M., Soška V., Bláha V., Češka R., Nussbaumerová B., Pelikánová T., Souček M.: Kombinační léčba smíšené dyslipidemie u pacientů s vysokým kardiiovaskulárním rizikem a změny cílových hodnot lipidů a aterogenního indexu plazmy. Cor Vasa, 56, 2014: 170–176.
1402. Rosolová H., Dobiášová M., Soška V., Bláha V., Češka R., Nussbaumerová B., Pelikánová T., Souček M.: Combined therapy of mixed dyslipidemia in patients with high cardiovascular risk and changes in the lipid target values and atherogenic index of plasma. Cor Vasa, 56, 2014: e133–e139.
1403. Šálek D., Veselá P., Boudová L., Janíková A., Klener P., Vokurka S., Jankovská M., Pytlík R., Belada D., Pirnos J., Moulis M., Kodet R., Michal M., Janoušová E., Mužik J., Mayer J., Trněný M.: Retrospective analysis of 235 unselected patients with mantle cell lymphoma confirms prognostic relevance of Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index and Ki-67 in the era of rituximab: long-term data from the Czech Lymphoma Project Database. Leukemia Lymphoma, 55, 2014: 802–810.
1404. Tupý R., Ferda J., Kastner J., Mírka H., Vokurka S.: Lymfomy mozku, zobrazovací charakteristiky. Česká Radiol. 68, 2014: 64–68.
1405. Václavík J., Vysočanová P., Mlíková Seidlerová J., Zajíček P., Petrák O., Dlask J., Krýza J.: Reasons for Switching Antihypertensive Medication in General Practice A Cross-Sectional Czech Nationwide Survey. Medicine; analytical reviews of general medicine, neurology, psychiatry, dermatology, and pediatrics, 93, 2014, č. 27.
1406. Veselá P., Tonar Z., Šálek D., Vokurka S., Trněný M., Kodet R., Moulis M., Kašparová P., Vernerová Z., Velenská Z., Střiteský J., Michal M., Boudová L.: Microvessel density of mantle cell lymphoma. A retrospective study of its prognostic role and the correlation with the Ki-67 and the mantle cell lymphoma international prognostic index in 177 cases. Virchows Arch. 465, 2014: 587–597.
1407. Vokurka S., Bystřická E., Svoboda T., Gorican I. Katja Skoda, Sever M., Mazur E., Kopinska A., Pavlicová V., Mocanu O., Tanase A., Ghelase R., Zitková M., Labudíková M., Raida L., Hrabánková Navrátilová D., Bocková J.: The availability of HEPA-filtered rooms and the incidence of pneumonia in patients after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): results from a prospective, multicentre, eastern European study. J. Clin. Nursing, 23, 2014: 1648–1652.
1408. Vokurka S., Hrušák D., Svoboda T., Fiala P., Holečková P., Hrabě V., Bergerová T., Tupý R., Boudová L.: Postižení dutiny ústní onkologických pacientů. 1 vyd. Praha: Current Media, 2014: 144.
1409. Vokurka S., Chvojková I., Svoboda T., Brandejsová R., Jungová A., Bystřická E., Jindra P.: The impact of oral cryotherapy and oral and gastrointestinal mucositis after autologous stem cell transplantation. Europ. J. Oncol. Nursing, 18, 2014: 228–229.
1410. Widimský J., Widimský J., Ceral J., Cífková R., Filipovský J., Horký K., Linhart A., Monhart V., Piňha J., Rosolová H., Seeman T., Souček M., Špinarová L., Špinar J., Vítovec J., Zelinka T.: Hypertenze. 4 vyd. Praha: Triton, 2014: 584 s.
1411. Wohlfahrt P., Somers V. K., Cífková R., Filipovský J., Mlíková Seidlerová J., Krajčoviechová A., Sochor O., Kullo I. J., Lopez-Jimenez F.: Relationship between measures of central and general adiposity with aortic stiffness in the general population. Atherosclerosis, 235, 2014: 625–631.

1412. Wohlfahrt P., Krajčoviechová A., Mlíková Seidlerová J., Mayer O., Filipovský J., Cífková R.: Comparison of noninvasive assessments of central blood pressure using general transfer function and late systolic shoulder of the radial pressure wave. *Amer. J. Hypertension*, 27, 2014: 162–168.
1413. Wohlfahrt P., Krajčoviechová A., Jozifova M., Mayer O., Vaněk J., Filipovský J., Laurent S., Cífková R.: Large artery stiffness and carotid flow pulsatility in stroke survivors. *J. Hypertension*, 32, 2014: 1097–1103.

CENTRÁLNÍ LABORATOŘ PRO IMUNOANALÝZU – CENTRAL IMMUNOANALYTIC LABORATORY

17. Bělinová L., Kahleová H., Malinská H., Topolčan O., Vrzalová J., Oliarynyk O., Kazdová L., Hill M., Pelikánová T.: Differential Acute Postprandial Effects of Processed Meat and Isocaloric Vegan Meals on the Gastrointestinal Hormone Response in Subjects Suffering from Type 2 Diabetes and Healthy Controls: A Randomized Crossover Study. *PLoS ONE*, 9, 2014.
18. Fiala O., Pešek M., Fínek J., Benešová L., Minárik M., Bortlíček Z., Topolčan O.: The Role of Neuron-specific Enolase (NSE) and Thymidine Kinase (TK) Levels in Prediction of Efficacy of EGFR-TKIs in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Res.* 34, 2014: 5193–5198.
19. Fiala O., Pešek M., Fínek J., Benešová L., Minárik M., Bortlíček Z., Topolčan O.: Predictive Role of CEA and CYFRA 21–1 in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Erlotinib. *Anticancer Res.* 34, 2014: 3205–3210.
20. Fuchsová R., Topolčan O., Vrzalová J., Hora M., Dolejšová O., Klečka J., Kasík P.: Přínos stanovení [-2] proPSA v diferenciální diagnostice karcinomu prostaty. *Česká Urol.* 18, 2014: 21–25.
21. Kalfěť D., Ludvíková M., Pešta M., Topolčan O.: Vitamin D ve vztahu ke karcinomu hlavy a krku. *Vnitřní Lék.* 60, 2014: 51–58.
22. Kalfěť D., Ludvíková M., Topolčan O., Windrichová J., Malířová E., Pešta M., Čelakovský P.: Analysis of Preoperative Serum Levels of MMP1, -2, and -9 in Patients with Site-specific Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Anticancer Res.* 34, 2014: 7431–7441.
23. Kobr J., Fremuth J., Šašek L., Pizingerová K., Topolčan O.: Aktuální problematika respiračního selhání u dětí. *Vox Pediat.* 14, 2014: 24–27.
24. Kučera R., Třešková I., Vrzalová J., Svobodová Š., Topolčan O., Fuchsová R., Roušarová M., Třeška V., Kydlíček T.: Evaluation of IGF1 Serum levels in malignant melanoma and healthy subjects. *Anticancer Res.* 34, 2014: 5217–5220.
25. Malinská H., Kahleová H., Topolčan O., Vrzalová J., Oliarynyk O., Kazdová L., Bělinová L., Hill M., Pelikánová T.: Postprandial oxidative stress and gastrointestinal hormones: is there a link? *PLoS ONE*, 9, 2014, č. 8.
26. Presl J., Novotný Z., Topolčan O., Vlasák P., Kučera R., Fuchsová R., Vrzalová J., Betincová L., Svobodová Š.: CA125 and HE4 levels in a Czech Female Population Diagnosed with Endometrial Cancer in Preoperative Management. *Anticancer Res.* 34, 2014: 327–331.
27. Třeška V., Liška V., Fichtl J., Lysák D., Mírka H., Brůha J., Duras P., Třešková I., Náhlik J., Šimánek V., Topolčan O.: Portal Vein Embolisation with Application of Haematopoietic Stem Cells in Patients with Primarily or Non-resectable Colorectal Liver Metastases. *Anticancer Res.* 34, 2014: 7279–7285.
28. Vodička J., Špidlen V., Třeška V., Fichtl J., Šimánek V., Šafránek J., Vejvodová Š., Mukenšnabl P., Topolčan O.: Surgical Treatment of Colorectal Cancer Pulmonary Metastases: 12-year Results. *Anticancer Res.* 34, 2014: 4239–4245.
29. Vodička J., Špidlen V., Fichtl J., Mukenšnabl P., Šefrhansová L., Roušarová M., Hora M.: Role plicní metastazektomie v léčbě diseminovaného světlobuněčného renálního karcinomu. *Česká Urol.* 18, 2014: 112–118.
30. Vodička J., Špidlen V., Šimánek V., Šafránek J., Fichtl J., Mukenšnabl P., Roušarová M.: Plicní metastázy – dvanáctileté zkušenosti s chirurgickou léčbou. *Rozhl. Chir.* 93, 2014: 194–201.

PLZEŇSKÝ LÉKAŘSKÝ SBORNÍK

81. SVAZEK

Připravila ediční komise: předsedkyně doc. MUDr. Jitka Kočová, CSc.

Členové: MUDr. J. Barcal, Ph.D., doc. MUDr. J. Beran, CSc., doc. MUDr. J. Kočová, CSc.,
prof. MUDr. P. Sobotka, DrSc., PhDr. D. Zdeňková,
Z. Valdhauserová, zástupce Sdružení studentů LF UK

Externí členové: doc. Mgr. V. Sládek Ph.D. – ZČU Plzeň,

doc. RNDr. V. Pospíšilová, CSc. – 1. LF UK Praha,

prof. Dr. T. J. Horder – Univ. Oxford, prof. Dr. M. Klíma – Univ. Frankfurt nad Mohanem

Sestavil: prof. MUDr. Pavel Sobotka, DrSc.

Odpovědný redaktor: prof. MUDr. Pavel Sobotka, DrSc.

Vydala Univerzita Karlova v Praze

Nakladatelství Karolinum, Ovocný trh 3–5, 116 36 Praha 5

pro Lékařskou fakultu v Plzni

Praha 2016

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

Vytiskla tiskárna Nakladatelství Karolinum

ISSN 0551-1038

MK ČR E 18594