

PLZEŇSKÝ LÉKAŘSKÝ SBORNÍK
PILSEN MEDICAL REPORT

84. SVAZEK

PLZEŇSKÝ LÉKAŘSKÝ SBORNÍK

PILSEN MEDICAL REPORT

84. SVAZEK

UNIVERZITA KARLOVA
NAKLADATELSTVÍ KAROLINUM
LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY V PLZNI
2018

© Univerzity Karlova, 2018

ISBN 978-80-246-4176-8

ISSN 0551-1038

OBSAH

<i>Z. Lehečková, A. Stunová, L. Vištejnová:</i> Hojení ran a stručný přehled biomateriálů používaných v léčbě chronických ran	9
<i>P. Sobotka, F. Vožeh:</i> Vliv kofeinu na srdeční aktivitu myši s vrozenou mozečkovou degenerací	17
<i>Z. Ulčová-Gallová, M. Pešek, P. Chaloupka, P. Mukešnábl, M. Haschová, P. Lošan, K. Bibková, Z. Mičanová, J. Cibulka:</i> Porovnání hustoty natural killer cells (NK bb) CD56+ a CD16+ v krvi a v endometriu žen s opakovanými potraty	21
<i>J. Kotyza:</i> Inhibitory serinových proteáz serpinového TYPU inhibující cysteinové proteázy: PŘÍKLAD „cross-class“ inhibice	29
<i>J. Dejmek, M. Čedíková, L. Bolek, M. Marková, V. Babuška, J. Kuncová:</i> Mikrohyperbarie – možnost studia buněčného metabolismu v odlišných fyzikálních podmínkách	37
<i>M. Chottová Dvořáková:</i> Méně známé, ale neméně významné neuropeptidy	43
<i>B. Břízová, T. Šmrhová, M. Chottová Dvořáková:</i> Diabetická neuropatie a kardiomyopatie	49
<i>K. Krakorová, M. Čedíková, J. Polívka:</i> Autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie: Review	55
<i>T. Seeman:</i> Monogenní formy steroid-rezistentního nefrotického syndromu	63
<i>F. Vožeh:</i> Myši Lucher v Plzni – ohlédnutí se za 20 lety výzkumu mozečkových degenerací na Ústavu patologické fyziologie	73
<i>J. Novák:</i> Jan Evangelista Purkyně a pohybová aktivita: Pohybová aktivita jako součást zdravého životního stylu	81

<i>J. Mork, J. Mraček, D. Štěpánek, V. Přibáň:</i> Dekompresivní výkony u pacientů s akutně vzniklou intrakraniální hypertenzí.	89
<i>T. Pavelka, M. Salášek, O. Havel:</i> Osteosyntéza zlomenin horního konce femuru implantátem s anebo bez augmentace kostním cementem?	97
<i>M. Štork, J. Novák:</i> Jedna z nových možností vyhodnocení Wingate testu v 3D	103
<i>P. Hrabačka, M. Vohládková, D. Slouka:</i> Nové možnosti audiologického vyšetření – VRA (Visual Reinforcement Audiometry) a její úloha při řešení poruch sluchu dětských pacientů	111
<i>M. Hejnalová, P. Vohradská, R. Pomahačová, R. Jaklová, V. Drahokoupilová, M. Kopřivová, L. Milichovská, T. Zavoral, M. Černá, I. Šubrt:</i> Lériho-Weillův syndrom na podkladě strukturní aberace chromosomu Y (kazuistika).	117
<i>P. Škopek, O. Trčka, D. Slouka:</i> Pneumomediastinum, neobvyklý nález na ORL ambulanci	121
<i>L. Čeledová:</i> Komunikace s klientem lékařské posudkové služby	125
<i>J. Novák:</i> 70 let od tragického skonu mladé gymnastky na OH v Londýně	131
<i>M. Dvořák, J. Novák, J. Mottlová:</i> Stanovení příčiny smrti při nálezů těla mrtvé osoby ve vodě	133
<i>J. Šedivý, M. Hromádka, J. Baxa, J. Seidlerová-Mlíková, R. Rokyta:</i> Fibrózní poškození myokardu u nemocných se systémovou sklerodermií	145
Večer Transfuzního oddělení FN Plzeň	153
Ze života fakulty	159
Profesor MUDr. František Machula, CSc. – in memoriam	161
Vzpomínka na profesora MUDr. Jaromíra Boudy, CSc.	163
Profesor MUDr. Vladimír Zaremba, DrSc. – in memoriam	163
Životní jubileum Doc. MUDr. Heleny Houbové, CSc.	167
Profesor MUDr. Pavel Sobotka, DrSc., 90 let	169
Bibliografie vědeckých prací ústavů a klinik Lékařské fakulty UK v Plzni za rok 2017	171

CONTENTS

<i>Z. Lehečková, A. Stunová, L. Vištejnová:</i> An overview of wound healing with a brief summary of biomaterials applied in chronic wound healing	9
<i>P. Sobotka, F. Vožeh:</i> The effect of caffeine on the heart activity of mice with inborn cerebellar degeneration	17
<i>Z. Ulčová-Gallová, M. Pešek, P. Chaloupka, P. Mukenšnábl, M. Haschová, P. Lošan, K. Bibková, Z. Mičanová, J. Cibulka:</i> Comparison of density of nature killer cells (NK bb) CD56+ and CD16+ in the blood and endometrium in women with repeated abortions	21
<i>J. Kotyza:</i> Serine proteinase inhibitors (serpins) inhibiting cysteine proteinases: an example of “cross-class” inhibition	29
<i>J. Dejmek, M. Čedíková, L. Bolek, M. Marková, V. Babuška, J. Kuncová:</i> Microhyperbaria – the possibility of cell metabolism research in different physical conditions	37
<i>M. Chottová Dvořáková:</i> Less known but not less important neuropeptides	43
<i>B. Břízová, T. Šmrhová, M. Chottová Dvořáková:</i> Diabetic neuropathy and cardiomyopathy	49
<i>K. Krakorová, M. Čedíková, J. Polívka:</i> Autosomal dominant spinocerebellar ataxias: Review	55
<i>T. Seeman:</i> Monogenic forms of steroid-resistant nephrotic syndrome	63
<i>F. Vožeh:</i> Lurcher mice in Pilsen – looking back over the twenty years of the cerebellar degeneration research at the Department of Pathophysiology	73

<i>J. Novák:</i> Jan Evangelista Purkyně and physical activity. Physical activity as part of the healthy life-style	81
<i>J. Mork, J. Mraček, D. Štěpánek, V. Přibáň:</i> Decompressive procedures in patients with acute intracranial hypertension	89
<i>T. Pavelka, M. Salášek, O. Havel:</i> Osteosynthesis of proximal femoral fractures with or without augmentation?	97
<i>M. Štork, J. Novák:</i> New method of Wingate test evaluation by 3D projection	103
<i>P. Hrabáčka, M. Vohlídková, D. Slouka:</i> New audiological examination – VRA (Visual Reinforcement Audiometry) and its role in the care of children with hearing disorder.	111
<i>M. Hejnalová, P. Vohradská, R. Pomahačová, R. Jaklová, V. Drahekoupilová, M. Kopřivová, L. Milichovská, T. Zavoral, M. Černá, I. Šubrt:</i> Léri-Weill syndrome on the principle of structural aberration of chromosome Y (Case Report)	117
<i>P. Škopek, O. Trčka, D. Slouka:</i> Pneumomediastinum, unusual finding at an ENT practice	121
<i>L. Čeledová:</i> Communication with a client of a Medical Assessment Service	123
<i>J. Novák:</i> 70 years from the tragic death of young female gymnast during Olympic Games in London	129
<i>M. Dvořák, J. Novák, J. Mottlová:</i> Dead body in water – determination of the cause of death	133
<i>J. Šedivý, M. Hromádka, J. Baxa, J. Seidlerová-Mlíková, R. Rokyta:</i> Fibrotic myocardial involvement in patients with systemic sclerosis	143
Evening of Transfusion Department of FN Pilsen	151
From the life of Faculty	157
In memoriam of prof. MUDr. František Machula, CSc.	159
In memoriam of prof. MUDr. Jiří Bouda, CSc.	161
In memoriam of prof. MUDr. Vladimír Zaremba, DrSc.	163
Birth Anniversary of doc. MUDr. Helena Houbová, CSc.	165
Birth Anniversary of prof. MUDr. Pavel Sobotka, DrSc.	167
The 2017 Bibliography of Scientific Publications Issued by the Departments and Clinics of the Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague	169

AN OVERVIEW OF WOUND HEALING WITH A BRIEF SUMMARY OF BIOMATERIALS APPLIED IN CHRONIC WOUND HEALING

Z. Lehečková, A. Stunová, L. Vištejnová

Biomedical Center, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, alej Svobody 1655/76,
Pilsen, Czech Republic

1. WOUND HEALING

Wound healing is an essential physiological process that involves a complex organization of cells, chemical signals and other components to repair a tissue. The aim of the process is to obtain functional and esthetically satisfactory substitution of tissue, a scar (1, 2).

Normal wound healing processes follow specific time sequences and can be generally categorized into four phases that are hemostasis, inflammation, proliferation and tissue remodeling. The particular phases of wound healing, however, are not completely separated but mutually overlapping in time (4). Many inner and outer factors can interfere with these processes, resulting in delayed wound healing such as chronic wounds or hypertrophic

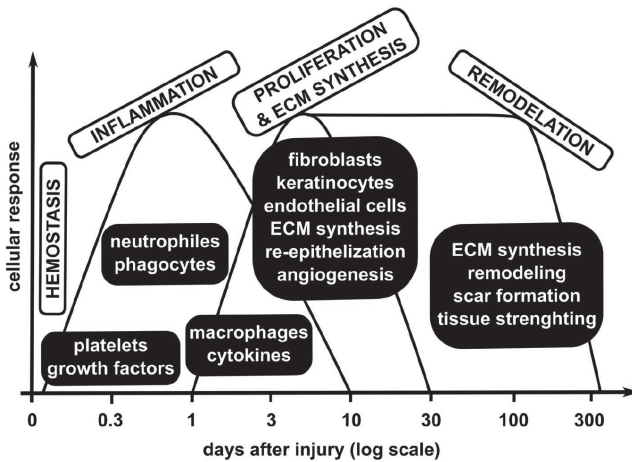


Fig. 1 Phases of acute wound healing, participating cells and overlapped ongoing processes. Immediately after skin injury, a temporary repair is achieved by clot formation. The clot plugs a defect and subsequent steps to regeneration of the wound bed are initiated. Immune cells, fibroblasts and new blood vessels overrun the clot and form a contractile granulation tissue. Wound maturation and scar formation comprises of remodeling of collagenous structures, fibroblasts differentiation into myofibroblasts, wound contraction and reduction of neovascularization (8, 43).

scarring (3). For each phase are predominant different cell types and signaling molecules (e.g. cytokines and chemokines) (Fig. 1).

Immediately after an injury, the response of body is to prevent exsanguination and promote hemostasis (5). Vasoconstriction, platelet plug and activation of clotting cascade result in fibrin clot formation (4). Since the mechanical barrier is no longer intact, the inflammatory phase is important to prevent infection, clearing the wound bed from invading microorganisms and necrotic tissue (6). Proper wound healing is achieved by adequate activation of neutrophils and macrophages, which release pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF- α), platelet derived growth factor (PDGF) or interleukins 1, 6, 8 (IL1, IL6, IL8) and anti-inflammatory factors including transforming growth factor β (TGF- β), fibroblast growth factors (FGFs) or epidermal growth factor (EGF) (7). The proliferative phase occurs about third day of wound healing and lasts up to 2–4 weeks after an injury, widely overlapping with the preceding inflammatory phase (8). It is characterized by actions such as fibroplasia, re-epithelialization, angiogenesis and wound contraction (1, 9). With progression of the proliferative phase, a provisional fibrin matrix is replaced by a newly formed granulation tissue (8). The remodeling phase is the last and the longest phase of the wound healing. The process begins 2–3 weeks after the injury and continues in order of months to years (10). The wound maturation process is balancing between ECM production and tissue breakdown. Collagen, which is extensively produced in the proliferative phase, becomes more organized, increasingly cross-linked strengthened, and ultimately forms the mass of a mature scar (11). However, a damaged tissue never regains the properties of uninjured skin. A scar usually achieves its maximum approximately 70–80% of the original strength (12, 13).

2. ACUTE AND CHRONIC WOUNDS

Under normal physiological conditions, the acute wound healing is highly efficient and restoration of the functional tissue occurs in a time frame of days or weeks depending on the severity of injury. While a small cut is healed in a few days, large wounds may take several weeks to repair and result in a usually noticeable scar (14, 15).

When the physiological repair process does not work properly, the healing response is altered and leads to progress of an ulcerative skin defect, the chronic wound (14). There are several definitions of chronic wound, not clearly established. One of the commonly accepted is a wound, which is not healed in four weeks, originally used as a standard definition of a venous leg ulcer. Another defines chronic wounds as those failing to heal with standard therapy in an ordered and well-timed manner (16). Anyway, there is a correlation of wound etiologies and the timeline of healing process (16, 17).

Chronic wound is caused by two main external insults – systematic chronic diseases and microorganism invasion that interrupts the wound healing process. Underlying pathologies include among others venous insufficiency, diabetes mellitus, arterial occlusion or high external pressure, leading by different mechanisms to failure of healing process. It is characterized by dysfunctional cellular events, aberrant cytokine and growth factor

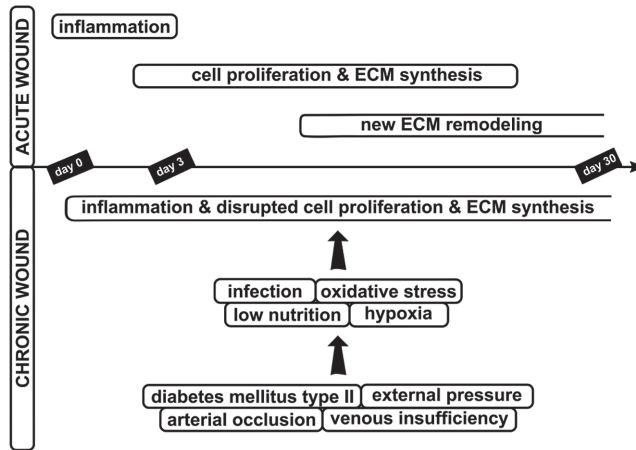


Fig. 2 Acute and chronic wound. Pathologies such as diabetes mellitus type II, external pressure, venous insufficiency or arterial occlusion negatively affect healing process which results in disrupted cellular response (14, 15).

activity (Fig. 2). These abnormalities result in hyper-proliferative epidermal edge creating ulcers covered with exudate and necrotic debris. Instead of a proper granulation tissue there are vessels surrounded by fibrin cuffs, very little vessel sprouting and few or none myofibroblasts. A heavy inflammatory invasion occurs including presence of neutrophils and pro-inflammatory macrophages, whose activities differ from those in physiological healing process (14, 15).

The majority of chronic wounds can be classified into three main categories: venous leg ulcers with prevalence of 2% in developed countries; pressure ulcers as a consequence of compromised mobility and sensory perception with an incidence of about 38% in acute care settings and about 24% in long-term and home care settings; and diabetic foot ulcers based on neuropathy, ischemia, and trauma, which affect 25% patients with diabetes mellitus (18, 19).

3. CLINICAL FACTORS AFFECTING WOUND HEALING

Hypoxia, infections, age, gender, sex hormones, stress, ischemia, chronic diseases (e.g. diabetes), medications, obesity, alcohol, smoking, immunodeficiency, or nutrition are the main factors affecting wound healing (20, 21). Increased age and psychological stress are major risk factors for delayed wound healing (21). Emotional stressors both directly (hormone and cytokine secretion) and indirectly (social behavior) influence physiological processes and impact the healing (22). Some of the medicaments also affect wound healing process, among others glucocorticoid steroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and chemotherapeutic drugs (21). Moreover, an appropriate nutrition

(sufficiency of carbohydrates, proteins, fat, vitamins, micronutrients and trace elements) is one of the main aspects of successful wound healing (21, 23).

4. BIOMATERIALS IN CHRONIC WOUND HEALING

There are many factors responsible for the chronic wound persistence (21). The failure of wound healing is related to infection, alterations in inflammatory response, delayed re-epithelialization, improper collagen synthesis, ECM formation and remodeling, deficient angiogenesis, or inadequate apoptosis (24).

Both traditional and modern wound healing therapies can be targeted to all troubleshooting aspects of healing. The healing success of every advanced medical device depends primarily on an efficient debridement of wound bed when bacteria and necrotic tissue has to be removed and a vascularized tissue has to be exposed to get in touch with medical device (25). The milestone of healing process is the clearance of infected wound bed from bacteria and the skip from chronic inflammation to the effective immune cell response followed by functional re-epithelization, new ECM formation and angiogenesis, i.e. granulation tissue formation. The final remodeling of tissue represents non-disrupting phase of healing process without the need of hospital care.

Many wound dressings have been developed to both to treat the wound infection and to promote healing process itself (Tab. 1). Current wound dressings include traditional gauze and advanced types of wound dressings combining natural and synthetic polymers and/or nanoparticles which can be further enriched by growth factors and bioactive molecules including antibiotics. Structurally, the wound dressings are developed in the form of microfibers (26), nanofibers (41), hydrogels (27, 28), hydrocolloids (29), films or foams (25). The construction and function of wound dressing meets not only the biological criteria but also the clinicians' and patients' requirements for comfortable practical usage (e.g. minimal pain upon removal, prolonged exchange times).

Tab. 1 Types of current wound dressings (25, 40).

Form of material	Commercial product	Function
Hydrogel	Carrasyn, Curagel, Nu-Gel, Purilon, Restore, SAF-gel, Xcell	autolytic debridement, moisturizing
Hydrocolloid	Aquacel, Comfeel, DuoDERM, Granuflex Tegaserb	granulation tissue formation
Alginate	Algisite, Kaltostat, Sorbsan, Tegagen	hemostatic
Film	Bioclusive, Blisterfilm, Cutifilm, Flexigrid, OpSite, Tegaderm	moisturing, bacteria barrier
Foam	3M Adhesive Foam, Allevyn, Lyofoam, Tielle	moisturing, bacteria barrier
Skin substitute	Alloderm, Apligraf, Hyalograft, Integra Omnigraft	full thickness skin replacement

Natural polymers applied in wound dressing development are derived from silk fibroin [30], alginate (31), collagen (32), cellulose (33), chitosan (34) or hyaluronic acid (42). Their purpose is wound bed moisturizing or providing provisional matrix for resident cells' actions (e.g. migration, new ECM production). Synthetic polymers in wound dressings are poly(lactic acid) (PLA) (35), poly(glycolic acid) (PGA) (36), poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) (37), polycaprolactone (PCL) (38) or polyethyleneglycol (PEG) (39). They serve as carriers of antibiotics, antimicrobial peptides, growth factors and other bioactive compounds or as structural and mechanical support for new tissue formation by the means of tissue engineering.

The special issue of wound healing therapy is skin substitutes, the most frequently used in third degree burns or venous and pressure ulcers. They are designed to restore the full thickness skin by combination of synthetic porous, microfiber or nanofiber mesh made of PLA, PCL or PGA and collagen layer of porcine or bovine origin. Growth factors or even fibroblasts and keratinocytes are incorporated in advanced versions of skin substitutes (40).

5. CONCLUDING REMARKS

Nowadays progress in wound healing dressings goes hand in hand with new material development, but the traditional wound debridement still remains the gold standard in wound therapy. A wide range of medical devices is in clinical use. However, there is no straightforward procedure how to heal chronic wound, which is probably arising from the patient and wound heterogeneity. Successful healing depends on the combination of more approaches – defense against infection, immune system stimulation and support of fibroblasts', keratinocytes' and endothelial cells' functions. The current advanced medical devices for wound healing are designed to facilitate one or more of these obstacles in one device. The future devices are being developed not only to heal the wound but also to monitor the healing process at a physical and molecular level.

SUMMARY

Wound healing is a highly organized and complex process leading to tissue restoration after injury. It is a dynamic interaction between immune, mesenchymal and epithelial cells, soluble mediators and extracellular matrix components. Acute wound occurs in four overlapping phases – hemostasis, inflammation, cell proliferation and tissue remodeling, and is resolved within a few days or weeks depending on wounded area without any medication. In chronic wound the balance among particular healing phases is altered due to prolonged infection connected with associated diseases such as diabetes mellitus or venous insufficiency. This review summarizes basic principles of acute and chronic wound healing and provides a brief outline of biomaterials applied in current approaches for wound therapy.

Hojení ran a stručný přehled biomateriálů používaných v léčbě chronických ran

SOUHRN

Hojení ran je komplexní proces sloužící k obnově poškozené tkáně a udržení homeostázy organismu. Proces hojení lze rozdělit na čtyři na sebe navazující fáze – hemostázu, zánět, proliferaci a remodelaci tkáně. Zatímco se akutní rány hojí bez nutnosti terapeutického zásahu v řádech několika dní až týdnů, chronické rány setrvávají ve fázi zánětu. Přechod do chronicity je způsoben dlouhodobou infekcí související s narušenou imunitní odpovědí, která bývá často asociována se systémovými onemocněními, jako je např. diabetes mellitus nebo žilní nedostatečnost. Tato práce popisuje základní principy hojení akutní a chronické rány a shrnuje přírodní a syntetické materiály pro vývoj moderních kožních krytů.

CONFLICT OF INTEREST

The authors state no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the National Sustainability Program I (NPU I) Nr. LO1503 provided by the Ministry of Education Youth and Sports of the Czech Republic, by the grant SVV-2017 No. 260392, Charles University and by the Charles University Research Fund (Progres Q39) and by grant GA UK No. 128417, Charles University.

REFERENCES

1. Delavary B. M., Van der Veer W. M., Van Egmond M. et al.: Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology* 216, 2011: 753–762. – 2. Mendonça R. D. J., Coutinho-Netto J.: Aspectos celulares da cicatrização. *Anais Brasileiros Dermatol.* 84, 2009: 257–262. – 3. Singh S., Young A., McNaught C. E.: The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)* 35, 2017: 473–477. – 4. Portou M. J., Baker D., Abraham D. et al.: The innate immune system, toll-like receptors and dermal wound healing: A review. *Vascular Pharmacol.* 71 (Suppl. C), 2015: 31–36. – 5. Harper D., Young A., McNaught C. E.: The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)* 32, 2014: 445–450. – 6. Sorg H., Tilkorn D. J., Hager S. et al.: Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *Europ. Surg. Res.* 58, 2017: 81–94. – 7. Shah A., S. Amini-Nik: The Role of Phytochemicals in the Inflammatory Phase of Wound Healing. *Internat. J. Molec. Sci.* 18, 2017: 1–17. – 8. Enoch S., Leaper D. J.: Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)* 26, 2008: 31–37. – 9. Greaves N. S., Ashcroft K. J., Baguneid M. et al.: Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J. Dermatol. Sci.* 72, 2013: 206–217. – 10. Gurtner G. C., Werner S., Barrandon Y. et al.: Wound repair and regeneration. *Nature* 453 (7193), 2008: 314–321. – 11. Rodrigues D., Longaker M. T.: Scarless Wound Healing. 2000. – 12. Geoffrey G., Sabine C. W., Yann B. et al.: Wound repair and regeneration. *Nature* (7193), 2008: 314. – 13. Nawaz Z., Bentley G.: Surgical incisions and principles of wound healing. *Surgery (Oxford)* 29, 2011: 59–62. – 14. Martin P., Nunan R.: Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic

wound healing. *British J. Dermatol.* 173, 2015: 370–378. – 15. Clark R. A. F., Ghosh K., Tonnesen M. G.: Tissue Engineering for Cutaneous Wounds. *J. Invest. Dermatol.* 127, 2007: 1018–1029. – 16. Jacqui F.: Differences between acute and chronic wounds and the role of wound bed preparation. *Nursing Standard* 24, 2008: 62, 64. – 17. Snyder R. J., Lantis J., Kirsner R. S. et al.: Macrophages: A review of their role in wound healing and their therapeutic use. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [And] The European Tissue Repair Society* 24, 2016: 613–629. – 18. Ruilong Z., Liang H., Clarke E. et al.: Inflammation in Chronic Wounds. *Internat. J. Molec. Sci.* 17, 2016: 1–14. – 19. Frykberg R. G., Banks J.: Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in Wound Care* 4, 2015: 560–582. – 20. Hajighasemali D., Sadeghpour O., Shams-Ardekani M. R. et al.: Avicenna's views on factors affecting wound healing. *Wound Medicine* 2015. – 21. Guo S., DiPietro L. A.: Factors Affecting Wound Healing. *J. Dental Res.* 89, 2010: 219–229. – 22. Robinson H., Norton S., Jarrett P. et al.: The effects of psychological interventions on wound healing: A systematic review of randomized trials. *British J. Health Psychol.* 22, 2017: 805–835. – 23. Pollack S. V.: Wound Healing: A Review III. Nutritional Factors Affecting Wound Healing. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 5, 1979: 615. – 24. Bielefeld K. A., Amini-Nik S., Alman B. A.: Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration. *Cellular Molecular Life Sci.* 70, 2013: 2059–208. – 25. Han G., Ceilley R.: Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Advances in Therapy* 34, 2017: 599–610. – 26. Adomaviciute E., Pupkeviciute S., Juskaite V. et al.: Formation and Investigation of Electrospun PLA Materials with Propolis Extracts and Silver Nanoparticles for Biomedical Applications. *J. Nanomaterials* 2017. – 27. Kamoun E. A., Kenawy E. R. S., Chen X.: A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *J. Advanced Res.* 8, 2017: 217–233. – 28. Michlovská L., Vojtova L., Humpa O. et al.: Hydrolytic stability of end-linked hydrogels from PLGA-PEG-PLGA macromonomers terminated by alpha, omega-itaconyl groups. *Rsc Advances* 6, 2016: 16808–16816. – 29. Kim S., Park S. G., Kang S. W. et al.: Nanofiber-Based Hydrocolloid from Colloid Electrospinning Toward Next Generation Wound Dressing. *Macromolecular Materials and Engineering* 301, 2016: 818–826. – 30. Shefa A. A., Amirian J., Kang H. J. et al.: In vitro and in vivo evaluation of effectiveness of a novel TEMPO-oxidized cellulose nanofiber-silk fibroin scaffold in wound healing. *Carbohydrate Polymers* 177, 2017: 284–296. – 31. Chen S. A., Cui J. L., Hu A. et al.: Pectinate nanofiber mat with high absorbency and antibacterial activity: A potential superior wound dressing to alginate and chitosan nanofiber mats. *Carbohydrate Polymers* 174, 2017: 591–600. – 32. Ramanathan G. Muthukumar T., Sivagnanam U. T.: In vivo efficiency of the collagen coated nanofibrous scaffold and their effect on growth factors and pro-inflammatory cytokines in wound healing. *Europ. J. Pharmacol.* 814, 2017: 45–55. – 33. Lin P., Kung H. N., Tsai Y. S. et al.: Novel dextran modified bacterial cellulose hydrogel accelerating cutaneous wound healing. *Cellulose* 24, 2017: 4927–4937. – 34. Abdel-Mohsen A. M., Jancar J., Massoud D. et al.: Novel chitin/chitosan-glucan wound dressing: Isolation, characterization, antibacterial activity and wound healing properties. *Internat. J. Pharmaceutics* 510, 2016: 86–99. – 35. Ignatova M., Manolova N., Markova N. et al.: Electrospun Non-Woven Nanofibrous Hybrid Mats Based on Chitosan and PLA for Wound-Dressing Applications. *Macromolecular Bioscience* 9, 2009: 102–111. – 36. Zhuang H. H., Hong Y. H., Gao J. C. et al.: A poly(gamma-glutamic acid)-based hydrogel loaded with superoxide dismutase for wound healing. *J. Appl. Polymer Sci.* 132, 2015. – 37. Garcia-Orue I., Gainza G., Gutierrez F. B. et al.: Novel nanofibrous dressings containing rHGF and Aloe vera for wound healing applications. *Internat. J. Pharmaceutics* 523, 2017: 556–566. – 38. Muwaffak Z., Goyanes A., Clark V. et al.: Patient-specific 3D scanned and 3D printed antimicrobial polycaprolactone wound dressings. *Internat. J. Pharmaceutics* 527, 2017: 161–170. – 39. Berthet M., Gauthier Y., Lacroix C. et al.: Nanoparticle-Based Dressing: The Future of Wound Treatment? *Trends in Biotechnology* 35, 2017: 770–784. – 40. Powers J. G., Higham C., Broussard K. et al.: Wound healing and treating wounds Chronic wound care and management. *J. Amer. Academy Dermatol.* 74, 2016: 607–625. – 41. Krchova S., Dzan L., Lukas D. et al.: Nanovlákná v hojení kožních ran. *Česká Dermatovenerologie.* 4, 2014: 234–240. – 42. Ruzickova J., Velebny V., Novak J. et al.: Hyaluronic Acid Based Nanofibers for Wound Dressing and Drug Delivery Carriers. In: *Intracellular Delivery II. Fundamental Biomedical Technologies* (Prokop A., Iwasaki Y., Harada A.). Dordrecht: Springer, 2014: 417–433. – 43. Clark R. A.: In: *Physiology, biochemistry, and molecular biology of the skin*, 2nd edn (Goldsmith LA), New York: Oxford University press, 1991: 577.

Author's address: Z. L.: alej Svobody 1655/76, 323 00 Pilsen, Czech Republic

THE EFFECT OF CAFFEINE ON THE HEART ACTIVITY OF MICE WITH INBORN CEREBELLAR DEGENERATION

P. Sobotka, F. Vožeh

Department of pathological physiology Faculty of medicine in Pilsen, Charles University, Czech Republic

Lurcher mutant mice are natural model of inborn cerebellar degeneration characterized by postnatal rapid loss of Purkinje cells, granule cells and inferior olive neurons (1). From the healthy wild type mice (W) the Lurcher mutant mice (L) differ in their motor abilities and in parameters of higher nervous activity etc. (2). We described their increased brain excitability after parenteral application of caffeine (3). Besides its main action on brain functions and behavior caffeine has also cardiovascular effects (4). In this paper we examined the reaction of the heart activity to the application of caffeine in L and W mice.

MATERIAL AND METHODS

Adult L and W mice were anesthetized with pentobarbitale (60 mg/kg body weight). The EKG was registered by means of needle electrodes in the 2nd limb lead. Caffeine (30 mg/kg body weight) was applied intraperitoneally every 5 minutes. Constant body temperature of animals was monitored.

RESULTS

The average resting heart rate of L mice was 516/min and of W mice 468/min (tab. 1). After the first application of caffeine the heart rate increased in all animals, in L mice by 20%, in W mice by 30%. Moreover the R wave voltage increased simultaneously in both groups of animals. In W mice the second application of caffeine did not change the heart rate significantly. The dose of 180 mg/kg elicited expressive heart arrhythmia. The dose of 270 mg/kg deraanged already the heart activity, the lethal dose being 330 mg/kg. Contrary, in L mice even the second application of caffeine was manifested by disturbance of the hearth rhythm and was intesified by the dose of 120 mg/kg. Severe bradycardia was induced by the dose of 180 mg/kg with lethal termination after the dose of 210 mg/kg.

Tab. 1 Effect of caffeine application.

	Wild	Lurcher
Heart rate min.	468.0	516.0
T to isoel. EEG (min)	27.0	17.9
T to excitation (min)	12.4	5.2
caffeine (mg)	3.075	1.728

DISCUSSION

Progressive loss of cerebellar Purkinje cells leads to complex disturbances. Besides motor changes, alteration of high nervous activity and increased brain excitability, L mice have also different reactivity of the cardiovascular system. Higher resting heart rate of L mice may be probably connected with hypertrophy of their adrenal medulla (5). We proved that initially positive chronotropic and inotropic effect of caffeine has arrhythmogenic consequences after higher doses. The possible mechanism may be the enhanced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum (6). Even though the arrhythmogenic consequence of caffeine is analogous both in W and L mice, its effect is achieved in L mice with significantly lower concentration.

SUMMARY

In 10 Lurcher mutant mice (L) and healthy wild type mice (W) was followed their heart activity after i. p. repeated application of caffeine. Arrhythmogenic as well as lethal effect is expressed in L mice in lower concentrations than in W mice. Experiments proved changed reactivity of the cardiovascular system in L mice.

Vliv kofeinu na srdeční aktivitu myši s vrozenou mozečkovou degenerací

SOUHRN

U 10 mutantních myši Lurcher (L) a u 10 zdravých myši stejného kmene (W) byla sledována jejich srdeční aktivita po opakované i. p. aplikaci kofeinu. Arytmogenní, stejně jako letální účinek kofeinu je vyvolán u L myši v nižších koncentracích než u W myši. Pokusy prokázaly změnu reaktivity kardiovaskulárního systému u L myši.

LITERATURA

1. Caddy K. W. T., Vožeh F.: The effect of 3-acetylpyridine on inferior olivary neuron degeneration in Lurcher mutant wild-type mice. *Europ. J. Pharmacol.* 330, 1997: 137–142. – 2. Vožeh F., Caddy K. W. T., Mysliveček J. et al.: Some characteristic of early learning in cerebellar degeneration model. *Studia Psychol.* 39, 1997: 279–281. – 3. Barcal J., Sobotka P., Vožeh F. et al.: Brain electrical activity and level of excitability in cerebellar degeneration model. *Physiol. Res.* 48, 1999, Suppl. 1, 55. – 4. Sobotka P.: The arrhythmogenic effect of caffeine. *Plzeň. lék. Sborn.* 2001, 68: 5–10. – 5. Vožeh F., Šíma P., Beranová M.: Nervous and endocrine consequences of partial neurodeficiency in an animal model. *The European immunology meeting EFIS 2000*: 671–676.

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

POROVNÁNÍ HUSTOTY NATURAL KILLER CELLS (NK BB) CD56+ A CD16+ V KRVI A V ENDOMETRIU ŽEN S OPAKOVANÝMI POTRATY

Z. Ulčová-Gallová^{1,2}, M. Pešek³, P. Chaloupka³, P. Mukešnábl⁴, M. Haschová⁵, P. Lošan¹, K. Bibková¹, Z. Mičanová¹, J. Cibulka^{1,3}

¹ Genetika – Plzeň, s.r.o., ² Gynekologicko-porodnická klinika LF UK Plzeň, ³ Mulačova nemocnice, Gynekologicko-porodnické oddělení, ⁴ Šiklův patologicko-anatomický ústav, LF UK a FN Plzeň,

⁵ MN Privamed a.s., OKB

Implantace časného embrya a dále průběh gravidity je velmi závislý na vybalancovaném neuro-endokrinně imunitním systému. Chybí-li rovnováha těchto částí, pak proces otěhotnění různě selhává. Zanořování embrya do sekrečního endometria je ovlivněn komplexním procesem, při kterém např. vysoká hustota lokálních „přirozených zabíječů“ – natural killer cells (NK bb) může ovlivnit nejen iniciální, ale i pozdější průběh gravidity. NK bb obecně patří mezi lymfocyty, základní heterogenní představitelé buněčné imunity vůbec. Mají přirozenou cytotoxicitu především v antiinfekční imunitě, ničí viry, bakterie hlavně tím, že produkují cytotoxické cytokiny nebo jsou těmito cytokiny právě aktivovány, destruuji také tumorózní tkáň. Pro imunologii reprodukce jsou významné NK bb nesoucí znaky CD56+ a CD16+. Míra cytotoxicity závisí na expresi těchto znaků. NK bb mají další vlastnosti jako je regulační funkce za podpory regulačních T-lymfocytů a dendritických buněk. Víme, že NK bb jsou zvýšené v době implantace a jejich cytotoxický charakter může být vystupňován v případech převahy Th1 buněčné odpovědi (3, 4). Prosperující zdravá gravidita vyžaduje vybalancovaný poměr těchto buněk. NK bb disponují tedy regulačními i efektorovými funkcemi (např. rejekce transplantátu apod.). Dnes už se ví (1, 2, 4, 8, 9), že např. podle hustoty exprese znaků můžeme bezpečně určit NK bb s vysokou mírou cytotoxicity nebo naopak velmi malou. Jako diagnostický test se v současné době používají především údaje o hladinách celkového počtu NK bb v krvi. NK bb jsou nositeli celé řady povrchových znaků, my jsme si vybrali pro naši screeningovou studii NK buňky exprimující znaky CD56+ a CD16+ v krvi a v klidovém endometriu u žen opakovaně potrácejících, u kterých jsme jednoznačně vyloučili anatomickou, genetickou a hematologickou příčinu. Imunologická, v podobě antifosfolipidového syndromu primárního nebo sekundárního, je součástí vyšetřovacího panelu reprodukční imunologie. Psychogenní nadstavbu nelze nikdy spolehlivě vyloučit.

MATERIÁL A METODIKA

Z Poradny pro imunologii reprodukce při Genetice – Plzeň, s.r.o. jsme po podepsaném informovaném souhlasu pečlivě vybrali pacientky k vyšetření endometriálních NK bb. V této práci jsme se zaměřili na již kompletně vyšetřených 57 žen ve věku 25–41 (průměr 34) let, které měly 3–9 spontánních potratů nebo missed abortion. Zaměřujeme se také na dobu užívání hormonální antikoncepce před rozhodnutím otěhotnět. Sledujeme pečlivě i pracovní anamnézu a to především s ohledem na stres. U těchto už z poradny náhodně vybraných pacientek jsme provedli screeningové imunologické vyšetření k potvrzení nebo vyloučení antifosfolipidového syndromu, přítomnosti vrozených trombofilních stavů a dále jsme se zaměřili na analýzu buněčné imunity v krvi a endometriu cílené na identifikaci lymfocytů se znaky CD56+ a CD16+. Krev odebíráme v ten samý den těsně před uvedením pacientky do krátké anestezie s analgesií před časovanou hysteroskopií 22.–24. den cyklu.

Hysteroskopii provádíme diagnostickým 5 mm hysteroskopem v krátké celkové anestezii, vzhledem k časté nulliparitě s volně neprostupným děložním hrdlem a vzhledem k následné abrazi endometria. Dilatace děložního hrdla není většinou nutná. Výkon provádíme v ambulantním režimu, bez nutnosti hospitalizace. Nezaznamenali jsme žádnou komplikaci hysteroskopického výkonu v tomto souboru pacientek.

Počet leukocytů a lymfocytů vyšetřujeme metodou průtokové cytometrie na přístroji Cel-dyn Ruby (v laboratoři Privamed), subpopulace lymfocytů CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ a NK bb. CD16+56+ pak na přístroji Coulter Beckman.

Profil antifosfolipidových protilátek proti kyselině fosfatidové, fosfatidylserinu, fosfatidylinositolu, fosfatidylglycerolu, fosfatidyletanolaminu, proti beta-glykoproteinu 1, kardiolipinu, annexinu V v izotypech IgG a IgM vyšetřujeme pomocí konvenční ELISA metody.

Imunohistochemická vyšetření sliznice děložní připravované klasicky z parafinových řezů provádíme pomocí myši monoklonální protilátky CD16 a CD56 (Novocastra™ firmy Leica Microsystems GmbH, Velká Británie). Současně sledujeme v tkáních korporálního endometria i hormonální odezvu.

VÝSLEDKY

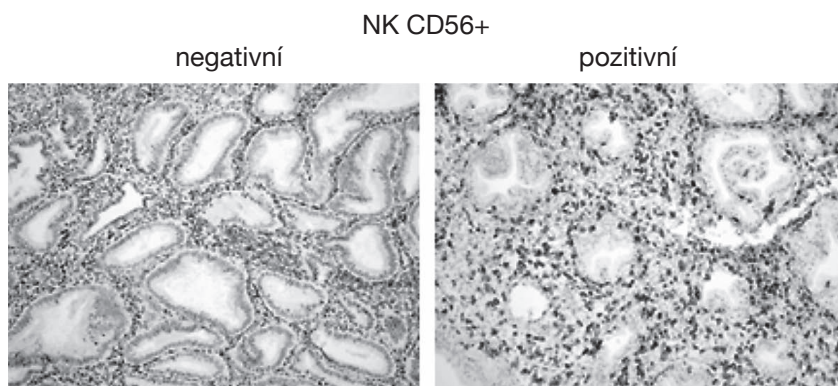
Hormonální antikoncepci (HAK) neužívalo nikdy pět žen, zbytek od 2–15 let, více než 10 let mělo hormonální antikoncepci 21 pacientek. Průměrná doba užívání HAKu je 6,9 let.

Pracovní zátěž: 15 pacientek má dělnickou profesi (dvě z nich pracují s chemikáliemi), 30 úřednickou dráhu, 12 žen jsou vysokoškolačky, 4 z nich lékařky s pravidelnými 4–12 nočními službami do měsíce. APA syndrom byl přítomný u 18/57. Leidenskou mutaci, homozygotní formu, jsme diagnostikovali celkem u tří pacientek. Buněčná imunita v krvi u všech sledovaných pacientek vykazovala zcela normální rozložení lymfocytů pro znaky CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, CD56+.

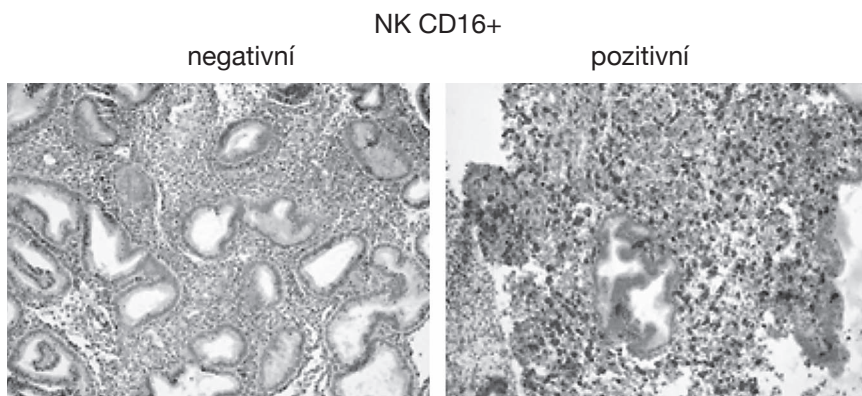
Tabulka č. 1 prezentuje nález endometriálních NK bb CD56+ a NK bb CD16+. Nalezli jsme vysokou densitu NK bb CD56+ u 41/57, a NK bb CD16+ u 40/57, oboje NK bb CD56+ a NK bb CD16+ pak u 36/56. U 13/57 jsme zvýšenou densitu sledovaných NK bb ve sliznici děložní nenalezli.

Tab. 1 Výsledky imunohistochemického vyšetření endometria na NK bb CD56+ a NK bb CD16+ u pacientek opakovaně potrácejících

Pozitivní nálezy		Negativní nálezy	
CD56+	CD16+	CD56+	CD16+
41/57	40/57	36/57	13/57



Obr. 1 Imunohistochemie endometria při sledování NK bb CD56+



Obr. 2 Imunohistochemie endometria při sledování NK bb CD16+

DISKUSE

Nadměrné množství, tedy patologický nález, periferních NK bb a endometriálních NK bb v animálním i lidském modelu je spojován se selháním reprodukce (8). Na druhou stranu ale víme, že NK bb obecně jsou velmi důležité v procesu implantace, v období decidualizace, participují na placentární invazi, usnadňují vaskularizaci za pomoci dalších imunologických faktorů, jako jsou makrofágy, dendritické buňky, které de facto modulují imunitní systém do odpovědi Th2/Treg. Je prokázáno (12), že nerovnováha v lokální buněčné imunitě může vést k porušení imunologické tolerance, k nastolení zvýšené fagocytární aktivity a přesmyku na Th1/Th17 (3) a tím i k nárůstu embryocytotoxických cytokinů, především TNF-alfa a INF-gama. Byla opakovaně prokazována zvýšená aktivita endometriálních NK bb právě u žen s opakovaným selháváním implantace, ale i ztráty časných plodů (15).

Někteří autoři (11) považují jen zvýšené hladiny periferních NK bb CD16+ za původce opakovaného implantačního selhávání s tím, že periferní NK indukují vznik endometriálních NK bb. Jiní autoři (13) informují o tom, že není významný rozdíl mezi počtem NK bb, B a T lymfocytů v porovnání s výsledkem léčby IVF a výsledkem prosperujících gravidit. Upozorňují i na to, že pacientky, které měly vysoké NK bb v krvi, neměly vyšší počet předchozích těhotenských ztrát po in vitro fertilizaci ve srovnání s pacientkami, které měly počty periferních NK bb zcela normální.

Je jasné, že zánětlivá imunitní reakce ovládaná právě buněčnou (NK bb) imunitou sehrává klíčovou úlohu při poruchách reprodukce (selhávání implantace, potraty). Je-li dysregulace mezi NK bb a T lymfocyty právě v endometriu, pak dochází ke vzniku cytotoxického prostředí přímo v děloze a tento stav pak vede ke zhoršené proliferaci a diferenciaci trofoblastu, porušení angiogeneze a zvýšenému oxidativnímu stresu v důsledku lokálních ischemických změn. U žen, které opakovaně potrácejí, jsou velmi časté abnormality T-buněk se zvýšenou odpovědí Th1 a Th17 a sníženou Th2 (3, 6). Lee et al. (7) prokázal, že u 76 % pacientek s prozatím idiopatickým opakovaným potráčením mělo v diferenciaci buněčné imunity velké odchylky právě směrem k nepříznivé, Th1 buněčné odpovědi.

V naší práci jsme ale jednoznačně prokázali, že endometriální NK buňky, jsou přítomné v různé hustotě i v „netěhotném“ endometriu. Tyto buňky proliferují v sekreční fázi během menstruačního cyklu (8, 9), během úspěšné implantace se ještě dál opakovaně množí, prakticky do konce prvního trimestru jako NK bb značené CD56^{bright} a CD16+. Jejich původ je zahalen několika hypotézami, které ale zasahují do vysoce podrobných imunologických úvah, prakticky nad rámec našeho praktického sdělení.

Jedna z posledních prací (5) podtrhuje tu skutečnost, že periferní i endometriální NK bb se mohou výrazně odlišovat podle jejich receptorové exprese, množství a aktivity. Studie se zaměřila na sledování periferních počtů buněk se znaky CD45+, CD3+, CD56+, CD16+ průtokovou cytometrií, a imunohistochemicky sledovala přítomnost NK bb CD56+ v endometriu luteální fáze u 268 žen po jednom, dvou a třech potratech. Studie porovnávala jednotlivé subsety s tím, že prokázala vyšší počty hodnoty periferních lymfocytů CD45 + CD3-DR + ($p < 0,01$) a CD45 + CD3 + CD8 + DR + ($p = 0,04$), které byly spojeny s vyššími počty endometriálních NK bb. Studie ale neprokázala jednoznačnou

spojitost mezi periferními a lokálními NK bb, ale domněnku, že by snad aktivované NK bb, B a T lymfocyty mohly poskytovat cytokiny pro diferenciaci endometriálních NK bb.

Také naše předběžné výsledky (studie ale dále pokračuje) svědčí o tom, že počet periferních NK bb pacientek opakovaně potrácejících je zcela normální, ale u některých žen jsou zcela výrazně vysoké NK bb endometriální. Podle Vassiliadou et al. (15) dochází u potrácivých k narušení imunologické tolerance mezi matkou a plodem právě ve prospěch cytotoxických NK bb CD56^{dim}. I když nemáme zatím možnost určit jemnou diferenciaci uterinních NK bb CD56^{bright} od CD56^{dim} (jedná se o zcela odlišné funkce), přeci jenom se domníváme, že nápadně zvýšená densita endometriálních obecně NK bb CD56+ a CD16+ informuje o vystupňované lokální buněčné imunitě právě v sekreční fázi endometria, která může sehrávat důležitou roli i v implantaci a v průběhu *časné* gravidity. Kdyby se jednalo o imunogenní aktivitu směřovanou k toleranci matka-plod a ne k proliferaci prozánětlivých buněk a jejich faktorů, pak by pacientka opakovaně nepotrácela z důvodu právě prokázaného imunologického selhávání.

Tang et al. (12) provedl analýzu 783 publikací z let 1950–2010 a zaměřil se cíleně na studie endometriálních a periferních NK bb, na jejich hustotu s ohledem na idiopatickou infertilitu. V rozboru prací vyčítá autorům, že laboratorní diagnostika abnormální hustoty NK bb, následný potrat nebo jeho rekurence směřovaná k léčbě, není správně dokumentovaná, nesměřuje k výsledku, tedy *úspěšné* graviditě. Tato kompilátní práce (12) přímo vyzývá k dalším studiím, které potvrdí nebo vyvrátí úlohu hodnocení NK bb, které jsou prediktivním screeningem pro cílenou imunoterapii u žen se sníženou plodností.

Jiné studie (10) vyzdvihují přednosti NK bb (sekrece i „hodných“ cytokinů, účast na angiogenezi apod.) v preimplantačním endometriu, především časné těhotenské deciduy. Upozorňuje však i na to, že zvýšená nadprodukce uterinních NK bb se snoubí se selháváním gravidity. Domnívá se, že tato patologická situace je dobře ovlivnitelná kortikoidní terapií. I tato studie vyzývá ke sledování endometriálních NK bb, kterými můžeme odhalit imunologický defekt v endometriu včas a který nás nasměruje k cílené budoucí imunomodulační léčbě.

V naší prezentované skupině infertilních pacientek téměř třetina z nich užívala hormonální antikoncepci více než 10 let, u většiny z nich jsme diagnostikovali ještě navíc anti-fosfolipidový syndrom, stres a jinou profesionální zátěž, která může narušit synchronizaci neuro-endokrinně imunitního systému. Multifaktoriální příčina snížené plodnosti v nastolení získané autoimunitní patologie ještě více prohlubuje problém buněčné a protilátkové imunity (14). V současné době jsme schopni vhodně stanovenou imunomodulační léčbou cílenou na NK bb a jiné např. protilátkové faktory sledované v reprodukční imunologii navodit stav imunotolerance matka-plod.

ZÁVĚR

V tomto průběžném zaměření na buněčnou imunitu jsme prokázali důležitou skutečnost, že počty periferních NK bb nekorelují s hustotou endometriálních NK bb u pacientek s opakovanými ztrátami těhotenství. Z našeho perspektivního sledování infertilních

pacientek vyplývá, že endometriální NK bb sehrávají důležitou úlohu nejen fyziologickou, ale při vysoké hustotě i patologickou v podobě nadprodukce embryocytotoxických cytokinů (1).

SOUHRN

Natural killer cells – NK bb patří mezi nejdůležitější buňky našeho imunitního obranného systému. Jsou přítomny v krvi, v decidue, ale i v sekrečním endometriu. Mají význam při implantaci, ale mohou svou zvýšenou buněčnou aktivitou i negativně ovlivnit reprodukční proces. Sledujeme vztah hustoty NK bb CD56+ a CD16+ v krvi a v sekrečním endometriu u pacientek s doposud nevysvětleným opakovaným potrácením. Současně se zaměřujeme na antifosfolipidový syndrom, vrozené trombofilní stavy, stres a délku hormonální antikoncepce před početím. Doposud jsme vyšetřili 57 žen ve věku 25–41 let (průměr 34) s anamnézou 3–9 potratů. Sledovali jsme jejich krevní buňky průtokovou cytometrií a imunohistologicky endometrium z hysteroskopie provedené 22.–24. den menstruačního cyklu. Soustředili jsme se především na analýzu buněčné imunity zaměřené na identifikaci lymfocytů se znaky CD56+ a CD16+. Antifosfolipidové protilátky jsme vyšetřovali pomocí ELISA metody. Studie pokračuje. Vysokou hustotu endometriálních NK bb CD56+ jsme našli u 41/57, NK bb CD16+ u 40/57, oboje, NK bb CD56+ a CD16+ pak u 36/57 pacientek. U 13 žen jsme tyto buňky v sekrečním endometriu našli jen sporadicky. NK bb CD56+ a CD16+ v krvi měly všechny pacientky zcela v normálních hodnotách. Tři z nich mají pozitivní Leidenskou mutaci v homozygotní formě, 18/57 pak prokázaný antifosfolipidový syndrom, 12 jsou vysokoškolačky, 4 z nich lékařky sloužící pravidelně noční služby v nemocnici. Zvýšený počet NK buněk v endometriu je spojen s nadměrnou aktivitou embryocytotoxických cytokinů, které mohou negativně ovlivnit těhotenství. Imunoterapie pacientek s patologickými imunologickými nálezy řešíme přísně individuálně.

Comparison of density of nature killer cells (NK bb) CD56+ and CD16+ in the blood and endometrium in women with repeated abortions

SUMMARY

Natural killer cells (NK cells) are among the most important cells of our immune defense system. They are present in the blood, decidua but also in secretory endometrium. We investigate an association between density of NK cells CD56+ and NK cells CD16+ into blood and secretory endometrium in patients with up to now unexplained recurrent miscarriage. At the same time, we focused on diagnosis of antiphospholipid syndrome, congenital thrombophilic factors, stress factor, and length of hormonal contraception before pregnancy. We studied 57 patients aged 25–41 (average 34) years with their history of 3–9 abortions. We monitored their blood cells by flow cytometry and immunohistology of endometrium obtained by hysteroscopy performed on the 22nd–24th day of the

menstrual cycle. We concentrated on the cellular immunity focused on the identification of lymphocytes CD56+ and CD16+. ELISA method was used for identification of antiphospholipid antibodies. Our study goes on. We found a high density of endometrial NK cells CD56+ in 41/57, NK cells CD16+ in 40/57, both NK cells CD56+ and CD16+ in 36/57 patients. In 13 women, we identified only sporadically these cells in the secretory endometrium. NK cells CD56+ and NK cells CD16+ in the blood were all normal number in all our patients. Three of them have a homozygot form of Leiden mutation, and 18/57 primary antiphospholipid syndrome, 12 women have university education, four of them, medical doctors, have regular night services in the hospital. Overproduction of endometrial NK cells is associated with increased local activity of embryocytotoxic cytokines that may negatively affect pregnancy. Immunotherapy in female patients with pathological immunological findings must be solved individually.

LITERATURA

1. De Maria A., Bozzano F., Cantoni C. et al.: Revisiting human natural killer cell subset function revealed cytolytic CD56⁺CD16⁺ NK cells as rapid producers of abundant IFN- γ on activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 2011: 728–32. – 2. Eshadri S., Sunkara S. K.: Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systemic review and meta-analysis. *Human Reprod. Update* 20, 2014: 429–38. – 3. Hanzlikova J., Ulcova-Galova Z., Malkusova I. et al.: Th1–Th2 Response and the Atopy Risk in Patients with Reproductive Failure. *Am. J. Reprod. Immunol.* 61, 2009: 213–20. – 4. Krejsek J., Kopecký O.: *Klinická Imunologie*, nakl. Nucleus, 2004: 1–939. – 5. Kuon R. J., Vomstein K., Weber M. et al.: The “killer cell story” in recurrent miscarriage: Association between activated peripheral lymphocytes and uterine natural killer cells. *J. Reprod. Immunol.* 119, 2017: 9–14. – 6. Kwak-Kim J., Bao S., Lee S. K. et al.: Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress. *Am. J. Reprod. Immunol.* 72, 2014: 129–40. – 7. Lee S. K., Na B. J., Kim J. Y. et al.: Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.* 70, 2013: 398–411. – 8. Leno-Duran E., Munoz-Fernandez R., Olivares E. G. et al.: Liaison between natural killer cells and dendritic cells in human gestation. *Cell Mol. Immunol.* 11, 2014: 449–55. – 9. Manaster I., Mandelboim O.: The unique properties of uterine NK cells. *Am. J. Reprod. Immunol.* 63, 2010: 434–444. – 10. Quenby S., Farquharson R.: Uterine natural killer cells, implantation failure and recurrent miscarriage. *Reprod. Biomed. Online* 13, 2006: 24–8. – 11. Seshadri S., Sunkara S. K.: Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and metaanalysis. *Human Reprod. Update* 20, 2014: 429–38. – 12. Tang A. W., Alfirevic Z., Quenby S.: Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriages and infertility: a systemic review. *Human Reprod.* 26, 2011: 1971–80. – 13. Thum M. Y., Bhaskaran S., Bansal A. S. et al.: Simple enumerations of peripheral blood natural killer (CD56⁺NK) cells, B cells and T cells have no predictive value in IVF treatment outcome. *Human Reprod.* 20, 2005: 1272–6. – 14. Ulcova-Galova Z., Bibkova K., Micanova Z. et al.: Possible Effect of Extended Use of Hormonal Contraception on Increased Levels of Antiphospholipid Antibodies in Infertile Women. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 75, 2015: 251–54. – 15. Vassiliadou N., Searle R. F., Bulmer J. N.: Elevated expression of activation molecules by decidual lymphocytes in women suffering spontaneous early pregnancy loss. *Human Reprod.* 10, 1999: 194–200.

Adresa autorky: Z. U.-G., Parková 1254/11A, 326 00 Plzeň

INHIBITORY SERINOVÝCH PROTEÁZ SERPINOVÉHO TYPU INHIBUJÍCÍ CYSTEINOVÉ PROTEÁZY: PŘÍKLAD „CROSS-CLASS“ INHIBICE

J. Kotyza

Ústav lékařské chemie a biochemie LF UK v Plzni

PROTEOLYTICKÉ ENZYMY A JEJICH PŘIROZENÉ INHIBITORY

Proteolytické enzymy jsou zapojeny do mnoha biologických funkcí, degradačními buněčnými procesy počínaje až po složité komplexní reakce jako je srážení krve, zánětová odpověď, nebo programovaná buněčná smrt, apoptóza. Štěpení proteinů zásadním způsobem mění strukturu a funkci těchto dominantních molekul, a z toho důvodu vyžaduje proteolytický proces přísnou kontrolu. Regulace proteáz probíhá na různých úrovních tvorby a úpravy proteolytických enzymů. Prvním krokem je kontrola exprese proteinových prekurzorů, další důležitou regulací představuje aktivace zymogenů. Jednou aktivované proteolytické enzymy představují však nemalé riziko ve smyslu časově či prostorově neadekvátního štěpení. Pro snížení tohoto rizika byl u většiny druhů souběžně s proteázami vyvinut systém endogenních inhibitorů proteáz. Tyto proteinové inhibitory, zvané také antiproteázy, jsou schopny vytvořit s odpovídajícími proteolytickými enzymy inhibitor-proteázové komplexy, jejímž výsledkem je inaktivace a následné odstranění proteáz.

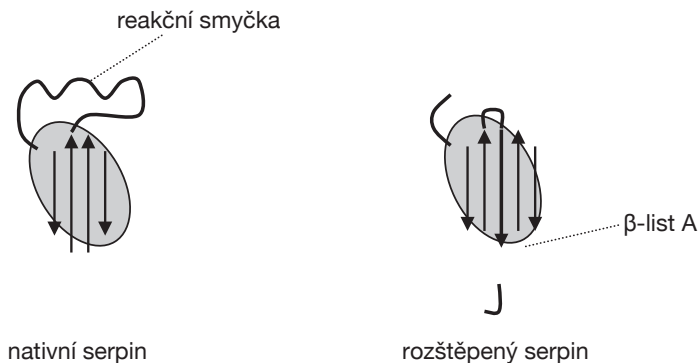
Podle mechanismu štěpení a charakteru aktivního centra jsou proteolytické enzymy tříděny do čtyř skupin, a to na *proteázy serinové (threoninové)*, *cysteinové*, *aspartylové* a *metaloproteázy*. V současnosti je známo více než 550 proteolytických enzymů. Během evoluce se pro každou z mechanistických skupin vyvinuly *skupinově specifické inhibitory*. Pro početně nejrozsáhlejší skupinu, třídu serinových proteínáz, jsou k dispozici dva typy antiproteáz, které se liší od sebe velikostí molekuly a mechanismem inhibičního účinku. Tak zvané *malé inhibitory* jsou složeny z 29–180 aminokyselin, s reakčním centrem nabízejícím proteázám peptidovou smyčku ve funkci „*pseudosubstrátu*“. Na tento úsek se proteázy navazují natolik těsně, že ztratí flexibilitu nutnou pro realizaci štěpné reakce. Strukturně podstatně složitější jsou molekuly *serpinů*, které byly již obecně v tomto periodiku popsány (12). Název serpin je akronymem, odvozeným od sousloví „*SERine Proteinase INhibitor*“. Serpiny představují rodinu proteinů jednotné struktury, obsahující kolem 400 aminokyselin. S malými inhibitory sdílejí přítomnost reaktivní smyčky, která i zde účinkuje jako pseudosubstrát pro cílovou serinovou proteínázu a posléze se podílí na tvorbě pevného komplexu s enzymem. Zásadní rozdíl je však v pohyblivosti reakční smyčky vzhledem k tělu serpinu, která je základem zcela unikátního typu inhibice. Ten zřejmě stojí za evolučním úspěchem těchto molekul, které představují hlavní skupinu

proteázových inhibitorů vyšších organismů (4). Biomedicinský význam serpinů umocňuje jejich zapojení do kontroly význačných obranných funkcí jako je srážení krve, zánět, buněčná migrace a nádorová invazivita.

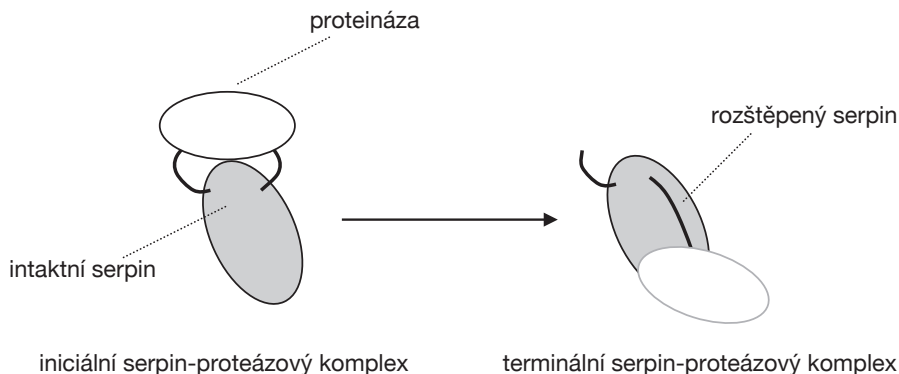
MECHANISMUS ÚČINKU SERPINŮ

Molekuly serpinů se vyznačují jednotným uspořádáním, 80 % aminokyselinových reziduí se vyskytuje v sekundárních strukturách 8 šroubovic a 3 beta-listů (A–C). Vytvářejí stabilní komplexy s cílovými proteázami v poměru 1 : 1. Pevnost komplexů dokládá fakt, že zachovávají svou prostorovou strukturu i za vyšší teploty a v přítomnosti silných detergentů. Cílová proteináza je v komplexu kovalentně navázána na serpin prostřednictvím *esterové vazby* mezi novým karboxylovým koncem atakované reakční smyčky serpinu a katalytickým serinem proteázy. Souběžně s rozštěpením reakční smyčky serpinu dochází k dramatické prostorové změně serpinu. Ta spočívá v bleskovém přesunu navázaného enzymu na opačný pól molekuly za souběžného včlenění proximálního segmentu reakční smyčky do centrálního beta-listu A (obr. 1). Tato konformační změna šroubovicového charakteru smyčky v součást skládaného listu se nazývá *helix-sheet switch*. Inzercí části smyčky získá beta-list A stabilní antiparalelní konformaci. Struktura molekuly se tím zpevní do té míry, že odolává denaturaci při teplotě 100 °C. Pro porovnání je vhodné uvést, že intaktní serpiny ztrácejí prostorovou strukturu již při 55 °C.

Výše uvedený reakční mechanismus, včetně translokace proteázy, byl uvažován již v ranných fázích výzkumu serpinů, kdy již byly k dispozici prostorové struktury rozštěpených serpinů. Schopnost inhibice proteolytické aktivity se tehdy vysvětlovala bezvodým prostředím v aktivním centru enzymové složky komplexu. Přepokládalo se, že bez vody nemůže dojít k hydrolýze acyl-enzymového komplexu a tím i uvolnění aktivního



Obr. 1 Schematické znázornění beta-listu A u nativního serpinu a u serpinu s rozštěpenou m reakční smyčkou. Aminoterminální fragment smyčky se po rozštěpení zasouvá do beta-listu A, který tím nabývá stabilní, plně antiparalelní konformaci. Upraveno podle Kotyza J, 2001 (11).



Obr. 2 Schematické znázornění iniciálního a terminálního serpin-proteázového komplexu. Reakční smyčka serpinu vytváří s cílovou proteázou acyl-enzymový komplex, k jehož rozštěpení nedojde pro přesun části smyčky s navázanou proteázou na opačný pól serpinu, provázený ztrátou proteolytické aktivity z narušení struktury aktivního centra enzymu. Upraveno podle Kotyza J, 2001 (11).

enzymu. První strukturální analýza krystalu intaktního komplexu serpinu s proteázou však ukázala, že tento předpoklad byl mylný. Překvapující zjištění spočívalo v tom, že inhibice aktivity nebyla ani tak výsledkem těsného, kompaktního propojení, nedovolujícího vstup katalytické vody, jako naopak rozvolnění struktury proteázy, vedoucí k *dislokaci katalytické aminokyselinové triády* aktivního centra (9). Inhibiční efekt je tedy umožněn rychlostí přesunu navázaného enzymu spojeného s finální inaktivací, která je o několik řádů vyšší, než je rychlost hydrolytického odštěpení enzymu. Na osudu uvězněné proteázy se uplatňuje i další faktor. Aktivní proteázy se vyznačují velmi kompaktní strukturou, která prakticky vylučuje štěpení enzymu jinými proteázami. V komplexu je ale struktura natolik rozvolněna (z 37 %), že se proteáza vlastně přeměňuje v substrát pro jiné proteázy.

Vznikem komplexu je zahájena eliminace aktivní proteázy z oběhu. Zatímco cirkulující lidské serpiny mají biologický poločas přes 24 h, serpinproteázové komplexy jsou odstraňovány z plazmy 10krát rychleji, a to receptory zprostředkovanou endocytózou.

S rozvojem sekvenačních technik na úrovni cDNA a rozšířením a zpřístupněním proteinových databází se zjistilo, že serpiny reprezentují rozsáhlou nadrodinu (*superfamily*) proteinů, čítající u člověka aktuálně asi 4 desítky serpinů, fylogeneticky však byly identifikovány stovky genů (7). Ukazuje se, že pro definici serpinu je důležitější prostorová struktura jádra molekuly a uspořádání genů, než inhibiční funkce. Bylo totiž zjištěno, že řada serpinů v procesu evoluce zcela *ztratila schopnost inhibice, funkce nové* jsou zčásti známy, zčásti jsou předmětem spekulací. Zajímavou podskupinu tvoří serpiny, u kterých došlo k *modifikacím zachovalých původních funkcí*. Typickým příkladem funkčně modifikovaného serpinu je regulační faktor koagulace, antithrombin. *Antithrombin (AT III)* je schopen inhibovat všechny proteasy koagulační kaskády, nejlépe však thrombin a faktory Xa a IXa. Je známým jevem, že teprve alosterická interakce se sulfonovaným

polysacharidem *heparinem* vede k plné aktivaci inhibitoru, konkrétně dochází k navýšení rychlostní konstanty inhibice více než 1000krát. Účinek spočívá v tom, že tkáňový, případně podaný heparin způsobí plné vystavení smyčky reaktivního centra, v klidovém stavu částečně zasunutého do listu A.

SERPINY INHIBUJÍCÍ CYSTEINOVÉ PROTEÁZY

K překvapujícímu nálezu došlo začátkem 90. let minulého století, kdy byl identifikován faktor virového původu, který inhibuje zánětovou hostitelskou odpověď při nákaze kravskými neštovicemi. Při sledování infekce kuřecích embryí byl objeven nový virový gen, nazvaný *crmA* (*cytokine response modifier*), který jak se ukázalo koduje serpin inhibující *interleukin-1 beta konvergující enzym (ICE)* (16). Tím, že jmenovaný serpin zabraňuje proteolytické aktivaci IL-1-beta, blokuje současně reaktivní zánět, ale také apoptózu cílových buněk, obé ve prospěch propagace viru. Pozoruhodné na tomto zjištění byl fakt, že ICE nepatří mezi serinové proteázy, nýbrž je *cysteinovou proteázou*, a to se štěpnou specifitou za kyselinou asparagovou, unikátní specifitou vyhrazenou pro enzymy navozující programovanou buněčnou smrt, apoptózu. Tím byl prokázán první případ výjimky z výše uvedeného systému, podle kterého jsou proteázy náležející do stejných mechanistických tříd inhibovány skupinově specifickými inhibitory. Komplex mezi *crmA* a ICE je mimořádně pevný, stabilní i v roztoku 8M močoviny. Tento jev byl nazván „*cross-class*“ interakcí. Jak si tento překvapivý nález vysvětlit? Nabízí se vcelku logická odpověď: pro inhibiční specifitu serpinů je důležitější substrátová vazebná geometrie než katalytický mechanismus (11).

Fakt, že *cross-class* inhibice byla zatím zjištěna jen u cysteinových proteáz, má ostatně své teoretické pozadí. Obě katalytické třídy proteáz mají totiž podobný dvoufázový charakter štěpení proteinů. Katalytický mechanismus serinových proteáz, zmíněný v předchozím textu, zahrnuje přechodný acyl-enzymový meziproduct, který je později hydrolyticky štěpen na N-terminální peptid a enzym. Stejně tak i cysteinové proteázy vytvářejí acyl-enzymový intermediát, zde v podobě *thiolového esteru*, který je schopen v další, hydrolytické fázi, uvolnit N-terminální fragment. Jak již bylo vysvětleno, serpinová inhibice serinových proteináz zabraňuje druhé fázi rozštěpení reaktivní smyčky, takže serpin-enzymový komplex zůstává kovalentně propojen. Vše nasvědčuje tomu, že identický mechanismus je zodpovědný i za inaktivaci cysteinových proteináz.

Další studie ukázaly, že serpin *crmA* inhibuje nejen ICE, enzym totožný s kaspázou-1, ale i další kaspázy účastníci se apoptózy. Z nich srovnatelnou vysokou inhibici vykazuje iniciační *kaspáza-8*. Navíc bylo zjištěno, že k inhibici tohoto enzymu přispívá kromě tvorby pevného kovalentního komplexu i disociace aktivního kaspázového tetrameru, provázená ztrátou integrálních subjednotek (5).

Dalším serpin, schopný inhibovat cysteinovou proteinázu, byl purifikován ze séra nemocných rakovinou. Je znám pod zkratkou *SCCA*, označující *Squamous Cell Carcinoma Antigen*. Selektivně inhibuje *katepsin L* v nádorových buňkách (17). *SCCA* patří mezi serpiny, které ztratily svou původní funkci inhibovat serinové proteinázy.

Tab. 1 Biologicky významné serpiny inhibující cysteinové proteázy

Označení	Serpin (název)	Cílová cysteinová proteáza	Autor/citace
CrmA	Cytokine response modifier A	ICE (interleukin-1-beta-converting endopeptidase, Casp 1), Casp 8	Ray CA et al. 1992 (16), Dobó 2006 (5)
SCCA	Squamous cell carcinoma antigen	Cathepsin L	Takeda A et al. 1995 (17)
Hurpin	Serpin B13	Cathepsin L	Bylaite M et al. 2006 (3)
Alfa-1-ACT	Alfa-1-antichymotrypsin	Prohormone thiol protease (PTT) Staphylococcal cysteine protease	Hook VY et al. 1993 (8) Kozik J et al. 2011 (13)
SRP-2	nitrobněčný serpin <i>C. elegans</i>	Cathepsin K, L, S, V	Pak SC et al. 2004 (15)
Serp-2	Myxoma virus serpin-2	ICE (interleukin-1-beta-converting endopeptidase, Casp 1)	Viswanathan K et al. 2012 (18)
BovSERPIN A3 family	bovinní serpiny A3-1 a A3-3	Casp 8, 3	Gagaoua M et al. 2015 (6)
Endopin 2C	bovinní serpin endopin 2C	Cathepsin L, papain	Hwang S-R et al. 2005 (10)
MENT	Myeloid and Erythroid Nuclear Termination stage specific protein	Cathepsin L, V	Ong PC et al. 2009 (14)
SERPIN B3	myší serpiny b3a a b3b	proteínázy papainového typu	Askew DJ et al. 2004 (1)

Hurpin (*Serpin B13*) je značně podoben SCCA (59% aminokyselinová shoda). Jedná se o cross-class inhibitor *katepsinu L* a je koexprimován s tímto enzymem u četných neoplastických a zánětových chorob, včetně kožních afekcí (3).

Dalším příkladem cross-class inhibice cysteinové proteázy je účinek *alfa-1-antichymotrypsinu* (ACHT) na *prohormon thiol proteázu*. Tento enzym se účastní úprav neuropeptidu enkefalinu. Inhibiční konstanty pro chymotrypsin i zmíněný enzym jsou srovnatelné (8). ACHT má širší inhibiční spektrum, je schopen inhibovat i *staphopain C* (*ScpA2*), cysteinovou proteázu ptačího kmene *Staphylococcus aureus*. Není bez zajímavosti, že ptačí ACHT je přitom neúčinný (13).

Příkladem intracelulárních serpinů je *SRP-2*, exprimovaný během embryonálního vývoje hlístice *Caenorhabditis elegans*. Jedná se o duální cross-class inhibitor, ovlivňující lyzozomální proteázy *katepsin K, L, S a V*, jak bylo demonstrováno při studiu vlastností rekombinovaného serpinového proteinu (15).

Serp-2, podobně jako CrmA, je poxovirání intracelulární serpin, blokující cysteinové proteázy *casp-1 a 8* T buněk, stejně jako účinky granzymu B, patřícího do výbavy cytotoxických T buněk (18).

V hovězí svalovině byly identifikovány 3 cross-class serpinové inhibitory s výrazným účinkem jak proti trypsinu, tak vůči *kaspázám 3 a 8*. Jedná se o klíčové regulátory apoptózy u savců, exprimované v proliferační a konfluentní fázi vývoje myoblastů (6).

V neuroendokrinních tkáních je exprimován serpin *endopin 2C*, strukturně příbuzný alfa-1-antitrypsinu a dalším endopinům. Kromě toho, že účinně inhibuje *elastázu*, je selektivním inhibitorem *katepsinu L a papainu*. S těmito proteázami vytváří detergentům odolné komplexy (10).

Dalším zajímavým serpinem, schopným inhibovat papainu podobné proteázy (*katepsiny V a L*) je *MENT (Myeloid and Erythroid Nuclear Termination stage specific protein)*. Serpin MENT patří mezi chromatin remodelující proteiny. Ovlivňuje stupeň rozvinutí heterochromatinu, čímž reguluje buněčnou diferenciaci a genovou transkripci. Na krystalografické struktuře intaktního serpinu je patrné částečné zasunutí reakční smyčky do beta-listu A, nacházené i u dalších serpinů (viz výše zmíněný antitrypsin), které pro svou plnou funkci podmíněnou vytažením smyčky vyžadují kofaktory. V tomto případě je konformační změna vyvolána přítomností *chromatinu*, nikoli holé DNA. Předpokládá se, že inhibiční aktivita serpinu se podílí na chromatinových přestavbách (14).

Uvedené nálezy skupinově zkřížených inhibičních vlastností serpinů je třeba odlišit od efektivního potlačení účinku některých cysteinových proteináz, která není založena na vytvoření stabilního serpin-cysteinproteázového komplexu, nýbrž na proteolytické likvidaci serpinem zachycených peptidáz okolními volnými enzymy. Tento jev byl demonstrován na interakci serpinu *antitrypsinu s catepsinem L a papainem*. V přechodném komplexu mezi enzymem a antitrypsinem dochází souběžně k inaktivaci enzymu i masivnímu štěpení inhibitoru, což lze demonstrovat akrylamidovou elektroforézou v denaturačním prostředí (2).

Velký počet identifikovaných serpinových genů je podmíněn jednak výskytem u nejrůznějších organismů, ale také rozsáhlou lokální amplifikací uvnitř jednotlivých druhů. Inter- i intrachromozomální amplifikace jsou provázány především diverzifikací rektivní smyčky serpinů, což vede i k diverzifikaci funkční. Tento jev je demonstrován ve studii zaměřené na genomovou analýzu *SCCA lokusu*. Na rozdíl od *lidského lokusu*, který obsahuje dva serpinové geny, obsahuje odpovídající *myší lokus* 4 geny serpinové a 2 pseudogeny. U exprimovaného myšího *serpinu 3a* bylo zjištěno, že inhibuje *chymotrypsinové a papainové* proteázy, později objevený *serpin 3b* vykazuje cross-class inhibici proteáz *trypsinových a papainových*. Výsledkem amplifikace a diverzifikace je tedy rozšíření antiproteázového repertoáru (1).

SOUHRN

Proteolytické enzymy jsou rozříděny do čtyř mechanistických skupin: proteáz serinových, cyteinových, aspartylových a metaloproteináz. Aktivní proteázy každé třídy jsou inhibovány skupinově specifickými inhibitory proteolytických enzymů. Nejběžnější inhibitory serinových proteináz se nazývají serpiny. Inhibují na příklad leukocytární elastázu, enzymy krevního srážení a enzymy štěpící krevní sraženinu. Během vývoje

ztratily některé serpinové molekuly schopnost inhibice, jiné změnily své vlastnosti, a jistá skupina serpinů získala schopnost inhibovat cysteinové proteázy. Prvním takovým identifikovaným „cross class“ inhibitelem se stal crmA (cytokine response modifier), inhibující interleukin-1 beta konvergující enzym (ICE), cysteinovou proteázu zapojenou do vyvolání zánětové reakce a apoptózy při infekci virem kravských neštovic. Dosud byla určena asi desítky „cross-class“ inhibitorů cysteinových proteáz, zapojených do regulací apoptózy, úprav proteinů, embryonálního vývoje, kancerogeneze a zánětu. Molekulární mechanismus inhibice cysteinových proteáz se zdá být podobný inhibici serinových proteáz serpiny, založené na vytvoření pevného enzym-serpinového komplexu.

Serine proteinase inhibitors (serpins) inhibiting cysteine proteinases: an example of “cross-class” inhibition

SUMMARY

Proteolytic enzymes are classified into four mechanistic classes: serine, cysteine, aspartic proteases, and metalloproteinases, respectively. Active proteases of each class may be inhibited by a class-specific group of proteinaceous inhibitors. The most common serine-type proteinase inhibitors are called sepins. Leukocyte elastase, the blood clotting- and blood clot dissolving enzymes, to name some, belong to the target serine proteases. During evolution, some serpine-like molecules lost their enzyme inhibitory action, others changed their properties, and a specific group of serpins gained an aberrant inhibitory action against cysteine proteinases. The first of such „cross-class“ serpine inhibitors identified was crmA (cytokine response modifier), inhibiting interleukin-1 beta converting enzyme (ICE), a cysteine protease implicated in the promotion of inflammatory reaction and apoptosis upon a cow-pox virus infection. A dozen other cross-class inhibitory serpins has been identified so far, and found to be involved in the process of apoptosis, protein processing, embryonic development, cancerogenesis and inflammation. The molecular basis of the cysteine protease inhibition by serpins appears to be analogous with serine protease inhibition by serpins, namely a stable enzyme-serpin complex formation.

LITERATURA

1. Askew D. J., Askew Y. S., Kato Y. et al.: The amplified mouse squamous cell carcinoma antigen gene locus contains a serpin (Serpin 3b) that inhibits both papain-like cysteine and trypsin-like serine proteinases. *Genomics* 84, 2004: 166–175. – 2. Bjork I., Nordling K., Raub-Segall E. et al.: Inactivation of papain by antithrombin due to autolytic digestion: a model of serpin inactivation of cysteine proteinases. *Biochem. J.* 335, 1998: 701–709. – 3. Bylaite M., Moussali H., Marciukaitiene I. et al.: Expression of cathepsin L and its inhibitor hurpin in inflammatory and neoplastic skin diseases. *Experimental Dermatology* 15, 2006: 110–118. – 4. Carrel R. W., Steiner P. E.: The biostructural pathology of the serpins: critical function of sheet opening mechanism. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 377, 1996: 1–17. – 5. Dobó J., Swanson R., Salvesen G. S. et al.: Cytokine response modifier A inhibition of initiator caspases results in covalent complex formation and dissociation of the caspase tetramer. *J. Biol. Chem.* 281, 2006: 38781–38790. – 6. Gagaoua M., Hafid K., Boudida Y. et al.: Caspases and thrombin

aktivita regulace specifickými serpinovými inhibitory v hovězí kosterní svalovině. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 177, 2015: 279–303. – 7. Gettings P. G. W., Patston P. A., Olson S. T., Serpins: structure, function and biology. New York, Chapman&Hall, 1996. – 8. Hook V. Y., Purviance R. T., Azaryan A. V. et al.: Purification and characterization of alpha 1-antichymotrypsin-like protease inhibitor that regulates prohormone thiol protease involved in enkephalin precursor processing. *J. Biol. Chem.* 268, 1993: 20570–20577. – 9. Huntington J. A., Read R. J., Carrel R. W.: Structure of a serpin-protease complex shows inhibition by deformation. *Nature* 407, 2000: 923–926. – 10. Hwang S. R., Stoka V., Turk V. et al.: The novel bovine serpin endopin 2C demonstrates selective inhibition of the cysteine protease cathepsin L compared to the serine protease elastase, in cross-class inhibition. *Biochemistry* 44, 2005: 7757–7767. – 11. Komiyama T., Ray C. A., Pickup D. J. et al.: Inhibition of interleukin-1-beta converting enzyme by the cowpox virus serpin CrmA. *J. Biol. Chem.* 269, 1994: 19331–37. – 12. Kotyza J.: Proteases and antiproteases in health and disease – a review II. Serine proteases and their natural inhibitors. *Plzeň. lék. Sborn.* 68, 2001: 11–31. – 13. Kozik J., Bukowski M., Rojowska A. et al.: Alpha-1-Antichymotrypsin inactivates staphylococcal cysteine protease in cross-class inhibition. *Biochimie* 93, 2011: 948–953. – 14. Ong P. C., Golding S. J., Pearce M. C. et al.: Conformational change in the chromatin remodelling protein MENT. *PLoS ONE* 4, 2009: doi: 10.1371/journal.pone.0004727. – 15. Pak S. C., Kumar V., Tsu C. et al.: SRP-2 is a cross-class inhibitor that participates in postembryonic development of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J. Biol. Chem.* 279, 2004: 15448–59. – 16. Ray C. A., Black R. A., Kronheim S. R. et al.: Viral inhibition of inflammation: cowpox virus encodes an inhibitor of the interleukin-1 beta converting enzyme. *Cell* 69, 1992: 597–604. – 17. Takeda A., Yamamoto T., Nakamura Y. et al.: Squamous cell carcinoma antigen is a potent inhibitor of cysteine proteinase cathepsin L. *FEBS Lett.* 359, 1995: 78–80. – 18. Viswanathan K., Bot I., Liu L. et al.: Viral cross-class serpin inhibits vascular inflammation and T lymphocyte fratricide; a study in rodent models in vivo and human cell lines in vitro. *PLoS One* 7, 2012: doi: 10.1371/journal.pone.0044694.

Adresa autora: J. K., Karlovarská 48, 30100 Plzeň

MIKROHYPERBARIE – MOŽNOST STUDIA BUNĚČNÉHO METABOLISMU V ODLIŠNÝCH FYZIKÁLNÍCH PODMÍNKÁCH

J. Dejmek^{1,2}, M. Čedíková^{2,3}, L. Bolek^{1,2}, M. Marková^{2,3},
V. Babuška⁴, J. Kuncová^{2,3}

¹ Ústav biofyziky, ² Biomedicínské centrum, ³ Ústav fyziologie, ⁴ Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

První dokumentované použití hyperbarické terapie je datováno do r. 1662 a přisuzováno britskému lékaři a duchovnímu Henshawovi. Komora, kterou vyvinul, byla vzduchotěsná místnost, ve které bylo možno měnit klimatické a tlakové podmínky. Tato komora měla napomáhat ke kvalitnímu trávení, odkašlávání či ulehčovat dýchání a působit preventivně proti nejrůznějším plicním onemocněním. Bohužel se tato terapie neujala a na další rozvoj musela hyperbarická terapie počkat až do r. 1834, kdy francouzský lékař Junod sestavil hyperbarickou komoru, kde užíval přetlak od 2 do 4 atmosfér k léčbě nejrůznějších plicních onemocnění (1). V dnešní době je normobarická i hyperbarická oxygenoterapie běžně používaná podpůrná léčebná metoda a na možnostech jejího dalšího uplatnění probíhá usilovný výzkum. Velké uplatnění našla oxygenoterapie např. při léčbě chronických ran a bércoových vředů, hidradenitis suppurativa a dalších kožních eflorescencí (2–4), při léčbě tinitu (5), otravě oxidem uhelnatým (6), dále také u celé řady neurologických chorob (7), je nedílnou součástí hloubkového potápění a hlavním léčebným prostředkem v případech dekomprezní choroby (10), apod. Přestože se jedná o běžně a hojně užívanou léčbu, v odborné literatuře není dostatek podkladů pro plné pochopení biologických dějů, které v buňkách při odlišných fyzikálních podmínkách probíhají. Není tedy jasné, jak buňky a systémy reagují na nefyziologickou úroveň rozpuštěného kyslíku v krvi. Navíc nejsou k dispozici vhodné nástroje k vytvoření podmínek pro studium těchto buněčných dějů *in vitro*. Tento typ experimentů fakticky nelze v klasických hyperbarických komorách provádět. Mají velký objem v jednotkách krychlových metrů, což je při potřebě vytvoření specifické atmosféry jednak nákladné a zároveň zákon neumožňuje tato zařízení plnit koncentrací kyslíku vyšší než 22,5 % objemového množství. Komory jsou navrhovány pro dosahování nízkých pracovních tlaků (běžně max. 3 ATA). Velkým problémem je jejich teplota na teploty vhodné ke kultivaci buněčných linií (37 °C), neboť jsou konstrukčně určeny pro pacienty (23–25 °C). A neméně významným problémem je vytížení takovéhoho zařízení v rámci léčebné terapie. Aby bylo možné se na studium vlivu odlišných fyzikálních podmínek na buněčný metabolismus na buněčné úrovni zaměřit, bylo nutné vyvinout zcela novou a unikátní technologii, která by výzkum umožnila. Spolupráce Ústavu biofyziky Lékařské fakulty v Plzni a Ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci vyústila v úspěšné řešení projektu Preseed, v rámci kterého byla vyvinuta nová koncepce experimentálního tlakového zařízení, která dostala

název mikrohyperbarická komůrka. Technologie je v současné době ochráněna národním patentem č. 305989.

Cílem našeho pilotního pokusu bylo vyzkoušet, zdali je možné buněčné kultury v této komůrce kultivovat a jak ovlivňuje zvýšený pO_2 růst buněčné linie plicních fibroblastů HFL1.

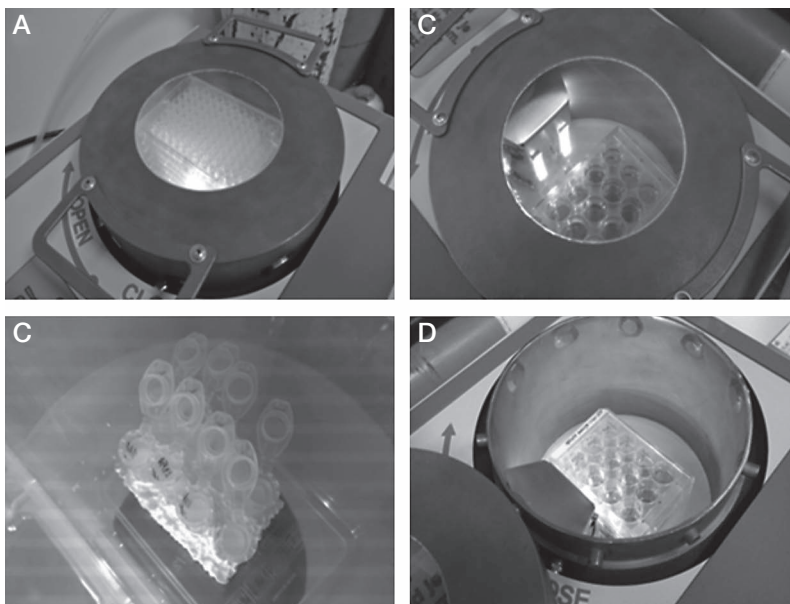
MATERIÁL A METODIKY

Hyperbarická komůrka

Mikrohyperbarická komůrka s označením uHBK2 je malých rozměrů (obr. 1). Má válcový vnitřní profil s užitečným průměrem 22 cm, výškou 20 cm a objemem 6,5 l. Maximální pracovní přetlak je 1,5 MPa. Plnění probíhá dvěma nezávisle regulovatelnými vstupy plynů a jedním regulovaným výstupem. Má regulovanou teplotu vnitřních prostor s rozsahem -5 až $+70$ °C (při použití nemrznoucí kapaliny) a rychlost teplotní změny vnitřního prostředí je až $0,5$ °C/s (v závislosti na výkonu temperačního zařízení). Konstrukční řešení umožňuje přímé pozorování vnitřního prostoru díky průzoru ve víku (obr. 2). Mezi další užitečné vlastnosti lze zahrnout možnost bezkontaktního magnetického míchání ve vnitřních prostorách komůrky s plynulou regulací otáček, datové propojení s vnitřním prostorem zajištěné až 8 datovými linkami, možnost napájení spotřebičů 12/24VDC. Barevný dotykový ovládací panel umožňuje měření vnitřního tlaku a aktuální změny tlaku (kPa/s), umožňuje nezávislé měření tří teplot (PT100), lze jím přímo regulovat osvětlení vnitřních prostor a výkon vnitřní ventilace. Dále je umožněn záznam minimálních a maximálních hodnot, zvuková signalizace při překročení limitních hodnot, kalibrační korekce zobrazovaných měřených hodnot. Záznam vybraných měřených parametrů je možné uložit na SD kartu.



Obr. 1 Mikrohyperbarická komůrka uHBK2



Obr. 2 A, B, C, D – Pohledy do vnitřních prostor hyperbarické mikrokomůrky

Složení atmosféry pro kultivaci

Buňky byly kultivovány za normobarických podmínek v prostředí se zvýšenou koncentrací kyslíku (hyperoxie) – směs CARBOGEN 5% (95 kPa pO₂ a 5 kPa pCO₂), teplota byla stabilně regulována na hodnotu 37 °C a vnitřní tlak byl 1 ATA.

Kultivace buněk a jejich expozice normobarické hyperoxii

Pro pilotní studii byla vybrána buněčná linie fibroblastů HFL1 (ATCC® CCL153™). Buňky byly kultivovány v médium DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) doplněném o L-Glutamin, 10% FBS (fetální bovinní sérum) a 1% antibiotika (streptomycin a penicilin).

Buňky byly rozděleny do dvou skupin, kdy první byla exponována v mikrohyperbarické komůrce normobarické hyperoxii (37 °C; 95 kPa pO₂ a 5 kPa pCO₂) vždy 2 h po dobu 5 dní. Po expozici byly buňky přesunuty zpět do inkubátoru do další expozice. Kontrolní skupina byla kultivována ve stabilních podmínkách inkubátoru (37 °C a 5 kPa pCO₂).

Proliferace buněk

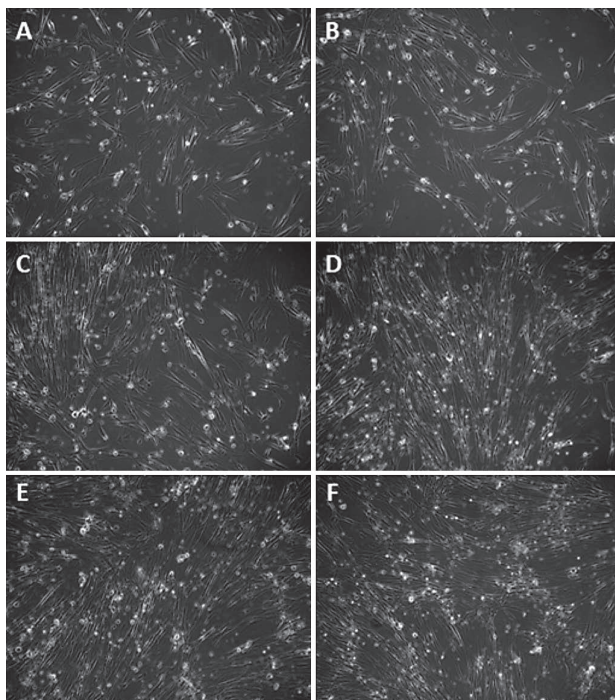
Exponované i kontrolní buňky byly sklizeny každých 24 h (vždy před další expozicí normobarické hyperoxie) a jejich počet spočítán v Bürkerově komůrce. Tyto hodnoty indikovaly trend jejich růstu za předešlých 24 hodin kultivace. Počty buněk byly statisticky vyhodnoceny pomocí t-testu ($p < 0,05$ bylo považováno za statisticky signifikantní). Po samotné dvouhodinové expozici bylo provedeno další sklizení buněk (opět u obou skupin).

Cílem bylo zjistit, zda nedochází k významnému umírání buněk následkem expozice. Průměrné počty buněk byly vyneseny do grafu. Synchronně byly buňky dokumentovány i fotograficky a to z důvodu porovnání morfologie jejich růstu, tedy, zda či jak se charakter růstu ovlivněných buněk odlišuje od kontrol.

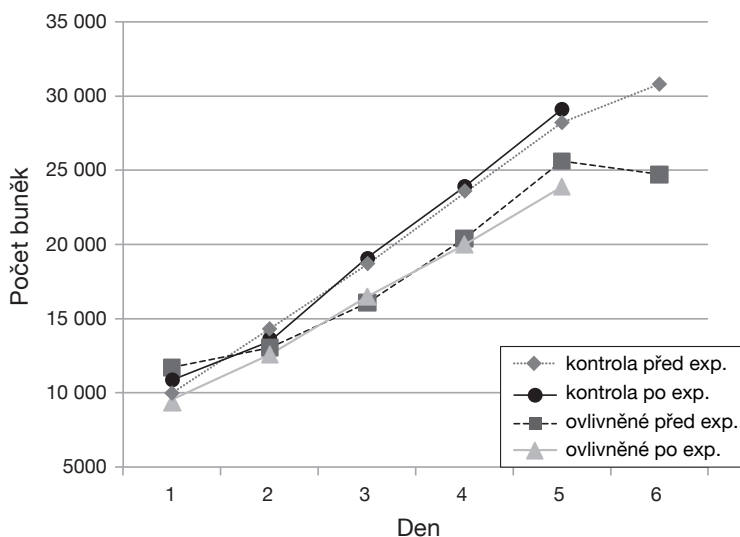
VÝSLEDKY

Buňky v mikrohyperbarické komůrce je možné bez problémů kultivovat. Komůrka je tedy využitelná pro *in vitro* experimenty s nejrůznějším složením atmosféry za normálních i hyperbarických podmínek (normoxie, hypoxie, hyperoxie, normokapie, hypokapie, hyperkapie).

V našem pilotním experimentu s vystavením buněčné linie fibroblastů normobarické hyperoxii (2 hodiny po dobu 5 dní) nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v počtu buněk oproti kontrolní skupině buněk. Obě skupiny buněk vykazovaly shodný růstový trend v počátku experimentu, ke konci se však od sebe mírně odkláněly (po 5. expozici). Charaktery jednotlivých růstových křivek jsou patrné z grafu 1. Z grafu je dále patrné, že



Obr. 3 Porovnání charakteru růstu buněčné linie HFL1. A, C, E – buňky exponované normobarické hyperoxii ve dnech 0 (A), 3 (C) a 5 (E); B, D, F – buňky kontrolní – neexponované normobarické hyperoxii ve dnech 0 (B), 3 (D) a 5 (F)



Graf 1 Růstová křivka kontrolních a ovlivněných HFL1 normobarickou hyperoxií

nedocházelo ani k významnému umírání buněk následkem jejich expozice normobarické hyperoxií (porovnání křivky před a po ovlivnění). Morfologický vzhled kultivovaných buněk je ukázán na obrázku 3, ani zde jsme nezaregistrovali žádnou vzájemnou rozdílnost charakteru buněk.

DISKUZE A ZÁVĚR

Účinky hyperoxie na buněčné úrovni jsou stále velkou neznámou. Nedostatek publikací a známých informací nás vede k závěru, že je tato oblast základního výzkumu vědecky zajímavá a má smysl v ní pokračovat. Naše pilotní výsledky naznačují, že by mohlo docházet k ovlivnění buněčné proliferace, nevíme však zatím, jaký mechanismus se za touto skutečností skrývá. Může například docházet k ovlivnění mitochondrií uvnitř buněk a tedy ke změnám v buněčném metabolismu (8, 9).

SOUHRN

Hyperbarická a normobarická oxygenoterapie je v současné době běžně používanou podpůrnou metodou, která našla velké uplatnění při léčbě mnoha onemocnění. I přes značné využití této metody v léčebné praxi, postrádáme dostatek podkladů v odborné literatuře, který by umožnil plné pochopení biologických dějů probíhajících v buňkách při odlišných fyzikálních podmínkách. Cílem naší studie bylo primárně zjistit, zda je možné

kultivovat buňky ve speciálně sestrojené mikrohyperbarické komůrce a následně studovat vliv zvýšeného pO₂ na růst buněčné linie plicních fibroblastů HFL1.

Microhyperbaria – the possibility of cell metabolism research in different physical conditions

SUMMARY

Hyperbaric and normobaric oxygen therapy is currently routinely used supporting method which founded widely use in treating of many diseases. Despite of the considerable use of this method in medical practice, we are lacking sufficient background material in the literature which allows us full understanding of biological processes taking place in cells under different physical conditions. The aim of our study was primarily to find out whether it is possible to cultivate cells in a specially constructed microhyperbaric chamber and then study the effect of increased pO₂ on the growth of the HFL1 pulmonary fibroblast cell line.

PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno z Národního program udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy, programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres Q39) a „CZ.1.05/3.1.00/14.0307 – Nové technologie UP v biomedicíně“.

LITERATURA

1. Jain K. K.: Textbook of Hyperbaric Medicine. Springer; 2016: 660. – 2. Yildiz H., Senol L., Ercan E. et al.: A prospective randomized controlled trial assessing the efficacy of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int. J. Dermatol.* 55 (2), 2016: 232–7. – 3. Han G., Ceilley R.: Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv. Ther.* 34 (3), 2017: 599–610. – 4. Borab Z., Mirmanesh M. D., Gantz M. et al.: Systematic review of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced skin necrosis. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic. Surg. JPRAS.* 70 (4), 2017: 529–38. – 5. Holy R., Prazenica P., Stolarikova E. et al.: Hyperbaric oxygen therapy in tinnitus with normal hearing in association with combined treatment. *Undersea Hyperb. Med. J. Undersea Hyperb. Med. Soc. Inc.* 43 (3), 2016: 201–5. – 6. Rose J. J., Wang L., Xu Q. et al.: Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 195 (5), 2017: 596–606. – 7. Al-Waili N. S., Butler G. J., Beale J. et al.: Hyperbaric oxygen in the treatment of patients with cerebral stroke, brain trauma, and neurologic disease. *Adv. Ther.* 22 (6), 2005: 659–78. – 8. Resseguie E. A., Staversky R. J., Brookes P. S. et al.: Hyperoxia activates ATM independent from mitochondrial ROS and dysfunction. *Redox Biol.* 2015: 176–85. – 9. Lichardusova L., Tatarkova Z., Calkovska A. et al.: Proteomic analysis of mitochondrial proteins in the guinea pig heart following long-term normobaric hyperoxia. *Mol. Cell Biochem.* 2017 Apr 21; 10. Moon R. E.: Hyperbaric oxygen treatment for decompression sickness. *Undersea Hyperb. Med.* 41 (2), 2014: 151–7.

Adresa autora: J. D., alej Svobody 76, 323 60 Plzeň

MÉNĚ ZNÁMÉ, ALE NEMÉNĚ VÝZNAMNÉ NEUROPEPTIDY

M. Chottová Dvořáková^{1,2}

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

Neuropeptidy jsou neurotransmitery peptidové povahy uvolňující se z nervových zakončení spolu s klasickými mediátory. Jedná se o nejpočetnější skupinu neuromediátorů. Jejich činnost spočívá nejen v přenosu informace mezi neuronem a cílovou buňkou, ale mohou fungovat jako neurohormony, růstové faktory nebo mediátory zánětu. Řada těchto látek je produkována a uvolňována jednak z neuronů, ale i z buněk nenervových. Vznikají z větších prekurzorových molekul, jejichž zpracování je tkáňově specifické. Prvním identifikovaným neuropeptidem byla v roce 1931 substance P (1). Od té doby byly popsány desítky dalších neuropeptidů. Některé z nich jsou již velmi detailně probádány a máme tedy k dispozici popis jejich struktury, lokalizace i funkce ve zdraví i nemoci, další na detailní probádání zatím čekají. Mezi méně známé neuropeptidy patří i neuropeptid B a neuropeptid W.

Neuropeptid B (NPB) a neuropeptid W (NPW) jsou dva strukturně a funkčně příbuzné peptidy, které působí na cílovou tkáň prostřednictvím specifických receptorů označených neuropeptid B/W receptory 1 (NPBWR1) a NPBWR2. Dohromady tvoří signální systém NPB/NPW, který je odpovědný za regulaci řady fyziologických procesů.

Oba tyto neuropeptidy byly identifikovány na počátku tohoto tisíciletí několika výzkumnými skupinami nezávisle na sobě (2–4). NPB a NPW vykazují vysoký stupeň sekvenční podobnosti mezi sebou, ale nevykazují žádnou významnou homologii s jinými známými peptidy (5). N-koncová oblast těchto peptidů je rozhodující pro interakci s receptorem (2, 4). Název NPB byl zvolen z důvodu posttranslační modifikace, bromace na šestém uhlíku indolového kruhu N-terminálního tryptofanu (2). Tato modifikace je u savčích bioaktivních peptidů jedinečná a její biologický význam dosud nebyl objasněn (2, 6). NPW je pojmenován po tryptofanu (jednopísmenný kód W), který se objevuje na obou koncích tohoto peptidu (7).

Expres mRNA kódujících NPB a NPW, stejně tak jako tkáňová distribuce obou peptidů byla velmi důkladně studována zejména v mozku jedinců řady zvrčecích druhů (2–4, 8–14). Oba peptidy jsou velmi často kolokalizovány v různých strukturách mozku a zdá se, že jejich distribuce není závislá na živočišném druhu.

Mediátorová RNA pro NPB byla detekována v řadě korových i podkorových mozkových center, přičemž nejvyšší exprese byla zaznamenána v hypotalamu a limbickém systému (2, 3, 14). Kromě toho byla přítomnost této mRNA prokázána i v míše či spinálních

gangliích (3). Specifická imunoreaktivita (IR) s NPB antisérem odhalila přítomnost proteinu v tělech neuronů a nervových vláken v několika oblastech CNS, zejména pak v hypotalamu a amygdale (9, 11, 15). V míše NPB-IR buňky detekovány nebyly, ačkoliv exprese NPB mRNA byla již zdokumentována (2, 15). Proporcionalita reprezentace NPB-IR neuronů a intenzita značení se v jednotlivých mozkových jádrech lišily. Nejvyšší koncentrace NPB imunopozitivních buněk byla nalezena v paraventriculárním a supraoptickém jádru (15).

Přítomnost mRNA pro NPB byla dále prokázána i v nenervových tkáních zahrnující srdce, ledviny, močový měchýř, plic, tracheu, svaly, vaječníky, dělohu, placentu, varlata, prostatu, savčí žlázu, slezinu, lymfatickou uzlinu, brzlík, pankreas, žaludek, dvanáctník, malé a velké (2, 3, 14). Imunohistochemické experimenty prokázaly přítomnost peptidu ve folikulárních buňkách štítné žlázy, v Langerhansových ostrůvcích pankreatu, kůře i dřeni nadledvin, ováriích i varlatech (9, 16).

Rovněž mRNA pro NPW byla detekována v mnoha částech nervového systému, jejich výčet se prakticky shoduje s místy exprese mRNA pro NPB (2–4, 13, 14, 17). Rovněž distribuce NPW-IR v nervovém systému je do značné míry podobná distribuci NPB (8, 10, 12). Přítomnost NPW-IR byla prokázána i v ependymálních buňkách (8) a neuronech spinálních ganglií (18). V periferních tkáních různých živočišných druhů byla prokázána exprese NPW mRNA v srdci, aortě, jícnu, žaludku, tenkém a tlustém střevě, játrech, slezině, lymfatických uzlinách, brzlíku, svalovině, tuku, plicích, průduškách, ledvinách, nadledvinách, štítné žláze, submandibulární a příušní žláze, děloze, vaječnicích či varlatech (9, 13, 16, 19–21). Imunohistochemie odhalila neneuronální původ této NPW mRNA. Několik buněčných typů vykazuje méně nebo více intenzivní NPW-IR včetně srdečních, epitelálních buněk gastrointestinálního traktu, pankreatických ostrůvcích, hepatocytů, adipocytů, tubulárních buněk v renálním kortexu, oocytů primárního folikulu, folikulárních epitelových a parafolikulárních buněk v štítné žláze a buněk v nadledvinách, kosterních svalech a kůže. Slabá NPW-IR byla detekována rovněž v lymfatické tkáni (3, 9, 13, 19).

Některé studie se zaměřily na hlubší charakterizaci neuronů vykazujících NPB nebo NPW-IR. NPB-IR neurony v substantia nigra a area tegmentalis ventralis byly také tyrosin hydroxylase-IR (15). NPB-IR byla přítomna také v subpopulaci vazopresinových buněk z paraventriculárních a supraoptických neurosekrečních jader, ale ne v neuronech exprimujících oxytocin (15). Motoike se spolupracovníky (22) zjistili, že většina NPW neuronů ve středním mozku je dopaminergních. Navíc se prokázalo, že mnoho NPW-IR nervových vláken je v přímém kontaktu s neurony v hypotalamu obsahujícími orexin. V téže oblasti se NPW-IR nervová vlákna dostávají do přímého kontaktu také s neurony obsahujícími melanin (23). Ve spinálním gangliu obsahovaly některé NPW-IR neurony také CGRP (18). V míše potkanů byl NPW lokalizován společně s noradrenalinem, ale ne s adrenalinem (24).

Specifické receptory

Na cílové tkáni působí NPB a NPW prostřednictvím dvou specifických receptorů, receptoru neuropeptidu B/W 1 (NPBWR1) a NPBWR2. Oba byly původně identifikovány klonováním genů podobných genům pro opioidní receptory a označené jako receptor spojený s G proteinem 7 (GPR7) a GPR8 (25). Existence obou těchto receptorů byla

zjištěna dříve, než byly identifikovány příslušné ligandy. Pozdější studie ukázaly, že tyto receptory mohou s vysokou afinitou vázat NPB a NPW peptidy, proto byly reklasifikovány a přejmenovány jako NPBWR1 a NPBWR2. Oba receptory jsou funkčně spojeny s proteiny Gi a jejich aktivace snižuje intracelulární hladinu cAMP (6). Zatímco NPBWR1 byl vysoce konzervativní u lidských a hlodavců, přítomnost NPBWR2 nebyla prokázána u hlodavců (25, 26), ale u několika dalších druhů včetně králíka, žraloka a lemura prokázána byla, což demonstruje vysokou konzervaci primární struktury a naznačuje, že gen NPBWR2 mohl být v některých savčích vývojových větvích ztracen (26).

Lidský NPBWR1 je z 64 % identický s NPBWR2. Navíc tyto receptory vykazují přibližně 40 % shodu se somatostatinovými a opioidními receptory, nicméně somatostatin nevážou a pouze NPBWR1 vykazuje nízkou afinitu k neselektivním opioidním ligandům (25). U savců NPBWR1 rozpozná NPB i NPW s podobnou nanomolární afinitou, ale nepatrnou preferencí pro NPB, zatímco NPBWR2 je středně selektivní pro NPW (4). U ptáků k aktivaci NPBWR1 prostřednictvím NPB nebo NPW při jejich fyziologických koncentracích nedochází, což naznačuje, že je zde tento receptor méně důležitý nebo dokonce nevýznamný při zprostředkování účinků NPB a NPW na cílové tkáni (14). Je důležité poznamenat, že byly zjištěny některé rozdíly v biologických aktivitách mezi NPB a NPW (20, 27, 28), i když oba tyto peptidy působí na tkáň prostřednictvím stejných receptorů.

Fyziologické účinky

Široké rozšíření signálního systému NPB/NPW uvnitř CNS naznačuje jeho významnou funkci. Několik farmakologických studií odhalilo jeho zapojení do regulace příjmu potravy, neuroendokrinních funkcí, pocitu bolesti, energetické homeostázy, a dále i autonomní regulace, aktivace stresové osy a zapojení do emocí, úzkosti a strachu (6). Rovněž v periferních tkáních tento signální systém ovlivňuje řadu funkcí, včetně regulace cévního tonu, modulace funkcí tukové tkáně, endokrinních žláz a periferních nervů (18–21, 27–29). Některé z hlavních účinků těchto neuropeptidů jsou shrnuty v tabulce 1.

Tab. 1 Vybrané funkce neuropeptidu B (NPB) a neuropeptidu W (NPW)

Efekt	NPB	NPW
Tělesná hmotnost	↓	↑
Příjem potravy	↑ i ↓	↑ i ↓
Uvolnění ACTH	–	↑
Uvolnění prolaktinu	↑	↑
Uvolnění růstového hormonu	↓	↓
Uvolnění kortikosteronu	↑	↑
Srdeční frekvence	?	↑
Krevní tlak	?	↑

? – dosud nebylo měřeno/publikováno

Jedna z nejdůležitějších funkcí tohoto signálního systému je regulace příjmu potravy a energetického metabolismu, která je velmi komplexní a zahrnuje regulaci energetických příjmů a modulaci endokrinních funkcí v energetickém metabolismu. V CNS jsou neurony obsahující NPB a NPW v hypotalamických oblastech, které řídí příjem potravy a energetický metabolismus (30). Neurální okruhy podílející se na energetickém metabolismu nejsou dosud plně pochopeny, ale výsledky několika funkčních studií naznačují, že NPW zde za určitých okolností pravděpodobně hraje kompenzační roli (31). Bylo zjištěno, že účinek podávání NPB na příjem potravy byl závislý na dávkách, kdy nízké dávky způsobily mírně orexigeně s následnou anorexií, zatímco vyšší dávky indukovaly anorexii ve všech časových obdobích (4, 32). NPB se také podílí na udržování tělesné hmotnosti, což bylo prokázáno u NPB $-/-$ myši s pozdním nástupem obezity (32). Vzhledem k tomu, že u NPB $-/-$ jedinců nebyla v porovnání s kontrolními jedinci významně odlišná ani úroveň fyzické aktivity, ani spotřeba potravy, lze rozdíly v tělesné hmotnosti přičíst na vrub rozdílné rychlosti metabolismu (33). Zapojení NPBWR1 v tomto procesu bylo prokázáno delecí receptoru s následným rozvojem hyperfagie a obezity (32). Na periférii NPW snížila citlivost vagu na mechanické signály ze žaludku, což ukazuje na komplexní úlohu NPW v příjmu potravy (21). Navíc NPB a NPW ovlivňují také hormony, které se podílejí na energetické homeostáze. V pankreatických ostrůvcích vykazuje NPW, nikoliv však NPB, silný supresivní účinek na koncentrace leptinu a koncentrace inzulínu v krvi (19). Oba peptidy zvyšovaly sekreci kortizolu u kultivovaných lidských adrenokortikálních buněk, ačkoli pouze NPW vykazoval podobnou aktivitu na potkaních adrenokortikálních buňkách (27, 28). Je zajímavé, že NPB a NPW mohou přímo ovlivňovat funkci adipocytů (20). Dlouhodobá expozice adipocytů NPB a NPW vedla ke snížení exprese mRNA pro leptin. Inhibice příjmu potravy a sekrece leptinu naznačuje, že oba peptidy mohou zmírnit rezistenci na leptin, která je obvykle spojena s obezitou (34). Kromě toho bylo prokázáno, že NPB a NPW stimulují lipolýzu v izolovaných adipocytech. NPB, nikoliv však NPW, zvyšuje expresi a sekreci rezistinu (20). Rezistin hraje důležitou regulační roli v několika biologických procesech, jako je inzulínová rezistence, diabetes, ateroskleróza a kardiovaskulární onemocnění, autoimunitní onemocnění, astma, zánětlivé onemocnění střev a chronické onemocnění ledvin (35). Zapojení NPB do regulace rezistinu naznačuje potenciální roli tohoto neuropeptidu ve zmíněných patofyziologických procesech.

Naopak, Beck se spoluautory prokázali, že NPW nemá primární význam v krátkodobé regulaci příjmu potravy, ale může hrát roli v dlouhodobých interakcích mezi příjmem potravy a stresem (36). Zapojení signálního systému NPB/NPW do regulace neuroendokrinního systému bylo pozorováno několika výzkumníky na centrální i periferní úrovni. Centrální podání NPW vedlo ke zvýšení plazmatické koncentrace prolaktinu a kortikosteronu a ke snížení uvolňování růstového hormonu, což jsou tři složky stresové odpovědi u potkanů. Navíc pozorované behaviorální odezvy odrážejí odpovědi na behaviorální modely stresu (37). Přítomnost signálního systému NPB/NPW v klíčových mozkových jádrech souvisejících se stresovou reakcí také ukazuje na roli tohoto systému ve stresu (38). Bylo zjištěno, že NPW aktivuje hypotalamus-hypofýzo-adrenální (HPA) osu aktivací v paraventriculárním jádru hypothalamu (39). Jak bylo zmíněno výše, oba peptidy regulují také aktivitu periferní části stresové osy HPA a nadledvin (27, 28).

Přesné zmapování lokalizace NPB/NPW signálního systému i pochopení jeho role ve fyziologických i patofyziologických procesech je nezbytné pro případné farmakologické ovlivnění těchto procesů.

SOUHRN

Neuropeptidy, látky uvolňované z nervových zakončení, jsou stále intenzivně studovány. Mezi méně známé neuropeptidy patří neuropeptid B a neuropeptid W. V tomto článku jsou stručně shrnuty dosavadní poznatky o lokalizaci a funkci signálního systému těchto neuropeptidů.

Less known but not less important neuropeptides

SUMMARY

Neuropeptides, substances released from the nerve endings, are still intensively studied. Neuropeptides B and neuropeptide W are among the lesser-known neuropeptides. In this article, there is briefly summarized the current knowledge of the localization and function of the signaling system of these neuropeptides.

PODĚKOVÁNÍ

Vznik této publikace byl financován z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a z Programu rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (Progres Q39).

LITERATURA

1. Von Euler U. S., Gaddum J. H.: An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J. Physiol* 72, 1931: 74–87. – 2. Fujii R., Yoshida H., Fukusumi S. et al.: Identification of a neuropeptide modified with bromine as an endogenous ligand for GPR7. *J. Biol. Chem.* 277, 2002: 34010–34016. – 3. Brezillon S., Lannoy V., Franssen J. D. et al.: Identification of natural ligands for the orphan G protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. *J. Biol. Chem.* 278, 2003: 776–783. – 4. Tanaka H., Yoshida T., Miyamoto N. et al.: Characterization of a family of endogenous neuropeptide ligands for the G protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 100, 2003: 6251–6256. – 5. Singh G., Davenport A. P.: Neuropeptide B and W: neurotransmitters in an emerging G-protein-coupled receptor system. *Br. J. Pharmacol.* 148, 2006: 1033–1041. – 6. Sakurai T.: NPBWR1 and NPBWR2: Implications in Energy Homeostasis, Pain, and Emotion. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 4, 2013: 23. – 7. Takenoya F., Kageyama H., Hirako S. et al.: Neuropeptide W. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2012; 3: 171. – 8. Dun S. L., Brailoiu G. C., Yang J. et al.: Neuropeptide W-immunoreactivity in the hypothalamus and pituitary of the rat. *Neurosci. Lett.* 349, 2003: 71–74. – 9. Hochol A., Belloni A. S., Rucinski M. et al.: Expression of neuropeptides B and W and their receptors in endocrine glands of the rat. *Int. J. Mol. Med.* 18, 2006: 1101–1106. – 10. Kitamura Y., Tanaka H., Motoike T. et al.: Distribution of neuropeptide W immunoreactivity and mRNA in adult rat brain. *Brain Res.* 1093, 2006: 123–134. – 11. Schulz S., Stumm R., Holtt V.: Immunofluorescent identification of neuropeptide B-containing nerve fibers and terminals in the rat hypothalamus. *Neurosci. Lett.* 411,

2007: 67–71. – 12. Takenoya F., Yagi M., Kageyama H. et al.: Distribution of neuropeptide W in the rat brain. *Neuropeptides* 44, 2010: 99–106. – 13. Fang R., Su J., Zheng L. et al.: Cloning and distribution of neuropeptide W and its receptors in pigs. *Res. Vet. Sci.* 101, 2015: 106–116. – 14. Bu G., Lin D., Cui L. et al.: Characterization of Neuropeptide B (NPB), Neuropeptide W (NPW), and Their Receptors in Chickens: Evidence for NPW Being a Novel Inhibitor of Pituitary GH and Prolactin Secretion. *Endocrinology* 157, 2016: 3562–3576. – 15. Dun S. L., Brailoiu G. C., Mizuo K.: Neuropeptide B immunoreactivity in the central nervous system of the rat. *Brain Res.* 1045, 2005: 157–163. – 16. Hochol A., Tortorella C., Rucinski M. et al.: Effects of neuropeptides B and W on the rat pituitary-adrenocortical axis: in vivo and in vitro studies. *Int. J. Mol. Med.* 19, 2007: 207–211. – 17. Wang R., Yan F., Liao R. et al.: Role of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the regulation of Neuropeptide W in vitro and in vivo. *Mol. Cell Endocrinol.* 447, 2017: 71–78. – 18. Yamamoto T., Saito O., Shono K., et al.: Effects of intrathecal and i.c.v. administration of neuropeptide W-23 and neuropeptide B on the mechanical allodynia induced by partial sciatic nerve ligation in rats. *Neuroscience* 137, 2006: 265–273. – 19. Rucinski M., Nowak K. W., Chmielewska J. et al.: Neuropeptide W exerts a potent suppressive effect on blood leptin and insulin concentrations in the rat. *Int. J. Mol. Med.* 19, 2007: 401–405. – 20. Skrzypski M., Pruszyńska-Oszmałek E., Rucinski M. et al.: Neuropeptide B and W regulate leptin and resistin secretion, and stimulate lipolysis in isolated rat adipocytes. *Regul. Pept.* 176, 2012: 51–56. – 21. Li H., Kentish S. J., Kritas S. et al.: Modulation of murine gastric vagal afferent mechanosensitivity by neuropeptide W. *Acta Physiol. (Oxf)* 209, 2013: 179–191. – 22. Motoike T., Long J. M., Tanaka H. et al.: Mesolimbic neuropeptide W coordinates stress responses under novel environments. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 113, 2016: 6023–6028. – 23. Takenoya F., Kitamura S., Kageyama H. et al.: Neuronal interactions between neuropeptide W- and orexin- or melanin-concentrating hormone-containing neurons in the rat hypothalamus. *Regul. Pept.* 145, 2008: 159–164. – 24. Seki M., Kageyama H., Takenoya F. et al.: Neuropeptide W is expressed in the noradrenalin-containing cells in the rat adrenal medulla. *Regul. Pept.* 145, 2008: 147–152. – 25. O'Dowd B. F., Scheideler M. A., Nguyen T. et al.: The cloning and chromosomal mapping of two novel human opioid-somatostatin-like receptor genes, GPR7 and GPR8, expressed in discrete areas of the brain. *Genomics* 28, 1995: 84–91. – 26. Lee D. K., Nguyen T., Porter C. A. et al.: Two related G protein-coupled receptors: the distribution of GPR7 in rat brain and the absence of GPR8 in rodents. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 71, 1999: 96–103. – 27. Hochol A., Albertin G., Nussdorfer G. G. et al.: Effects of neuropeptides B and W on the secretion and growth of rat adrenocortical cells. *Int. J. Mol. Med.* 14, 2004: 843–847. – 28. Mazzocchi G., Rebuffat P., Ziolkowska A. et al.: G protein receptors 7 and 8 are expressed in human adrenocortical cells, and their endogenous ligands neuropeptides B and w enhance cortisol secretion by activating adenylate cyclase- and phospholipase C-dependent signaling cascades. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 2005: 3466–3471. – 29. Ji L., Zhu H., Chen H. et al.: Modulation of CaV1.2 calcium channel by neuropeptide W regulates vascular myogenic tone via G protein-coupled receptor 7. *J. Hypertens.* 33, 2015: 2431–2442. – 30. Mondal M. S., Yamaguchi H., Date Y. et al.: A role for neuropeptide W in the regulation of feeding behavior. *Endocrinology* 144, 2003: 4729–4733. – 31. Date Y., Mondal M. S., Kageyama H. et al.: Neuropeptide W: an anorectic peptide regulated by leptin and metabolic state. *Endocrinology* 151, 2010: 2200–2210. – 32. Ishii M., Fei H., Friedman J. M.: Targeted disruption of GPR7, the endogenous receptor for neuropeptides B and W, leads to metabolic defects and adult-onset obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 100, 2003: 10540–10545. – 33. Kelly M. A., Beuckmann C. T., Williams S. C. et al.: Neuropeptide B-deficient mice demonstrate hyperalgesia in response to inflammatory pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 102, 2005: 9942–9947. – 34. Enriori P. J., Evans A. E., Sinnayah P. et al.: Leptin resistance and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 14 Suppl. 5, 2006: 254–258. – 35. Jamaluddin M. S., Weakley S. M., Yao Q.: Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br. J. Pharmacol.* 165, 2012: 622–632. – 36. Beck B., Bossenmeyer-Pouric C., Pouric G.: Association of neuropeptide W, but not obestatin, with energy intake and endocrine status in Zucker rats. A new player in long-term stress-feeding interactions. *Appetite* 55, 2010: 319–324. – 37. Baker J. R., Cardinal R., Bober C. et al.: Neuropeptide W acts in brain to control prolactin, corticosterone, and growth hormone release. *Endocrinology* 144, 2003: 2816–2821. – 38. Jackson V. R., Lin S. H., Wang Z. et al.: A study of the rat neuropeptide B/neuropeptide W system using in situ techniques. *J. Comp. Neurol.* 497, 2006: 367–383. – 39. Taylor M. M., Yuill E. A., Baker J. R.: Samson WK. Actions of neuropeptide W in paraventricular hypothalamus: implications for the control of stress hormone secretion. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 288, 2005: R270–275.

Adresa autorky: M. Ch. D., alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň

DIABETICKÁ NEUROPATIE A KARDIOMYOPATIE

B. Břízová^{1,2}, T. Šmrhová^{1,2}, M. Chottová Dvořáková^{1,2}

¹ Biomedicínské centrum, ² Ústav fyziologie, LF UK v Plzni

Diabetes mellitus je globálně rozšířená choroba. Jen v České republice trpí diabetem 858 010 pacientů, z nichž je 91,7 % (786 586) diabetiky 2. typu. Tyto vysoké počty pacientů dělají z diabetu mellitu nejčastěji se vyskytující metabolickou chorobu. Počet diabetiků neustále vzrůstá, a to nejen u nás, ale i celosvětově. Podle údajů WHO z r. 2014 vzrostl počet diabetiků ze 108 milionů v r. 1980 na 422 milionů v r. 2014. Diabetem v r. 2014 trpělo 8,5 % dospělých (1).

Každoročně jsou v České republice vynakládány miliardy korun na výrobu a podávání inzulínu a dalších antidiabetik a léčbu následných mikro- a makrovaskulárních komplikací (postižení ledvin, sítnice, infarkty myokardu). Vyšší náklady na léčbu až o 18 % jsou potom u obézních pacientů s nedostatečnou kontrolou glykémie, u nichž je vyšší riziko vzniku dalších komorbidit a následných komplikací (2).

NEUROPATIE

Důsledkem dlouhotrvající hyperglykémie dochází u diabetických pacientů k neuropatii, nejběžnější a nezvratné komplikaci diabetu. Poškození vlivem hypoxie, inzultů z okolí či malnutrice probíhá v nejdistančnějších partiích dlouhého, křehkého axonu vycházejícího z malého neuronálního těla. U pacientů s diabetem se neuropatie vyvine po 1 roce od diagnózy s 7% pravděpodobností, po více než 25 letech postihuje až 50 % pacientů, k 90% prevalenci se dostaneme, zahrneme-li i pacienty se subklinickými známkami neuropatie. Neuropatie postihující kardiovaskulární systém zvyšuje morbiditu i mortalitu, postižení sensorických neuronů vede ke zvýšení rizika amputace končetiny. Působením hyperglykémie dochází u pacientů ke změnám v periferním nervovém systému. Somatická sensorická a motorická vlákna i vlákna autonomní jsou predominantně postižena v distálních úsecích degenerací, ztrátou axonů a také mikroangiopatií cév endoneuria (3). Tyto změny jsou obtížně zkoumatelné, neboť nejsou u zvířecích diabetických modelů dobře vyjádřené, odchylky můžeme nalézt například ve změnách mikrocirkulace endoneuria. K významným ztrátám nervových vláken u zvířat ale dochází v kůži, což umožňuje nejen objevovat patofyziologické podklady neuropatie, ale též se zaměřit na její léčbu (4). Také postižení spinálních ganglií by mohlo být jednou z příčin časných komplikací diabetu, a to především

ze dvou důvodů. Tato ganglia nejsou chráněna hematoencefalickou bariérou, navíc, kvůli jejich vyšším energetickým nárokům než mají ostatní nervová vlákna, jsou bohatě krevně zásobena. Mikroangiopatie způsobená diabetem tedy zřejmě výrazně ovlivňuje jejich funkci (5).

Na rozvoji neuropatie se podílí nekompenzovaná hyperglykemie ovlivňující následně mnohé metabolické kaskády. Jednou z nich je polyolová cesta. Aktivace aldózové reduktázy vede ke zvýšené přeměně glukózy na sorbitol, který svojí osmotickou aktivitou působí expanzi buňky, až její lýzu. Hyperosmolarita cytoplazmy způsobená akumulací sorbitolu vede ke snížení cytoplazmatického obsahu dalších osmoticky aktivních látek, jako jsou myoinositol, taurin nebo adenosin. Deplece myoinositolu způsobuje (prostřednictvím deplece fosfatidylinositolu a následně ATP) snížení aktivity Na-K-ATPázy a proteinkinázy C. Polyolová cesta může být aktivována i u nediabetických pacientů, a to při reperfúzním poškození po proběhlé ischemii (4). V prevenci reperfúzního poškození se osvědčily inhibitory aldózové reduktázy původně vyvíjené k ovlivnění progresu neuropatie, kde však výrazné uplatnění nenašly (6).

V kolagenu stromatu, v axoplazmě nervových vláken, ve Schwannových buňkách či v cévách endoneuria dochází k ukládání konečných produktů pokročilé glykace (advanced glycation end-products, AGE), které působí na buňky toxicky a hrají roli při vývoji endoneuriální mikroangiopatie (7). Snížení regeneračních schopností nervové tkáně může být způsobeno glykací struktur bazálních membrán, zatímco glykace cytoskeletálních proteinů vede k narušení axonálního transportu (8). AGE se váží na specifické receptory v cílových strukturách. Po navázání spustí transkripci nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B), jehož exprese vyvolá buď smrt buňky, nebo její aktivaci a přežití (7). Zvýšené množství AGE v myokardu levé komory koreluje s jeho zvýšenou tuhostí (9). Tvorba AGE není ovlivnitelná, i když určité účinky vykazovala antiglykační látka benfotiamin, derivát vitamínu B1 (4).

Zvýšením glykolytických procesů stoupá tvorba volných radikálů způsobujících oxidační stres. Jejich zdrojem jsou Golgiho aparát a endoplasmatické retikulum, především však mitochondrie, které dále aktivují endonukleázový systém, uvolňují cytochrom C a aktivují kaspázu 3, což vše vede k programované buněčné smrti, apoptóze (10). Poškozením mitochondrií dochází ke snížení hladin neurotropinu-3 (NT-3) a nervového růstového faktoru (NGF), což následně vede ke snížení mitochondriálního akčního potenciálu a nedostatečné syntéze ATP. Pozitivní účinek v inhibici neuropatie prokazují antioxidanty, jako například kyselina alfa-lipoová. V medicíně našlo díky těmto procesům terapeutické uplatnění sérum pacientů trpících diabetem mellitem typu 2, jež je schopno zvýšit autofagické procesy a aktivaci signálů buněčné smrti v neuroblastomech, embryonálních maligních nádorech raného věku vycházejících z buněk nervové tkáně (4).

Dále dochází v diabetických nervových vláknech ke změnám aktivity proteinkinázy C (PKC). V endoneuriu klesá zejména aktivita isoformy PKC- α , stejně tak klesá aktivita PKC ve Schwannových buňkách, zatímco ve více vaskularizovaném epineuriu se exprese PKC- β zvyšuje. Tato aktivace PKC- β izoformy postupně vede ke změnám toku krve, depozici v extracelulární matrix, ztluštění bazální membrány, zvýšené permeabilitě

a neovaskularizaci (11). Vývoj PKC inhibitorů zatím prokázal užitečnost PKC- β -specifického inhibitoru u STZ potkanů.

V nervové tkáni diabetiků bývá zánětlivý makrofágový a lymfocytární infiltrát, který produkuje řadu cytokinů. V terapii neuropatie se proto využívají inhibitory migrace makrofágů či uvolňování cytokinů. Dochází též ke zvýšené tvorbě derivátů kyseliny arachidonové, což může být částečně řešeno podáváním inhibitorů cyklooxygenázy-2. Tyto a další faktory (hyperaktivita polyolové cesty, zvýšená tvorba AGE, reperfuční syndrom a další) tvoří v nervové tkáni diabetiků prozánětlivé prostředí aktivující MAP-kinázu, jež prostřednictvím aktivace NF- κ B stimuluje procesy regulující životaschopnost buňky. Inhibice aktivace MAP-kinázy by mohla být důležitým bodem léčby diabetické neuropatie (4), účinek v této inhibici přinesla i léčba pioglitazonem, antidiabetikem ze skupiny thiazolidindionů (12).

Na zvířecích modelech byl prokázán úbytek neurotrofinů, jako je NGF, NT-3, ciliární neurotrofický faktor nebo mozkový neurotrofický faktor (4). V orgánech inervovaných sympatikem, včetně srdce, se nachází určité hladiny NGF. Z těchto orgánů je poté NGF retrográdním transportem dopraven do těla neuronu, kde po navázání na vysokoafinní, či nízkoafinní receptor podporuje normální růst a regeneraci periferního nervového systému. Snížení hladin NGF nebo jeho receptorů způsobí ztrátu sympatických nervů. Roli NGF v patogenezi neuropatie potvrzuje i snížení exprese NGF receptorů v míšních gangliích, kde je jeho normální hladina důležitá pro přenos signálu, syntézu neurotransmiterů, fosforylaci proteinů, metylaci a genovou expresi Ras-like proteinů v sympatických i senzorních neuronech (13).

Diagnostické mikroskopické hodnocení stupně neuropatie lze provádět dvěma způsoby – invazivním, nebo neinvazivním. Při prvním se vzorek kůže odebraný speciální biopsií obvykle z oblasti lýtka podrobí imunohistochemickému barvení s PGP-9.5 (protein gene product-9.5). Metoda je minimálně invazivní, je k ní zapotřebí speciální vybavení a zkušené oko vyšetřujícího. Ztráta nervových vláken v kůži odpovídá ztrátě nervových vláken i v jiných oblastech. Nověji vyvinutá neinvazivní metoda využívá konfokální mikroskopie rohovky, pomocí níž lze pozorovat drobná nervová vlákna v rohovce *in vivo* bez nutnosti odebrání vzorku. Může být tedy využita i k opakovaným pozorováním a hodnocení progresu onemocnění, či odpovědi na léčbu (4).

KARDIOMYOPATIE

Výše popsané metabolické změny způsobují i rozsáhlá poškození intrakardiálních ganglií a autonomních nervových vláken inervujících srdce, kardiovaskulární autonomní neuropatii (14). Kardiovaskulární autonomní neuropatie diabetických jedinců je závažnou komplikací onemocnění, která se vyskytuje u velkého počtu pacientů obou typů diabetu a má velmi negativní dopad na kvalitu jejich života. Její incidence byla zjišťována v řadě studií, přičemž získané výsledky vykazují vysokou variabilitu od 7,7 % u nově diagnostikovaných pacientů po 90 % u pacientů čekajících na transplantaci slinivky břišní. Je také považována za jednu z příčin zvýšené incidence infarktu myokardu a syndromu

náhlé smrti takto postižených jedinců (15). Inervace srdce je zajištěna cestou sympatiku a parasympatiku. Mezi významné neurotransmitery zajišťující tuto regulaci patří především noradrenalin a acetylcholin, ale je zde také neadrenergní a necholinergní přenos prostřednictvím několika dalších mediátorů, jako je vasoaktivní intestinální polypeptid (VIP), neuropeptid Y, peptid odvozený od genu pro kalcitonin nebo substance P. Kardiiovaskulární autonomní neuropatie postihuje právě tyto systémy, a je jednou z nejčastějších komplikací pozdních stádií diabetu (16). Postiženy jsou nejen signální systémy klasických mediátorů a neuropeptidů, ale i další důležité trofické faktory. Příkladem je již výše zmíněný NGF.

Jedním z příznaků poškození intrakardiálního nervového systému je snížení hladiny NGF v séru provážené vzestupem NGF v síních a komorách srdce, které je pravděpodobně způsobené porušením axonálního transportu nebo zvýšenou regionální syntézou NGF a zároveň dochází ke zvýšením myokardiálního noradrenalinu. Tyto změny byly u zvířecích modelů DM zaznamenány již po 4 týdnech trvání diabetu. V průběhu dalšího vývoje onemocnění se hladina noradrenalinu i NGF v srdečních komorách vrací na úroveň zdravých jedinců a později klesá i pod jejich úroveň. Sympatická denervace levé komory u diabetických potkanů je tedy spjata se snížením hladiny NGF proteinu (13). Podávání neurotrofních faktorů by mohlo být dalším směrem moderní léčby neuropatie (4).

Poškození srdeční inervace spolu s postižením kardiomyocytů se označuje jako diabetická kardiomyopatie (16). Tento termín poprvé použil Rubler se svými spolupracovníky, který shromáždil data z pitev u čtyř diabetických pacientů s městnavým srdečním selháním, ale zdravými koronárními tepnami (17). Mezi hlavní rizikové faktory vzniku diabetické kardiomyopatie patří doba trvání diabetu a zvýšené hladiny glykovaného hemoglobinu, hypertenze, hyperlipidemie či kouření (4). V kardiomyocytech diabetických pacientů se zvyšuje množství glykoproteinu a zřejmě i fosforylace proteinu titinu, což způsobí vzestup tuhosti myokardu. Důsledkem těchto změn stoupá plnicí tlak levé komory a opoždí se relaxace myokardu, což myokard kompenzuje zvýšením intraventrikulárního tlaku k zachování enddiastolického objemu, snížením enddiastolického objemu při zachování intraventrikulárního tlaku, nebo kombinací obojího (9).

Klinické projevy

Mezi hlavní klinické projevy diabetické kardiomyopatie patří hypertrofie levé komory srdeční bez přítomnosti hypertenze nebo ischemického onemocnění koronárních tepen, a s ní sdružený zvýšený střední aortální tlak. Tyto projevy jsou výraznější u žen. Samotná hypertrofie kardiomyocytů je u DM častá, zřejmě způsobená efektem insulinu a insulinové rezistence, nicméně nemusí být nutně předzvěstí diabetické kardiomyopatie.

Dalším projevem diabetické kardiomyopatie je diastolická dysfunkce srdce. Ta patří mezi časné příznaky tohoto onemocnění. U pacientů s DM 2. typu je sice klidový srdeční výdej normální, ale je dosažen při vyšší srdeční frekvenci a s nižším klidovým objemem levé komory než je tomu u nediabetických jedinců. V raných stádiích může být diastolická dysfunkce srdce reverzibilní, proto je velmi důležitá včasná diagnostika, následovaná adekvátní léčbou a prevencí vzniku systolické dysfunkce. Systolická dysfunkce je charakterizována jako neschopnost levé komory čerpat dostatečné množství krve do oběhu.

V raných stádiích DM nemusí být snížení ejekční frakce patrné, potom se jedná o srdeční selhání s normální ejekční frakcí (18).

U asymptomatických pacientů s DM mohou být tato postižení srdce lépe detekovatelná zátěžovými testy, které prokazují neschopnost srdce zvýšit dostatečně svou frekvenci v souvislosti s vyššími metabolickými nároky, neboli chronotropní inkompetenci (19).

Závažnou komplikací diabetu postihující kardiovaskulární aparát je ateroskleróza a její následné komplikace (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a další). Ty zapříčínují asi 30 % úmrtí u nediabetické populace, u diabetiků však statistika hovoří až o 80 % všech příčin úmrtí. Jsou také důvodem 75 % hospitalizací diabetiků (20).

SOUHRN

Diabetická kardiomyopatie zahrnuje postižení kardiomyocytů a senzory i autonomní inervace srdce u pacientů s diabetem mellitem. Charakteristické jsou pro ni především systolická i diastolická dysfunkce srdce, hypertrofie levé komory srdeční a poruchy inervace srdce bez postižení koronárních tepen. Tento článek shrnuje dosavadní poznatky o patofyziologii a klinických projevech tohoto onemocnění.

Diabetic neuropathy and cardiomyopathy

SUMMARY

Diabetic cardiomyopathy involves affection of the cardiomyocytes and sensory and autonomic innervation of the heart in diabetes mellitus patients. The most specific symptoms are systolic and diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy and affection of the heart innervation with normal coronary arteries. This review contains the current basic knowledge about the pathophysiology and clinical manifestations of the disease.

PODĚKOVÁNÍ

Vznik této publikace byl financován z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a z Programu rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (Progres Q39).

LITERATURA

1. OECD. Cardiovascular Disease and Diabetes: Policies for Better Health and Quality of Care: OECD Publishing. – 2. King P., Peacock I., Donnelly R.: The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br. J. Clin. Pharmacol. 48, 1999: 643–648. – 3. Yagihashi S., Matsunaga M.: Ultrastructural pathology of peripheral nerves in patients with diabetic neuropathy. Tohoku J. Exp. Med. 129,

1979: 357–66. – 4. Yagihashi S., Mizukami H., Sugimoto K.: Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J. Diabetes Investig* 2, 2011: 18–32. – 5. Zochodne D. W., Verge V. M., Cheng C. et al.: Does diabetes target ganglion neurones? Progressive sensory neurone involvement in long-term experimental diabetes. *Brain* 124, 2001: 2319–2334. – 6. Goto Y., Hotta N., Shigeta Y. et al.: Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study. *Biomed. Pharmacother.* 49, 1995: 269–277. – 7. Sugimoto K., Nishizawa Y., Horiuchi S. et al.: Localization in human diabetic peripheral nerve of N(epsilon)-carboxymethyllysine-protein adducts, an advanced glycation endproduct. *Diabetologia* 40, 1997: 1380–1387. – 8. Ryle C., Leow C. K., Donaghy M.: Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 20, 1997: 577–584. – 9. Baldi J. C., Wilson G. A., Wilson L. C. et al.: The Type 2 Diabetic Heart: Its Role in Exercise Intolerance and the Challenge to Find Effective Exercise Interventions. *Sports Med.* 46, 2016: 1605–1617. – 10. Greene D. A., Stevens M. J., Obrosova I. et al.: Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Eur. J. Pharmacol.* 375, 1999: 217–223. – 11. Way K. J., Katai N., King G. L.: Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet. Med.* 18, 2001: 945–959. – 12. Yamagishi S., Ogasawara S., Mizukami H. et al.: Correction of protein kinase C activity and macrophage migration in peripheral nerve by pioglitazone, peroxisome proliferator activated-gamma-ligand, in insulin-deficient diabetic rats. *J. Neurochem.* 104, 2008: 491–499. – 13. Schmid H., Forman L. A., Cao X. et al.: Heterogeneous cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats: implications for cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes. *Diabetes* 48, 1999: 603–608. – 14. Kamal A. A., Tay S. S., Wong W. C.: The cardiac ganglia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch. Histol. Cytol.* 54, 1991: 41–49. – 15. Vinik A. I., Maser R. E., Mitchell B. D. et al.: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26, 2003: 1553–1579. – 16. Chottova Dvorakova M.: Impact of long-term diabetes mellitus on the heart innervation.: *Edorium J. Physiol.* 2015: 7–11. – 17. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y. Z. et al.: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 30, 1972: 595–602. – 18. Yilmaz S., Canpolat U., Aydogdu S. et al.: Diabetic Cardiomyopathy; Summary of 41 Years. *Korean Circ. J.* 45, 2015: 266–272. – 19. Keytsman C., Dendale P., Hansen D.: Chronotropic Incompetence During Exercise in Type 2 Diabetes: Aetiology, Assessment Methodology, Prognostic Impact and Therapy. *Sports Med.* 45, 2015: 985–995. – 20. Fuster V., Walsh R. A., O'Rourke R. A. et al.: *Ralph Erskine Conrad Memorial Fund. Hurst's the Heart* (12th ed.). New York: McGraw-Hill Medical, 2008.

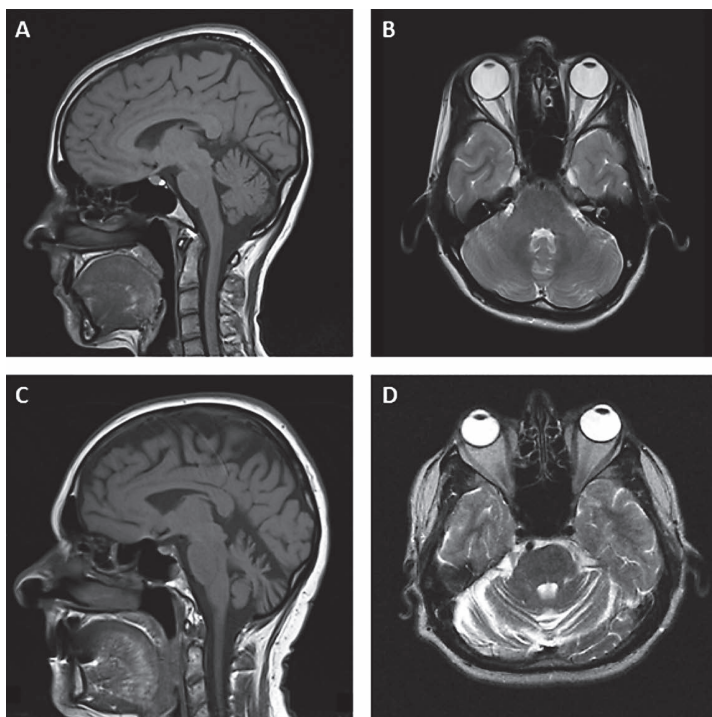
Adresa autorky: M. Ch. D., alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň

AUTOSOMÁLNĚ DOMINANTNÍ SPINOCEREBELÁRNÍ ATAXIE: REVIEW

K. Krakorová¹, M. Čedíková^{2,3}, J. Polívka¹

¹ Neurologická klinika Fakultní nemocnice Plzeň, ² Ústav fyziologie, ³ Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Hereditární ataxie jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění projevující se charakteristickým fenotypem, kam řadíme progredující nekoordinovanou chůzi, často doprovázenou nekoordinovanými pohyby očí, rukou, poruchami řeči a přítomnou atrofií mozečku (obr. 1). Dále se u pacientů může vyvinout spasticita, neuropatie, kognitivní dysfunkce, poruchy chování atd. (1). Diagnostika je velmi složitá a ne vždy úspěšná. Základem je



Obr. 1 Magnetická rezonance mozečku. A, B – normální nález mozečku bez atrofie; C, D – atrofovaný mozeček u pacienta s autosomálně dominantní spinocerebelární ataxií

kombinace kvalitní rodinné anamnézy, fyzikálního vyšetření, zobrazovacích a molekulárně genetických metod (2). Diferenciálně diagnosticky musíme odlišit možné nedědičné příčiny ataxie jako například roztroušenou sklerózu, idiopatickou multisystémovou atrofii, alkoholismus, deficitní choroby, cévní onemocnění, primární a metastatické nádory či paraneoplastické projevy nádorových onemocnění (1, 3).

Hereditární ataxie můžeme rozdělit na podskupiny dle jejich dědičnosti na autosomálně dominantní, autosomálně recesivní, vázané na X chromosom či mitochondriálně dědičné, dále dle genu, na kterém je přítomna mutace, nebo chromosomálního lokusu.

Do skupiny autosomálně recesivních ataxií se řadí například Friedreichova ataxie, ataxia telangiectatica, ataxie z nedostatku vitamínu E či ataxie z nedostatku koenzymu Q (4–7). Jedná se o skupinu onemocnění začínající častěji v dětském věku, není to však pravidlem a rozvíjející se diagnostika potvrzuje první manifestaci těchto chorob i v dospělosti (8).

Syndrom fragilního X chromosomu s tremorem/ataxií (FXTAS) je progresivním adultním onemocněním ze skupiny onemocnění vázané na X chromosom. Jeho příčinou je premutace ve FMR1-genu (8–10).

Ataxie s přítomnou mutací v mitochondriálním genomu jsou asociované s abnormalitami mitochondriálního energetického metabolismu (11). Řadíme sem Kearnsův-Sayreův syndrom, myoklonickou epilepsii s potrhanými červenými svalovými vlákny (MERRF – myoclonus epilepsy with ragged-red fibres), mitochondriální encefalopatii s opakovanými atakami napodobujícími cévní mozkovou příhodu (MELAS – mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes) či neuropatii s ataxií a pigmentovou degenerací sítnice (NARP – neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa) (12).

Autosomálně dominantní skupina hereditárních ataxií zahrnuje spinocerebelární ataxie (SCA) a hereditární episodické ataxie. Ze skupiny SCA je celosvětově nejčastější výskyt SCA3, SCA1, SCA2 a SCA6 (13, 14), jejich prevalence se pohybuje 1–4 : 100 000. V České republice byly dle dostupných údajů zachyceny SCA1, SCA2, SCA3, SCA7, SCA8, SCA17 a SCA6 z čehož nejčastější jsou SCA8, SCA2 a SCA1 (15–17).

Skupina hereditárních episodických ataxií reprezentuje onemocnění charakterizované rekurentními epizodami vertiga a ataxie. Nejčastější je epizodická ataxie typu 2 s přítomnou mutací v CACNA1A genu (18–20).

V následujícím textu bude podrobněji pojednáno o skupině autosomálně dominantně dědičných spinocerebelárních ataxií.

AUTOSOMÁLNĚ DOMINANTNÍ SPINOCEREBELÁRNÍ ATAXIE

Jedná se o širokou skupinu onemocnění, kdy vzhledem k velkému počtu jednotlivých typů SCA, podmíněných různými genovými mutacemi v odlišných chromozomálních lokusech, je i klinický obraz nesmírně variabilní. Nejčastějšími typy jsou SCA1, SCA2, SCA3 a SCA6.

SCA 1 je charakterizována ataxií, dysartrií, polyneuropatií a bulbárním syndromem (21, 22). Začíná ve třetí až čtvrté dekádě a doba trvání onemocnění od prvních příznaků do

letálního konce se pohybuje mezi 10 a 30 lety. Prvním příznakem bývají potíže s rovnováhou, často se prezentující při činnostech vyžadujících jistou motorickou zdatnost, např. při sportu. Dále je mezi prvními příznaky popisována dysatrie (13). Při podrobnějším vyšetření jsou patrné zvýšené šlachookosticové reflexy či nystagmus (23). Při další progresi choroby se zpomalují oční sakády, rozvíjí se paréza pohledu vzhůru, v pokročilejších stadiích choroby je patrna dysmetrie, dysdiadochokineza, postupně se rozvíjí svalová atrofie, mizí šlachookosticové reflexy, dochází k postižení propriocepce a ztrátě vibračního cití. Dále byl pozorován i deficit kognitivních funkcí (13, 24, 25). Bez zajímavosti není, že v terminálních fázích se rozvíjí bulbární syndrom, včetně periorálních fascikulací, který vede k těžké dysfagii a opakovaným aspiracím. Příčinou smrti bývá respirační selhání (13, 26).

SCA 2 je klinicky prakticky nerozlišitelná od SCA 1. Rozvíjí se kolem čtvrté dekády života, většinou je doba jejího trvání cca 10–15 let. Prvním příznakem bývá ataxie stoje doprovázená opakovanými křečemi dolních končetin (27). Ataxie se rozvíjí pomalu, je doprovázená nystagmem, zpomalením sakadických pohybů, v pokročilejších stadiích pak rozvojem supranukleární oftalmoplegie. V průběhu choroby se dále rozvíjí dynamický či posturální tremor, snižuje se svalový tonus a mizí šlachookosticové reflexy (28, 29). Dále byla pozorována dystonie, chorea a demence a to přibližně u 38 % pacientů (30).

SCA 3 je někdy nazývána Machadovou – Josephovou chorobou. Má o něco variabilnější dobu, kdy se projevují první příznaky – mezi 20.–50. rokem života, medián je 37 let. Doba trvání choroby bývá obdobná jako u předchozích dvou typů. Je charakterizována mozečkovou ataxií s pozitivními pyramidovými jevy. Dalšími variabilními symptomy je extrapyramidový syndrom s dominující dystonií a rigiditou a atrofie svalstva (1). Prvním příznakem bývá paleocerebelární symptomatika reprezentovaná ataxií chůze, dysatrie, nystagmus, hyperreflexie a rozmazané vidění či diplopie na podkladě poruchy konjugovaných očních pohybů. Oční příznaky mohou s progresí choroby resultovat do obrazu oftalmoparézy. Byly pozorovány i atrofie jazyka, fascikulace, dysfagie, chronické bolesti a polyneuropatie (31). Žádný z výše uvedených příznaků však není pro SCA 3 specifický a rozlišení od výše uvedených častých SCA je bez genetického vyšetření nemožné.

Poněkud jiná specifika má čtvrtá světově se nejvíce vyskytující AD ataxie – SCA 6. Je charakteristická svým pozdním začátkem, medián manifestace onemocnění je mezi 43. a 52. rokem. Typická je velmi pomalu progredující ataxie, někdy „čistá“ bez dalších symptomů, někdy se přidává dysatrie a nystagmus (1, 13). Ataxie chůze bývá prvním příznakem. Onemocnění může začínat i iktovitě či může mít zpočátku záchvatovitý průběh, což je pravděpodobně spojeno s mutací, kterou je podmíněno a kterou sdílí s familiární hemiplegickou migrénou a epizodickou ataxií s pozdním začátkem (32, 33). Poškození pyramidové i extrapyramidové dráhy, poruchy povrchového cití, oftalmoparéza a kognitivní poruchy se u této choroby nevyskytují.

Z výše uvedeného vyplývá, jak těžká je diferenciální diagnostika jednotlivých typů SCA, avšak jsou i skupiny příznaků, které jsou pro jednotlivé spinocerebelární ataxie specifickéjší. Například SCA 4 je mimo příznaky vyplývající z postižení mozečku charakterizována senzorickou axonální neuropatií a hluchotou (1), SCA 7 pak postupnou ztrátou visu podmíněnou charakteristickou makulární degenerací (34). SCA 17 se mimo ataxie projevuje též ve velkém procentu zastoupenou demencí, psychiatrickými příznaky, choreou

a dystonií (35, 36). U vzácné SCA 24, pozorované pouze ve dvou rodinách se mozečková symptomatika pojí s erytrokeratodermií (37). Bez zajímavosti není SCA 36, kde se pojí cerebellární ataxie se ztrátou sluchu a postižením horního i dolního motoneuronu (38). DRPLA, tedy dentato-rubro-palido-luysiánská atrofie může velmi dobře imitovat Huntingtonovu choreu, a to kombinací ataxie, myoklonie, choreoatetózy, progredujícím kognitivním deficitem a jinými psychiatrickými změnami. Na rozdíl od Huntintonovy nemoci je však častým doprovodným příznakem epilepsie (39). Relativně nová jednotka ADCADN, též spadající do skupiny SCA, dostala svůj název právě podle specifické kombinace klinických příznaků – autosomal dominant cerebellar ataxia deafness and narcolepsy, tedy kombinace ataxie s hluchotou a narkolepsií (40).

Jednotlivé autosomálně dědičné spinocerebelární ataxie jsou stručně shrnuty v tab. 1.

Tab. 1 Přehled autosomálně dominantních spinocerebelárních ataxií

Spinicerebelární ataxie	Gen	Hlavní rozlišovací znaky*
SCA1	<i>ATXN1</i>	pyramidální příznaky, periferní neuropatie
SCA2	<i>ATXN2</i>	periferní neuropatie, demence, pomalé sakadické oční pohyby
SCA3	<i>ATXN3</i>	pyramidové a extrapyramidové příznaky, nystagmus, amyotrofické fascikulace
SCA4	16q22.1	hluchota, senzorká axonální neuropatie
SCA5	<i>SPTBN2</i>	časný nástup, pomalý průběh
SCA6	<i>CACNA1A</i>	epizodická ataxie, velmi pomalá progresse
SCA7	<i>ATXN7</i>	ztráta zraku, retinopatie
SCA8	<i>ATXN8/ATXN8OS</i>	pomalá progresse, zvýrazněné šlachookosticové reflexy, pokles vibračního čítí
SCA10	<i>ATXN10</i>	příležitostné záchvaty ataxie
SCA11	<i>TTBK2</i>	mírná forma neovlivňující délku života
SCA12	<i>PPP2R2B</i>	pomalou progredující ataxie, hyperreflexie, tremor, kognitivní poruchy, demence
SCA13	<i>KCNC3</i>	mírné mentální postižení
SCA14	<i>PRKCG</i>	časný axiální myoklonus
SCA15	<i>ITPR1</i>	čistá ataxie, velmi pomalá progresse
SCA16	<i>SCA16</i>	tremor hlavy
SCA17	<i>TBP</i>	občasná chorea, dystonie, myoklonus, epilepsie, pokles mentálních funkcí, ztráta Purkyňových buněk mozečku
SCA18	7q22-q32	ataxie s časnou senzorkou/motorickou neuropatií, nystagmus, dysartrie, svalová atrofie, fascikulace
SCA19/22	<i>KCND3</i>	pomalá progresse, myoklonus, hyperreflexie
SCA20	11q12.2-11q12.3	časná dysartrie, hyperreflexie, kalcifikace nc. dentatus
SCA21	<i>SCA21</i>	mírné kognitivní poškození

SCA23	<i>PDYN</i>	abnormální pohyby očí, dysartrie, pokles vibračního čítí
SCA25	<i>SCA25</i>	senzorická neuropatie
SCA26	<i>EEF2</i>	dysartrie, nepravidelné oční pohyby
SCA27	<i>FGF14</i>	časný tremor, kognitivní deficit
SCA28	<i>AFG3L2</i>	nystagmus, ptóza víčka, zvýrazněné šlachookosticové reflexy
SCA29	3p26	deficit učení
SCA30	4q34.3-q35.1	hyperreflexie
SCA31	<i>BEANI</i>	normální vnímání
SCA35	<i>TGM6</i>	hyperreflexie, pozitivní Babinski, cervikální dystonie
SCA36	<i>NOP56</i>	svalové fascikulace, hyperreflexie, atrofie jazyka

* u všech je přítomna ataxie chůze

Léčba

Vzhledem k etiopatogenezi neurodegenerativního procesu kauzální léčba neexistuje a léčebné zásahy směřují zejména ke snaze co nejdéle uchovat mozkové funkce, prolongovat tak samostatnost pacienta, symptomaticky léčit doprovodné příznaky a v pokročilých fázích onemocnění tlumit dyskomfort nemocného.

Nesmírně důležitou, avšak v klinické praxi bohužel často opomíjenou složkou symptomatické terapie, je rehabilitace, neboť je to jediná možnost, jak udržet mobilitu nemocného co možná nejdéle. U typů SCA, které jsou doprovázeny dysatrií a později dysfagií je nezbytná též intenzivní logopedická péče, nejen pro udržení srozumitelnosti řeči s nepochybným vlivem na psychiku pacienta, ale v pozdních fázích i jako prevence aspirace a z ní vyplývajících komplikací.

V každém případě má u nemocných s autosomálně dominantní SCA své místo i farmakoterapie. K terapii parkinsonského syndromu je využíváno levodopy a dopaminových agonistů (41, 42), u dystonií a spasticity najde uplatnění aplikace botulotoxinu (43), psychostimulancia k léčbě narkolepsie a nadměrné únavy, epizody ataxie, zejména u ataxií epizodických, lze částečně tlumit podáním acetazolamidu. Betahistin je využíván u SCA provázených závrativými stavy (13). U poruch REM spánku je využíván clonazepam, avšak u některých pacientů zhoršuje pocit nestability. Dle symptomů konkrétního onemocnění jsou dále užívána antiepileptika, antidepresiva a antipsychotika. U SCA provázených onemocněním motoneuronu je indikován riluzol (44).

Je vhodné zmínit, že často užívané léky ovlivňující tremor, jako betablokátory či primidon, bývají na tremor způsobený mozečkovou dysfunkcí neúčinné, přesto není chybou jejich terapeutický efekt u konkrétního pacienta vyzkoušet (13).

ZÁVĚR

Hereditární ataxie jsou velmi heterogenní a širokou skupinou onemocnění. Vzhledem k jejich velkému počtu, podmíněnému různými genovými mutacemi v odlišných

chromozomálních lokusech, je i jejich klinický obraz nesmírně variabilní, což společně s omezenými možnostmi genetického testování v podmínkách klinické praxe, velmi ztěžuje přesné určení typu choroby, kterou pacient trpí. Toto s sebou přináší i obtíže v komunikaci s pacientem samotným a s jeho rodinou. Důležité je na tuto skupinu onemocnění myslet a neopomíjet terapii formou rehabilitace a psychoterapie.

SOUHRN

Hereditární ataxie jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění projevující se charakteristickým fenotypem, kam řadíme progredující nekoordinovanou chůzi, často doprovázenou nekoordinovanými pohyby očí, rukou, poruchami řeči a přítomnou atrofií mozečku. Mohou být rozděleny na podskupiny dle jejich dědičnosti na autosomálně dominantní, autosomálně recesivní, vázané na X chromosom či mitochondriálně dědičné, dále dle genu, na kterém je přítomna mutace nebo chromosomálního lokusu. Tento přehledový článek se podrobněji věnuje skupině autosomálně dominantních spinocerebellárních ataxií.

Autosomal dominant spinocerebellar ataxias: Review

SUMMARY

The hereditary ataxias are highly heterogenous group of diseases with typical phenotype, including gait ataxia, often accompanied by uncoordinated movements of the eyes, hands, speech disorders and cerebellar atrophy. They can be subdivided into subgroups according to their inheritance on autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked or mitochondrial hereditary, then by gene mutation of chromosomal locus. This review article discusses in more detail the group of autosomal dominant spinocerebellar ataxias.

PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno z Národního program udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR, projektem SVV č. 260390 Univerzity Karlovy, Lékařské fakulty v Plzni a projektem Institucionálního výzkumu FNPI 00669806 Fakultní nemocnice Plzeň.

LITERATURA

1. Jayadev S., Bird T. D.: Hereditary ataxias: overview. *Genet Med Off J. Am. Coll Med. Genet.* 15 (9), 2013: 673–83. – 2. Klaes A., Reckziegel E., Franca M. C. et al.: MR Imaging in Spinocerebellar Ataxias: A Systematic Review. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 37 (8), 2016: 1405–12. – 3. Algahtani H., Marzouk Y., Algahtani R. et

al.: Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia type 1 mimicking multiple sclerosis: A report of two siblings with a novel mutation in SYNE1 gene in a Saudi family. *J. Neurol. Sci.* 372, 2017: 97–100. – 4. Beaudin M., Klein C. J., Rouleau G. A. et al.: Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposal for a classification. *Cerebellum Ataxias*. 4, 2017: 3. – 5. Palau F., Espinós C.: Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet. J. Rare Dis.* 17, 2006: 1–47. – 6. Lamperti C., Naini A., Hirano M. et al.: Cerebellar ataxia and coenzyme Q10 deficiency. *Neurology*. 60 (7), 2003: 1206–8. – 7. Montero R., Pineda M., Aracil A. et al.: Clinical, biochemical and molecular aspects of cerebellar ataxia and Coenzyme Q10 deficiency. *Cerebellum Lond Engl.* 6 (2), 2007: 118–22. – 8. Zumrová A., Mušová Z., Košťálová E. et al.: Autosomálně recesivní a X-vázané ataxie. *Neurol Praxi.* 8 (5), 2007: 272–6. – 9. Hagerman R. J., Hagerman P.: Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome – features, mechanisms and management. *Nat. Rev. Neurol.* 12 (7), 2016: 403–12. – 10. Wallach E., Bieth E., Sevely A. et al.: [Fragile X syndrome and white matter abnormalities: Case study of two brothers]. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.* 24 (3), 2017: 244–8. – 11. Zeviani M.: The expanding spectrum of nuclear gene mutations in mitochondrial disorders. *Semin. Cell Dev. Biol.* 12 (6), 2001: 407–16. – 12. Nascimento A., Ortez C., Jou C. et al.: Neuromuscular Manifestations in Mitochondrial Diseases in Children. *Semin. Pediatr. Neurol.* 23 (4), 2016: 290–305. – 13. Bird T. D. Hereditary Ataxia Overview. Pagon R. A., Adam M. P., Ardinger H. H. et al. editors. *Gene Reviews [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. – 14. Schöls L., Bauer P., Schmidt T. et al.: Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 3 (5), 2004: 291–304. – 15. Musova Z., Sedlacek Z., Mazanec R. et al.: Spinocerebellar ataxias type 8, 12, and 17 and dentatorubro-pallidolulsian atrophy in Czech ataxic patients. *Cerebellum Lond Engl.* 12 (2), 2013: 155–61. – 16. Krakorova K., Polivka J., Slauf F.: Spinocerebellar Ataxia 6 – a Case Report. *Ceska Slov. Neurol. Neurochir.* 78 (4), 2015: 482–5. – 17. Zumrová A., Kopečková M., Mušová Z. et al.: Autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie. *Neurol. Praxi.* 8 (5), 2007: 277–82. – 18. Choi K.-D., Choi J.-H.: Episodic Ataxias: Clinical and Genetic Features. *J. Mov. Disord.* 9 (3), 2016: 129–35. – 19. Isaacs D. A., Bradshaw M. J., Brown K. et al.: Case report of novel CACNA1A gene mutation causing episodic ataxia type 2. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2017;5:2050313X17706044. – 20. Sivák Š., Kurča E., Krajčiová A. et al.: Novel missense variant of CACNA1A gene: A case report of a family with episodic ataxia type 2. *J. Neurol. Sci.* 376, 2017: 119–20. – 21. Klockgether T., Lüdtke R., Kramer B. et al.: The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain J. Neurol.* 121 (Pt 4), 1998: 589–600. – 22. Filla A., Mariotti C., Caruso G. et al.: Relative frequencies of CAG expansions in spinocerebellar ataxia and dentatorubropallidolulsian atrophy in 116 Italian families. *Eur. Neurol.* 44 (1), 2000: 31–6. – 23. Genis D., Matilla T., Volpini V. et al.: Clinical, neuropathologic, and genetic studies of a large spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) kindred: (CAG)_n expansion and early premonitory signs and symptoms. *Neurology*. 45 (1), 1995: 24–30. – 24. Bürk K., Bösch S., Globas C. et al.: Executive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 1. *Eur. Neurol.* 46 (1), 2001: 43–8. – 25. Bürk K., Globas C., Bösch S. et al.: Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J. Neurol.* 250 (2), 2003: 207–11. – 26. Shiojiri T., Tsunemi T., Matsunaga T. et al.: Vocal cord abductor paralysis in spinocerebellar ataxia type 1. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 67 (5), 1999: 695. – 27. Orozco Diaz G., Nodarse Fleites A., Cordovés Sagaz R. et al.: Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguín, Cuba. *Neurology*. 40 (9), 1990: 1369–75. – 28. Engel K. C., Anderson J. H., Gomez C. M. et al.: Deficits in ocular and manual tracking due to episodic ataxia type 2. *Mov Disord Off J. Mov Disord Soc.* 19 (7), 2004: 778–87. – 29. Velázquez-Pérez L., Seifried C., Santos-Falcón N. et al.: Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. *Ann. Neurol.* 56 (3), 2004: 444–7. – 30. Geschwind D. H., Perlman S., Figueroa C. P. et al.: The prevalence and wide clinical spectrum of the spinocerebellar ataxia type 2 trinucleotide repeat in patients with autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am. J. Hum. Genet.* 60 (4), 1997: 842–50. – 31. França M. C., D'Abreu A., Friedman J. H. et al.: Chronic pain in Machado-Joseph disease: a frequent and disabling symptom. *Arch. Neurol.* 64 (12), 2007: 1767–70. – 32. Pradotto L., Mencarelli M., Bigoni M. et al.: Episodic ataxia and SCA6 within the same family due to the D302N CACNA1A gene mutation. *J. Neurol. Sci.* 371, 2016: 81–4. – 33. Spacey S.: Episodic Ataxia Type 2. Pagon R. A., Adam M. P., Ardinger H. H., Wallace S. E., Amemiya A., Bean L. J., et al., editors. *Gene Reviews [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. – 34. Gouw L. G., Digre K. B., Harris C. P. et al.: Autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration: clinical, neuropathologic, and genetic analysis of a large kindred. *Neurology*. 44 (8), 1994: 1441–7. – 35. Cellini E., Forleo P., Nacmias B. et al.: Spinocerebellar ataxia type 17 repeat in patients with Huntington's disease-like and ataxia. *Ann. Neurol.* 56 (1), 2004: 163; author reply 163–164. – 36. Toyoshima Y., Yamada M., Onodera O.

et al.: SCA17 homozygote showing Huntington's disease-like phenotype. *Ann. Neurol.* 55 (2), 2004: 281–6. – 37. Cadieux-Dion M., Turcotte-Gauthier M., Noreau A. et al.: Expanding the clinical phenotype associated with ELOVL4 mutation: study of a large French-Canadian family with autosomal dominant spinocerebellar ataxia and erythrokeratoderma. *JAMA Neurol.* 71 (4), 2014: 470–5. – 38. García-Murias M., Quintáns B., Arias M. et al.: “Costa da Morte” ataxia is spinocerebellar ataxia 36: clinical and genetic characterization. *Brain J. Neurol.* 135 (Pt 5), 2012: 1423–35. – 39. Hasegawa A., Ikeuchi T., Koike R. et al.: Long-term disability and prognosis in dentatorubral-pallidoluysian atrophy: a correlation with CAG repeat length. *Mov Disord Off J. Mov Disord Soc.* 25 (11), 2010: 1694–700. – 40. Klein C. J., Bird T., Ertekin-Taner N. et al.: DNMT1 mutation hot spot causes varied phenotypes of HSAN1 with dementia and hearing loss. *Neurology.* 80 (9), 2013: 824–8. – 41. Nunes M. B., Martínez A. R. M., Rezende T. J. R. et al.: Dystonia in Machado-Joseph disease: Clinical profile, therapy and anatomical basis. *Parkinsonism Relat Disord.* 21 (12), 2015: 1441–7. – 42. Infante J., Berciano J., Volpini V. et al.: Spinocerebellar ataxia type 2 with Levodopa-responsive parkinsonism culminating in motor neuron disease. *Mov Disord Off J. Mov Disord Soc.* 19 (7), 2004: 848–52. – 43. Freeman W., Wszolek Z.: Botulinum toxin type A for treatment of spasticity in spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *Mov Disord Off J. Mov Disord Soc.* 20 (5), 2005: 644. – 44. Romano S., Coarelli G., Marcotulli C. et al.: Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 14 (10), 2015: 985–91.

Adresa autorů: K. K., alej Svobody 80, 323 00 Plzeň

MONOGENNÍ FORMY STEROID-REZISTENTNÍHO NEFROTICKÉHO SYNDROMU

T. Seeman

Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni a Pediatrická klinika 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Motol, Univerzita Karlova v Praze

Již v dávné minulosti minulého století se předpokládalo, že u vrozených a infantilních forem nefrotického syndromu je příčinou genetická abnormalita, avšak první jasný důkaz o nefrotickém syndromu jako monogenní chorobě byl podán až v r. 1998, kdy finští vědci odhalili mutace v genu kódujícím glomerulární protein nefrin jako kauzální příčinu kongenitálního nefrotického syndromu tzv. finského typu (16). V r. 2000 byly pařížskou skupinou profesorky Antignacové objeveny mutace v dalším glomerulárním proteinu zvaném podocin jako nejčastější genetická příčina steroid-rezistentního nefrotického syndromu u francouzské i obecně nefinské dětské populace (5). V novém století bylo s rozvojem metod molekulární genetiky (sekvenování nové generace, celoexomové sekvenování) identifikováno do r. 2018 již více než 50 genů, jejichž mutace způsobují nefrotický syndrom. Tyto geny kódují téměř bez výjimky strukturní a regulační proteiny podocytů a šterbinové membrány, která je lokalizována mezi podocyty. Mutace v těchto genech způsobují abnormální syntézu proteinů podocytů a šterbinové membrány, čímž je narušena funkce glomerulární filtrační membrány, která je nezbytná pro zamezení nadměrného průniku proteinů do moči. Geneticky podmíněný NS je tedy způsoben téměř vždy poruchou struktury nebo funkce podocytárních proteinů a jsou tedy často označovány jako „podocytopatie“.

Podle věku při manifestaci se nefrotický syndrom rozděluje na kongenitální (od narození do 3 měsíců), infantilní (4–12 měsíců) a nefrotický syndrom dětského věku (≥ 1 rok). U dětí s kongenitálním NS tvoří geneticky podmíněné formy cca 70 % příčin NS, u dětí s infantilním steroid-rezistentním NS cca 45 % a v celém dětském věku 20–30 % příčin steroid-rezistentních forem NS. Obecně je tedy známo, že klesá výskyt monogenních forem NS v závislosti na stoupajícím věku dětí (21). Největší zastoupení mají mutace v recesivních genech *NPHS1* (cca 40 % případů kongenitálního NS a 10 % případů infantilního NS) a *NPHS2* (5–12 % případů) a v dominantním genu *WT1* (2–12 % případů) (21).

V současnosti je identifikováno celkem 53 genů, jejichž mutace způsobují SRNS u dětí, avšak 2/3 případů kongenitálního a infantilního NS je způsobeno mutacemi pouze 4 genů: *NPHS1*, *NPHS2*, *PLCE1* a *LAMB2* (9).

Gen *NPHS1* (NePHrotic Syndrome 1)

Mutace v genu *NPHS1* kódující glomerulární protein šterbinové membrány nefrin způsobují kongenitální nefrotický syndrom (dříve označovaný finského typu podle nejčastějšího postižení dětí ve Finsku). Tento glomerulární protein komunikuje s dalšími proteiny šterbinové membrány a zajišťuje funkčnost glomerulární filtrační bariéry zejména, co se týká nepropustnosti pro sérové bílkoviny. Existují dvě nejčastější mutace předčasně ukončující syntézu bílkoviny nefrinu (fin-minor a zkracující tzv. truncating mutaci fin-major), které tvoří asi 90 % všech mutací u finských dětí. U těchto pacientů nebyla nalezena korelace mezi typem mutace a fenotypem, což znesnadňuje genetické poradenství (19). Tento typ SRNS se dědí autozomálně recesivně, nefrinový gen je lokalizován na 19. chromozomu a nejvíce se vyskytuje ve Finsku (incidence 1 : 10 000), odtud tedy je i jeho starý název kongenitální NS finského typu. Jeho výskyt u nefinských dětí se SRNS je 10–40 %.

Klinicky se manifestuje téměř vždy již v novorozeneckém věku nebo do 3 měsíců od narození, tzn. jako kongenitální NS. Často bývají již prenatální známky o nefrotickém syndromu u plodu, zejména zvětšená placenta. Průběh onemocnění je velmi těžký s extrémní proteinurií, hypoproteinémií s hypogamaglobulinémi. Děti neprosívají, nerostou, jsou ohroženy závažnými infekčními komplikacemi včetně septických stavů, které jsou nejčastější příčinou úmrtí dětí s kongenitálním NS finského typu, častější než chronické selhání ledvin. Z tohoto důvodu je ve Finsku doporučovanou léčbou časná oboustranná nefrektomie k zamezení ztrát masivních bílkovin vč. imunoglobulinů moči a současně zahájení peritoneální dialýzy, která se provádí až do doby, kdy je možná transplantace ledviny. Bohužel část pacientů s fin-major mutací vyvine rekurenci v transplantované ledvině, která je způsobena v 70 % autoprotilátkami proti nefrinovému proteinu.

Gen *NPHS2* (NePHrotic Syndrome 2)

Gen *NPHS2* kóduje další glomerulární protein nazývaný podocin, který se nachází na chromozomu 1 a je podobně jako nefrin součástí šterbinové membrány (5). Tento gen obsahuje pouze 8 exonů, jeho mutace ovlivňují funkci, strukturu nebo expresi podocinu, čímž způsobují poruchu prostorového uspořádání a stability podocyty (15, 4). Mutace v podocinovém genu způsobují také autozomálně recesivní formu SRNS, avšak většinou v pozdějším věku (infantilní SRNS nebo SRNS po 1. roce života). U pacientů s homozygotní nebo složenou heterozygotní mutací se SRNS projevuje nejčastěji před šestým rokem věku a velice rychle progreduje do chronického selhání ledvin. Na rozdíl od mutací v genu *NPHS1* je prevalence rekurence SRNS ve štetpu téměř nulová (4). Mutace v genu *NPHS2* jsou u nefrinských dětí s manifestací SRNS mezi 1.–18. rokem života těmi nejčastějšími (cca 10 %) (21).

Doba klinické manifestace závisí především na typu mutace v genu *NPHS2*. Nejčastější mutací je R138Q, u homozygotů pro tuto mutaci se SRNS manifestuje před šestým rokem života a jeho klinické projevy bývají závažnější. Příčinou závažnějšího fenotypu onemocnění u tohoto typu mutace je zkrácení bílkoviny podocinu, který narušuje vazbu nefrinu do oblasti šterbinové membrány podocyty (15). Naproti tomu polymorfismus R229Q, který s určitými konkrétními dalšími patogenními mutacemi na druhé alele genu *NPHS2* způsobuje zvýšené riziko vzniku SRNS, se vyskytuje častěji u starších dětí, adolescentů nebo

dokonce u dospělých pacientů a průběh onemocnění bývá méně závažný (21). Histologický nálezn u pacientů s mutacemi v *NPHS2* může vykazovat jak obraz fokálně-segmentální glomerulosklerózy (FSGS), tak i minimálních změn glomerulů (MCD) v časnějších stádiích, takže podle histologického obrazu nelze předpovědět, jestli bude mít dítě se SRNS mutovaný gen *NPHS2*, *NPHS1* nebo dokonce jiný.

Gen *WT1* (Wilms Tumor 1)

WT1 gen je tumor-supresorový gen umístěný na chromozómu 11, který kóduje transkripční faktor nezbytný pro vytváření genitouretrálního traktu a glomerulární filtrační membrány ve fetální ledvině (15). Po ukončení nefrogeneze na konci fetálního období je exprese genu *WT1* omezená pouze do oblasti podocytů. Gen *WT1* také řídí gen *SRY*, který kóduje specifický transkripční faktor stojící na počátku kaskády, jež determinuje rozvoj mužského pohlaví, proto se u mutací ve *WT1* genu projevují často poruchy mužského sexuální diferenciace (1). Mutace v genu *WT1*, které jsou autozomálně dominantně dědičné a ve více než 95 % případů pouze ve dvou exonech 8 a 9 (14), způsobují izolovaný SRNS nebo Denys-Drashův syndrom (DDS) nebo Frasierův syndrom (FS). Denys-Drashův syndrom je charakterizován časným (většinou infantilním nebo časným dětským) začátkem SRNS s rychlou progresí do chronického renálního selhání, mužským pseudohermafroditismem, vysokým rizikem vzniku Wilmsova tumoru (WT), který závisí zejména na typu mutace (větší riziko WT u tzv. non-KTS mutací ve *WT1* genu). Histologicky se většinou jedná o nálezn difuzní mesangiální sklerózy (DMS) v renální biopsii (15, 1). Většina těchto pacientů má heterozygotní zárodečnou mutaci genu *WT1*. Byly popsány též inkompletní formy DDS, vyznačující se časně vzniklým SRNS asociovaným s velkou urogenitální abnormalitou nebo s WT (14). Frasierův syndrom je vzácné onemocnění zahrnující triádu mužský pseudohermafroditismus, SRNS a vysoké riziko vzniku gonadoblastomu. Manifestace onemocnění je pozdější (mezi 2–6. rokem života) a riziko vzniku WT nižší než u pacientů s DDS. Navíc je progresse do chronického renálního selhání pomalejší než u DDS a nejčastějším histologickým nálezem je fokálně-segmentální glomeruloskleróza (FSGS) (15).

Vzhledem k tomu, že *WT1* gen je dominantní, je nutné vyšetření obou rodičů postižených pacientů, i když ve více než 50 % případů se jedná o spontánní mutace a rodiče jsou tak zdraví. Kvůli vysokému riziku nádorových onemocnění (WT, gonadoblastom) a genitouretrálních malformací se doporučuje u všech pacientů s prokázanou mutací v genu *WT1* doplnit vyšetření karyotypu a onkologické sledování pacienta. Dnes převládá názor, že u pacientů s mutací *WT1* genu, u nichž se dosud Wilmsův tumor nemanifestoval, ale u nichž hrozí časný vznik Wilmsova tumoru, by měla být v době progresse onemocnění do stádia chronického selhání ledvin indikována oboustranná nefrektomie a zahájena dialyzační léčba s následnou transplantací. Při manifestaci Wilmsova tumoru je nefrektomie samozřejmě indikována co nejdříve bez ohledu na poruchu renálních funkcí.

Gen *NPHS3* (NePHrotic Syndrome 3, *PLCE1*)

Gen *NPHS3* leží na 10. chromozómu a kóduje enzym fosfolipázu C-epsilon 1 (*PLCE1*), který se podílí na nitrobuněčné signalizaci generováním druhých posílů. Mutace, které

způsobí předčasné ukončení syntézy tohoto proteinu, se projevují histologickým obrazem difuzní mezangiální sklerózy (DMS). Téměř třetina případů DMS u dětí s NS je způsobena mutací v *PLCE1* genu a je tedy třikrát častější genetickou příčinou DMS u dětí než mutace v genu *WT* (10). Existuje korelace mezi genotypem a fenotypem u pacientů – věk při manifestaci NS byla dřívější u dětí se splice site mutacemi než u dětí s missense nebo C-terminálními truncating mutacemi (21), naopak missense mutace se projevují spíše obrazem FSGS. Byly popsány dva případy, kdy u pacientů se SRNS a mutacemi v *PLCE1* genu došlo k remisi NS léčbou cyklosporinem (8).

Gen *LAMB2*

Mutace *LAMB2* genu způsobují autozomálně-recesivní Piersonův syndrom. Tento syndrom je charakterizován nejčastěji kongenitálním nebo infantilním SRNS, těžkou mentální retardací a typickým postižením oka s mikrokorií. Gen leží na 3. chromozómu a kóduje protein laminin β -2. Nefrotický syndrom je velmi těžký, srovnatelný s kongenitálním NS finského typu. Postižení většinou umírají již v novorozeneckém nebo kojeneckém věku avšak jsou popsány i případy s mírnějším průběhem, které přežívají do dětského a výjimečně dokonce až do dospělého věku. U *LAMB2* genu byla zjištěna genotypicko-fenotypická korelace, kdy se pacienti s N-terminálními zkracujícími mutacemi manifestovali do 2 měsíců věku a naopak pacienti s C-terminálními zkracujícími mutacemi až po 2 měsících věku (21).

Gen *SMARCAL1*

Mutace v *SMARCAL1* genu způsobující velmi závažné multisystémové onemocnění Schimkeho imunoosseální dysplázií (SIOD). Toto onemocnění se projevuje T-buněčným imunodefektem, těžkou skeletální dysplázií s extrémně malým vzrůstem, typickou faciální dysmorfie a SRNS, který vede k chronickému selhání ledvin již v dětském věku. Mortalita pacientů s SIOD již v dětském věku je velmi vysoká, nejčastější příčinou úmrtí jsou buď závažné infekce při T-buněčném imunodefektu v kombinaci s hypogamaglobulinémií při SRNS nebo kardiovaskulární příhody při častých stenózách intrakraniálních arterií. V případě progresu do chronického selhání ledvin je transplantace ledviny diskutabilní, neboť je spojena s vysokým rizikem úmrtí na infekční komplikace při imunodeficitu.

Gen *LMX1B*

Autozomálně-dominantní nail-patella syndrom (NPS) je způsoben heterozygotními mutacemi v dominantním genu *LMX1B* kódujícím LIM homeobox transkripční faktor 1B, který hraje důležitou roli ve fetálním vývoji končetin a ledvin. Tento syndrom je klinicky, jak z názvu vyplývá, typicky charakterizován dysplázií nehtů a hypoplázií až úplným chyběním pately. U 10–40 % pacientů je přítomna i nefropatie, která se může projevit až nefrotickou proteinurií a/nebo hematurie, postižení ledvin je nejdůležitějším faktorem určujícím prognózu, neboť pacienti v 5 % progredují až do chronického selhání ledvin v mladém dospělém věku.

Gen *NUP93* (NucleoPorin 93)

Recentně objeveným genem, jehož recesivní mutace způsobují SRNS jen gen *NUP93*, který kóduje nukleoporin 93 – esenciální komponentu nukleárního pórového komplexu (NPC) (6). Děti s mutacemi v tomto genu se manifestují časně v předškolním věku a progredují za 1–5 let do chronického selhání ledvin. Dosud bylo popsáno pouze 7 rodin s *NUP93*-SRNS v mezinárodním registru (2 % všech případů), avšak u českých a slovenských dětí se SRNS byly objeveny 4 rodiny s *NUP93*-SRNS (5 % případů SRNS), čímž se zdá být tento typ třetím nejčastějším typem geneticky podmíněného SRNS v česko-slovenské populaci (3). U dospívajících a mladých dospělých jsou geneticky podmíněné formy SRNS logicky mnohem vzácnější než u dětí (2–5 %), přičemž také nejčastější mutované geny jsou jiné než u dětí. Jsou jimi geny *ACTN4*, *TRPC6* a *INF2* (21).

***ACTN4* gen**

Gen *ACTN4* kóduje protein, který je součástí aktinového cytoskeletu a váže se s f-aktinem. Aktinová cytoskeletální síť je nutná pro správnou prostorovou konfiguraci podocytárních buněk a jejich pohyb. Toto přesné prostorové uspořádání podocytů a jejich výběžků pravděpodobně umožňuje správnou funkci štěrbinové membrány a tím zamezuje přestupu středních a velkých bílkovin do moči. Mutace v tomto genu způsobují SRNS s histologickým obrazem FSGS, který se manifestuje u dospívajících nebo u mladých dospělých většinou do 25 let. Onemocnění je autozomálně dominantně dědičné a označují se jako familiární FSGS typ 1.

***TRPC6* gen**

Tento gen zodpovědný u malé části dospívajících a mladých dospělých za rozvoj SRNS s histologickým obrazem FSGS kóduje kalciový kanál (*TRPC6*, transient receptor potential cation channel 6). Mutace způsobují vyšší aktivaci tohoto kanálu a zvýšený vstup kalcia do podocytů. Přesné vysvětlení, jak může mutace v tomto kanálu způsobit glomerulosklerózu, není zatím známo. Onemocnění je dědičné opět autozomálně dominantně a je označováno jako familiární FSGS typ 2.

***INF2* gen**

Heterozygotní mutace v genu inverted formin 2 (*INF2*) způsobují opět autozomálně-dominantní periferní neuropatii Charcot-Marie-Tooth syndrom (CMT). Tento gen kóduje protein inverted formin 2, který funguje jako regulační molekula při polymerizaci aktinu v podocytech. U malé části pacientů s CMT (asi 0,5 %) se může objevit proteinurie (většinou asymptomatická, vzácně i jako nefrotický syndrom, který je rezistentní na kortikoidy) a část pacientů může dospět v dospělosti až do chronického selhání ledvin (tzv. CMT-asociovaná glomerulopatie, histologicky většinou FSGS). Mutace v tomto genu byla nalezena i u 2-5 % dospělých pacientů se SRNS, kteří zatím nejevili klinické projevy CMT (izolovaný *INF2*-FSGS bez CMT) a dokonce u 12–17 % pacientů s autozomálně dominantní FSGS (7).

Klinický obraz monogenních forem SRNS

Klinickým projevem téměř všech monogenních forem NS je SRNS (20). Jedinou výjimku tvoří dva pacienti s mutacemi v genu *PLCE1*, kteří dosáhli plné remise při léčbě kortikoidy a cyklosporinem A (8). Existují však raritně i familiární formy steroid-senzitivního nefrotického syndromu (SSNS, autozomálně-recesivní i autozomálně-dominantní způsoby dědičnosti). U nich byl doposud objeven pouze jeden gen v jedné turecké rodině (gen *EMP2*, epithelial membrane protein 2), jehož mutace způsobovala autozomálně-recesivní familiární SSNS [Gee 2014], přičemž u několika dalších byla zjištěna asociace s HLA-DQA1, avšak bez objevu dalšího kauzálního genu pro familiární SSNS [Dorval 2018].

Diagnostika

U každého dítěte se steroid-rezistentním nefrotickým syndromem musí být pomýšleno na genetickou příčinu a mělo by být molekulárně-geneticky vyšetřeno. A to i přesto, že mezinárodní doporučení KDIGO z r. 2012 toto ještě neuvádějí. Současný názor většiny odborníků mezinárodních (17) i českých a slovenských je však takový, že u každého dítěte se SRNS by měla být provedena DNA analýza genů pro SRNS. Důvodů pro tato doporučení je několik (17): DNA analýza jednoznačně a nezpochybnitelně zjisti skutečnou příčinu SRNS (nejedná se pak tedy již o idiopatický NS), může pacienty ušetřit biopsie ledviny a umožní prenatalní i postnatální diagnostiku u dalších členů rodiny. Navíc umožní predikci extrarenálních postižení (např. Wilmsova tumoru, gonadoblastomu, imunodefektu), prognózu pacientů včetně naděje na úspěch léčby cyklosporinem nebo rizika a rychlosti progresu choroby do chronického selhání ledvin.

Zjištění konkrétní molekulárně genetické příčiny má u pacientů se SRNS kromě diagnostického významu navíc přímý význam terapeutický a prognostický. Většina SRNS geneticky podmíněných totiž nereaguje na kortikoidy a v 85 % ani na podávání imunopresiv ze skupiny kalcineurinových inhibitorů (cyklosporin A, takrolimus) a lze tedy pacienty s geneticky podmíněným nefrotickým syndromem ušetřit případných nežádoucích účinků těchto v naprosté většině případů geneticky podmíněných případů SRNS neúčinných léků.

Biopsie ledviny je obecně indikována u všech pacientů s kortiko-rezistentním NS, avšak histologický obraz neodliší idiopatický od geneticky podmíněného NS a proto biopsie ledviny s histologickým vyšetřením nenahradí DNA analýzu. Obě nejčastější formy geneticky podmíněného NS se totiž mohou histologicky projevovat jako minimální změny glomerulů (minimal change disease, MCD), FSGS nebo difusní mezangiální skleróza (DMS). Z toho důvodu je v současné době doporučováno provést molekulárně genetické vyšetření všem dětem s kortiko-rezistentním NS (buď současně s renální biopsií nebo optimálně ještě před provedením biopsi), aby se vyloučily genetické formy, zabránilo se další zbytečné léčbě a určila se prognóza onemocnění, riziko rekurence onemocnění v transplantované ledvině i riziko NS pro další členy rodiny. Pro pacienty z České republiky by měla být provedena DNA analýza nejméně 3 nejčastějších genů způsobující geneticky podmíněný SRNS a to genu *NPHS2*, exonů 8 a 9 genu *WT1* a *NUP93*. Toto vyšetření odhalí více než dvě třetiny případů a je časově i finančně efektivní. Mutace v genu *NPHS1* jsou v našem regionu

vzácné a to i u dětí s kongenitálním NS (dosud 1 pacient). Pokud se vyšetří i gen *NPHS1*, odhalí se v evropské populaci dětí cca 90 % případů geneticky podmíněných NS. Ostatních 50 dosud známých genů jsou dle zkušeností z velkých světových kohort pacientů specifické pro velmi malé množství pacientů a jedná se o většinou familiárně unikátní geny.

Molekulárně genetické vyšetření těchto genů naopak nemá žádný smysl provádět u pacientů se steroid-senzitivním nefrotickým syndromem často relabujícím či kortikoid-dependentním. Ani v jednom případě se totiž nenalezla mutace v těchto genech pro SRNS. Až do r. 2014 nebyl znám žádný gen, jehož mutace způsobují SSNS. V r. 2014 byl objeven první gen (*EMP2*, epithelial membrane protein 2), jehož mutace byla u dvou tureckých dětí asociována s familiárním autozomálně-recesivním steroid-senzitivním (11).

Léčba

Naprostá většina geneticky podmíněných forem NS nereaguje na kortikoidy ani na podávání imunosupresiv běžně užívaných u dětí s idiopatickým NS. Jsou popsány pouze výjimečné případy (kolem 15 %) parciální nebo i kompletní remise NS u dětí s mutacemi v genech *NPHS2*, *WT1* nebo *PLCE1* léčených cyklosporinem A, což je vysvětlováno neimunologickými efekty cyklosporinu (např. stabilizace cytoskeletonu podocytů) (18, 12). Léčba je tedy především pouze symptomatická, zaměřená na antiproteinurickou a antihypertenzní medikaci – zejm. ACE inhibitory, blokátory angiotenzinového receptoru (ARB). V případě progresu do chronické renální insuficience (CHRI) symptomatická léčba CHRI a v případě progresu do chronického selhání ledvin i léčba dialýzou a transplantací.

Prognóza

Prognóza všech pacientů s monogenními formami NS je výrazně horší než u pacientů s idiopatickým NS a téměř všichni a relativně časně progredují do chronické renální insuficience a dospívají do terminálního chronického selhání ledvin většinou ještě v dětském věku. Navíc u syndromologických typů geneticky podmíněného SRNS je prognóza často negativně ovlivněna i extra-renálními projevy těchto syndromů, např. Wilmsovým tumorem či gonadoblastomem (*WT1*), očním postižením nebo mentální retardací (*LAMB2*) nebo imunodefektem, skeletálními a cévními abnormalitami (*SMARCAL1*). Naopak pozitivním faktem je, že geneticky podmíněné formy, na rozdíl od idiopatických forem s obrazem FSGS, nerekurují v transplantované ledvině, což významně zlepšuje prognózu přežívání funkce transplantované ledviny. Jedinou výjimkou jsou pacienti s fin-major mutacemi v genu pro nefrin (v ČR zatím diagnostikován pouze 1 pacient), kterým zcela chybí tento protein a kteří mohou po transplantaci vyvinout antinefrinové autoprotilátky a s nimi související proteinurii i po transplantaci ledviny (13).

PODĚKOVÁNÍ

Podporováno grantem AZV MZ ČR reg. č. 15-31586A financováno z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy.

SOUHRN

Nefrotický syndrom (NS) je charakterizován nefrotickou proteinurií a hypoalbuminemií, podle odpovědi na léčbu steroidy je dělen na steroid-senzitivní a steroid-rezistentní (SRNS). V dětském věku tvoří 20–30 % příčin steroid-rezistentních nefrotických syndromů monogenní formy. Nejčastějšími mutovanými geny jsou geny *NPHS2* (podocin), *NPHS1* (nefrin) a *WT1* (Wilmsův tumor). Zjištění konkrétní molekulárně genetické příčiny SRNS má kromě diagnostického významu navíc i přímý význam terapeutický a prognostický – ve většině případů je i terapie cyklosporinem a dalšími imunosupresivy bez efektu a pacienti spějí nezvratně do chronického selhání ledvin. Na rozdíl od idiopatických forem SRNS monogenní formy téměř nikdy nerekurují v transplantované ledvině.

Monogenic forms of steroid-resistant nephrotic syndrome

SUMMARY

Nephrotic syndrome (NS) is defined by nephrotic range proteinuria and hypoalbuminemia. Based on the response on steroid therapy it is classified as steroid-sensitive and steroid-resistant (SRNS). In childhood, 20–30% of all cases of SRNS are monogenic forms. The most common mutated genes are *NPHS2* (podocin), *NPHS1* (nefrin) and *WT1* (Wilms tumor). The recognition of the molecular genetic etiology of SRNS has diagnostic, therapeutic and prognostic significance – in the majority of cases the patients resistant also to cyclosporine and other immunosuppressives and all progress irreversible to end-stage renal failure. On the contrary to idiopathic forms of SRNS monogenic forms do not recur in transplanted kidney.

LITERATURA

1. Ahn Y. H., Park E. J., Kang H. G. Et al.: Genotype-phenotype analysis of pediatric patients with *WT1* glomerulopathy. *Pediatr. Nephrol.* 32, 2017: 81–89. – 2. Dorval G., Gribouval O., Martinez-Barquero V. et al.: Clinical and genetic heterogeneity in familial steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 33, 2018: 473–483. – 3. Bezdříčka M., Štolbová Š., Seeman S. et al.: Genetic diagnosis of steroid-resistant nephrotic syndrome in a longitudinal collection of Czech and Slovak patients: a high proportion of causative variants in *NUP93*. *Pediatr. Nephrol.* 2018, in print. – 4. Bouchireb K., Boyer O., Gribouval O. et al.: *NPHS2* mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome: A Mutation update and the associated phenotypic spectrum. *Hum. Mutat.* 35, 2014: 178–186. – 5. Boute N., Gribouval O., Roselli S. et al.: *NPHS2*, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat. Genet.* 24, 2000: 349–54. – 6. Braun D. A., Sadowski C. E., Kohl S. et al.: Mutations in nuclear pore genes *NUP93*, *NUP205* and *XPO5* cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat. Genet.* 48, 2016: 457–65. – 7. De Rechter S., De Waele L., Levtchenko E. et al.: Charcot-Marie-Tooth: Are you testing for proteinuria? *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 19, 2015: 1–5. – 8. Hinkes B., Wiggins R. C., Gbadegesin R. et al.: Positional cloning uncovers mutations in *PLCE1* responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat. Genet.* 38, 2006: 1397–405. – 9. Hinkes B. G., Mucha B., Vlangos C. N. et al.: Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, and *LAMB2*). *Pediatrics.* 119, 2007: e907–19. – 10. Gbadegesin R., Hinkes B. G.,

Hoskins B. E. et al.: Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 23, 2008: 1291–7. – 11. Gee H. Y., Ashraf S., Wan X. et al.: Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 94, 2014: 884–90. – 12. Gellermann J., Stefanidis C. J., Mitsioni A. et al.: Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatr. Nephrol.* 25, 2010: 1285–9. – 13. Holmberg C., Jalanko H.: Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.* 29, 2014: 2309–17. – 14. Chernin et al.: Genotype/phenotype correlation in nephrotic syndrome caused by WT1 mutations. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5, 2010: 1655–1662. 15. Joshi S., Andersen R., Jespersen B. et al.: Genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome: a review of mutation spectrum and suggested approach for genetic testing. *Acta Paediatr.* 102, 2012: 844–856. – 16. Kestilä M., Lenkkeri U., Männikkö M. et al.: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol. Cell.* 1, 1998: 575–82. – 17. Lovric S., Ashraf S., Tan W. et al.: Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol. Dial. Transplant.* 31, 2016: 1802–1813. – 18. Malina M., Cinek O., Janda J. et al.: Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. *Pediatr. Nephrol.* 24, 2009: 2051–3. – 19. Patrakka J., Kestilä M., Wartiovaara J. et al.: Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int.* 58, 2000: 972–80. – 20. Ruf R. G., Lichtenberger A., Karle S. M. et al.: Arbeitsgemeinschaft Für Pädiatrische Nephrologie Study Group. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 2004: 722–32. – 21. Sadowski C. E., Lovric S., Ashraf S. et al.: A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 26, 2015: 1279–89.

Adresa autora: T. S. alej Svobody 76, 323 00 Plzeň

MYŠI LUCHER V PLZNI – OHLÉDNUTÍ SE ZA 20 LETY VÝZKUMU MOZEČKOVÝCH DEGENERACÍ NA ÚSTAVU PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE

F. Vožeh^{1,2}

¹ Ústav patologické fyziologie, ² Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Plzeň, Česká republika

V r. 1997 uplynulo 20 let od doby, kdy byl na Ústavu patologické fyziologie LF UK v Plzni zahájen soustavný výzkum mozečkových degenerací na animálních modelech. Mutantní myši Lurcher (+/Lc), se kterými náš výzkum započal, jsou jedním z animálních modelů přirozeně vzniklé cerebelární degenerace. Jde v podstatě o heterozygotní jedince, kde podstatou této poruchy je genovou mutací podmíněný zánik prakticky všech Purkyňových a podstatně části granulárních buněk v mozečkové kůře a významného počtu neuronů dolní olivy (1, 2). Dochází tak k úplnému funkčnímu vyřazení mozečkové kůry a tím i regulace veškerých nervových procesů, na které mozeček normálně významně působí. Při křížení heterozygotního jedince s jedincem zdravým, zhruba polovinu mláďat v hnízdě tvoří opět +/Lc a druhou pak zdraví jedinci typu wild (+/+) představující ideální kontroly. Zapojení našeho pracoviště do výzkumu za využití tohoto modelu počalo na Department of Physiology University College London (UCL) v letech 1995–96 a odtud jsme též myši Lurcher kmene C3H získali. Další vědecká spolupráce s řadou evropských laboratoří poté pokračovala naším zapojením do COST Programu EU v oblasti neurověd. V rámci této spolupráce jsme pak z University v Bruselu získali ještě Lurcher myši kmene B6CBA. Cílem našeho snažení bylo zjistit, do jaké míry je mozeček zapojen do vyšší nervové činnosti, neboli kognitivních a posléze i jiných funkcí a samozřejmě také i blíže poznat patogenetické mechanismy geneticky podmíněných cerebelárních degenerací i případné možnosti jejich ovlivnění. Primárním podnětem pro tento náš experimentální výzkum bylo zjištění, že mozeček obsahuje více neuronů, než kůra velkého mozku (3) a dále pak výše uvedený excelentní animální model myši Lurcher na pracovišti UCL. Že toto rozhodnutí o směřování výzkumu našeho pracoviště bylo správné, ukázaly i v té době další publikované práce. Ty postupně dokladovaly, že dráhy mozečku představují dvoustranná spojení prakticky se všemi významnými strukturami mozku (4, 5, 6). Navíc se skutečně začalo potvrzovat, že kromě tradiční úlohy v oblasti motoriky a rovnováhy se mozeček podílí též na kognitivních funkcích, utváření řeči, učení, paměti, ale i emocích (7, 8, 9). Ukázalo se tak, že v případě mozečku, stejně jako v jiných částech organismu nic není zbytečně a také, že enormní počet neuronů, který u člověka prokazatelně představuje 80 % všech nervových buněk mozku (10) a četná spojení cerebela s dalšími nervovými strukturami nejsou samoučelné, ale představují vysoce výkonný funkční potenciál.

MATERIÁL A METODIKY

Experimentálními objekty našeho ontogeneticky zaměřeného výzkumu mozečkových degenerací na animálních modelech zprvu byly, již v úvodu této práce uvedené +/Lc odvozené od dvou kmenů (C3H, B6CBA). Z dalších, obdobně přirozeně vzniklých mutantů pak ještě přibýly myši pcd (Purkinje cell degeneration). Z uměle, metodami genetického inženýrství, vzniklých přesných modelů humánních spinocerebelárních ataxií (SCA) jsme dále experimentovali s transgenními myšmi typu SCA1 a SCA 2. V našich laboratořích disponujeme celým arsenálem jak tradičních, tak i postupně modernizovaných metodických postupů, které slouží k vyšetření učení, paměti, motoriky i emocionálního chování. K významným nálezům pak přispělo i elektrofyziologické vyšetření mozku a poté i různé koncipovaná mikroskopická vyšetření. Již v počátcích našeho výzkumu jsme pro testování učení a paměti zvířat – prakticky od nejtělejšího věku až do dospělosti – využívali dvou metod pasivní avoidance. Pro zvířata ode dne narození (P0) až do P10 to byla varianta „Step trough“, pro starší a dospělá pak „Step down“. V testování prostorového učení a paměti stále používáme standardní metodiku Morrisova vodního bludiště s různými protokoly pokusů, protože (na rozdíl od obou předchozích metod) v plavání nehraje roli motorický hendikep, který se u postižených jedinců postupně vyvíjí. K vyšetření motorických funkcí nám slouží klasická metoda spočívající v udržení pokusné myši na otáčející se tyči – rotarod a pro detailnější posouzení chůze pak systém CatWalk (schopný najednou vyhodnotit až 14 parametrů) a DigiGait, což je nucený pohyb na běžícím pásu. Při studiu emocionálního chování používáme pro stanovení míry úzkosti metodu vysutého křížového bludiště – „elevated plus maze“ a pro vyšetření vzrušivosti pak speciální přístrojový systém schopný změřit stupeň úlekové reakce – startle response a ohodnotit tzv. prepulsní inhibici. Jak již uvedeno, řadu cenných výsledků jsme získali i použitím elektrofyziologických postupů (např. registrace EMG, EEG, dlouhodobé hipokampální potenciace – LTP, eyeblink conditioning – podmiňování mrkacího reflexu). Ovlivňování mozečkových degenerací neurotransplantacemi (embryonální mozečkové tkáně nebo kmenových buněk) či lokálním podáváním přesně definovaných látek jsme prováděli stereotakticky. Řada experimentů pak byla doplněna vyšetřením mikroskopickým za použití normálního světelného, ale i fluorescenčního a také laserového konfokálního fluorescenčního mikroskopu.

VÝSLEDKY

Z prvních zde prezentovaných významných výsledků stojí za zmínku zjištění, získaná ještě na Department of Physiology UCL, že již v časném postnatálním období je u +/Lc vyšší citlivost neuronů dolní olivy vůči neurotoxinu 3-acetylpyridinu, a to ještě dříve, než tyto též začnou sekundárně (po zániku Purkyňových buněk) degenerovat (11). Dále se v našich prvních pokusech prováděných již na našem pracovišti záhy dařilo prokázat a postupně potvrzovat, jak metodami pasivní avoidance, tak i zejména v Morrisově vodním bludišti, že mozeček se skutečně významně podílí na kognitivních funkcích (12, 13, 14, 15, 16). Zajímavé nálezy se týkaly i vývoje motorických funkcí. Jednoznačně se zde

ukázalo, že i přes neurologický hendikep jsou mutantní myši schopny, do značné míry, se učit a průběžným tréninkem se, oproti netrénovaným jedincům, v pohybových dovednostech významně zlepšovat (17). Další nálezy, které jsme zde získali, a pokládáme je za velmi významné, je skutečnost, že nucená motorická aktivita měla pozitivní dopad i na kognitivní funkce a to platilo jak pro +/Lc, tak i +/+. Navíc se u trénovaných zvířat obou skupin oddálily i negativní dopady stárnutí (18, 19, 20)!

Z dalších zajímavých výsledků získaných u myší Lurcher je třeba zmínit, že navzdory zcela stejnému postižení a přes shodnou fenotypickou symptomatologii i histologii mozečku (21, 22), se v řadě pokusů ukázaly rozdíly kmenové, patrné nejen u +/Lc kmenů C3H a B6CBA, ale také u +/+. Tak tomu bylo zejména v prostorové orientaci a učení, ale částečně i ve vývoji motoriky. Zatímco v Morrisově bludišti byly jednoznačně lepší jedinci kmene B6CBA, ve většině motorických testů takové rozdíly nebyly a v některých lépe uspěly myši C3H (23).

Rozdíly dané kmenovou příslušností se poté podařilo prokázat i při sledování excitability a vnímání bolesti. Zde u +/Lc obou kmenů byla excitabilita vyšší nežli u +/+, ale jak zdravá, tak i defektní zvířata kmene C3H vykazovaly vyšší excitabilitu ve srovnání s jedinci B6CBA. Poněkud jinak tomu však bylo s vnímáním bolesti, kde u „tail flick“ testu zvířata kmene B6CBA měla významně nižší práh ve srovnání s myšmi C3H, zatímco rozdíly mezi zdravými a postiženými zvířaty obou kmenů statisticky významné nebyly. U „plantar“ testu naopak nebyly žádné signifikantní kmenové rozdíly, avšak v rámci kmene C3H měly +/Lc významně nižší práh bolesti, než jedinci +/+ (24).

Kmenové rozdíly jsme poté také pozorovali při farmakologickém ovlivnění mediátorových systémů, kde např. antagonist D1 dopaminového receptoru SCH 23390, zhoršil schopnost prostorového učení u obou typů myší (+/Lc i +/+) kmene B6CBA, zatímco stejný efekt se u C3H zvířat projevil pouze u +/+ (25, 26). Pokud jde o dopaminergní systém, rozdíly mezi +Lc a +/+ obou kmenů jsme našli i v oblasti distribuce D1 a D2 receptorů. Zde +/Lc kmene B6CBA vykazovaly významně vyšší densitu obou těchto receptorů v hipokampu, zatímco u zvířat C3H byl zvýšený počet pouze u D1 receptorů. U +/Lc kmene B6CBA D1 receptory měly menší densitu v mozečku, zatímco D2 receptory postiženy nebyly. Ve striatu byla densita obou typů receptorů u myší +/Lc srovnatelná s výsledky u +/+ obou kmenů (27). Ovlivněním dostupnosti plynného mediátoru –oxidu dusnatého (NO) jsme poté v elektrofyziologicky zaměřených experimentech sledovali hipokampální LTP. Také zde jsme získali zajímavé výsledky, včetně kmenových rozdílů. Zde byl u dospělých zvířat obou typů i kmenů (+/Lc, +/+; C3H, B6CBA) sledován vliv podání L-argininu (L-arg) – substrátu pro syntézu NO a nitro-L-argininu (nL-arg) – inhibitoru NO syntázy (NOS) s následujícím efektem. U zvířat +/+ kmene C3H podání inhibitoru NOS signifikantně zvýšilo amplitudu potenciálů LTP, zatímco vyšší dostupnost NO (po podání L-arg) způsobilo jejich významné zvýšení. U +/Lc stejného kmene byl též efekt patrný pouze po podání inhibitoru NOS, když zvýšení dostupnosti NO (po L-arg) zůstalo bez odezvy. U zvířat kmene B6CBA byly výsledky více méně obdobné jako u jedinců C3H avšak s tím rozdílem, že podání L-arg vyvolalo u +/+ zvířat paradoxně snížení potenciálů LTP (28). V dalších našich sledováních různých funkčních a morfologických konsekvencí mozečkové degenerace u +/Lc byla podstatná ta zjištění, získaná ve spolupráci s histologií,

že tento neurodegenerativní proces má dopad i na imunitní a endokrinní funkce, což potvrdilo koncepci o jednotě psycho-neuroendokrino-imunitního systému. Byly zde pozorovány významné změny jak na imunokompetentních (thymus, slezina, mízní uzliny) tak i na endokrinních (kůra i dřev nadledvin) orgánech. Vesměs se jednalo o změny ve smyslu regrese se znaky funkčního oslabení a také i zde s mírnými kmenovými rozdíly (29, 30). Jak se poté i v recentních pracích potvrdilo, u +/Lc byly prokázány abnormality ve stresové reakci, nepochybně spojené s poruchami regulací v ose HPA (hypotalamus–hypofýza–nadledviny) (31, 32). Jak již uvedeno výše, náš výzkum mozečkových degenerací započal na zahraničním pracovišti a mezinárodní spolupráce v řešení této problematiky pokračovala i poté a je tomu stejně i nadále. Příkladem jsou výsledky ze dvou posledních oblastí našeho výzkumu, jehož přehled je hlavním cílem této práce. Tou první jsou výsledky získané především ve spolupráci s kolegy z Univerzity ve španělské Seville, týkající se podílu mozečku na excitabilitě a zejména účasti jeho jader při podmiňování mrkacího reflexu (eyeblink conditioning). Také zde byly některé rozdíly mezi +/Lc a +/+ zejména v reflexní odpovědi na elektrickou stimulaci, coby nepodmíněného podnětu, i když dopad léze nucleus interpositus mozečku, jehož účast je na podmiňování tohoto reflexu nepochybná, byl u obou typů zvířat srovnatelný. U +/Lc však byly nalezeny některé elektrofyziologicky registrované projevy kompenzace chybějících neuronů v mozečkové kůře (33, 34).

Poslední významnou a již více, než 10 let trvající aktivitou je snaha ovlivnit různé typy mozečkových degenerací neurotransplantacemi. Naše působení v této oblasti bylo zahájeno na Department of Neuroscience and Rita Levi Montalcini Centre for Brain Repair, University of Turin, odkud jsme, z laboratoře profesora Rossiho, přenesli postupy transplantace embryonální mozečkové tkáně na naše pracoviště. Do mozečků postižených myší i zdravých jedinců byl zaveden transplantát buď jako solidní částička embryonální tkáně anebo jako suspence embryonálních či kmenových i dalších buněk. Takto byly ovlivňovány nejen myši kmenů B6CBA a C3H, ale také pcd a SCA2 (35, 36, 37, 38). Byla sledována doba přežití transplantátu, jeho morfologie i funkční dopady (39, 40, 41, 42).

DISKUSE A ZÁVĚRY

I přes určitou problematicnost přenosu experimentálních nálezů do humánní medicíny je třeba uvést, že některá experimentální zjištění na člověka aplikovat lze. V první řadě je vhodné zdůraznit, že i v případě již existujícího neurologického defektu lze jeho dopady pozitivně ovlivnit. Příkladem je v našem přehledu zmíněná (nucená) pohybová aktivita, která významně zlepšila nejen motorické dovednosti, ale i kognitivní funkce. A co je neméně významné, netýkalo se to pouze postižených jedinců, ale i stejným způsobem ovlivňovaných kontrol. Prokazatelně se také podařilo značnou měrou oddálit i negativní dopady stárnutí a to v oblasti motoriky i kognice a to jak u postižených, tak i kontrolních zdravých myší. Přeneseno na člověka, tyto experimentální nálezy jednoznačně potvrzují enormní význam rehabilitace v případě většiny neurologických defektů ať již vrozených či získaných a co je povzbuzující, s pozitivním dopadem pohybovou aktivitou zlepšené motoriky i na kognitivní funkce a psychickou kondici jako celek. Problémem zůstává

prevence rozvoje vrozených, v našem případě mozečkových degenerací. Jisté možnosti má jistě farmakoterapie, ale bez naděje na úspěch nejsou ani výše zmíněné neurotransplantace. I přes některá prokazatelná zlepšení, nelze zatím tyto doporučit jako léčebnou metodu, protože efekt je zatím ne vždy přesvědčivý a mnohdy je to pravděpodobně více vlivem stimulace tvorby endogenních či transplantátem dodaných např. růstových faktorů (43). A problémem také zůstává ta skutečnost (i když ne u všech použitých modelů stejně), že neurodegenerací postižená tkáň mozečku se nechová příliš přátelsky k transplantovanému štěpu oproti příznivěji se chovající zdravé tkáni. Přesto však neurotransplantace, které u jiných neurodegenerací (např. Parkinsonovy choroby) přinášejí slibnější výsledky, tak i v případě lidských spinocerebelárních ataxií zůstávají významnou terapeutickou nadějí.

Studie byla financována z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem *školy*, mládeže a tělovýchovy a Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres – project Q 39).

SOUHRN

Mutantní myši Lurcher jsou jedním ze zvířecích modelů přirozeně vzniklé mozečkové degenerace. Podstatou této poruchy je genová mutace, která způsobuje prakticky vyhytnutí všech Purkyňových buněk a podstatné části granulórních buněk v mozečkové kůře a významného počtu neuronů dolní olivy. To vede k úplnému funkčnímu vyřazení mozkové kůry a tím i regulaci všech nervových procesů, na které mozeček normálně působí. Zapojení našeho pracoviště do výzkumu využívajícího tento model začalo na katedře fyziologie University College London v letech 1995–1996, kde jsme také získali mutanty Lurcher kmene C3H. Další vědecká spolupráce s řadou evropských laboratoří pokračovala naším zapojením do programu COST Evropské unie v oblasti neurověd. V rámci této spolupráce jsme z univerzity v Bruselu ještě obdrželi myši Lurcher kmene B6CBA.

Cílem našeho úsilí bylo nejprve zjistit, do jaké míry je mozeček zapojen do vyšších nervových funkcí, tj. kognitivních aj. V ontogeneticky zaměřeném výzkumu jsme používali celý arzenál metodických postupů pro zkoumání učení, paměti, motorických funkcí a emočního chování. K významným nálezům přispělo také elektrofyziologické vyšetření mozku a následně různě koncipované mikroskopické techniky. Výsledky jasně ukázaly, že mozeček hraje významnou roli i v kognitivní funkcích a že i přes neurologické postižení se postižená zvířata mohou do určité míry učit a tréninkem zlepšit i své motorické dovednosti. Velmi důležité bylo zjištění, že neurodegenerativní proces také ovlivňuje imunitní a endokrinní funkce, což potvrdilo koncepci o jednotě psycho-neuroendokrinního-imunitního systému. Navzdory problematickému přenosu některých experimentálních nálezů do humánní medicíny je třeba zdůraznit, že určité poznatky lze na člověka aplikovat. Za prvé, že neurodefekty a jejich dopady mohou být pozitivně ovlivněny a dále, že (nucená) fyzická aktivita zlepšuje nejen motorické dovednosti, ale také učení a paměť. Navíc oddaluje známky stárnutí!

*LURCHER mice in PILSEN – looking back over the twenty years
of the cerebellar degeneration research at the Department of Pathophysiology*

SUMMARY

Lurcher mutant mice are one animal model of naturally occurring cerebellar degeneration. The essence of this disorder is the gene mutation that causes virtually the extinction all Purkinje cells and substantial portions of granular cells in the cerebral cortex and a significant number of inferior olive neurons. This leads to complete functional elimination of the cerebral cortex and regulation of all the nerve processes the cerebellum normally performs. The involvement of our laboratory in research using this model began at the Department of Physiology University College London in 1995–96 where we also obtained Lurcher mice of the C3H strain. Further scientific cooperation with a number of European laboratories continued with our involvement in the COST Program of the EU in Neuroscience. As part of this collaboration, we also received Lurcher mice of the B6CBA strain from the University of Brussels. The aim of our effort was first to identify the extent to which the cerebellum is involved in higher nervous activity, i.e. cognitive and other functions. In ontogenetically focused research, we used the whole array of methodological procedures to examine learning, memory, motor functions and emotional behavior. Electrophysiological examination of the brain also contributed to significant findings, followed by variously conceived microscopic procedures. The results clearly demonstrated that the cerebellum plays a significant role in cognitive function and also that, despite the neurological impairment, the affected animals are able to learn to some extent and improve their motor skills with training. The finding that the neurodegenerative process also affected immune and endocrine functions was very important, confirming the concept of unity of the psycho-neuroendocrine-immune system. Despite the problematic transfer of some experimental findings to human medicine, it must be emphasized that some findings can be applied to humans. The fact is that neurodefects and their impact may be positively affected and that (forced) physical activity improves not only motor skills, but also learning and memory. Additionally, these processes notably delayed the signs of aging.

LITERATURA

1. Phillips R. J. S.: "Lurcher", a new gene in linkage group XI of the house mouse. *J. Genet.* 57, 1960: 35–42. –
2. Caddy K. W., Biscou T. J.: Structural and quantitative studies on the normal C3H and Lurcher mutant mouse. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 287, 1979: 167–201. –
3. Glickstein M.: The cerebellum and motor learning. *Cur. Opin. Neurobiol.* 2, 1992: 802–806. –
4. Schmähmann J. D.: From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum. Brain Mapp* 4, 1996: 174–98. –
5. Schmähmann J. D., Pandya D. N.: The cerebellar system. *Int. Rev. Neurobiol.* 41, 1997: 31–60. –
6. Middleton F. A., Strik P. L.: Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J. Neurosci.* 21, 2001: 700–712. –
7. Schmähmann J. D., Sherman J. C.: Cerebellar cognitive affective syndrome. *Int. Rev. Neurobiol.* 41, 1997: 433–440. –
8. Buckner R. L.: The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron* 80, 2013: 807–815. –
9. Dennis J., Schutter L. G.: Human cerebellum in motivation and emotion. In: 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: 1499–1521, development of cortical layers and metabolic mapping by the deoxyglucose method. *J. Neurochem.* 34, 1980: 835–844. – 10. Herculano-Houzel S.: Coordinated scaling of cortical and cerebellar numbers of neurons. *Frontiers in Neuroanatomy* 4, 2010: 1–8. – 11. 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 (2–3), 1997: 139–42. – 12. Vožeh F., Caddy K. W. T., Mysliveček J. et al.: Some characteristics of early learning in cerebellar degeneration model. *Studia Psychologica* 39, 4, 1997: 279–281. – 13. Vožeh F., Caddy K. W. T., Mysliveček J.: Některé morfologické a funkční charakteristiky animálního modelu mozečkové degenerace. *Čs. Fyziol.* 47, 1998: 74–78. – 14. Vožeh F., Cendelín J., Motáňová A.: The development of different types of learning in cerebellar degeneration model. *Homeostasis* 39, 1999: 248–250. – 15. Vožeh F., Cendelín J., Štenglová V. et al.: Development of spatial learning in a model of olivocerebellar degeneration. *Homeostasis* 41 (1–2), 2001: 64–66. – 16. Cendelín J., Vožeh F.: Comparison of some neural functions in two different strains of Lurcher mutant mice. *Acta Physiol. Hungarica* 89 (1–3), 2002: 189. – 17. Křížková A., Vožeh F.: Development of early motor learning and topical motor skills in a model of cerebellar degeneration. *Behav. Brain Res.* 150 (1–2), 2004: 65–72. – 18. Cendelín J., Korelusová I., Vožeh F.: Preliminary study of the effect of repeated motor training on spatial learning ability in adult Lurcher mutant mice. *Prague Med. Report* 108, 1, 2007: 49–56. – 19. Cendelín 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. – 20. Markvartová V., Cendelín J., Vožeh F.: Changes of motor abilities during ontogenetic development in Lurcher mutant mice. *Neurosci.* 168 (3), 2010: 646–51. – 21. Purkartová Z., Vožeh F.: Cerebellar degeneration in Lurcher mice under confocal laser scanning microscope. *Microsc. Res. Tech.* 76 (5), 2013: 545–51. – 22. Kolínko Y., Cendelín J., Králíčková M. et al.: Smaller absolute quantities but greater relative densities of microvessels are associated with cerebellar degeneration in Lurcher mice. *Front Neuroanat.* 10, 2016: 35. – 23. Cendelín J., Tůma J., Korelusová I. et al.: The effect of genetic background on behavioral manifestation of Grid2(Lc) mutation. *Behav. Brain Res.* 271, 2014: 218–27. – 24. Vožeh F., Cendelín J., Yamamotová A. et al.: CNS excitability and pain perception in two strains of mice afflicted with the same type of cerebellar degeneration (Lurcher mutants). *Homeostasis* 41, 2001: 196–199. – 25. Cendelín J., Vožeh F.: Ovlivnění D1 dopaminového receptoru v procesu prostorového učení u mutantních myší typu Lurcher. *Physiol. Res.* 50 (5), 2001: 5. – 26. Vožeh F., Barcal J., Cendelín J. et al.: Contribution to the development of cognitive functions in model of olivocerebellar degeneration. *Čs. Fyziol.* 51, 2002: 3. – 27. Mysliveček J., Cendelín J., Korelusová I. et al.: Changes of dopamine receptors in mice with olivocerebellar degeneration. *Prague Med. Report* 108, 2007: 57–66. – 28. Barcal J., Vožeh F., Žalud V.: Hippocampal electrical activity in two strains of Lurcher mutant mice. *Homeostasis* 41, 5, 2001: 200–202. – 29. Beranová M., Mandáková P., Šíma P. et al.: Morphology of adrenal gland and lymph organ is impaired in neurodeficient Lurcher mutant mice. *Acta Vet.* 71, 2002: 23–28. – 30. Vožeh F., †Slípková J., Králíčková M.: Myši Lurcher – model nejen mozečkové degenerace, ale i neuroendokrino-imunitních konsekvencí. *Srovnávací morfologie, Abstrakta sympozia konaného na počest prof. MUDr. RNDr. Jaroslava Slípkovy, DrSc. leden 2014:* 39–42. – 31. Hilber P., Lorivel T., Delarue C. et al.: Stress and anxious-related behaviors in Lurcher mutant mice. *Brain Res.* 1003 (1–2), 2004: 108–12. – 32. Tůma J., Kolínko Y., Jelínková D. et al.: Impaired spatial performance in cerebellar-deficient Lurcher mice is not associated with their abnormal stress response. *Neurobiol. Learn. Mem.* 140, 2017: 62–70. – 33. Porras-Garcia E., Cendelín 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 (4), 2005: 979–88. – 34. Porras-Garcia E., Sánchez-Campusano R., Martínez-Vargas D. et al.: *J. Neurophysiol.* 104 (1), 2010: 346–65. – 35. Cendelín J., Korelusová I., Vožeh F.: A preliminary study of solid embryonic cerebellar graft survival in adult B6CBA Lurcher mutant and wild type mice. *Anat. Rec. (Hoboken)*, 292 (12), 2009: 1986–92. – 36. Houdek Z., Cendelín J., Kulda V. et al.: Comparison of P19-derived neuroprogenitor and naive cell survival after intracerebellar application into B6CBA mice. *Folia Biol. (Praha)* 57 (4), 2011: 162–9. – 37. Houdek Z., Cendelín J., Kulda V. et al.: Intracerebellar application of P19-derived neuroprogenitor and naive stem cells to Lurcher mutant and wild type B6CBA mice. *Med. Sci. Monit.* 18 (5), 2012: 74–180. – 38. Cendelín J.: From mice to men lessons from mutant ataxic mice. *Cerebellum Ataxias* 1, 2014: 4. – 39. Cendelín J., Babuška V., Korelusová I. et al.: Long-term survival of solid embryonic cerebellar grafts in Lurcher mice. *Neurosci. Lett.* 515 (1), 2012: 23–7. – 40. Purkartová Z., Tůma J., Pešta M. et al.: Morphological analysis of embryonic cerebellar grafts in SCA2 mice. *Neurosci. Lett.* 558, 2014: 154–8. – 41. Babuška V., Houdek Z., Tůma J. et al.: Transplantation of embryonic cerebellar grafts improves gait parameters in ataxic

Lurcher mice. *Cerebellum* 14 (6), 2015: 632–41. – 42. Cendelín J.: Neurotransplantation and stem cell therapy for cerebellar degenerations. *Cerebellum* 15 (1), 2016: 48–50. – 43. Cendelín J., Mitoma H., Manto M.: Neurotransplantation therapy and cerebellar reserve. *CNS Neurol. Dis. Drug Targets*. 2017.

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

JAN EVANGELISTA PURKYNĚ A POHYBOVÁ AKTIVITA: POHYBOVÁ AKTIVITA JAKO SOUČÁST ZDRAVÉHO ŽIVOTNÍHO STYLU

J. Novák

Ústav tělovýchovného lékařství LF UK v Plzni

V loňském roce jsme si připomněli 230. výročí narození významného českého vědce Jana Evangelisty Purkyně. Připomeňme jeho základní životopisná data (8). Otec byl správcem libochovického šlechtického panství. Purkyně se narodil 18. 12. 1787 (podle křestní matriky 17. 12.) na zámku v Libochovicích. Když bylo Janu Evangelistovi šest let, jeho otec zemřel.

V jedenácti letech odešel za vzděláním na piaristickém gymnáziu v Mikulově. Odtud přešel v r. 1806 na piaristický filozofický ústav v Litomyšli. O rok později však z řádu vystoupil a pěšky se vypravil z Litomyšle domů do Libochovic

Živil se pak jako vychovatel v šlechtických rodinách. V letech 1809–1812 působil v Blatné jako vychovatel syna barona Hildtprandta. Baron nasměroval Purkyňův zájem k lékařství, a tak se v r. 1812 vrátil do Prahy. Studium lékařství zakončil doktorskou disertací *Beiträge zur Kenntnis des Sehens in subjektiver Hinsicht (O zření v ohledu subjektivním)*, kterou obhájil roku 1818. V letech 1819–1823 jako prosektor působil ve funkci asistenta prof. Igla a prof. Rottenbergera na pražské lékařské fakultě.

Na pražské univerzitě i ve Vídni se marně ucházel o profesuru, jednou z příčin bylo jeho vlastenecké smýšlení. Teprve na přímmluvu několika významných osobností, mj. přírodovědce Karla Asmunda Rudolphiho (1771–1832) a údajně i na přímmluvou Goethovu, který také studoval proces vidění, byl v r. 1823 angažován na univerzitu mimorakouskou, do tehdy pruské Vratislavi. Zde obhájil profesorskou dizertaci „*De examine physiologico organi visus ac systematis cutanei*“ (*O fyziologické zkoušce ústrojí zrakového a ústrojí kožního*). Ačkoliv práce pojednávala o jiné oblasti Purkyňova zájmu, neopomněl v ní zdůraznit: „*K fysickému zachování a podporování blaha národa musí býti lékařství učiněno zájmem veřejným tak, aby kladouc si za cíl zdraví a fysickou dokonalost celého národa ... dokázalo to, oč by se marně pokoušely rozptýlené snahy jednotlivců. A je-li fyziologie člověka věda o ideálu lidského života, o jeho normálním projevování skrze jedince v různých obdobích věku, konečně o jeho přirozených a účelně přizpůsobených vztazích k světu, tu není pochyby, že má plným právem býti nazváno praktickou fyziologií ono úsilí nebo praktické konání, které se snaží, aby uvedený ideál lidského života byl neporušeně jednotlivci a v jednotlivých životních obdobích vybavován a aby vešel v náležitý vztah s vnějším světem. A to jest vlastní zdravověda, která v sebe zabírá řád lékařský, nauku o fysickém vychování, dietetiku a gymnastiku.*“

V r. 1827 se oženil s Julií Rudolphi (1800–1835), dcerou svého zastánce, v Berlíně působícího přírodovědce švédského původu profesora Rudolphiho. Měli spolu dvě dcery a dva syny. Ve Vratislavi mu na choleru zemřely v r. 1832 obě dcery, v r. 1835 i manželka. Starší syn Emanuel (1831–1882) se stal přírodovědcem, mladší syn Karel (1834–1868) vynikl jako malíř.

Ve Vratislavi získal r. 1832 výkonný mikroskop. Svůj nejvýznamnější objev prezentoval Purkyně na sjezdu německých přírodovědců a lékařů v pražském Karolinu r. 1837, kde mezi prvními na světě přisoudil buňkám jejich stěžejní význam pro život. V r. 1839 založil ve Vratislavi první fyziologický ústav na světě. Díky svým vědeckým objevům se stal nejfrekventovanějším eponymem české vědy. Připomeňme např. Purkyňova vlákna v srdci, Purkyňovy buňky v mozečku, Purkyňovy obrázky v oku po osvětlení svíčkou, Purkyňův zárodečný měchýřek (jádro buňky ptačího vejce) a další. Ve 40. letech 19. století Purkyně sestrojil kineskop, u něhož použil rotační závěrku používanou následně u kinematografů. Lze ho tedy považovat i za průkopníka v oblasti animovaného filmu.

Roku 1850 se Purkyně vrátil na pražskou lékařskou fakultu. Založil fyziologický ústav (1851), nad výzkumem už ale převládala činnost organizační a buditelská. Stal se členem londýnské Královské společnosti, vídeňské a pařížské akademie věd, poslancem zemského sněmu a nositelem Leopoldova rytířského řádu. Roku 1853 založil časopis Živa. Do češtiny přeložil díla významných německých autorů, mj. Goetha a Schillera.

V r. 1854 se stal ředitelem České královské společnosti nauk. V r. 1861 nechal podle svých nákresů vyrobit kotouč zobrazující animovanou sekvenci práce lidského srdce. Je to první známý případ užití této techniky (považované v té době za zábavnou hračku) pro výuku vědeckého oboru.

Když byl v r. 1862 založen Spolek českých lékařů, byl Purkyně zvolen jeho prvním předsedou (1). V r. 1868 byl u položení základního kamene Národního divadla. Rakouským císařem byl povýšen do rytířského stavu.

Na pražské universitě Purkyně přednášel až do svých osmdesáti let. Když chtěl odejít na odpočinek v r. 1865, podali mu posluchači lékařství adresu, v níž ho žádali o setrvání v učitelském úřadě. I ve vysokém věku byl stále mladicky svěží a čilý, což se odrazilo i v jeho bádáních.

V r. 1863, v r. 1000. výročí založení ruské říše, byl Jan Evangelista Purkyně jmenován rytířem sv. Vladimíra 3. třídy. Roku 1866 se stal doktorem lékařství h. c. vídeňské univerzity. V r. 1867 byla u příležitosti Purkyňových 80. narozenin ražena pamětní medaile V. Seidana. Její variantu vydala pražská lékařská fakulta roku 1868 při příležitosti 50. výročí Purkyňova doktorátu. V tomtéž roce byl Purkyně vyznamenán pruským řádem Červeného orla 2. třídy a rakouským rytířským řádem Leopoldovým.

K pohybové aktivitě měl Purkyně velmi kladný vztah již od svého mládí. Ve vzpomínkách na své dětství mj. také uvedl: „*Jednou provozoval v Budyni jakýsi kejklíř své kumšty na provaze, jenž od jedné strany ulice ke druhé zavěšen byl. Chodil po provaze sem a tam, věšel se, houpal, dal si stolek vytáhnouti, na němž pil a jedl, i říkali okolostojící, že to není s dobrem. Mne to však popudilo, že jsem potom se svými kamarády na provazích na půdě k vyvěšení prádla napnutých podobné kumšty vyváděl, věšel se na ruce, provlékal nohy mezi hlavou a provazem, visel na pouhých nohou atd. Tot' byly moje první pokusy tělocviky.*“

Když líčil jedno ze svých putování z Litomyšle přes Vysoké Mýto, Přelouč, Plaňany, Prahu a Budyni nad Ohří do rodných Libochovic, zmínil se také o setkání s kolegou z noviciátu jakýmsi Němcem Cinnerem, synem purkmistra, který jako Purkyně z noviciátu vystoupil. Byl údajně malý a zavalitý postavou, avšak vyznačoval se velikou fyzickou silou. Se sudy a centýři si prý hravě pohrával. Purkyně ho proto „vždy s jakousi úctou považoval, sám jsa milovníkem všelikého tělocviku“ (5). Později jako student šermoval, jezdil na koni, byl zdatný chodec a turista, slézal skály v Divoké Šárce.

Svůj kladný vztah k pohybové činnosti si udržoval po celý život. V návrhu učebních osnov pro gymnázia z r. 1847 připomněl, že na školách „se nemá zanedbávat tělesné vzdělávání“ a že se „ve všech třídách musí brát ohled na tělocvik“. Uvedl např.: „Musíme usilovat o nábožensky morální, estetické a vědecké vzdělání, o pokud možno o všechny formy; při tom nesmí býti zanedbáváno ani tělesné vzdělání.“ Tělesná výchova by měla být součástí všestranné výchovy na všech typech škol. Elementárka pro děti od šesti do sedmi let se stará „o zdar zdravotní, o tělocvičné pohybování, o cvičení pravidelné všech smyslů, názornosti, paměti, zvláště mluvy, o navykání k pořádku“. Od osmi do deseti let dostávají žáci základy soustavného učení, které později povede i k mistrovství. Zdůraznil důležitost exkurzí na různá pracoviště a výletů pro poznání vlasti. Ve stati o gymnáziích poznamenává: „Celé gymnasium by poskytovalo od rána do večera obraz boдрého, veselého života, aby ani okamžik bez vzrůstu tělesných a duševních sil, bez vývinu vloh přirozených ztrácen nebyl.“ Význam tělesné výchovy z Purkyňova pohledu zvýraznil požadavek na „tělocvičnu pro každou třídu zvláště“.

Po návratu do Prahy se zkušenosti z Vratislavi Purkyněmu hodily nejen jako aktivnímu cvičenci v prvním tělocvičném ústavu Malýpetrově, ale zejména poté, co se seznámil s mladým Miroslavem Tyršem. Je zajímavé, že „staří páni“, tvořící partu okolo Purkyňeho (např. Čelakovský, Amerling, Hanuš a další) se neostýchali cvičit s mládeží, ba naopak mládež sem svým příkladem táhli. Purkyně cvičení u Malýpetra aktivně propagoval a je doloženo, že pro cvičení zagitoval Františka Ladislava Čelakovského (1799–1852).

Poté, co se tehdy mladý Malýpetrův cvičitel Miroslav Tyrš (1832–1884) setkal s Purkyňem, začal chodit na jeho přednášky z fyziologie a později se přátelsky stýkal i s jeho asistenty Juliem Sachrem a Eduardem Grégrem. Seznámil se i s Purkyňovým synem Karlem a s celým jejich vědeckým a uměleckým kruhem. Všichni měli důležité slovo při založení Sokola Pražského a v prvních letech jeho činnosti.

Sokol také krátce po svém založení v r. 1862 poslal Purkyňovi pozdravný dopis k 75. narozeninám a uspořádal mu zastaveníčko s pochodněmi a hudbou. Mezi ostatními gratulanty tehdy Tyrš provolal: „Sláva slavnému učenci, jarému a vždy čilému otci našemu Purkyňovi!“ Purkyňovy poznatky ovlivnily Tyrše při koncipování náplně a poslání Sokola, Tyrš se se slavným vědcem radil i při vytváření dodnes užívaného českého tělocvičného názvosloví (od Purkyně údajně pochází termín „činky“).

Purkyně své poznatky ve vztahu k pohybové aktivitě rád dále předával. Podle dobových dokumentů např. Sokolům říká: „Milí hoši, vy se zde pilně cvičíte, to je pěkné, cvičení vaše se mi velice líbí, avšak vy při tom dosahujete jen jistého stupně absolutní síly a obratnosti, na kterém pak zůstanete státi, dále nepokračující. To je proto, poněvadž přemáháte vždy

jen tíží vlastního těla a jakmile svaly vaše zmohutní tak, že je hravě ovládáte, nepřibývá vám více v značnější míře síly. Na to pomýšlejte, abyste této vadě odpomohli!“

Poté ukázal sokolům rozdíl v činnosti oběhového systému při prosté chůzi a při chůzi se zatížením. K tomu používal kožených váčků, naplněných broky a připevněných na berce na způsob kamašů.

Spisovatel a politik Ervín Špindler (1845–1918), čestný člen Sokola, který se s Purkyněm důvěrně stýkal, zanechal následující svědectví: *„Purkyně nejen tělocvik stále pěstoval, ale miloval sokolstvo od jehož ukázněnosti a spolu i bujarosti sliboval sobě nejlepší účinky v národní společnosti české. Jak až dojemným způsobem jevila se Purkyňova sympatie k mladému pokolení a jmenovitě k Sokolu, o tom jsem se přesvědčil na nádraží západní dráhy, když zvláštní vlak k jubilejní slavnosti v Husinci stál již pohotově k odjezdu a v poslední chvíli ještě Purkyně k vlaku se blížil. Pořadatelé vedli staříčkého učence k vozu první třídy. Když však se rozhlédl ve voze, v němž seděl Palacký, Rieger aj. vysoce vážení staří páni, sestoupil rychle na peron a pravil: Tam sedí staří páni, já bych rád jel se Sokoly.“* (6)

Se sokoly se zúčastňoval vlakových zájezdů a turistických výletů. Zachovala se např. zpráva z Národních Listů z 11. května 1862 o prvním výletě Sokola Pražského: *„V neděli ráno shromáždili se údové Sokola již o 5. hodině v sále u Apolla v počtu asi ke 200, tedy polovička všech údů jednoty, ostatní zůstali jen proto doma, poněvadž jim pro krátkost času ještě možno nebylo předepsaný si zjednatí oblek. Velice byli potěšeni příchodem staříčkého prof. Jana Purkyně, který ačkoliv tak časně z rána bylo, přece přišel, aby podíval se na statné junáky a jim šťastnou cestu na první výlet přál.“*

V Živě v r. 1853 v obsáhlé práci o dýchání se na několika místech dotýká vlivu tělesné výchovy na dýchací ústrojí (9). Dává návod, jak měřit obvod hrudníku a břicha, jak zjišťovat pohyblivost hrudníku, uvádí výsledky vlastních měření vitální kapacity plic u studentů. Naměřil hodnoty v rozmezí 2300 až 4300 ml s průměrnou hodnotou 3300 ml. Sám se při této příležitosti chlubil svou vlastní vitální kapacitou 3600 ml, což při jeho věku 68 let a poměrně malé postavě byl nepochybně pozoruhodný výsledek. Kromě vitální kapacity doporučuje i další funkční zkoušky, jako je např. trvání apnoe po maximálním vdechu a po maximálním výdechu a měření síly výdechu pomocí tzv. pneumatometru.

Purkyně by ve svých výzkumech často sám sobě pokusnou osobou. Takto popsal vliv pohybové činnosti na dýchání: *„Při násilném běhu dýcháme zpočátku chřípěmi, pak se ústa pootevrou, až posléze široce se rozvírají, aby co nejvíce vzduchu a co nejrychleji se vdechovalo. Při zavřených ústech a při zacpání jedné chřípě bychom dlouho v běhu setrvati nemohli, protože by valně ubylo rychlosti dechu.“*

O účinku volní hyperventilace uvedl: *„Libovolné dechy až do nepodobna na počet zmnožiti můžeme. Pokusil jsem se o to pomocí hodinek sekundních, i nalezl jsem, že až do 160 dechů za minutu vydati jsem dovedl. Po namáhavém běhu spočetl jsem 120 dechů za minutu. Znamenitý výjev se vyskytá, když asi 120krát za minutu, a to dosti hluboko a na delší čas dýchání se opakuje i pocítíme tu jakési brnění po celém těle, podobné onomu, což známe pod jménem zdřevěnění oudu, když jeho nerv při nepohodlném ležení déle stlačen byl. Tento cit při běhání se nejví; snad že tenkrát činnost nervů na skrčování svalů se odvádí.“*

Z dalších pozorování Purkyně zaznamenal: „*Mimovolně se dýchání tím více zrychlí a častěji opakuje, čím spěšněji běžíme, jako by jen od vzduchu nových sil nabíralo naše svalstvo. Když pak v běhu na chvilku zatajíme dechu, jako ohromením síly nás opouštějí. Poznáváme z toho, že ačkoliv při dýchání naší vůli mnoho zůstaveno, přece to jen až do jistých mezí dosahuje, kterých překročiti nedáno.*“

Jako čestný host se Purkyně zúčastnil slavnostního odevzdání sokolského praporu 1. června 1862. Dobová zpráva o tom uvádí: „*1. června 1862 se jedna z nejprostrannějších místností v našem městě, úplně nově zařízená skvostně vyzdobená – sál Apolla v Ječné ulici – stala svědkem události vskutku slavnostní. Množství nejvýznamnějších hostů se tu sešlo k slavnostnímu posvěcení a předání sokolského praporu, který navrhl a namaloval sám Josef Mánes. Matka sokolského praporu, spisovatelka Karolína Světlá, předala prapor se slovy: ‚Vy bratři stateční, puzení touhou státi se otčině prospěšnými, sestoupili jste se ve spolek a vytkli jste si za úkol, že tužiti budete sil svých, neb jen v těle zdravém a silném přebývá duch zdravý...‘ Do dřevce pak vtloukly pamětní hřeby paní Světlá, kněžna Thurn-Taxisová, paní Riegrová, Fügnerová a další vzácné dámy. Netřeba jistě dodávat, že čelními protagonisty slavnosti byli i tehdejší starosta Sokola Jindřich Fügner a náčelník dr. Miroslav Tyrš.*“

Z dnešního hlediska dokázal Purkyně dobře vyhodnotit význam správného životního stylu na zdraví. Varoval před důsledky nedostatečné pohybové aktivity: „*Lidé, již se zabývají klidnými pracemi, sedíce nebo stojíce bez namáhavých pohybů, uvykají krátkému a mělkému dýchání, mohou tím dáti příčinu k chorobám plicním a krevním, pročez se jim radí, aby při svých zaneprázdněních na hluboké dýchání ohled brali a nebo čas po čase tělocvičnými pohyby činnost hrudi oživil.*“

Na jiném místě dokazuje: „*Zvláštní mívá zájem ohledání prsou a těla pro dietetiku a gymnastiku, kdežto na pohyblivost žeber, klíčku, lopatky a pak na stálé rozšíření prsou následkem tělocviku zřetel se obrací ... za našich časů, kde tělocvik vůbec velké rozšířenosti a oblíbenosti dosáhl, může se každý, kdo vede život málo pohyblivý, oddav se gymnastickému cvičení, za málo týdnů přesvědčiti, jak obsah dýchání na spirometru a síla dýchání na pneumometru vystoupily.*“

V době založení Pražského Sokola v r. 1862 bylo Purkyněmu 74 let. Sokolských cvičení se tehdy již aktivně nezúčastňoval, dle dobových svědectví však si vlastní tělocvičnu s nářadím zařídil ve svém bytě. Ve dveřích měl zavěšeny kruhy a hrazdu, uprostřed místnosti stála bradla, měl tu sadu činek. I jako osmdesátiletý byl zastižen ve své pracovně při pokusu o vzpor na bradlech bez cizí pomoci.

V Praze žil a dne 28. července 1869 zemřel ve Spálené ulici ve věku 80 let. Pochován je na Vyšehradském hřbitově. Jeho pohřeb se stal velkou národní manifestací.

Rektor Univerzity Karlovy botanik B. Němec o Purkyněm napsal: „*Purkyně patří k velikým zakladatelům a křtitelům přírodních a lékařských věd. Je velkou samostatnou individualitou, ve které se štátně spojily vlohy duševní i tělesné. Je třeba zdůrazniti obojí, neboť velice často je geniálnost zatížena slabým tělem, takže se nemůže projevit v životní práci. Purkyně netrpěl mnoho nemocemi a lze se domnívati, že jeho životní optimismus značně přispěl k tomu, že dosáhl tak vysokého věku.*“ (7)

Střední délka života v polovině 19. století byla kolem 41 let. Dožil-li se Purkyně 82 let, odpovídá to dvojnásobku průměrného věku tehdejších obyvatel. Aktivní životní styl byl jedním z faktorů, který Purkyněmu umožnit zanechat po sobě tak rozsáhlé dílo, které dodnes právem obdivujeme. Může být pro nás jednou z inspirací v úsilí o zlepšení zdravotního stavu naší populace.

Dvoustému třicátému výročí narození našeho věhlasného vědce byl věnován 28. kongres České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně ve dnech 11.–12. 12. 2017 v Praze. Ve sborníku z tohoto kongresu (10) jsou uvedeny všechny přednášky, které na kongresu zazněly.

Nízká pohybová aktivita a sedavý způsob života nebyly v Purkyněově době určitě žádným alarmujícím zdravotním problémem. Vždyť až v r. 1885 si v německém Mannheimu nechal Karl Benz patentovat svoji motorovou tříkolku a první dálkovou jízdu s automobilem (z Mannheimu do Pforzheimu) podnikla Bertha Benzová 5. srpna 1888. U nás se prvním vyrobeným automobilem stal NW Präsident Leopolda Svitáka, vyrobený v Kopřivnici v letech 1897–1898. Neexistovala ani žádná městská hromadná doprava. Od r. 1875 zahájila v Praze provoz první linka koněspřežné tramvaje. První elektrická tramvaj Františka Křížka následovala v r. 1891 a město začalo vlastní dráhu provozovat v r. 1897. Lidé tak museli nesrovnatelně více používat k lokomoci vlastních nohou a současné problémy s počtem kroků, které bychom měli denně v zájmu vlastního zdraví udělat, by se jim zdály směšné.

V současnosti se můžeme opřít o četná data, zdůrazňující přímý vztah mezi úrovní tělesné zdatnosti a zdravotními ukazateli. Z rozsáhlé metaanalýzy, opírající se o výsledky 33 studií u celkem 102 980 osob (4), vyplynulo, že zlepšení kardiopulmonální kapacity o 1 MET (resp. o 1 km/h rychlosti běhu) znamená pokles mortality o 13–15 %, snížení obvodu břicha o 7 cm, snížení TK o 5 torrů, snížení hladiny triglyceridů o 1 mmol/l, snížení glykémie o 1 mmol/l a zvýšení hladiny HDL cholesterolu o 0,2 mmol/l.

Jiný statistický údaj uvádí, že jedna hodina aktivního pohybu prodlužuje život o dvě hodiny, zatímco jedna hodina sezení před televizní obrazovkou jej snižuje o 22 minut a vykouření jedné cigarety o 11 minut.

Panel odborníků Světové zdravotnické organizace WHO se shodnul na doporučeném minimálním rozsahu pohybové aktivity k udržení dobrého zdraví (2) a formuloval je pro tři věkové skupiny: pro mládež do 18 let věku, pro dospělé 18–65leté a pro dospělé starší 65 let.

K hlavním doporučením patří a) alespoň 150 minut pohybové aktivity střední intenzity v pěti dnech během týdne nebo b) alespoň 75 minut pohybové aktivity vysoké intenzity v pěti dnech během týdne b c) odpovídající kombinace aktivit střední a vysoké intenzity. Aerobní aktivity by měly mít charakter alespoň desetiminutové nepřerušené zátěže cyklického charakteru. Vyšší zdravotní efekt lze očekávat při zvýšení uvedených doporučení na dvojnásobek. Starší osoby by měli současně zařadit cviky rovnováhy k prevenci pádů alespoň třikrát týdně. Alespoň dvakrát týdně by měla být prováděna posilovací cvičení k prevenci sarkopenie. Pokud uvedená doporučení nelze pro zdravotní potíže plnit, jde třeba být fyzicky aktivní alespoň v tom rozsahu, v jakém to zdravotní stav dovoluje.

S častou námitkou nesportující veřejnosti ve smyslu kde vzít čas na plnění těchto doporučení se vyrovnávají nové poznatky o účinku tzv. HIIT tréninku, tedy intervalové tréninku vysoké intenzity. Tento typ tréninku, využívaný běžně v závodním sportu, aplikoval Tabata a spol. (11 u dvou skupin osob průměrné zdatnosti. Jedna skupina absolvovala obvykle doporučovaný aerobní trénink pětkrát jednu hodinu týdně na úrovni 70 % VO₂max, druhá skupina měla na programu intervalový (anaerobní) trénink v podobě pětkrát týdně 7 až 8 sérií (20s supramaximálním úsilím + 10s odpočinek). Ve výsledku bylo zlepšení aerobní kapacity obou skupin velmi obdobné, trénink aerobního charakteru však byl časově daleko náročnější. Oběma typům tréninku, a zejména tréninku typu HIIT (High Intensity Interval Training) by mělo u netrénovaných osob předcházet lékařské vyšetření včetně zátěžového testu.

O tom, jakou úroveň tělesné zdatnosti si lze udržet i v pokročilém věku, se lze přesvědčit na videozáznamech mimořádných výkonů seniorů. Příkladem je 105letý cyklista při světovém rekordu v hodinovce na dráze, kdy ujel 22,547 km (12), a 80letá gymnastka, předvádějící bravurní sestavu na bradlech (13).

ZÁVĚR

Velikán české vědy Jan Evangelista Purkyně si od mládí udržoval velmi kladný vztah k pohybové aktivitě. V řadě jeho prací najdeme poznatky, které souvisejí s jeho pozorováními o reakci organismu na tělesnou zátěž, sledovaným v experimentech sám na sobě. Svě poznatky ochotně předával jednak svým studentům, jednak zakladatelům sokolského tělocviku, zejména Miroslavu Tyršovi. Až do pokročilého věku si pravidelným cvičením udržoval dobré zdraví. Dnes již o zdravotním významu pohybové aktivity není pochyb, celosvětovým problémem však zůstává, jak přivést k aktivnímu pohybu širší okruh veřejnosti, a to již od dětského věku.

SOUHRN

V životě Jana Evangelisty Purkyně zaujímala pohybová aktivita významné místo, přestože sport v 19 století zdaleka nebyl takovým společenským, a, kulturním fenoménem, jako o století později. Jako fyziolog sám na sobě zkoumal a popsal některé účinky pohybové aktivity. Velmi správně rozpoznal negativní dopad nedostatečné pohybové aktivity na zdravotní stav. Svě poznatky ochotně předával průkopníkům organizované tělesné výchovy v našich zemích v sokolském hnutí. Problém nedostatečné pohybové aktivity v životním stylu současné populace vedl Světovou zdravotnickou organizaci k formulaci řady doporučení, která by měla být rámcovým návodem, jak využít pohybovou aktivitu ke zlepšení zdravotního stavu. Dosáhnout optimálního účinku pohybové aktivity však bude vždy vyžadovat vstřícný přístup každého jedince, a to jak z pohledu celkového objemu tak také intenzity a forem.

Jan Evangelista Purkyně and physical activity: Physical activity as part of the healthy life-style

SUMMARY

Physical activity played important role in the life of Jan Evangelista Purkyně, despite of fact that sport in the 19th century was not such a social and cultural phenomenon like a century later. As a physiologist Purkyně on himself experienced and described some effects of physical activity. He recognized very correctly adverse impact of insufficient physical activity on health condition. He was always willing to offer his knowledge to the pioneers of organized physical education in Sokol movement. Increasing world-wide problem of physical inactivity in the life-style of present population led WHO to formulate several principal recommendations how to use physical activity to improve health condition. To reach optimal effects of physical activity will always require friendly access of every individual, both regarding the total volume and also intensity and forms of physical activities.

LITERATURA

1. Beneš J.: Purkyněův odkaz ve vědě a filosofii. ČSAV, Praha 1957. – 2. Global recommendations on physical activity for health. WHO 2011. – 3. Jan Ev. Purkyně 1787–1937. Sborník statí. Purkyněova společnost, Praha 1937. – 4. Kodama S. et al.: Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women. A Meta-analysis. JAMA. 301, 2009: 2024–2035. – 5. Krátký F: Jan Ev. Purkyně jako pedagog a propagátor tělesné výchovy. Teor. Praxe těl. Vých. 2, 1954: 441–459. – 6. Masák J.: Jan Event. Purkyně a jeho poměr k sokolstvu. In: 3: 256–259. – 7. Němec B.: Úvodní slovo k Purkyněovu sborníku. In: 3, s. VII–VIII. – 8. Purkyně, Jan Evangelista, 1787–1869 https://aleph.nkp.cz/F/?func=direct&doc_number=000030061&local_base=AUT. – 9. Purkyně J. E.: O dýchání. Živa 4, 1853: 171–172. – 10. Svačina Š. et al.: Jan Evangelista Purkyně a jeho význam pro současnou i budoucí medicínu. Praha, Mladá fronta a. s. 2017. – 11. Tabata I. et al.: „Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO₂max“. Med. Sci. Sports Exerc. 28, 1996: 1327–1330. – 12. YouTube: Cyclisme: à 105 ans, Robert Marchand établit un nouveau record du monde. – 13. YouTube: Johanna Quaas: Guinness World Record: Oldest Gymnast of the world.

Předneseno na Večeru tělovýchovného lékařství dne 24. ledna 2018.

Adresa autora: J. N., Ústav tělovýchovného lékařství LF UK v Plzni, Lidická 6, 301 00 Plzeň

DEKOMPRESIVNÍ VÝKONY U PACIENTŮ S AKUTNĚ VZNIKLOU INTRAKRANIÁLNÍ HYPERTENZÍ

J. Mork , J. Mraček , D. Štěpánek, V. Příbář

Neurochirurgická klinika FN Plzeň

Intrakraniální hypertenze

Lebka je pevná kostěnná schránka, která představuje poměrně spolehlivou ochranu mozku před zevními vlivy, avšak při rozvoji intrakraniálních expanzivních procesů se stává hlavním limitujícím faktorem zabráňujícím vyrovnání patologicky zvýšeného intrakraniálního tlaku. Pevné uzavření mozku v lebeční dutině je příčinou rozvoje patofyziologických změn vedoucích k sekundárnímu mozkovému poškození. Lebeční dutina obsahuje mozek (80 %), krev (10 %) a mozkomíšní mok (10 %). Tento nitrolebeční obsah je díky vysokému obsahu vody téměř nestlačitelný a součet objemů jednotlivých komponent je konstantní. Kompenzační mechanismy vyrovnání zvýšeného intrakraniálního tlaku jsou velmi omezené (snížení objemu krve zejm. žilní, přesun části mozkomíšního moku z prostoru intrakraniálního do prostoru spinálního) a po jejich vyčerpání se intrakraniální tlak exponenciálně zvyšuje.

Základní podmínkou zachování intrakraniální homeostázy je udržení dostatečného mozkového perfuzního tlaku (CPP – cerebral perfusion pressure). Dostatečný mozkový perfuzní tlak je nezbytný pro zachování dostatečného krevního mozkového průtoku (CBF – cerebral blood flow). Za fyziologických podmínek je CPP v rozmezí 70–90 mmHg a jeho hodnota je určena rozdílem středního arteriálního tlaku a intrakraniálního tlaku: $CPP = MAP - ICP$ (MAP – mean arterial pressure, ICP – intracranial pressure). Průtok krve mozkem (CBF) je konstantní při hodnotách CPP v rozmezí 60–160 mmHg, což je dáno autoregulační schopností mozkových cév měnit periferní cévní rezistenci v závislosti na hodnotách perfuzního tlaku. Při poklesu CPP pod 40 mmHg již dochází k významné hypoperfuzi mozku. Normální hodnoty průtoku krve mozkem (CBF) jsou v rozmezí 55–60 ml krve na 100 g tkáně za 1 minutu. Při poklesu CBF pod 20 ml/100 g/1 min dochází k rozvoji tzv. penumbry (polostínu), což je oblast reverzibilní ischemie, při poklesu CBF pod 12 ml/100 g/1 min již dochází k rozvoji nezvratných ischemických změn. Normální intrakraniální tlak u dospělého člověka v horizontální poloze se pohybuje v rozmezí 7–15 mmHg. Za patologické se považuje trvalé zvýšení intrakraniálního tlaku nad hodnoty 20 mmHg. Vysoký intrakraniální tlak vede ke snížení perfuzního tlaku (CPP) potažmo snížení mozkového průtoku (CBF), což vede k mozkové hypoperfuzi, vyčerpání kyslíkových a energetických zásob, narušení funkcí buněčných membrán včetně iontových kanálů a v konečném důsledku k rozvoji mozkového edému a ischemie. Snahou

neurochirurga je tedy provést terapeutický zákrok k normalizaci intrakraniálního tlaku včas, před nastartováním řetězce patofyziologických změn vedoucích k sekundárnímu poškození mozku.

Klinické známky, příčiny a diagnostika intrakraniální hypertenze

Je zásadní rozdílné, zda k rozvoji intrakraniální hypertenze dochází akutně či chronicky. Při chronickém průběhu se mnohem více mohou uplatnit kompenzační mechanismy vyrovnávající intrakraniální tlak při pomalu rostoucí intrakraniální expanzi. Pacienti s pomalým nástupem intrakraniální hypertenze nejčastěji přicházejí s bolestmi hlavy, až při počínající dekompenzací stavu se objevuje nauzea, zvracení a edém papil zrakového nervu na očním pozadí. Při akutně nastupující intrakraniální hypertenzi dominuje porucha vědomí společně s tzv. Cushingovou trias – arteriální hypertenze, bradykardie a poruchy dechového rytmu.

Mezi příčiny chronicky se vyvíjející intrakraniální hypertenze patří zejm. mozkové nádory – benigní i maligní včetně mozkových metastáz a hydrocefalus. Kromě mass efektu samotného nádoru se na rozvoji intrakraniální hypertenze spolupodílí kolaterální edém mozku (u benigních i maligních tumorů), mnohdy svým rozsahem převyšující objem samotného tumoru. Na pomezí akutně a chronicky se vyvíjející příčiny zvýšeného nitrolebního tlaku stojí zánětlivá onemocnění mozku (cerebritida, absces, meningitida). Mezi akutní příčiny se pak řadí cévní mozkové příhody (ischemické i hemoragické) a zejm. pak stavy posttraumatické (akutní subdurální či epidurální hematom, traumatický intracerebrální hematom, kontuze mozku a traumatický edém mozku).

Diagnostika intrakraniální hypertenze se opírá o vyšetření klinického stavu pacienta a zhodnocení patologického nálezu na CT či MR vyšetření. Vyšetření očního pozadí se v akutní fázi diagnostiky neprovádí. Porucha vědomí a současný nález patologické intrakraniální expanze vedoucí ke středočarovému přesunu jsou jasnými známkami nitrolební hypertenze. Přesné stanovení výše nitrolebního tlaku se provádí zavedením intraparenchymového čidla. Jedná se o standardizovanou metodu, kdy se čidlo zavádí z návrtu frontálně parasagitálně cca 2,5 cm od střední čáry a 1–2 cm před koronárním švem (tzv. Kocherův bod) do frontálního laloku, zpravidla pravého (zohledňujeme dominanci hemisfér a lokalizaci traumatických změn).

Terapie nitrolebeční hypertenze

V obecné rovině rozlišujeme dekompresivní výkony vnitřní a zevní. Principem vnitřní dekomprese je odstranění patologické intrakraniální expanze. Mezi vnitřní dekompresivní výkony patří výkony resekční (tumory mozku, kontuzní ložiska) a evakuační (intracerebrální hematomy, subdurální a epidurální hematomy, zevní komorová drenáž u hydrocefalu a hematocefalu). Tyto výkony provádíme z trepanace, rozšířené trepanace nebo kraniotomie a po ukončení výkonu vracíme kostní ploténku zpět do kraniotomie a fixujeme ji k okolní kosti stehy nebo minidlahami. Podstata zevních dekompresivních výkonů spočívá v odstranění části kalvy, durotomii a plastice tvrdé pleny tak, aby byla umožněna expanze edematózní mozkové tkáně extrakraniálně.

V případech, kdy se na rozvoji intrakraniální hypertenze podílí hemocefalus či obstrukční hydrocefalus, je řešením zevní komorová drenáž postranních komor, která kromě derivace likvoru a krve dovoluje simultánní měření intrakraniálního tlaku.

Dekompresivní kraniektomie – bez ohledu na typ výkonu – se provádějí buď akutně, jako jediné možné řešení akutního stavu doprovázeného nitrolebeční hypertenzí (např. akutní subdurální hematom s přetlakem střední čáry a poruchou vědomí), pak hovoříme o primární dekompresi. Sekundární dekomprese je výkonem, ke kterému přistupujeme odloženě u pacientů s refrakterní nitrolebeční hypertenzí po vyčerpání všech konzervativních léčebných prostředků.

Hemisferální dekompresivní kraniektomie (hemikraniektomie)

Jedná se o nejčastější typ dekompresivní kraniektomie a je standardně prováděna na téměř všech neurochirurgických pracovištích. Indikací k tomuto typu dekomprese je zpravidla jednostranně lokalizovaný expanzivní proces nebo edém mozku se středočarovým přetlakem a jednoznačně nejčastější indikací jsou posttraumatické stavy.

Operujeme v poloze pacienta na boku nebo poloboku s podloženým ramenem, hlava volně položená v tetičce nebo upnutá v tříbodovém fixátoru. Zásadní podmínkou účinnosti dekompresivní kraniektomie je její velikost a za dostatečný se považuje kostní lalok o velikosti min. 12 × 15 cm. Provádíme velkou fronto-temporo-parieto-okcipitální kraniektomií. Malá kraniektomie vede k nedostatečné dekompresi, neúčinné kontrole intrakraniálního tlaku a hrozí přímé poškození hřeznoucí mozkové tkáně o okraje kraniektomie s následným rozvojem žilních infarktů při kompresi žil o kostní okraje. Prvním krokem je kožní řez – nejčastěji kožní řez tvaru otazníku (question mark incision), který začíná těsně před tragem u jařmového oblouku, směřuje nad a za ucho a stáčí se přes okcipitální a parietální krajinu parasagitálně směrem frontálně. Druhou možností je velký podkovovitý „omega“ kožní řez, jehož výhodou je lepší cévní zásobení kožního laloku, nevýhodou je pak výsledný kosmetický efekt, frontálně řez zasahuje do oblasti čela. Vlastní kraniektomie se provádí z několika návrů, standardně je návrz umístěn frontolaterálně za frontozygomatickou suturou, dále několik návrů parasagitálně frontoparietálně, nad úponem boltce a temporo-bazálně. Mezi jednotlivými návrzy se pak provádí kostní řez kraniektomií nebo Gigliho pilkou. Parasagitálně by kostní řez měl být vzdálen od střední čáry cca 2 cm, abychom předešli poranění sagitálního splavu a parasagitálních přemostujících žil. Adherující tvrdou plenu pak odloučíme od vnitřní laminy kosti z jednotlivých návrů separátorem, zabráníme tak následnému potrhání tvrdé pleny při odklápění kostního laloku. Deperiostovanou a devitalizovanou kostní ploténku následně vyjímáme. K účinné dekompresi je nezbytné snesení křídla kosti klínové a šupiny spánkové kosti směrem k bazi střední jámy, abychom dosáhli dostatečné dekomprese mozkového kmene. Vlastní dekomprese mozku vznikne až po povolení tvrdé pleny. Durotomii provádíme standardně obloukovitě konvexitou směrem k bazi s několika radiálními nástřihy po obvodu, zejm. temporálně směrem ke spodní střední jámě lebeční. Dostatečný rozsah kraniektomie a durotomie umožňuje dokonalé odstranění subdurálního hematomu, vizualizaci kortexu s event. koagulací zdrojů krvácení, odstranění intracerebrálního hematomu či resekci malatické mozkové tkáně. Z tohoto

přístupu je možné provést revizi Sylviovy rýhy s event. ošetřením prasklého aneurysmatu, je možná revize spodiny přední či střední jámy lebeční. I po evakuaci expanzivního nitrolebečního procesu (akutní subdurální hematom, intracerebrální hematom) není často možný přímý uzávěr tvrdé pleny pro přetrvávající otok mozku. Proto po důkladné hemostáze provádíme plastiku defektu tvrdé pleny, nejlépe pomocí štěpu periostu, který je pružný a umožňuje volnou expanzi mozkové tkáně při progresi edému. K plastice tvrdé pleny ale můžeme využít i temporální fascii nebo umělé durální náhrady. Umělé durální náhrady zvyšují riziko infekce. Při perioperačně výrazně progredujícím edému mozku musíme provést plastiku tvrdé pleny urgentně. Namísto odběru štěpu periostu a jeho postupného zdlouhavého všívání do defektu dury přistupujeme ke krytí durálního defektu rozstříženým temporálním svalem s fascií a periostem staženými z odstraněné kostní ploténky (tzv. kalhotovitá plastika). Nevýhodou tohoto typu durální plastiky je omezená možnost separace temporálního svalu od tvrdé pleny a zejm. obnaženého kortexu v místě durálního defektu během následné kranioplastiky a temporální sval pak z větší části zůstává pod replantovanou kostní ploténkou, což vede většinou ke kosmetickému defektu v podobě vklesliny v temporální krajině. Dokonalá hemostáza je základní podmínkou úspěšné dekomprese, každý pooperační hematom snižuje její účinnost. Ránu skalpu uzavíráme stehem galey a kůže. Nezbytnou součástí každého typu dekompresivní kraniotomie za zavedení a ponechání intraparenchymového čidla k měření nitrolebečního tlaku.

Bilaterální hemisferální dekompresivní kraniektomie

Jedná se o velmi radikální, sporadicky prováděný typ dekomprese. Kandidáty pro tento typ výkonu jsou pacienti s oboustranným hemisferálním expanzivním procesem (nejčastěji oboustranný akutní subdurální hematom) nebo pacienti s difuzním edémem mozku bez středočarového přetlaku. Tento typ výkonu umožňuje dekompresi celého supratentoriálního prostoru. Jedná se o komplikovaný a časově náročný výkon. Pro tento typ dekomprese se kloníme u dětí a mladých nemocných.

Při bilaterální dekompresi začínáme operovat na straně větší expanze. Operaci provedeme buď jako dva samostatné na sebe navazující výkony na jednom a následně druhém boku, nebo je možné simultánní provedení výkonu z bikoronárního kožního řezu případně doplněného středočarovou incizí. V tomto případě operujeme pacienta vleže na zádech s hlavou volně položenou v tetičce a střídavě rotovanou na jednu či druhou stranu. Bikoronární řez umožňuje separaci a odklopení ventrální i dorzální části v dostatečném rozsahu a dovoluje provedení oboustranné hemikraniektomie.

Bifrontální dekompresivní kraniektomie

Bifrontální dekompresivní kraniektomie (BDK) je prováděna podstatně méně často než dekomprese hemisferální. Zcela výjimečně je prováděna akutně, ve většině případů se jedná o výkon sekundární po vyčerpání konzervativní léčby intrakraniální hypertenze. Dekomprese při BDK je zajištěna směrem ventrálním a rostrálním, je oboustranná a základním předpokladem dostatečné dekomprese je podvaz a protěť sinus sagittalis superior a protěť falxu, jinak hrozí zaříznutí falxu do corpus callosum při posunu edematózního mozku rostrálním směrem a rozvoj dyskonekčního syndromu.

V současné době je BDK prováděna v případech refrakterní nitrolebeční hypertenze, která je způsobena difuzním edémem mozku bez středočarového přetlaku nebo expanzivním procesem, který je dominantně lokalizován v obou čelních lalocích (nejčastěji rozsáhlé kontuze obou čelních laloků).

BDK provádíme v poloze pacienta vleže na zádech s hlavou volně uloženou v tetičře, kožní biaurikulární řez sahá od úponu tragu na straně jedné přes střední čáru k úponu tragu na straně druhé, kožně-galeální lalok separujeme od periostu a překlápíme směrem ventrálním, dokud neobnažíme nadočnicové oblouky. Návrty se provádí standardně oboustranně frontolaterálně za sutura frontozygomatica, další návrt je vhodné umístit temporálně nad arcus zygomaticus a dva návrty umístit dorzálně po obou stranách sinus sagitalis superior. Kostní ploténku zpravidla neodstraňujeme v jednom kuse, je vhodné ji parasagitálním řezem rozdělit na dvě části a ty pak jednotlivě separovat od tvrdé pleny. Otevření frontální siny je vhodné kranializovat, pokud nejsou frontální siny příliš vyvinuté, je vhodnější se jejich otevření vyhnout. Zásadní nevýhodou BDK je nemožnost spolehlivě dekomprimovat mozkový kmen, proto bývá kraniotomie rozšiřována přes křídla kosti klínové do temporální oblasti k umožnění alespoň parciální dekomprese temporálních laloků a mozkového kmene. Durotomie se provádí nad každým frontálním lalokem ve tvaru písmene U, hvězdy nebo kříže. Nezbytnou podmínkou je již výše zmíněný podvaz a protnutí sinus sagitalis superior a falxu. Rozsah durotomie musí umožnit bezpečnou revizi obou frontálních a temporálních laloků, evakuaci případného intracerebrálního hematomu a dokonalou hemostázu. Základním předpokladem fungující dekomprese je ponechání tvrdé pleny bez primární suture a provedení duroplastiky. Defekt tvrdé pleny nejčastěji překrýváme štěpem z periostu, temporální fascie nebo fascie laty, případně umělou durální náhradou. Po zpětném překlopení kožního laloku provádíme suturu galey a kůže.

Subokcipitální dekompresivní kraniektomie

Nejčastější indikací tohoto typu dekomprese je oboustranný maligní mozečkový infarkt. Při jednostranně lokalizované expanzivní mozečkové ischemii většinou postačí parciální resekcí malatické mozečkové hemisféry. Subokcipitální dekompresivní kraniektomie dekomprimuje infratentoriální prostor. Zadní jáma lebeční má svá specifika. Prostor v zadní jámě je malý a kompenzační mechanismy velmi omezené. Při infratentoriálně lokalizovaném expanzivním procesu může poměrně rychle dojít k přímé kompresi mozkového kmene s velmi rychlou deteriorací klinického stavu s bezprostředním ohrožením základních životních funkcí. Komprese IV. komory mozkové vede ke vzniku obstrukčního hydrocefalu a dalšímu zhoršení tlakových poměrů nejen v infratentoriálním prostoru. Posun mozečkových tonzil do velkého týlního otvoru (okcipitální konus) vede ke vzniku komprese prodloužené míchy. Na rozdíl od expanzivních lézí supratentoriálních, při rozvoji bezvědomí a kmenových příznaků včetně apnoe na podkladě mozečkové expanze je při včasné dekompresi možná úspěšná záchrana nemocného s úpravou stavu ad integrum.

Poloha nemocného je zpravidla vsedě nebo vleže na břiše, při jednostranné dekompresi je možná poloha vsedě nebo na boku. Podle plánovaného rozsahu dekomprese volíme kožní řez ve střední čáře nebo paramediálně. Osteoklastická kraniotomie nad celou zadní jámou se zpravidla provádí z několika návrtů, mezi kterými se kost prořízne či

vyštípá. Horní hranicí kraniektomie jsou transversální a sigmoidální splavy, kaudálně pak velký týlní otvor, který široce otevíráme a uvolňujeme mozečkové tonzily. V některých případech doplňujeme kraniektomii o laminektomii prvního krčního obratle. Durotomii provádíme většinou ve tvaru Y nebo kříže, okcipitální žilní splav podvazujeme a protínáme. K plastice durálního defektu častěji používáme umělé durální náhrady pro nedostatek autologních tkání v této oblasti. Důkladný uzávěr všech vrstev operační rány je nezbytným předpokladem pro úspěšné zhojení a prevenci pooperační likvorové pseudocysty.

Osteoplastická dekompresivní kraniotomie („hinge“)

Při tomto typu dekomprese není kostní ploténka vyjímána. Podstatou je provedení durotomie, následné duroplastiky a ponechání volné (nefixované) kostní ploténky, která může být elevována tlakem expandující mozkové tkáně. Po ústupu edému mozku pak kostní ploténka spontánně dosedne zpět na své původní místo a přilhojí se. Tento typ výkonu je určen pro pacienty, u kterých je indikována zevní dekomprese, ale stupeň expanze nevyžaduje odstranění kostní ploténky. Při osteoplastické dekompresivní kraniotomii (ODK) používáme identický kožní řez jako u dekomprese osteoklastické. Při kraniotomii se snažíme o provedení šikmého kostního řezu, který zabraňuje vpadnutí kostní ploténky pod úroveň okolní kosti po odeznění edému. Šikmý kostní řez snáze provedeme Gigliho pilkou nežli kraniotomem, nevýhoda kraniotomu je také širší kostní řez a větší kostní defekt po opětovném přisednutí kostní ploténky. Kostní ploténku nedeperiostujeme, ponecháváme ji vitální a odklápíme ji na stopce temporálním svaly. Durotomii provádíme obloukovitým řezem s radiálními nářezy po obvodu a do defektu dury vsíváme štěp z periostu. Kostní ploténku volně přiklápíme zpět do kraniotomie, nefixujeme stehy kost ani periost, provádíme několika stehy suturu temporálního svalu bez sutury fascie. Nakonec provádíme běžnou suturu galey a kůže. Nezbytnou podmínkou fungující dekomprese je durotomie a plastika tvrdé pleny. Kostní ploténka tak může být elevována tlakem edematózní mozkové tkáně. Objem získaný plastikou tvrdé pleny a elevací kostní ploténky je logicky menší než u dekomprese osteoklastické a lze ho zvětšit snesením vnitřní laminy kostní ploténky. Rozhodnutí o indikaci ODK je založeno na posouzení několika indikačních kritérií: klinický obraz, hodnota intrakraniálního tlaku, zhodnocení CT nálezu – zejm. charakteru expanze a středočarového přetlaku, přítomnost otoku muskulokutánního laloku, který znemožňuje provedení osteoplastické dekomprese a v neposlední řadě velikost peroperačního defektu tvrdé pleny po durotomii. Definitivní rozhodnutí vždy učiníme až během operace, pokud defekt tvrdé pleny v temporální oblasti nepřesahuje 10mm a nepředpokládáme další progresi edému mozku, je osteoplastická dekomprese zpravidla dostačujícím výkonem. Kostní ploténka ponechaná vitální na temporálním svaly má částečně zachované cévní zásobení a proto je nutné věnovat pozornost pečlivému stavění všech zdrojů krvácení na vnitřní lamině i po okraji kostní ploténky, většina zdrojů se dá ošetřit kostním voskem.

Existují i alternativy osteoplastické dekompresivní kraniotomie. Někteří autoři devitalizují celou kostní ploténku a následně ji volně fixují titanovými dlahami nebo kostními stehy pouze na jednom okraji. Při edému mozku se pak nadzdvihuje vždy nefixovaná část kosti. Tento pohyb kostní ploténky lze přirovnat k pohybu dveří nebo okna na pantech

a proto jsou tyto kraniotomie označovány jako „hinge“. Vpadnutí volné části kostní ploténky intrakraniálně je zabráněno dlažkami fixovanými pouze ke kostní ploténce.

Výhodou ODK je vyhnutí se následnému operačnímu výkonu – kranioplastice – se všemi jejími potenciálními riziky (resorbce devitalizované kostní ploténky, infekční komplikace), zkrácení doby pobytu v nemocnici a s tím související nižší náklady. Mezi nevýhody pak může patřit nedostatečná kontrola intrakraniální hypertenze v některých případech, což řešíme dodatečným vynětím kostní ploténky.

ZÁVĚR

Dekompresivní kraniotomie patří mezi základní neurochirurgické výkony při řešení intrakraniální hypertenze. Jedná se o výkon zabraňující rozvoji sekundárního mozkového poškození a její včasné a správné provedení může být život zachraňujícím výkonem. Benefit sekundární dekompresivní kraniotomie u nemocných s kraniocerebrálním poraněním byl prokázán v randomizované studii.

SOUHRN

Dekompresivní kraniotomie je standardní neurochirurgický výkon, jehož podstatou je vynětí části kalvy, otevření tvrdé pleny mozkové a následná plastika tvrdé pleny k umožnění expanze edematózní mozkové tkáně a normalizaci intrakraniálního tlaku. Jde o doporučený postup úrovně I u nemocných s expanzivní hemisferální ischemií a u těžkých kraniocerebrálních poranění s nitrolebeční hypertenzí. Nedílnou součástí všech typů dekompresivních výkonů je implantace čidla k měření nitrolebečního tlaku.

Decompressive procedures in patients with acute intracranial hypertension

SUMMARY

Decompressive craniectomy is a standard neurosurgical procedure in which part of the skull is removed, duratomy and duraplasty are performed to allow a swelling brain to expand and normalize an intracranial pressure. It is the recommended procedure for patients with malignant hemispheric infarction and in cases of severe traumatic brain injury with intracranial hypertension (level of evidence I). Intracranial pressure monitoring is an integral part of all types of decompressive procedures.

PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).

LITERATURA

1. Kunc Z.: Neurochirurgie. Avicenum 1983. – 2. Mraček Z.: Význam veliké dekompresivní kraniotomie při edému mozku u těžkých kraniocerebrálních poranění. Rozhl. Chir. 56, 1977: 597–605. – 3. Mraček Z.: Hodnocení výsledků dekompresivních kraniotomií u kraniocerebrálních poranění. Plzeň. lék. Sborn. Suppl. 46, 1983: 47–51. – 4. Náhlovský J.: Neurochirurgie. Galén 2006. – 5. Mraček J., Choc M., Mraček Z.: Osteoplastická dekompresivní kraniotomie. Čes. slov. Neurol. Neurochir. 70/103, 2007: 290–293. – 6. Mraček J., Mraček Z., Choc M.: Poznámky k operační taktice a technice dekompresivní kraniotomie. Rozhl. Chir. 86, 2007: 217–223. – 7. Mraček J., Choc M., Mork J., Vacek P., Mraček Z.: Osteoplastic decompressive craniotomy – an alternative to decompressive craniectomy. Acta Neurochir. 153, 2011: 2259–2263. – 8. Kenning T. J., German J. W.: A comparison of hinge craniotomy and decompressive craniectomy for the treatment of malignant intracranial hypertension: early clinical and radiographic analysis. Neurosurg. Focus 26, 2009: 6. – 9. Cooper D. J., Rosenfeld J. V.: Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. The New Engl. J. Med. 2011. – 10. Mork J., Štěpánek D., Hommerová J., Příbáň V.: Raritní použití dekompresivní hemikraniektomie u nemocného s abscesem mozku. Cesk. Slov. Neurol. N 77/110, 2014: 765–768. – 11. Mraček J., Hommerová J., Mork J., Příbáň V.: Complications of cranioplasty using a bone flap sterilised by autoclaving following decompressive craniectomy. Acta Neurochir. 2015: 501–506. – 12. Ong Y. K., Goh K. Y., Chan C.: Bifrontal decompressive craniectomy for acute subdural empyema. Childs Nerv. Syst. 18, 2002: 340–343. – 13. Klener J., Šoula O.: Evakuační výkony, zevní komorová drenáž a dekompresivní kraniektomie jako neurochirurgické možnosti ovlivnění nitrolební hypertenze. Neurol. pro praxi 10, 2009: 24–27. – 14. Mraček J.: Dekompresivní kraniektomie. Galén 2016.

Adresa autora: J. M., alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

OSTEOSYNTÉZA ZLOMENIN HORNÍHO KONCE FEMURU IMPLANTÁTEM S ANEBO BEZ AUGMENTACE KOSTNÍM CEMENTEM?

T. Pavelka, M. Salášek, O. Havel

Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí FN Plzeň

Léčení zlomenin horního konce femuru je v terénu osteoporózy spojeno se zvýšeným rizikem komplikací: ztráta repozice, proříznutí implantátu (cut-out) nebo selhání osteosyntézy (1, 2, 9, 13, 14). Jedním možným řešením uváděným v literatuře se augmentace implantátu kostním cementem PMBA (7, 11). Tato filosofie vychází z předpokladu, že kostní cement zvětší zátěžovou plochu, tím sníží tlak na kostní trabekula a zvýší se stabilita ukotvení implantátu (6, 7, 11). Podmínkou je použití nové generace implantátů jako je například implantát firmy Synthes – Proximální femorální hřeb A druhé generace (6, 8).

Odpůrci augmentace uvádějí negativní stránky toxicita cementu, cement brání hojení, prodloužení operačního času, cena (3). Selhání osteosyntézy lze ve většině případů doložit porušením rovnováhy mezi kompresními a tahovými silami a překročením mechanických vlastností fixace. Příčinou je nedokonalá repozice nebo provedení osteosyntézy a podílí se rigidita fixace a kvalita kosti (1, 4, 5, 10, 12). Zůstává otázkou, jak kvalita kosti ovlivní hojení nebo zda kvalita kosti je zodpovědná za selhání osteosyntézy.

Cílem práce bylo zhodnocení našich výsledků operačního léčení zlomenin horního konce femuru, porovnání s výsledky v literatuře a prezentace našich zkušeností a upřesnění indikace použití implantátu s augmentací kostním cementem.

MATERIÁL A METODA

V letech 2011 až 2016 jsme na naší klinice chirurgicky ošetřili 478 pacientů s nestabilní pertrochanterickou zlomeninou. Soubor tvořilo 112 mužů a 366 žen v průměrném věku 72 let (19–92). Z tohoto počtu jsme vytvořili 2 soubory. První, ve kterém jsme jen na základě rtg vyšetření mohli konstatovat, že skelet není postižen osteoporózou. Do druhého souboru jsme zařadili pacienty, kde na úrazovém snímku byly zřetelné změny kvality skeletu. Zbývající pacienty jsme nehodnotily. V prvním souboru bylo 59 mužů a 28 žen. Průměrný věk v souboru byl 42 let (19–55). Druhý soubor tvořilo 221 pacientů, 51 mužů a 170 žen. Průměrný věk přesahoval 77 let (75–92). V první skupině poranění vzniklo vysokou energií úrazového násilí, časté bylo vícečetné poranění, ale nebyly zařazeni pacienti s polytraumatem. Operace byla provedena do 28 hodin od úrazu, průměrná doba operace 48 min, otevřená repozice byla provedena u 5 pacientů. Ve druhé skupině byl mechanismem úrazu

nejčastěji jen prostý pád. V 87% se jednalo o monotrauma. Operace byla provedena do 33 hodin, Průměrný operační čas byl 40min, otevřená repozice byla u 11 pacientů.

VÝSLEDKY

Doba hojení zlomeniny se v obou souborech významně nelišila.

V první souboru se do 6 měsíců zhojila zlomenina u 80 pacientů (93 %). V druhém souboru se do 6 měsíců zhojila zlomenina u 174 pacientů (91 %).

Rozdíl počtu hodnocených je způsobem mortalitou. Zatímco v prvním souboru zemřel jen jeden pacient 1,2 %, druhém souboru zemřelo do 6 měsíců 30 pacientů (13,6 %).

Při hodnocení funkčního výsledku po 12 měsících od úrazu v první skupině bylo dosaženo skóre podle Sanders-Regazonni 74, ve druhé skupině 71.

Komplikace

V prvním souboru jsme zaznamenali komplikace ve smyslu poruchy hojení zlomeniny a vzniku pakloubu s nutností reoperace u dvou pacientů (2,4 %). Obě komplikace byly na základě nedokonalé repozice a špatně provedené osteosyntézy. Selhání osteosyntézy bylo u čtyř pacientů (4,6 %). Příčinou bylo nerespektování biomechanických zákonů. Po reoperaci se všechny zlomeniny zhojily.

Ve druhém souboru jsme zaznamenali pakloub v pěti případech (2,6 %), selhání osteosyntézy s nutností reoperace u 10 pacientů (5 %). Také zde byla příčina nezhojení nebo selhání chyba při operaci – nedokonalá repozice, nevhodně provedená fixace. Při reoperaci byl významný problém s poškozením a ztrátou kostní tkáně při primárním ošetření a bylo nutné využít při osteosyntéze augmentaci kostním cementem, nebo konversi na aloplastiku kyčelního kloubu. Komplikace celkové se významně lišily u obou souborech. Mortalita byla v prvním souboru jeden pacient (1 %) ve druhém souboru 30 pacientů (14 %).

Kardiopulmonální komplikace byly zaznamenány v první souboru u jednoho pacienta 1,2 %, v druhém souboru u 14 pacientů (8 %).

DISKUSE

Velké množství komplikací při operačním léčení zlomenin horního konce femuru je přičítáno na vrub kvality kosti (2, 7, 9, 11). Vzhledem k celkovému nárůstu počtu zlomenin se jedná o závažný problém nejen medicínský, ale i ekonomický a sociální (3, 13, 15). Proto je snaha vývojem nových implantátů a operačních technik snížit počet komplikací (3, 4, 10, 12).

Porovnávali jsme dva rozdílné soubory, abychom vyloučit na komplikacích podíl kvality skeletu a tím upřesnili indikace pro techniku augmentované osteosyntézy nestabilních pertrochanterických zlomenin. Většina pacientů s nestabilní pertrochanterickou zlomeninou nemá verifikovaný stav skeletu denzitometrickým vyšetřením. Proto jsme ze souboru pacientů s nestabilní pertrochanterickou zlomeninou vytvořili 2 soubory. V prvním nebylo

pochyb o kvalitě kosti a ve druhém jsme již na základě klasického rtg vyšetření mohli potvrdit diagnózu osteoporózy. Výsledky operačního léčení byly shodné. Poruchy hojení nebo selhání osteosyntézy byla vždy na základě chybného provedení operace – špatná repozice, špatná technika provedení osteosyntézy. Proto se domníváme, že primárně není u všech pacientů s osteoporózou používat augmentaci kostním cementem, jestliže dosáhneme primárně ideální repozicí a provedeme-li dokonalou fixaci. Indikací augmentace se shodujeme s literárními údaji, že je nutná u extrémního stupně osteoporózy, při reoperacích bez poškození celistvosti hlavice a při fixaci patologických zlomenin (8, 11, 14). V případě selhání osteosyntézy typu „cut out“ je nutno indikovat náhradu kyčelního kloubu endoprotézou (1, 2, 14).

ZÁVĚR

Při porovnání našich souborů nebyl rozdíl v době zhojení, v počtu komplikací, v selhání osteosyntézy nebo pakloubu. Rozdíl byl v počtu celkovým komplikací vyplývajících z přidružených onemocnění, zcela odlišné soubory. Při rozboru komplikací je zřejmé, že vychází z technických chyb a ne kvality skeletu. Indikací pro použití implantátů s augmentací kostním cementem jsou stavy, kde je nutné dosáhnout zvýšení pevnosti ukotvení implantátu -významná osteoporóza skeletu, stavy po selhání osteosyntézy, patologické zlomeniny.

SOUHRN

Léčení zlomenin horního konce femuru je v terénu osteoporózy spojeno se zvýšeným rizikem komplikací: ztráta repozice, proříznutí implantátu nebo selhání osteosyntézy. Jedním možným řešením uváděným v literatuře se augmentace implantátu kostním cementem PMBA. Odpůrci augmentace uvádějí negativní stránky toxicita cementu, cement brání hojení, prodloužení operačního času, cena. Selhání osteosyntézy lze ve většině případů doložit porušením rovnováhy mezi kompresními a tahovými silami a překročením mechanických vlastností fixace. Příčinou je nedokonalá repozice nebo provedení osteosyntézy a podílí se rigidita fixace a kvalita kosti. Zůstává otázkou, jak kvalita kosti ovlivní hojení nebo zda kvalita kosti je zodpovědná za selhání osteosyntézy. V letech 2011 až 2016 jsme na naší klinice léčili 478 pacientů s nestabilní pertrochanterickou zlomeninou. Z tohoto počtu jsme vytvořili 2 soubory. První, ve kterém jsme jen na základě rtg vyšetření mohli konstatovat, že skelet není postižen osteoporózou. Do druhého souboru jsme zařadili pacienty, kde na úrazovém snímku byly zřetelné změny kvality skeletu. V prvním souboru bylo 59 mužů a 28 žen. Průměrný věk v souboru byl 42 let (19–55). Druhý soubor tvořilo 221 pacientů, 51 mužů a 170 žen. Průměrný věk přesahoval 77 let (75–92). Výsledky v obou souborech se nelišily. Zhojení zlomeniny do 6 měsíců v 93%. Počet komplikací ve smyslu poruchy hojení 2,5 %, selhání osteosyntézy do 5 %. Lišil se jen počet celkových komplikací. Indikací pro použití implantátů s augmentací kostním cementem jsou stavy, kde je

nutné dosáhnout zvýšení pevnosti ukotvení implantátu -významná osteoporóza skeletu, stavy po selhání osteosyntézy, patologické zlomeniny.

Osteosynthesis of proximal femoral fractures with or without augmentation?

SUMMARY

Treatment of fractures of the proximal femur is associated with an increased risk of complications in case of osteoporosis: loss of reduction, implant cut out or failure of osteosynthesis. One possible solution presented in the literature is augmentation of implant with bone cement PMBA. Opponents of augmentation report negative aspects of cement toxicity, healing inhibition, prolongation of surgical time, price. Osteosynthesis failure can be documented by disturbing the balance between compressive and tension forces and by overloading the mechanical fixation properties. Both imperfect reduction and osteosynthesis is the reason of failure, fixation stiffness and bone quality (lower bone marrow density) are involved. It remains a question of how bone quality affects healing or whether bone quality is responsible for the failure of osteosynthesis. From 2011 to 2016, at our department we treated 478 patients with unstable per-trochanteric fracture. From this number, we created 2 groups of patients. The first one included patients without signs of osteoporosis on plain radiographic examination. Patients with significant skeletal quality changes were enrolled second group. There were 59 men and 28 women in the first group. The mean age in this group was 42 years (19–55). The second group was consisted of 221 patients, 51 men and 170 women. The mean age was over 77 years (75–92). The results in both groups did not differ significantly. Gross majority of fractures (93 %) was healed within 6 months. Number of complications – healing failure 2.5 %, failure of osteosynthesis up to 5 %. Only the number of total complications was different. Indications for the use of bone cement augmented are significant osteoporosis of the skeleton, conditions after failure of osteosynthesis, pathological fractures (e.g. every condition, in which an increased implant stiffness is important).

LITERATURA

1. Babhulkar S.: Unstable trochanteric fractures: issues and avoiding pitfalls. *Injury* 48, 2017: 803–818. –
2. Bonnaire F., Weber A., Bösl O. et al.: “Cutting out” in peritrochanteric fractures – problem of osteoporosis? *Unfallchirurg* 110, 2007: 425–432. –
3. Bonnaire F., Strassberger O., Keib M. et al.: Osteoporotic fractures of proximal femur. What is new? *Chirurg*. 83, 2012: 882–891. –
4. Hopp S., Wirbel R., Ojodu I. et al.: Does the implant make the difference? – Prospective comparison of two different proximal femur nails. *Acta Orthop. Belg.* 82, 2016: 319–331. –
5. Hutchings L., Fox R., Chesser T.: Proximal femoral fractures in the elderly: how are we measuring outcome? *Injury*, 42, 2011: 1205–1213. –
6. Kammerlander Ch., Gebhard F., Meier Ch. et al.: Standardised cement augmentation of the PFNA using a perforated blade: a new technique and preliminary clinical results, a prospective multicentre trial. *Injury* 42, 2011: 1484–1490. –
7. Kammerlander C., Neuerburg C., Verlaan J. J. et al.: The use of augmentation techniques in osteoporotic fracture fixation. *Injury* 47 Suppl. 2, 2016:

36–43. – 8. Kammerlander C., Doshi H., Gebhard F. et al.: Long-term results of the augmented PFNA: prospective multicenter trial. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 134, 2014: 343–349. – 9. Konstantinidis L., Papaioannou C., Blanke P. et al.: Failure after osteosynthesis of trochanteric fractures. Where is the limit of osteoporosis? *Osteoporos. Int.* 24, 2013: 2701–2706. – 10. Kregor P. J., Obremskey W. T., Kreder H. J. et al.: Unstable pertrochanteric femoral fractures. *J. Orthop. Trauma* 28 Suppl., 2014: 25–28. – 11. Neuerburg C., Mehaffey S., Gosh M. et al.: Trochanteric fragility fractures: Treatment using the cement-augmented proximal femoral nail antirotation. *Oper. Orthop. Traumatol.* 28, 2016: 164–176. – 12. Okcu G., Ozkayin N., Okta C. et al.: Which implant is better for treating reverse obliquity fractures of the proximal femur: a standard or long nail? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 471, 2013: 2768–2775. – 13. Peeters C. M., Visser E., Van de Ree C. L. et al.: Quality of life after hip fracture in the elderly: a systematic literature review. *Injury* 47 2016: 1369–1382. – 14. Sandmann G. H., Biberthaler P.: Pertrochanteric femoral fractures in elderly. *Unfallchirurg* 118, 2015: 447–460. – 15. Suhm N., Kaelin R., Studer P. et al.: Orthogeriatric care pathway: a prospective survey of impact on length of stay, mortality and institutionalisation. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 134, 2014: 1261–1269.

Adresa autora: T. P., alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

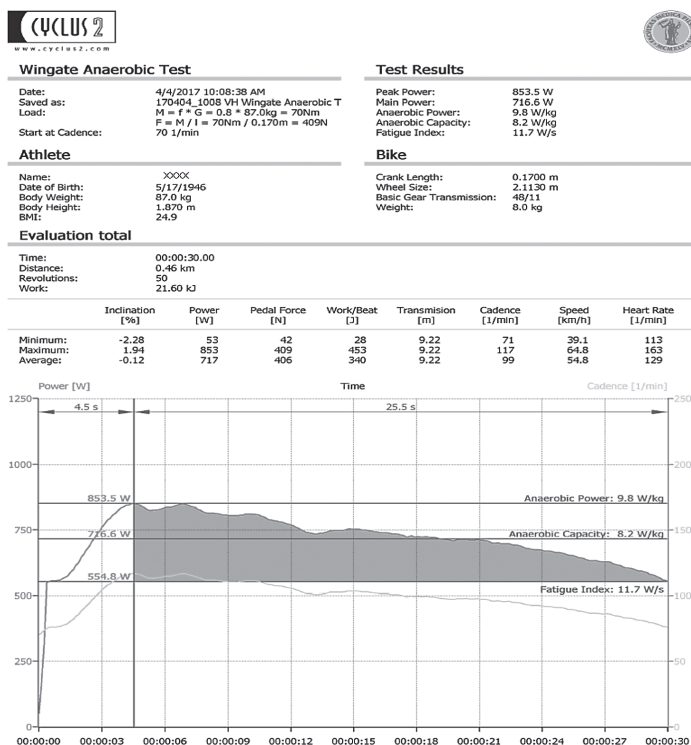
JEDNA Z NOVÝCH MOŽNOSTÍ VYHODNOCENÍ WINGATE TESTU V 3D

M. Štork¹, J. Novák²

¹ Katedra aplikované elektroniky a telekomunikací FEL ZČU v Plzni,

² Ústav tělovýchovného lékařství LF UK v Plzni

Stanovení anaerobní kapacity je jedním z důležitých markerů výkonnosti u mnoha sportů, u nichž anaerobní mechanismus krytí metabolických nároků hraje důležitou roli. Výsledky testů, charakterizujících schopnosti využívat anaerobní kapacitu, poskytují informaci o výkonových předpokladech především u rychlostních a rychlostně vytrvalostních výkonů. Stejně jako u aerobní kapacity dochází i u anaerobní kapacity k postupnému



Obr. 1 Příklad standardního vyhodnocení Wingate anaerobního testu

věkovému poklesu. Ve vyšších decenníích může nízká úroveň anaerobních schopností představovat významný zdravotní handicap, související často se zdravotní křehkostí a nesoběstačností (1). Jednou z metodik diagnostiky anaerobní kapacity je použití tzv. Wingate testu na bicyklovém ergometru, umožňující opakovatelné, přesně měřitelné nastavení zátěže a vyhodnocení výsledků obvykle ve formě výkonových tabulek a dvoudimenzionálních grafů (např. na ose X čas, na ose Y výkon, frekvence šlapání apod.). Výsledky je ale možno zobrazit ve formě 3D grafů (třídimeznionálních grafů).

METODIKA

Wingate test je nejčastěji používanou metodikou hodnocení tzv. anaerobní laktátové kapacity (2–6). Test spočívá v podání maximálního výkonu bicyklovém ergometru po dobu 30 s proti vysoké brzdě síle. Během testu se zaznamenává řada parametrů, např.: maximální výkon, střední výkon, výkon na konci zátěže, index únavy a další (7). Výsledky se zobrazují ve formě tabulek a 2D grafů. Na obr. 1 je příklad standardního vyhodnocení Wingate anaerobního testu.

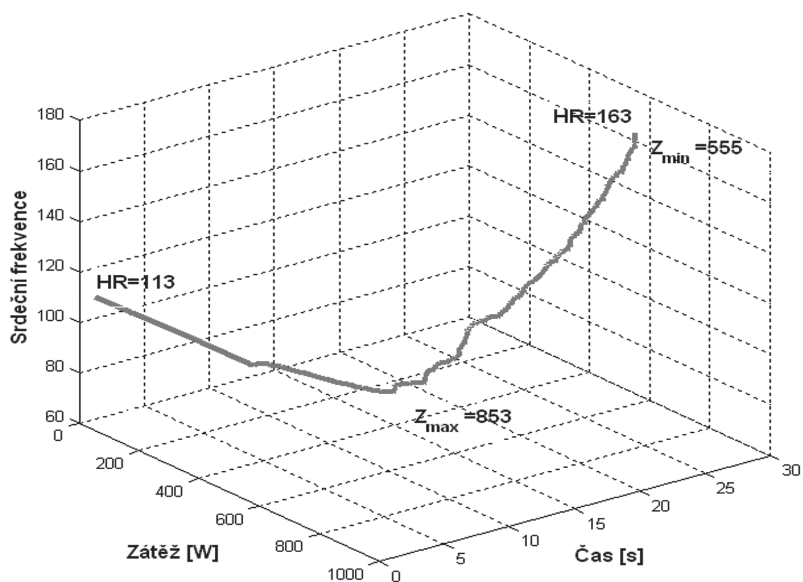
Zároveň se pravidelně po 0,125 s zaznamenávají do paměti počítače následující hodnoty:

- čas,
- ujetá vzdálenost,
- výkon,
- srdeční frekvence,
- kadence (frekvence šlapání),
- rychlost.

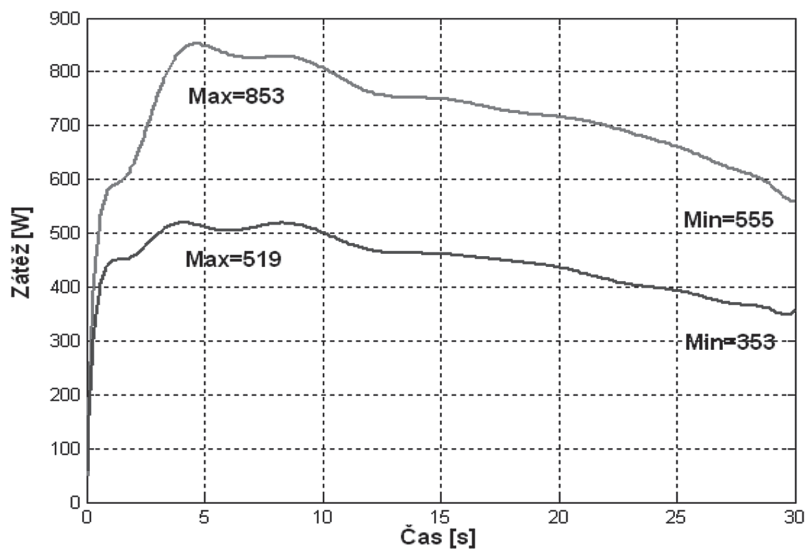
Tyto údaje lze použít pro zobrazení výsledků v 3D grafech, např.: osa X – čas, osa Y – zátěž, osa Z – srdeční frekvence.

VÝSLEDKY

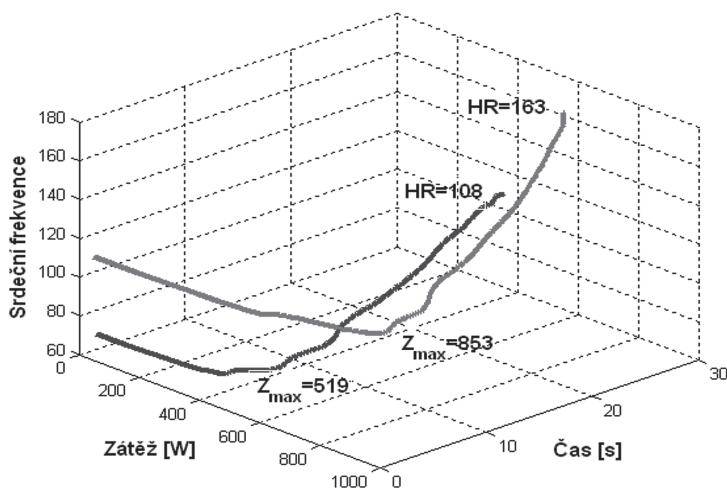
Zaznamenaná data z jednotlivých vyšetření umožňují zobrazení naměřených hodnot v 3D grafech. Na obr. 2 je příklad zobrazení průběhu Wingate testu v 3D souřadnicích. Je možno zobrazit jedno vyšetření, případně dvě a více vyšetření současně pro rychlé porovnání, např. opakovaného vyšetření jedné osoby nebo porovnání vyšetření několika osob. Na obr. 3 jsou v 2D grafu znázorněné grafy výkonu dvou sportovců, na obr. 4 pak porovnání výsledků Wingate testů dvou osob v 3D zobrazení. Data lze dále filtrovat a stanovit případně matematický model vyšetřované osoby. Toto je uvedeno na obr. 5, kde jsou vyneseny naměřené časové závislosti srdečních frekvencí na čas, zároveň jsou vypočteny aproximační polynomy 4. řádu a jsou též zobrazeny křivky vypočtené z těchto polynomů.



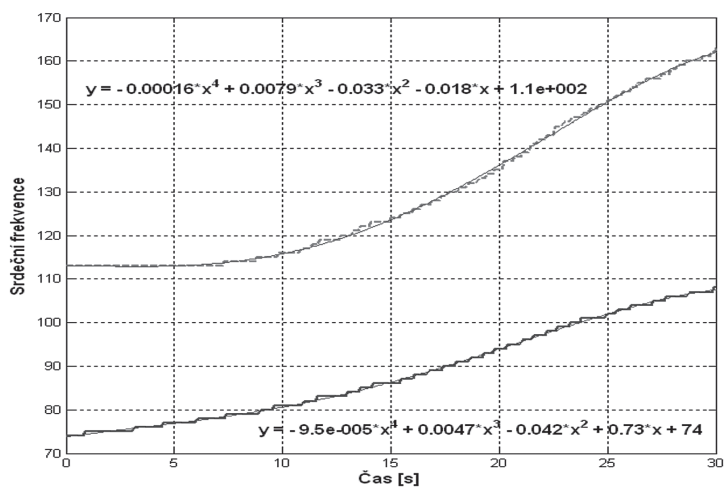
Obr. 2 Příklad zobrazení průběhu Wingate testu v 3D souřadnicích



Obr. 3 Grafy výkonu dvou osob v průběhu Wingate testu: vyznačeny maximální hodnoty výkonu (maximální anaerobní síla) a minimální hodnoty výkonu v průběhu 30s zátěže maximálním úsilím



Obr. 4 Porovnání výsledků Wingate testů dvou osob v 3D zobrazení: zaznamenány hodnoty dosažené zátěže (W), srdeční frekvence (tepy/min) a času (s)

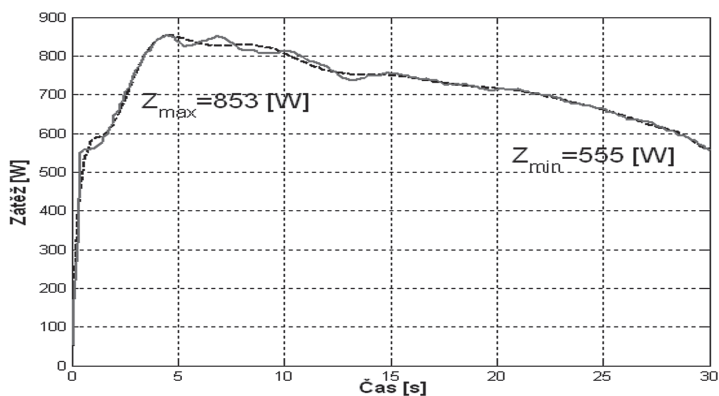


Obr. 5 Graf závislosti srdečních frekvencí na čase pro dvě osoby v průběhu Wingate testu. Naměřené průběhy jsou aproximovány polynomy 4. řádu. Rovnice jsou též zobrazeny

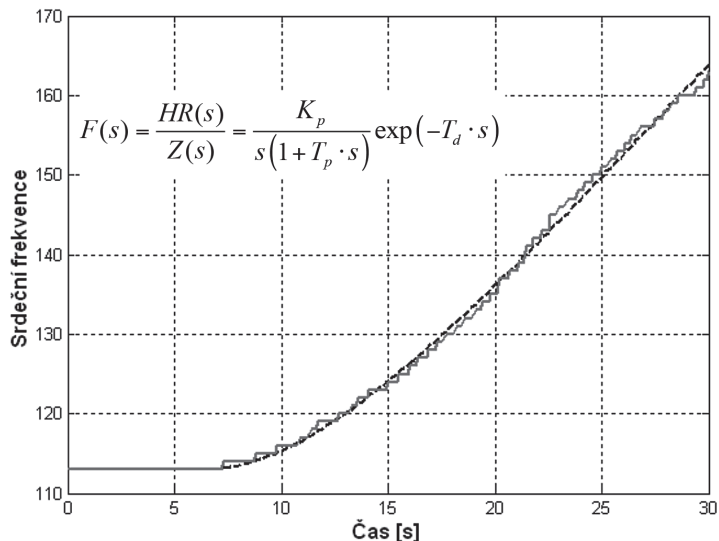
Na obr. 6 je graf naměřených hodnot závislosti zátěže na čase a aproximace grafu (černá, čárkovaná křivka). Na základě měřených hodnot zátěže a srdeční frekvence je odvozen matematický model vyšetřované osoby (8–10) ve tvaru přenosové funkce v Laplaceově transformaci:

$$F(s) = \frac{HR(s)}{Z(s)} = \frac{K_p}{s(1+T_p \cdot s)} \exp(-T_d \cdot s) \quad (1)$$

kde $K_p = 0,00434$, $T_p = 8,58$ a $T_d = 1,713$. Tento model druhého řádu s dopravním zpožděním platí pro nulové počáteční podmínky a při výpočtu srdeční frekvence pomocí tohoto modelu je nutno připočítat počáteční hodnotu (klidovou srdeční frekvenci). Výsledek je



Obr. 6 Graf naměřených hodnot závislosti zátěže na čase (plná křivka) a aproximace grafu (čárkovaná křivka)



Obr. 7 Naměřený časový průběh srdeční frekvence a simulace srdeční frekvence testované osoby na základě matematického modelu. Graf naměřených hodnot srdeční frekvence na čase (plná křivka) a srdeční frekvence generovaná matematickým modelem (čárkovaná křivka)

znázorněn na obr. 7, kde je zobrazen jednak skutečný časový průběh srdeční frekvence a pro porovnání časová simulace tepové frekvence testované osoby pro zátěž dle obr. 6 na základě matematického modelu dle vztahu (1).

ZÁVĚR

Byl vytvořen program, který umožňuje 3D zobrazení výsledků měření, zobrazení kombinace různých vzájemných závislostí a odhad matematického modelu testované osoby. Uvedená zobrazení názorněji ukazují rozdíly mezi parametry anaerobní kapacity jednotlivých probandů (např. hráčů jednoho týmu) a tím umožňují trenérovi individuálně zaměřit tréninkové prostředky. Současně tak lze u téhož probanda kontrolovat, jakým směrem se vyvíjejí tyto parametry v důsledku adaptačních změn v průběhu tréninkového procesu.

SOUHRN

Wingate anaerobní test (WAT) je celosvětově považován za standardní test anaerobního pohybového výkonu. Vyšetření spočívá ve výkonu na stacionárním bicyklovém ergometru při maximální intenzitě po dobu 30 sekund proti vysoké brzdě síle (zátěži). Tato zátěž zůstává po celou dobu testu konstantní, ale vzhledem k vysoké intenzitě zátěže testovaná osoba neudrží počáteční dosažený výkon déle než několik vteřin, než projeví akutní únava a výkon zeslábné. Výsledky WAT testu jsou hodnoceny podle maximálního dosaženého výkonu, podle středního (průměrného) výkonu a podle indexu únavy. Úroveň laktátové a laktátové složky anaerobní kapacity lze vyhodnotit podle dosažené hladiny kyseliny mléčné a podle rychlé komponenty kyslíkového dluhu, měřeného přímou spotřebou kyslíku v období zotavení po výkonu. Nové typy ergometrů umožňují průběžnou registraci intenzity zatížení a dalších sledovaných údajů během testu. Poté je možné využít je k získání jednak dalších informací o reakci vyšetřovaného na tento typ zátěže, jednak využít dalších možností grafického zobrazení výsledků. V tomto příspěvku jsou popsány některé nové možnosti hodnocení WAT, např. zobrazení jednoho nebo více vyšetření v jednom dvourozměrném grafu, zobrazení jednoho nebo více vyšetření v jednom trojrozměrném grafu atd. Lze také nalézt matematický model testované osoby, tedy např. závislost srdeční frekvence na zatížení.

New method of Wingate test evaluation by 3D projection

SUMMARY

The Wingate Anaerobic test (WAT) is used world-wide and is considered the most popular test of anaerobic physical performance. The test is based on biking performance at maximal intensity, for 30 seconds duration, against a high braking force. This force

remains constant throughout the test but, because it is so high, the subject cannot maintain the initial velocity for more than a few seconds, before starting to slow down. Mechanical power is measured during whole 30 seconds. The test is used for evaluation of anaerobic lactate capacity. Generally accepted performance indices of WAT are peak power, mean power and fatigue index. Lactic and alactic anaerobic energy outputs could be calculated from net lactate production and the fast component of the kinetics of post-exercise oxygen uptake. Some new devices also enable fast sampling of workload intensity and measured data and therefore enable to obtain more information from test. In this paper the some new possibilities of evaluation of WAT are described, e.g. display of one or more examinations in one two-dimensional graph, display of one or more examinations in one three-dimensional graph etc. Also mathematical model of the data obtained from examined person, e.g. heart rate versus load, was found.

LITERATURA

1. Novák J., Zeman V., Štork M.: K čemu potřebujeme anaerobní kapacitu. *Plzeň. lék. Sborn.*, Suppl. 87, 2017: 93–101. – 2. Vandewalle D., Gilbert P., Monod H.: Standard anaerobic tests. *Sports Med.* 4, 1987: 268–289. – 3. Bar-Or O.: The Wingate anaerobic test: an update on methodology, reliability and validity. *Sports Med.* 4, 1987: 381–394. – 4. Tossavainen M., Nummela A., Paavolainen L. et al.: Comparison of two maximal anaerobic cycling tests. *Int. J. Sports Med.* 17, 1996: 120–124. – 5. Nummela A., Alberts M., Rjintjes R. P. et al.: Reliability and validity of the maximal anaerobic running test. *Int. J. Sports Med.* 17, 1996: 97–102. – 6. Franklin L.: Accurate assessment of work done and power during a Wingate anaerobic test. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 32, 2007: 223–25. – 7. <http://www.cyclus2.com/en/home.htm>, Available: 2018. – 8. Bai E.: Decoupling the linear and non-linear parts in Hammerstein model identification. *Automatica* 40, 2004: 671–676. – 9. Goethals I., Pelckmans K., Suykens J. et al.: Moor: Identification of mimo Hammerstein models using least squares support vector machines. *Automatica* 41, 2005: 1263–1272. – 10. Su S., Wang L., Celler B. et al.: Estimation of oxygen consumption for moderate exercises by using a Hammerstein model. *Proc. 28th Annual Int. Conf. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)*. New York, Sep. 2006: 3427–3430.

Adresa autora: M. Š., T. G. Masaryka 19, 301 00 Plzeň

NOVÉ MOŽNOSTI AUDIOLOGICKÉHO VYŠETŘENÍ – VRA (VISUAL REINFORCEMENT AUDIOMETRY) A JEJÍ ÚLOHA PŘI ŘEŠENÍ PORUCH SLUCHU DĚTSKÝCH PACIENTŮ

P. Hrabačka, M. Vohlídková, D. Slouka

Otorinolaryngologická klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Sluch je jedním ze základních smyslů člověka, který je nezbytný pro vývoj intelektu, komunikaci a sociální vazby. Úplná hluchota představuje jedno z nejtěžších postižení člověka a pro svoji závažnost je řazena Světovou zdravotnickou organizací (WHO) na druhé místo hned za postižení mentální. Na celém světě trpí poruchou sluchu přibližně 360 milionů lidí, přičemž incidence narůstá se zvyšujícím se věkem. Ve věku nad 65 let trpí poruchou sluchu každý třetí člověk. Výskyt poruch sluchu jakékoliv etiologie u novorozenců představuje 6–12 : 1000 novorozenců. Přibližně jedno dítě z tisíce se narodí hluché.

Jako v každém oboru je základem vyšetření důkladně odebraná anamnéza a fyzikální vyšetření. V případě vyšetření sluchu otoskopie doplněná otomikroskopií. Vzhledem k častým příčinám poruch sluchu v oblasti dutiny nosní a nosohltanu je samozřejmostí rhinoskopie a epifaryngoskopie. Otorinolaryngologie využívá při vyšetřování sluchu dospělých pacientů celou řadu subjektivních i objektivních vyšetřovacích metod. Validita subjektivních vyšetřovacích metod, tedy metod závislých na spolupráci pacienta, je u dospělých pacientů vysoká. K poklesu validity zde dochází v podstatě pouze při cíleně špatné spolupráci ze strany pacienta. U dětských pacientů vstupuje do této problematiky další proměnná v podobě schopnosti spolupráce v závislosti na věku pacienta.

Mezi subjektivní metody patří vyšetření pomocí řeči, ladičkové zkoušky, konvenční prahová tónová audiometrie a slovní audiometrie. Nově používaným subjektivním vyšetřením u dětí je vizuálně podporovaná audiometrie (VRA, Visual Reinforcement Audiometry (1)). Objektivní vyšetření zahrnují tympanometrii, vyšetření otoakustických emisí a vyšetření akustických evokovaných potenciálů (BERA, CERA).

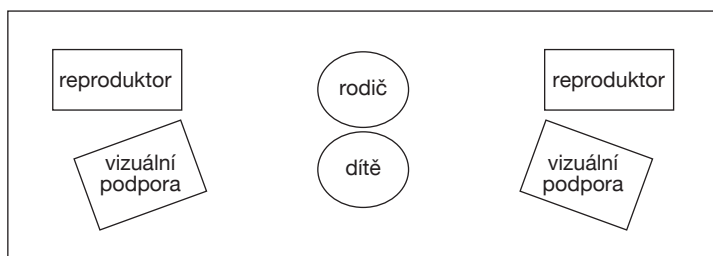
Na rozdíl od objektivních metod použitelných u všech věkových kategorií včetně nejmenších dětí, subjektivní metody, které nám u dospělých pacientů poskytují dostatek informací o jejich sluchu, jsou u dětí vzhledem k horší spolupráci téměř nepoužitelné. U nejmenších dětí k prvotním metodám patří pozorování reakcí na různé zvukové stimuly, například na zvukové hračky. Velkou roli zde hraje i zkušenost vyšetřujícího lékaře. Z předchozích důvodů, a i pro svou jednoduchost a vysokou výtečnost, se vizuálně podporovaná audiometrie stala na ORL klinice v Plzni významnou vyšetřovací metodou.

V České republice byl v r. 2013 zaveden program screeningového vyšetřování sluchu novorozenců pomocí vyšetření otoakustických emisí (2). Toto vyšetření vychází

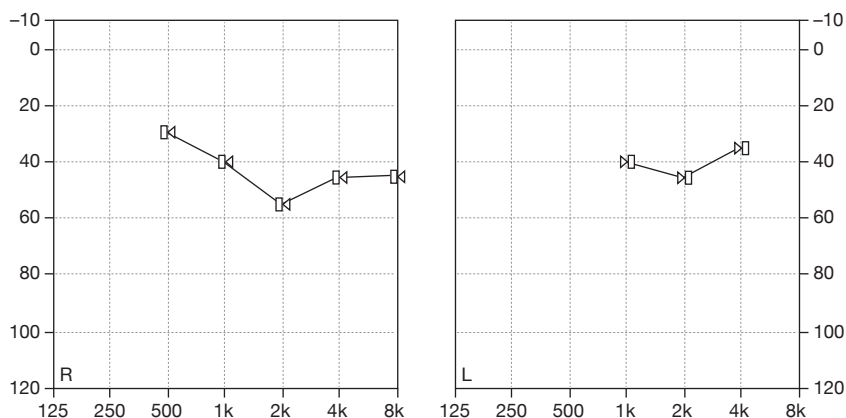
z poznatku, že zdravé ucho generuje periodickým kmitáním zevních vláskových buněk zvuky, které emituje přes středoušní mechaniku. Pokud tyto zvuky zaznamenejme citlivým mikrofonom v zevním uchu, předpokládáme, že dítě slyší. Metoda je objektivní, jednoduchá a rychlá (3). Důsledným screeningem sluchových poruch novorozenců se výrazně zvýšil záchyt těchto poruch již v raném věku, je zajištěno včasné kompenzování vady a tím předcházeno opoždění psychomotorického vývoje takto postižených dětských pacientů. Nejdůležitějším obdobím pro rozvoj jazyka a řeči jsou první tři roky života. Nedostatek sluchových vjemů má mimo jiné vliv na vývoj sluchově nervového systému a poškozuje rozvoj společenských, citových a poznávacích funkcí, stejně jako rozvoj abstraktního myšlení.

Vizuálně podporovaná audiometrie je nová subjektivní metoda sloužící k posouzení poruch sluchu u dětí příliš malých pro jiné subjektivní metody, u nichž je nutná spolupráce pacienta. Využívá vytvoření podmíněného reflexu akustické a vizuální stimulace a pak testuje pouze akusticky definované podněty. Vyšetření je určeno pro děti od 9 měsíců do 3 let věku, je ale také vhodné k použití u mentálně postižených dětí. V současnosti se toto vyšetření provádí na 6 pracovištích v České republice. Na našem pracovišti je k dispozici od září r. 2017 a měsíčně se zde vyšetří 3–4 pacienti. Tato metoda pomáhá překlenout období, dokud není dítě ještě dostatečně staré, aby zvládlo konvenční tónovou audiometrii. Standardní tónová audiometrie používá sluchátka a malé tlačítko, pomocí kterého vyšetřovaný dává najevo, že daný tón registroval, což je pro malé děti příliš složité. Vizuálně podporovaná audiometrie nahrazuje sluchátka reproduktory, nebo používá sluchátka a velké tlačítko (4), které dítě zmáčkne, pokud slyší tón a objeví se mu za odměnu obrázek. Pokud jsou použity reproduktory, nelze stanovit sluchové prahy specifické pro každé ucho zvlášť. Vizuální podporou jsou osvětlené hračky nebo monitory s obrázky umístěné 90 stupňů nalevo a napravo od pacienta, aby se dítě při zaznění tónu naučilo dívat ve směru zvuku (obr. 1).

Během vyšetření dítě sedí samostatně nebo na klíně rodiče ve zvukově izolované místnosti a audiolog pouští tóny. Nejprve při zaznění dostatečně hlasitého tónu (intenzita 60–70 dB o frekvenci 2 kHz) audiolog rozsvítí světlo u hračky nebo na monitoru ukáže obrázek ve spojení se zazněním tónu a tento vizuální podnět slouží jako odměna. Tím se dítě naučí otáčet hlavu ve směru zvuku, vytvoříme tedy podmíněný reflex. Při následujícím vyšetřování je vizuální podnět zobrazen až poté, co dítě otočí hlavičku, ne



Obr. 1 Schéma vyšetřovací místnosti



Obr. 2 Audiogram pořízený metodou VRA – percepční porucha sluchu u dětského pacienta

současně s tónem. Při vyšetření audiolog snižuje intenzitu zvuku, dokud nedosáhne prahu sluchu, kdy již dítě nereaguje otočením hlavičky. Takto se postupuje na různých frekvencích, dokud nemá audiolog dostatek dat k posouzení sluchu v obou uších. Výsledkem této metody je grafické znázornění prahu sluchu na jednotlivých frekvencích, tedy audiogram (obr. 2). Z výsledků je možno stanovit nejen typ, ale i stupeň poruchy sluchu.

Schopnost spolupráce dětí tuto metodu však také ovlivňuje (5). Malé děti se mohou rozptylovat jinými podněty, pak jsou nutné časté přestávky ve vyšetření nebo je nutná změna vizuální odměny. Zároveň jsou nezbytné dostatečně dlouhé přestávky mezi jednotlivými tóny, aby se dítě neotáčelo ve směru hračky bez zaznění tónu.

Pokud použijeme všechny metody k vyšetření sluchu, které máme k dispozici, můžeme většinou stanovit typ a tíži sluchové vady, a poté přistupujeme k volbě adekvátní terapie. Nejčastější konzervativní způsob zahrnuje využití sluchadel. Sluchadlo, malý elektroakustický přístroj skládající se z mikrofonu, zesilovače a reproduktoru, je dnes na trhu pouze v digitální podobě. Předchozí analogové typy jsou již minulostí. Podstatou fungování přístroje je zaznamenání zvuku, jeho zesílení, upravení a přenesení do pacientova ucha. K jejich dobrému účinku jsou nutné alespoň nějaké zbytky sluchu. U části spektra poruch sluchu můžeme použít operační řešení, které zahrnuje výkony snadné a krátké, ale i složitější operace prováděné pouze na specializovaných pracovištích. K prvním typům operací patří například drenážní operace podle Armstronga, kdy se do bubínku zavede titanová drenážní trubička, což může vyřešit měsíce i roky trvající poruchu sluchu způsobenou chronickým tubotympanálním katarom. Mezi operace již složitější patří tympanoplastiky, kterými rekonstruujeme převodní systém ucha. Dnešní kochochirurgie je schopna nahradit či vyměnit v podstatě všechny struktury zevního a středního ucha. Nejsložitějším výkonem je kochleární implantace. Ta je indikována především u osob, u kterých se jedná o poškození vnitřního ucha, a to tak velké, že nelze použít sluchadla. Zvukové vlnění je implantátem přeměněno v elektrické impulsy, které jsou použity k přímému dráždění sluchového nervu. Kochleární neuroprotéza tedy představuje náhražku vnitřního ucha.

Vizuálně podporovaná audiometrie, kromě posouzení sluchu u dítěte a stanovení frekvenčně specifických prahů sluchu, také umožňuje zjistit účinnost námi zvolené léčby. Můžeme tak posoudit efekt korekce nedoslýchavosti sluchadlem nebo kochleární implantací, dále porovnání efektu korekce podle jednotlivých typů použitých sluchadel nebo kontrolu efektu sluchadla ihned po nastavení nebo po změně parametrů nastavení. Její zavedení do praxe umožňuje jednoduché a přitom vysoce efektivní vyšetření sluchu dětských pacientů, jejichž spolupráce limituje použití a výtěžnost ostatních subjektivních vyšetřovacích metod.

SOUHRN

Otorinolaryngologie disponuje při vyšetřování sluchu dospělých pacientů celou řadou subjektivních i objektivních vyšetřovacích metod. Validita subjektivních vyšetřovacích metod (tedy metod závislých na spolupráci pacienta) je u dospělých pacientů vysoká. K poklesu validity zde dochází v podstatě pouze při cíleně špatné spolupráci ze strany pacienta. U dětských pacientů vstupuje do této problematiky schopnost spolupráce v závislosti na věku pacienta. Toto sdělení shrnuje dosavadní vyšetřovací možnosti a jejich rozšíření zavedením metody VRA (Visual Reinforcement Audiometry). Metoda přispívá nejen k diagnostice, ale také k posouzení výsledků léčby poruch sluchu.

New audiological examination – VRA (Visual Reinforcement Audiometry) and its role in the care of children with hearing disorder

SUMMARY

Otorhinolaryngology has a wide range of subjective and objective examination methods for examining the hearing of adult patients. The validity of subjective investigative methods (methods dependent on patient collaboration) is high in adult patients. The decline in validity here occurs basically only in the case of the patient's intentional misguided co-operation. In child patients, there is another variable in the ability of collaboration depending on the age of the patient. This article summarizes the existing investigative possibilities and their extension through the introduction of the Visual Reinforcement Audiometry (VRA) method. This method contributes not only to diagnosis but also to the assessment of the results of treatment of hearing disorders.

LITERATURA

1. Atherton S.: Visual reinforcement audiometry: an Adobe Flash based approach. *J. Vis. Commun. Med.* 33, 2010: 110–2. – 2. Norton S. J., Gorga M. P., Widen J. E. et al.: Identification of neonatal hearing impairment: evaluation of transient evoked otoacoustic emission, distortion product otoacoustic emission, and auditory brain stem response test performance. *Ear. Hear.* 21, 2000: 508–28. – 3. Tzanakakis M. G., Chimona T. S., Apazidou E. et

al.: Transitory evoked otoacoustic emission (TEOAE) and distortion product otoacoustic emission (DPOAE) outcomes from a three-stage newborn hearing screening protocol. *Hippokratia*. 20, 2016: 104–109. – 4. Weiss A. D., Karzon R. K., Ead B. et al.: Efficacy of earphones for 12- to 24-month-old children during visual reinforcement audiometry. *Int. J. Audiol.* 55, 2016: 248–53. – 5. Widen J. E., Folsom R. C., Cone-Wesson B.: Identification of neonatal hearing impairment: hearing status at 8 to 12 months corrected age using a visual reinforcement audiometry protocol. *Ear. Hear.* 21, 2000: 471–87.

Adresa autora: P. H., Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň

LÉRIHO-WEILLŮV SYNDROM NA PODKLADĚ STRUKTURNÍ ABERACE CHROMOSOMU Y (KAZUISTIKA)

M. Hejnalová¹, P. Vohradská¹, R. Pomahačová², R. Jaklová¹,
V. Drahekoupilová¹, M. Kopřivová¹, L. Milichovská¹, T. Zavoral¹,
M. Černá¹, I. Šubrt¹

¹ Ústav lékařské genetiky, ² Dětská klinika LF UK a FN PLZEŇ

Lériho-Weillův syndrom (LWS) je dominantně děděné onemocnění typické malým vzrůstem s disproporční postavou a mezomelií. Tyto znaky mohou být přítomny také u familiárně podmíněného malého vzrůstu nebo idiopatické růstové retardace (ISS). Zcela typickým znakem pro LWS je Madelungova deformita předloktí či zápěstí, která se vyskytuje téměř u všech dospělých pacientů. Jedná se o odlišné uspořádání zápěstních kůstek v kombinaci s prohnutím vřetenní kosti a zkrácením kosti loketní. U dětí ji však lze často přehlédnout, protože první příznaky jsou zřejmé pouze při rentgenovém vyšetření. Pacienti dále mohou mít vbočený loket (*cubitus valgus*) a svalovou hypertrofii horních i dolních končetin. U některých pacientů může být fenotyp podobný Turnerovu syndromu (3, 4).

Genetickou příčinou je porucha genu *SHOX* v pseudoautosomální oblasti krátkých ramen chromosomu X i chromosomu Y (PAR1). Protože geny v této oblasti nepodléhají imprintingu, projevuje se onemocnění jako dominantní. Zároveň je to oblast, kde dochází v genomu nejčastěji k rekombinaci (4).

Gen *SHOX* je důležitý pro růst a zránění kostí a patří do široké rodiny homeoboxových genů. Gen je exprimován ve dvou izoformách (A, B), přičemž izoforma A má dva možné začátky transkripce s různou úrovní translace. Obě izoformy obsahují homeodoménu (úsek 60 aminokyselin, kterým se protein může specificky vázat na palindromatické motivy DNA a zvyšovat expresi proteinu – tzv. genová transaktivace) a dále SH3 doménu, která pravděpodobně řídí interakci s dalšími proteiny. Isoforma A navíc obsahuje i OAR doménu, která působí jako transkripční aktivátor (2).

Protein *SHOX* je vysoce evolučně konzervovaný a působí jako aktivátor dalších genů. Vazba na DNA je navíc účinnější, pokud je protein v dimeru (a to i heterodimeru izoform A a B). Předpokládá se, že izoforma B slouží k regulaci účinnosti izoformy A. Aktivitu transkriptů může buňka regulovat podle aktuální potřeby také fosforylací proteinu (2).

Počet kopií genu *SHOX* se odráží ve fenotypu. O jednu aktivní kopii méně mají pacientky s Turnerovým syndromem a dále pacienti či pacientky s LWS nebo ISS. Pokud se vyskytují skeletární deformity, postihují mnohem častěji ženy. Předpokládá se, že je to působením estrogenu, protože u zdravých žen fungují proteiny *SHOX* jako antagonisté estrogenu (2).

Pokud dojde k homozygotní deleci, tedy ke ztrátě obou alel genu *SHOX*, fenotyp je podobný achondroplázii a označuje se jako Langerův syndrom (1, 6).

Příčinou LWS je nedostatečná exprese genu *SHOX*, nejčastěji z důvodu ztráty jedné kopie genu (5, 6). Delece však nejsou jedinou možnou příčinou onemocnění, mohou se vyskytovat bodové mutace nebo změny v regulačních oblastech před genem a za ním (2, 6). Haploinsuficience může kromě malého vzrůstu souviset i s dalšími syndromy, zejména pokud je příčinou delece zahrnující i další geny v oblasti PAR1. Nadpočetné kopie genu *SHOX* jsou naopak spojovány s vyšším vzrůstem, například u pacientů s Klinefelterovým syndromem nebo jinou formou gonadální dysgeneze (2, 3, 4).

KAZUISTIKA

Dnes již dospělý proband byl k vyšetření indikován až ve svých 17 letech z důvodu zpomalování růstu (výška 158 cm). Jeho výška asi do 7 let odpovídala přibližně 10. percentilu, pak začalo docházet ke zpomalování růstu až pod 3. percentil. Proband má disproporční postavu, dle RTG vyšetření abnormální postavení loketní kosti a z dalších znaků gotické patro, širokou šíji a hypertrofií svalstva. Oba rodiče měří 170 cm. Vyšetření probanda jsme začali analýzou DNA multiplexovou ligačně-dependentní amplifikací sond (MLPA). Tímto vyšetřením jsme zjistili delecí celého genu *SHOX*, jeho regulačních oblastí před i za genem *SHOX* a zároveň několika dalších genů v pseudoautosomální oblasti PAR1. Protože delece se podle literatury vyskytují častěji na chromosomu X, předpokládali jsme její lokalizaci zde. Po doplnění cytogenetického vyšetření G-pruhováním a fluorescenční *in situ* hybridizací (FISH) jsme zjistili, že tomu tak není. V karyotypu probanda byl ve většině mitóz přítomný derivovaný chromosom Y se ztrátou části krátkých i dlouhých ramen. Navíc asi v 15 % buněk chromosom Y úplně chyběl, což potvrdilo i interfázni FISH vyšetření s použitím centromerických sond pro vyšetření gonosomů. Proband je tedy mozaikou buněk s definovaným chromosomem Y a buněk s monosomií chromosomu X. K ověření úseků přítomných na Y chromosomu jsme doplnili FISH se sondami lokalizovanými do genu *SHOX*, na centromeru X a do oblasti heterochromatinu Y. Výsledek ukázal, že gen *SHOX* je přítomný na X chromosomu a na chromosomu Y chybí obě oblasti – gen *SHOX* i heterochromatin dlouhých ramen. Poté jsme doplnili ještě DNA vyšetření mikrodelecí chromosomu Y pomocí fragmentační analýzy, které prokázalo přítomnost genu *SRY* (zodpovědného za mužský fenotyp, proximálně od místa zlomu krátkých ramen) a delecí všech tří *AZF* oblastí (zodpovědných za fertilitu, distálně od místa zlomu dlouhých ramen a proximálně od oblasti heterochromatinu). U probanda lze tedy kromě malého vzrůstu předpokládat i infertilitu. Vzhledem k nálezům části buněk s monosomií X má částečný fenotyp Turnerova syndromu (širokou šíji a gotické patro). Vyšetřením příbuzných probanda jsme zjistili, že se u něho jedná o změnu *de novo*. U probanda bude doplněno vyšetření karyotypu z buňkami sliznice k určení mozaicismu v jiné tkáni. Malý vzrůst na podkladě změny genu *SHOX* nemusí být vždy doprovázený nápadnou kostní dysplázií, zejména u chlapců mohou být kostní změny nenápadné. Pokud jsou u dětí se zpomalováním růstu vyloučeny hormonální poruchy a chronická onemocnění, mělo by se na tuto variantu pomýšlet. Pokud je LWS diagnostikován včas a odhalena porucha v genu *SHOX*, je možná léčba růstovým hormonem. Podle výsledků z posledních let se zdá, že včasná léčba růstovým hormonem

kromě dosažení většího vzrůstu pacienty chrání také před rozvojem Madelungovy deformity (2).

SOUHRN

Molekulárně-genetické vyšetření genu *SHOX* je v ČR již rutinně dostupné a mělo by být dětskými lékaři indikováno s dostatečným předstihem před ukončením růstu, kdy je u pacientů ještě možná léčba růstovým hormonem. Deleci/duplikaci jsme metodou MLPA prokázali jako příčinu Lériho-Weillova syndromu/idiopatického malého vzrůstu u cca 5 % z celkem 103 dosud vyšetřených pacientů. Pokud jsou u dětí se zpomalováním růstu vyloučené hormonální poruchy a chronická onemocnění, je vhodné provést molekulárně-genetické vyšetření genu *SHOX*.

Léri-Weill syndrome on the principle of structural aberration of chromosome Y (Case Report)

SUMMARY

Molecular-genetic testing of the *SHOX* gene is routinely available in the Czech Republic and it should be indicated by pediatricians in advance before the end of growth, when growth hormone treatment is still possible in patients. Deletion/duplication was demonstrated by the MLPA method as the cause of Léri-Weill's syndrome/idiopathic small stature in approximately 5 % of patients (n = 103) undergoing molecular-genetic testing. If hormone disorders and chronic diseases are excluded in children with growth retardation, molecular-genetic examination of the *SHOX* gene should be performed.

PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno z prostředků OP VaVaI LM2015091 a OP VVV MŠMT CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001634 Národní centrum lékařské genomiky – modernizace infrastruktury a výzkum genetické variability populace.

LITERATURA

1. Zapletalová a kol.: Defekt v *SHOX* genu – příčina familiárního malého vzrůstu, *Remedia* 5, 2010. – 2. Fukami et al.: *SHOX* Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Nonsyndromic Short Stature. *Mol. Syndromol.* 7, 2016: 3–11. – 3. Flanagan et al.: Prevalence of mutations in the short stature homeobox containing gene (*SHOX*) in Madelung deformity of childhood. *J. Med. Genet.* 39, 2002: 758–763. – 4. Hirschfeldova et al.: *SHOX* gene defects and selected dysmorphic signs in patients of idiopathic short stature and Léri-Weill dyschondrosteosis, *Gene* 491, 2012: 123–127. – 5. Binder G.: Short Stature due to *SHOX* Deficiency: Genotype, Phenotype, and

Therapy. *Hormone Res. Paediatr.* 75, 2011: 81–89. – 6. Binder G., Rappold G. A.: SHOX Deficiency Disorders. 2005 Dec 12 [Updated 2015 Aug 20]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1215/>.

Práce byla a přednesena na Večeru Ústavu lékařské genetiky LF UK a FN Plzeň 17. 5. 2017 a na Celostátní konferenci ČSGLS v Praze 18. 5. 2017.

Adresa autorky: M. H., E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

PNEUMOMEDIASTINUM, NEOBVKYKLÝ NÁLEZ NA ORL AMBULANCI

P. Škopek, O. Trčka, D. Slouka

Fakultní Nemocnice Plzeň, ORL klinika

Patologický stav, projevující se přítomností plynu v mediastinu nazýváme pneumomediastinum. Z patofyziologického hlediska rozlišujeme několik možných cest vzniku. První cestou je poranění kůže, trávicí trubice nebo poranění tracheobronchiálního stromu s přímým průnikem plynu do mediastina. Druhou cestou může být poranění resp. ruptura na úrovni terminálních bronchiolů s následným průnikem plynu mezi fasciálními obaly. Třetí možnou cestou je infekce měkkých tkání bakteriemi, které jsou schopny tvořit plyn (1). Pneumomediastinum lze rozdělit na primární, neboli spontánní a sekundární. Spontánní pneumomediastinum přivádí pacienta k akutnímu ošetření vzácně (2). Toto onemocnění má velmi dobrou prognózu, vzduch se obvykle spontánně resorbuje během několika dnů. V literatuře jsou však popsány i komplikované průběhy. Mezi závažnější komplikace patří pneumotorax, tenzní pneumomediastinum a obstrukce plicních cév. Nicméně statisticky většina těchto stavů má nekomplikovaný průběh. Některé zdroje toto onemocnění uvádí v možné souvislosti s abúzem návykových látek, jako jsou amfetaminy, ale i heroin, kokain nebo marihuana (2).

Tab. 1 Etiologie vzniku primárního a sekundárního pneumomediastina

Primární (spontánní) pneumomediastinum	Sekundární pneumomediastinum
Kašel	Endospické výkony (trachea, jícen)
Zvracení	Intubace
Valsalvův manévr (porod, defekace)	Zevní penetrující poranění
Hyperventilace	Asthma, emfyzém, CHOPN
Prudká inhalace	Umělá plicní ventilace
Barotrauma (potápění, horolezectví)	Ruptura divertiklu, appendixu, žaludečního vředu
Diabetická ketoacidóza	Infekce s produkcí plynu
Intenzivní cvičení	Cizí těleso v dýchacích cestách

V kazuistice se budeme zabývat MDMA (3,4-methylenedioxy-N-methyl-amphetamin) známější pod termínem extáze patřící do skupiny psychostimulačních látek užívaných mladší generací na tanečních zábavách. Tato látka působí na serotoninové receptory

v CNS, ale ovlivňuje i GABAergní systém. Zvyšuje hladinu serotoninu a dopaminu. Samozřejmě je známa i celá řada nežádoucích účinků, mezi nimi i vznik spontánního pneumomediastina. Mezi možné podstatně závažnější až život ohrožující komplikace užití extáze patří náhlá srdeční příhoda, cévní mozková příhoda, nadměrná fyzická aktivita vedoucí k vyčerpání, dehydrataci a tím postupně ke křečím až diseminované intravaskulární koagulopatii či orgánovému selhání (3).

KAZUISTIKA

Naše kazuistika popisuje průběh onemocnění u dvaadvacetiletého muže, který se dostal v ranních hodinách do pohotovostní služby na ORL ambulanci v lehké ebrietě. Při příchodu pacient udával pár hodin trvající bolesti v krku a tlak na prsou. Celkově pacient byl bez vážnější symptomatologie. Byl eupnoický, normosaturovaný, afebrilní, TK v normě, bez komorbidit, trvalé užívání léků negoval. Anamnesticky zjištěna pouze probdělá noc na taneční párty. Při klasickém ORL vyšetření jsme neshledali vážnější patologii, kromě lehkého nastříknutí oropharyngu typického pro akutní zánět hltanu. Nález byl uzavřen jako akutní faryngitida a pacient se symptomatickou léčbou odeslán do domácího ošetřování. Po několika hodinách se pacient vrátil. Udával výrazné zhoršení obtíží, bolestivost a pocit otoku krku, změnu hlasu. Ve srovnání s předchozím fyzikálním vyšetřením byl zjištěn krepitující podkožní emfyzém na krku. Pacienta jsme přijali k další diagnostice. Anamnéza nebudila nijaká zvláštní podezření, plicní choroby pacient negoval, na cílený dotaz udával jen užití alkoholu. Drogy negoval. Celkový stav pacienta nebudil dojem infekce měkkých tkání krku, penetrujícího poranění nebo přítomnosti cizího tělesa. Při příjmu byla nemocnému odebrána kompletní laboratoř, včetně vzorku moči na toxikologii, a byl proveden RTG



Obr. 1 Pneumomediastinum a emfyzém měkkých tkání hrudní stěny

snímek plic. Laboratorní výsledky neprokazovaly přítomnost zánětu. Na RTG byl popsán emfyzém měkkých tkání krku oboustranně, plíce bez patologie. V moči se však prokázala přítomnost MDMA (extáze). Během diagnostického procesu byla vylučována i možnost vzniku pneumomediastina v souvislosti s poraněním polykacích cest, provedený RTG polykacího aktu nám patologii též neprokázal. Jako poslední vyšetření jsme indikovali CT plic a mediastina. Na CT byl popsán rozsáhlý emfyzém měkkých tkání krku sahající za ramus mandibulae vpravo, pod m.sternocleidomastoideus, v retrofaryngeálním prostoru, oboustranně kolem velkých krčních cév, v obou nadklíčcích, axilách, v pektorální krajině vlevo ve svalech laterální hrudní stěny a pneumomediastinum (obr. 1). Trauma tracheo-bronchiálního stromu bylo vyloučeno a po plicním konziliu byl nález finálně uzavřen jako spontánní pneumomediastinum po požití extáze. V léčbě byl zvolen konzervativní postup s pouhým sledováním celkového stavu pacienta. Po 4 dnech hospitalizace bylo provedeno kontrolní CT, kde byla popsána výrazná regrese nálezu a následující den byl pacient puštěn do péče praktického lékaře v celkově dobrém stavu.

DISKUZE

Spontánní pneumomediastinum je vzácný stav, který navíc zřídka pacienta donutí vyhledat akutní pomoc. V literatuře udávána četnost se pohybuje okolo 1 případu z 30 tisíc pacientů, kteří navštíví pohotovost (2). Nejčastějšími příznaky jsou bolest na hrudi, bolest krku, dušnost případně hmatný podkožní emfyzém. V diagnostice nám výrazně pomůže důkladně odebraná anamnéza, fyzikální vyšetření a zobrazovací metody (RTG, CT). Máme-li podezření na možnost sekundární příčiny pneumomediastina, doplňujeme RTG polykacího aktu, bronchoskopii, esofagoskopii, případně další vyšetření adekvátní předpokládané etiologii (4).

Dle většiny pramenů onemocnění probíhá nekomplikovaně, je spojeno s krátkodobou hospitalizací a prognóza je dobrá (2). Během několika dnů dochází ke spontánní resorpci vzduchu. U většiny pacientů se spontánním pneumomediastinem se nepodaří zjistit přesný patofyziologický mechanismus. Dle některých autorů se na vzniku podílí usilovné vdechnutí drogy, které způsobí rupturu alveolární membrány (5), dle jiných zase urputné zvracení po užití látky (6) nebo je tento stav dáván do souvislosti s extrémním nabuzením fyzické aktivity. Důkazy o přímé kauzální souvislosti vzniku pneumomediastina s užitím zmíněných drog však nejsou, proto tyto případy řadíme podle etiologie stále mezi primární (spontánní).

ZÁVĚR

Jedná se o velmi vzácnou komplikaci užívání návykových látek. Nejčastěji se s takovýmto pacientem setkáme na urgentním příjmu nebo na všeobecné pohotovosti. Nicméně ani uvedená návštěva pohotovostní ORL ambulance není výjimkou vzhledem k možné přítomnosti symptomů jako je bolest krku. Diagnostika se opírá o anamnézu, fyzikální vyšetření, zobrazovací metody, laboratorní a toxikologické vyšetření. V léčbě je většinou zvolen

konzervativní postup. Diferenciálně diagnosticky nesmíme opomenout škálu možných sekundárních příčin.

SOUHRN

Článek pojednává o vzniku spontánního pneumomediastina v souvislosti s užitím návykové látky. Mladý muž v mírné ebrietě se v ranních hodinách dostavil k ošetření na ORL ambulanci s bolestmi v krku a tlakem na prsou. Klinický nález byl uzavřen jako akutní faryngitida a pacient byl odeslán domů. Po několika hodinách se dostavil znovu pro výrazné zhoršení potíží a citlivý otok krku. Zjištěn byl krepitující emfyzém a pacient byl přijat k další diagnostice. Provedeno bylo CT vyšetření, kde byl popsán rozsáhlý emfyzém měkkých tkání krku a mimo jiné i pneumomediastinum. Při pátrání po příčině bylo zásadní toxikologické vyšetření, kde byla prokázána přítomnost extáze. Byl zvolen konzervativní postup léčby a po regresi nálezu na kontrolním CT byl pacient propuštěn do další péče praktického lékaře.

Pneumomediastinum, unusual finding at an ENT practice

SUMMARY

The article describes a case of spontaneous pneumomediastinum associated with illicit drug abuse. A young man in mild inebriation visited an ENT clinic in early morning hours complaining of sore throat and chest pain. After examination he was diagnosed with acute pharyngitis and discharged. He returned after several hours due to aggravation of symptoms and a tender swelling of the neck. On examination a crepitating emphysema was found and the patient was admitted for further evaluation. A CT examination was performed showing soft tissue emphysema of the neck and pneumomediastinum. Searching for the cause of this condition a toxicology screening was ordered with positive results for MDMA (ecstasy). Further management was conservative with signs of regression on a follow-up CT and the patient was then discharged.

LITERATURA

1. Maunder R. J., Pierson D. J., Hudson L. D.: Subcutaneous and mediastinal emphysema: Pathophysiology, diagnosis and management. Arch. Intern. Med. 144, 1984: 1447–53. – 2. James M., Miguel M., Fancher T.: Spontaneous Pneumomediastinum. J. Hospital Med. 2, 2007. – 3. Gowing L. R., Henry-Edwards S. M., Irvine R. J. et al.: The health effects of ecstasy: a literature review. Drug Alcohol Rev. 21, 2002: 53–63. – 4. Lee S. C., Lee D. H., Kim G. J.: Is primary spontaneous pneumomediastinum a truly benign entity? Emergency Medicine Australasia 26, 2014: 573–578. – 5. Onwudike M.: Ecstasy induced retropharyngeal emphysema. J. Accid. Emerg. Med. 13, 1996: 359–361. – 6. Levine A. J., Drew S., Rees G. M.: “Ecstasy” induced pneumomediastinum. J. Royal. Soc. Med. 86, 1993: 232–3.

Adresa autora: P. Š., E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

KOMUNIKACE S KLIENTEM LÉKAŘSKÉ POSUDKOVÉ SLUŽBY

L. Čeledová

Ústav sociálního a posudkového lékařství LF UK v Plzni

Článek analyzuje legislativní normy a vnitřní směrnice lékařské posudkové služby z pohledu povinnosti posudkového lékaře pozvat klienta na jednání o posouzení jeho zdravotního stavu. Autoři se věnovali předpisům a normám z oblasti důchodového pojištění, nemocenského pojištění a sociálních služeb ve vztahu k činnosti a povinnostem lékařské posudkové služby k posuzovaným osobám.

Invalidita

Zdravotní stav a pokles pracovní schopnosti pro účely posouzení stupně invalidity posuzují v prvním stupni řízení lékaři LPS OSSZ (okresní správy sociálního zabezpečení) a v druhém stupni řízení lékaři oddělení LPS pracoviště ČSSZ (České správy sociálního zabezpečení), určení k posuzování pro účely řízení o námitkách. V případě žaloby klienta vypracovává Posudek o invaliditě Posudková komise MPSV a LPS ČSSZ pouze poskytuje podklady klienta pro toto řízení. Za věcnou správnost a obsah Posudku, včetně výsledku posouzení, odpovídá lékař LPS OSSZ, který posoudil zdravotní stav. V případě, že tento lékař LPS OSSZ nesplňuje podmínky specializace v oboru posudkové lékařství, odpovídá za obsah posudku o invaliditě aprobující lékař, který provádí aprobaci posudku po jeho vyhotovení. Při jednání v přítomnosti posuzovaného občana lékař LPS OSSZ předá posuzovanému (případně zákonnému zástupci) na závěr jednání Posudek o invaliditě a poučí ho o dalším postupu v řízení. V případě posouzení v nepřítomnosti a v těch případech, kdy při jednání v přítomnosti posudek nebyl posuzovanému předán (např. pro nutnost aprobace posudku), jej LPS OSSZ zašle posuzovanému doporučeně na dodejku do 7 dnů ode dne jednání. Písemný posudek o invaliditě, jehož obsah je upraven vyhláškou (§ 7 vyhl. č. 359/2009 Sb., o invaliditě), představuje jedinou povinnou písemnou informaci pro klienta lékařské posudkové služby (LPS) ze zákona (§ 10 zákona č. 582/1991 Sb., o organizaci a provádění sociálního zabezpečení). (1, 9, 10)

Jak se uvádí v Instrukci č. 12/2016 MPSV „*Posuzování invalidity pro účely zákona o důchodovém pojištění, ve znění pozd. předpisů*“, jsou náležitosti posudku o invaliditě přehledem o východiscích posudkového procesu s výčtem rozhodujících podkladů, účinných skutkových zjištěních a výsledku posouzení zdravotního stavu a míry poklesu pracovní schopnosti s ohledem na posudkově rozhodné kategorie, uvedené v právních úpravách vztahujících se k posuzování zdravotního stavu, pracovní schopnosti a invalidity. Při

vypracování posudku je třeba respektovat také závěry judikatury Nejvyššího správního soudu o úplnosti a přesvědčivosti posudku. V Instrukci č. 12/2016 je v článku 3 – Obecné zásady posuzování zdravotního stavu, pracovní schopnosti a invalidity uvedeno pod bodem 11, že „*Posudkový orgán zváží, zda je potřebné v konkrétním případě přizvat posuzovanou osobu k jednání. Projevu vůle osoby o přítomnost při jednání je nezbytné vyhovět*“ (3).

V předchozím Metodickém pokynu vrchního ředitele úseku LPS č. 6/2012 k posuzování invalidity, který zmiňovaná instrukce nahradila, bylo v článku č. 3 – Jednání na LPS OSSZ pod bodem 3 a 4 doporučen lékařům následující postup: „*Přestože to právní úprava přímo neukládá, doporučuje se jednání na LPS OSSZ provádět za účasti posuzovaného občana (zákonného zástupce). LPS OSSZ zašle písemnou pozvánku posuzovanému (informaci o tom, že bude jeho zdravotní stav posouzen) s dostatečným předstihem před termínem jednání. Je na zvážení posuzujícího lékaře, zda přítomnost posuzovaného na jednání je nezbytná, vždy s ohledem na konkrétní případ. Přítomnost posuzovaného je nezbytná např. u zjišťovacích prohlídek, pokud nelze žadateli vyhovět v plném rozsahu, a u KLP (kontrolních lékařských prohlídek) v případech, kdy se snižuje stupeň nebo oduznává invalidita. Posoudit v nepřítomnosti lze v ostatních případech pouze za předpokladu, že dokumentace je dostačující k posouzení, posuzovaný byl o posouzení uvědoměn a s posouzením v nepřítomnosti vyslovil písemný souhlas, který se založí do spisu.*“ (8)

Současná instrukce k posuzování invalidity, která je od 15. července r. 2016 platným doporučením pro všechny lékaře posudkové služby, jak na OSSZ, ČSSZ, tak na posudkových komisích MPSV, ponechává tak na rozhodnutí posuzujícího lékaře, zda si klienta na jednání, tj. projednání posouzení jeho zdravotního stavu, přizve, a to bez ohledu, zda se jedná o první posouzení pro účely stanovení invalidity, či posouzení opakované z důvodu kontrolní lékařské prohlídky či žádosti klienta o zvýšení stupně invalidity. V případě, že o to posuzovaný však sám požádá, doporučuje instrukce lékaři žádosti vyhovět.

Dle údajů ČSSZ bylo v roce 2016 posouzeno celkem 138 258 invalidit lékaři LPS OSSZ, z toho tvořilo první posouzení žadatele u LPS tzv. zjišťovacích lékařských prohlídek 53 111 případů a kontrolních lékařských prohlídek tj. druhé a další posouzení invalidity bylo provedeno 70 701; pro změnu stupně invalidity posoudili lékaři LPS OSSZ 14 446 osob.

Pokud by metodický pokyn z r. 2012 byl platný v celém r. 2016, měli by lékaři LPS OSSZ osobně komunikovat se svými klienty v případech zjišťovacích prohlídek (53 111 případů), v případech žádostí o zvýšení stupně invalidity (14 446 případů) a samozřejmě také v případech kdy při kontrolní lékařské prohlídce dojde lékař k posudkovému závěru o snížení stupni invalidity či dokonce k jejímu oduznutí.

Zjišťovací a kontrolní lékařské prohlídky jsou, jak již sám jejich název napovídá, lékařské prohlídky. Klient proto očekává, že jej bude lékař prohlížet, minimálně s ním bude alespoň komunikovat, dotazovat se na jeho zdravotní stav a podá mu informace o následném postupu v řízení o invalidní důchod, ale i dalších možných benefitech ze systému sociálního zabezpečení. Dle platné Instrukce MPSV č. 12/2016 však záleží pouze na zvážení posuzujícího lékaře na jedné straně a na žádosti klienta na straně druhé, zda se posouzení zdravotního stavu v přítomnosti žadatele uskuteční (3).

Pro úplnost ještě dodáváme, že další posudkovou kategorií, při které posudkový lékař posuzuje zdravotní stav a schopnost pracovního uplatnění osoby je status osoby zdravotně znevýhodněné pro potřeby zákona o zaměstnanosti. V platné Instrukci MPSV č. 10/2017 „*Výklad k zákonu č. 435/2004 Sb., o zaměstnanosti – posuzování kategorie osoba se zdravotním postižením pro účely zaměstnanosti*“ ani v předchozím metodickém pokynu ČSSZ č. 4/2014 „*Pracovní postupy OSSZ/PSSZ/MSSZ Brno a pracovišť ČSSZ v agendě osob zdravotně znevýhodněných*“, není uvedeno doporučení ke zvážení posudkového lékaře, zda je potřebné přizvat posuzovanou osobu k jednání či doporučení vyhovět její žádosti být přítomna na jednání. Přitom při posuzování statusu osoby zdravotně znevýhodněné vychází posudkový lékař z obdobných podkladů jako při posuzování invalidity, včetně např. tzv. Profesionálního dotazníku, který vyplňuje posuzovaná osoba (údaje o vzdělání, pracovních pozicích, výdělečné činnosti) a lékaři slouží ke zjištění profesionálního profilu posuzovaného (2).

Dočasná pracovní neschopnost

Postupy lékařů LPS při plnění úkolů OSSZ a ČSSZ ve věci dočasné pracovní neschopnosti upravuje zákon č. 187/2006 Sb., o nemocenském pojištění, ale také metodický pokyn ČSSZ a instrukce MPSV. V Metodickém pokynu ČSSZ č. 1/2012 v článku 6 – *Kontrola posuzování DPN a potřeby ošetřování (PO)*“ je uvedeno, že *kontrola se provádí na pracovišti (v ordinaci) ošetřujícího lékaře (OL) nebo na jiném místě určeném lékařem LPS (na pracovišti LPS), zpravidla za osobní účasti posuzované osoby. OL je povinen podle požadavku lékaře LPS stanovit termín kontroly pojištěnce a písemně či jiným prokazatelným způsobem jej ke kontrole předvolat. Lékař LPS si zajistí potřebnou zdravotnickou dokumentaci od OL a v případě, že bude vyžadovat přítomnost posuzované osoby při kontrole, jej požádá o její předvolání na místo a v termínu určeném lékařem LPS.*

V metodickém pokynu se rovněž nachází poznámka, že *„metodicky se doporučuje, aby lékaři LPS OSSZ kontrolovali všechny DPN po 270 dnech trvání (včetně zápočtů) a včas spolu s ošetřujícím lékařem informovali pojištěnce o dalším postupu v případě, že se jedná o Dlouhodobě nepříznivý zdravotní stav (DNZS) ve smyslu zákona o důchodovém pojištění (9).*

Pod bodem 12 článku 6 je uvedeno, že *„kontrolu posuzování DPN lze provést v nepřítomnosti posuzované osoby, pokud lékař LPS její přítomnost k posouzení nepovažuje za potřebnou vzhledem k diagnosticky jasnému případu“.*

Pod bodem 16 písm f) citovaného článku 6 se dočteme, že když ošetřující lékař spolu s lékařem LPS zjistí, že zdravotní stav pojištěnce je dlouhodobě nepříznivý podle zákona o důchodovém pojištění, tak lékař LPS zkontroluje, zda OL poučil pojištěnce o možnosti podat si žádost o invalidní důchod na oddělení důchodového pojištění příslušné OSSZ. Při kontrolní činnosti v DPN je ponecháno na zvážení lékaře LPS, zda se kontrola zdravotního stavu posuzované osoby provede za její přítomnosti. V metodickém doporučení je však jasně uvedeno, aby lékař LPS zkontroloval, zda ošetřující lékař svého pacienta odpovídajícím poučil a informoval.

Článek č. 9 metodického pokynu pojednává o ukončení DPN nebo PO rozhodnutím orgánu nemocenského pojištění (posudkovým lékařem). V bodě 3 se dočteme, že *„Posouzení zdravotního stavu a ukončení DPN nebo PO rozhodnutím OSSZ provádí lékař LPS*

OSSZ (v případě odvolacího řízení posuzuje zdravotní stav lékař LPS pracoviště ČSSZ) obvykle v přítomnosti posuzovaného (v případě ukončení PO i za účasti pojištěnce), buď na pracovišti LPS OSSZ, nebo ve zdravotnickém zařízení (ordinaci OL), podle okolností a konkrétních podmínek případu“ (6).

Článek č. 10 Metodického pokynu se zabývá posuzováním pracovní schopnosti po uplynutí podpůrní doby, tj. 380 kalendářních dnů. Lékař LPS posuzuje na základě písemné žádosti dočasně práce neschopného pojištěnce podané orgánu nemocenského pojištění, tj. oddělení nemocenského pojištění příslušné OSSZ, zda lze očekávat, že tento pojištěnec po uplynutí podpůrní doby nabude v krátké době pracovní schopnost, a to i k jiné než dosavadní pojištěné činnosti. K posouzení je lékař LPS oprávněn požádat OL o vyjádření o zdravotním stavu dočasně práce neschopného pojištěnce a o předložení lékařských zpráv, nálezů a posudků a zpráv o průběhu nemoci; OL je povinen této žádosti vyhovět ve lhůtě 8 kalendářních dní od doručení této žádosti, nestanoví-li lékař LPS lhůtu delší. Při vypracování posudku se řídí lékař LPS obecně platnými zásadami pro posuzování zdravotního stavu a pracovní schopnosti občanů. V posudkovém zhodnocení Záznamu o jednání je povinen uvést a zdůvodnit všechny skutečnosti ve vztahu k uváděnému diagnostickému souhrnu, funkčnímu zhodnocení a citovaným lékařským nálezům, s ohledem na předpoklad nabytí pracovní schopnosti v krátké době po uplynutí podpůrní doby, a to i k jiné než dosavadní pojištěné činnosti. Posoudit zdravotní stav pojištěnce pro účely prodloužení jednorocní podpůrní doby je možné opakovaně. Doba jednotlivého prodloužení nesmí být delší než 3 měsíce. Nemocenské lze vyplácet celkem nejdéle po dobu 350 kalendářních dnů po uplynutí podpůrní doby dle zákona (1, 6).

Při kontrole dočasné pracovní neschopnosti je ponecháno na lékaři LPS, zda posuzované osobě podá informace o výsledku svého posudkového uvážení osobně nebo tuto povinnost ponechá na ošetřujícím lékaři a předání informací pouze zkontroluje.

Při posuzování prodloužení jednorocní podpůrní doby se v metodickém pokynu možnost přizvání posuzované osoby na jednání nezmiňuje, i když lékař vypracovává své posudkové zhodnocení – Záznam o jednání. O výsledku posouzení je posuzovaná osoba informována oddělením nemocenského pojištění.

Stupeň závislosti

Instrukce MPSV č. 15/2016 „Posuzování zdravotního stavu pro účely zákona č. 108/2006 Sb., o sociálních službách, ve znění pozd. předpisů (Posuzování stupně závislosti pro účely příspěvku na péči) upravuje pracovní postupy LPS OSSZ, ČSSZ a PK MPSV při posuzování stupně závislosti pro účely příspěvku na péči. Instrukce se nezmiňuje o možnosti zvážení posuzujícího lékaře (posudkového orgánu) o přizvání posuzované osoby na jednání, ani o nutnosti vyhovět projevené vůli posuzovaného být jednání přítomen, jako je tomu např. v článku 3 bodu 5 Instrukce MPSV č. 2/2016 „Posuzování zdravotního stavu pro účely zákona č. 329/2011 Sb., o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením“, tj. průkaz osoby zdravotně postižené a příspěvek na zvláštní pomůcku (5, 6).

Posuzování stupně závislosti pro účely příspěvku na péči přitom tvoří 75 % z celkového objemu posuzování pro tzv. nepojistné agendy, kam řadíme také průkaz osoby zdravotně postižené (TP, ZTP, ZTP/P) a příspěvek na zvláštní pomůcku. V r. 2016 bylo lékaři

okresních zpráv sociálního zabezpečení vypracováno celkem 143 953 posudků stupně závislosti pro vydání rozhodnutí o příspěvku na péči krajskou pobočkou Úřadu práce, tj. 34 % z celkového objemu činnosti. Na rozdíl od statistických údajů ČSSZ o posouzení invalidity, při kterém jsou statisticky sledovány údaje dle zjišťovacích a kontrolních lékařských prohlídek a prohlídek při žádosti osoby o změnu stupně invalidity, tak v oblasti posuzování stupně závislosti se údaje v takovém statistickém rozdělení nesledují (4).

Z uvedených skutečností je patrný význam posuzování stupně závislosti, a to nejen z hlediska kvantity, ale i kvality posudkové činnosti. Dle údajů ČSSZ bylo v r. 2016 bylo z celkového počtu 103 689 osob. 72 % posouzených osob starších 65 let, mluvíme proto o tzv. seniorské dávce. Podávání informací a komunikace s osobami v seniorském věku mají svá specifika, o kterých se ještě zmíníme. Posudkoví lékaři by bezesporu měli podat informace a osobně komunikovat minimálně se 103 689 posuzovanými seniory za rok. V Metodickém pokynu č. 2/2015 ČSSZ „*Posuzování stupně závislosti ve smyslu zákona č. 108/2006 Sb.*“, který nahradila Instrukce MPSV č. 15/2016 nebylo doporučení na pozvání posuzované osoby na jednání uvedeno, ale Metodický pokyn obsahoval dva články, které zavazovaly lékaře k etickému a empatickému jednání a podávání informací posuzovaným. Článek č. 12 „*Etický kodex ČSSZ a posuzování zdravotního stavu*“ obsahoval v bodě 4) ustanovení, že „*posudkový lékař vystupuje vůči účastníkům řízení tak, aby je neuváděl v omyl, informuje je srozumitelně, veškerá hodnocení provádí na vysoké profesionální úrovni, bez emocí, bez sledování osobního prospěchu a v souladu s právem*“ (7).

Navazující článek č. 13 „*Etika a empatie v posudkové činnosti sociálního zabezpečení*“ uváděl, že „*za účelem implementace etických a empatických přístupů v každodenní posudkové praxi lékaři OSSZ/ČSSZ: projevují zájem o posuzované osoby, o jejich zdravotní a sociální problémy a jejich řešení, poskytují základní sociální poradenství v případech, kdy je to potřebné;*“

Doplněk č. 1 k Metodickému pokynu č. 2/2015 z 27. července 2016 v článku 9 „*Zvláštnosti posuzování zdravotního stavu a stupně závislosti u seniorů*“ uvádí, pod bodem č. 8), že „*za účelem zlepšení komunikace s posuzovanými osobami a zvýšení objektivizace zdravotního stavu posuzovaných osob starších 65 let je vhodné zvážit účast posuzované osoby na jednání*“.

Záleží tedy i v tomto případě pouze na lékaři a jeho osobnostních a profesních etice, zda zváží pozvání seniora k projednání jeho zdravotního stavu pro účely přiznání dávky ze systému sociálního zabezpečení. Zásadní roli při podávání informací seniorům má mít mluvené slovo a cílem rozhovoru lékaře se seniorem by mělo být podání informace, poučení, přesvědčení, získání a aktivizace seniora. V případě, že senior nedostane možnost komunikovat s lékařem a sdělit mu své osobní pocity, může tím být ovlivněn nejen zdravotní stav seniora, ale i výsledek posouzení jeho zdravotního stavu posudkovým lékařem.

ZÁVĚR

Posudkoví lékaři nejsou vázáni ani legislativou, ale ani vnitřními odbornými doporučeními k osobnímu jednání s klienty lékařské posudkové služby. Dle zkušeností z praxe je

zřejmé, že bez osobního kontaktu s lékařem nemá posuzovaná osoba možnost získat potřebné informace o dalším postupu a o svých možnostech v systému sociálního zabezpečení. Osobní komunikace posudkového lékaře s klientem a účast posuzované osoby na jednání o jejím zdravotním stavu by měly být standardním postupem v činnosti lékařské posudkové služby.

SOUHRN

Článek analyzuje legislativní normy a vnitřní směrnice lékařské posudkové služby z pohledu povinností posudkového lékaře pozvat klienta na jednání o posouzení jeho zdravotního stavu. Posudkoví lékaři nejsou vázáni ani legislativou, ale ani vnitřními odbornými doporučeními k osobnímu jednání s klienty lékařské posudkové služby.

Communication with a client of a Medical Assessment Service

SUMMARY

The article analyzes the legislative standards and the internal guidelines of the Medical Assessment Service from the point of view of the obligation of the doctors to invite the patient to a hearing on the assessment of his medical condition. The doctors are not bound by either legislation or internal professional recommendations for personal consultation with clients of the Medical Assessment Service.

LITERATURA

1. Čeledová L. a kol.: Posudková činnost v ordinaci praktického lékaře. Manuál pro praxi v oblasti sociálního zabezpečení. Praha: Grada Publishing, 2015. – 2. Instrukce náměstkyně pro řízení sekce sociálně pojistných č. 10/2017 Výklad k zákonu č. 435/2004 Sb., o zaměstnanosti – posuzování kategorie osoba se zdravotním postižením pro účely zaměstnanosti. – 3. Instrukce náměstkyně pro řízení sekce sociálně pojistných systémů č. 12/2016 Posuzování invalidity pro účely zákona o důchodovém pojištění, ve znění pozd. předpisů. – 4. Instrukce náměstkyně pro řízení sekce sociálně pojistných systémů č. 15/2016 Posuzování zdravotního stavu pro účely zákona č. 108/2006 Sb., o sociálních službách, ve znění pozd. předpisů (Posuzování stupně závislosti pro účely příspěvku na péči). – 5. Instrukce náměstkyně pro řízení sekce sociálně pojistných systémů č. 2/2016 posuzování zdravotního stavu pro účely zákona č. 329/2011 sb., o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením a o změně souvisejících zákonů, ve znění pozd. předpisů. – 6. Metodický pokyn vrchní ředitelky úseku lékařské posudkové služby č. 1/2012 Postupy lékařů LPS při plnění úkolů OSSZ a ČSSZ podle zákona č. 187/2006 Sb., o nemocenském pojištění, ve znění pozd. předpisů. – 7. Metodický pokyn vrchního ředitele úseku lékařské posudkové služby č. 2/2015 posuzování stupně závislosti ve smyslu zákona č. 108/2006 Sb., o sociálních službách, ve znění pozd. předpisů. – 8. Metodický pokyn vrchního ředitele úseku LPS č. 6/2012 posuzování zdravotního stavu a pracovní schopnosti pro účely zákona č. 155/1995 sb., o důchodovém pojištění, ve znění pozd. předpisů. – 9. Vyhláška č. 359/2009 Sb., o invaliditě, ve znění pozd. předpisů. – 10. Zákon č. 155/2009 Sb., o důchodovém pojištění, ve znění pozd. předpisů.

Adresa autorky: L. Č., alej Svobody 31, 323 00 Plzeň

70 LET OD TRAGICKÉHO SKONU MLADÉ GYMNASTKY NA OH V LONDÝNĚ

J. Novák

Ústav tělovýchovného lékařství LF UK v Plzni

Každé dva roky jsme svědky radostné euforie nejlepších sportovců světa, když se jim podaří dosáhnout úspěšného umístění na stupních vítězů. Ti nejlepší, na nejvyšším stupni, se radují z úspěchu dvojnásob. A nejen oni, nejen jejich realizační tým, nejen celá výprava, ale i celá sportovní veřejnost doma, zejména pak vyznavači toho sportovního odvětví, v němž se sportovci tak mimořádný úspěch podařil.

Nejinak tomu mohlo být i na XIV. Olympijských hrách v r. 1948 v Londýně, konaných po dvanáctileté přestávce, zaviněné hrůzami 2. světové války. Bilance 87členné československé výpravy byla nadmíru úspěšná. Čs. sportovci stanuli šestkrát na nejvyšším stupni vítězů, k tomu vybojovali další dvě stříbrné a tři bronzové medaile. O zlato do poslední disciplíny bojovalo také osmičlenné družstvo československých gymnastek. Družstvo složené ze sokolských cvičenek dosáhlo jedinečného úspěchu – vybojovalo zlaté medaile před soupeřkami z Maďarska a Spojených států.

Očekávané projevy radosti a veselí se však nekonaly. Po celou dobu soutěže každá z členek týmu se musela vyrovnávat s myšlenkou na svoji kamarádku Elišku Misákovou, kterou již v místě konání olympijské soutěže ze sportovního zápolení vyřadila zákeřná tehdy neléčitelná nemoc – dětská obrna. Té nakonec mladá gymnastka v londýnské nemocnici krátce o triumfu jejích kamarádek podlehla.

Eliška Misáková se narodila se 12. října 1925 v Kojeticích. Vyrůstala ve Vyškově, kde v letech 1936–1944 navštěvovala reálné gymnázium. Ve vyškovském Sokole cvičila od žactva a již v dorostenecké kategorii se zařadila mezi nejlepší závodnice. Po obnovení činnosti Sokola po II. světové válce byla přijata do cvičitelského sboru a byla pověřena trenérským vedením dorostenek. Na jaře r. 1947 se odstěhovala do Prahy, kde se brzy propracovala mezi naše nejlepší gymnastky.

Společně se sestrou Miloslavou přešla do Sokola Vinohrady. Obě se kvalifikovaly do družstva Československé obce sokolské, které se připravovalo na XIV. olympijské hry 1948 v Londýně. Eliška v něm patřila k největším nadějím.

Po příletu do Londýna onemocněla. S podezřením na akutní virózu byla nejdříve vyšetřena v nemocnici v Northwoodu, odtud však byla vzápětí převezena na infekční oddělení nemocnice v Uxbridge, kde lékaři diagnostikovali dětskou obrnu. V družstvu, které již vstoupilo do olympijské soutěže, za ní nastoupila náhradnice Věra Růžičková. Stav mladé gymnastky se přes veškeré lékařské úsilí zhoršoval.

Funkci lékaře výpravy v Londýně vykonával asistent Ústavu tělovýchovného lékařství Lékařské fakulty v Praze a pozdější vedoucí Ústavu tělovýchovného lékařství Lékařské fakulty v Plzni MUDr. Zdeněk Hornof. Ve snaze zvrátit průběh choroby a vyčerpat všechny možnosti daroval nemocné sportovkyni krev. Vzhledem k tomu, že sám dětskou obrnu s lehčím průběhem v dětství prodělal, předpokládal, že je zde malá naděje, že průběh choroby mohou zvrátit vytvořené protilátky.

K poslední disciplíně olympijské soutěže, společné skladbě s kužely, nastupovaly československé gymnastky ve chvíli, kdy do haly dorazila zpráva, že Eliška bojuje o život. Družstvo děvčat přes velký psychický tlak předvedlo bezchybný výkon a olympijskou soutěž vyhrálo. Eliška však svůj nejtěžší zápas ztratila. Zemřela druhý den ráno, jen několik málo hodin po skončení závodu.

Pohnuté chvíle v průběhu olympijských dnů v Londýně s odstupem let vylíčila Věra Růžičková, která za nemocnou Misákovou nastoupila jako náhradnice. „*Už v letadle do Londýna nebylo Elišce dobře, mysleli jsme, že má příznaky chřipky. Asi osmý, nebo devátý den pobytu v Londýně dostala najednou horečku. Stále si myslela, že na ni leze chřipka. Reprezentační doktor Zdeněk Hornof chřipku potvrdil a předepsal Elišce léky. Jenže namísto zlepšení se jí přitížilo. Po konzultaci s anglickými lékaři se následně shodli na podezření na dětskou obrnu. Elišku přijali do nemocnice na infekční oddělení a zakázali nám ji navštěvovat. Přidělili nám zdravotní sestru, což na nás působilo hodně depresivně. Měly jsme strach nejen o Elišku, ovšem podvědomě také každá sama o sebe. Pořád jsme si opakovaly, proč onemocněla zrovna Eliška a proč ne my, když jsme byly pořád spolu. Eliška v nemocnici v Uxbridge mezitím bojovala o život. Na několik dnů ji zavřeli do tzv. železných plic; šlo tehdy o zázrak medicínské techniky, stroj, do který pacientovi se selhávajícím dýcháním pomáhal dýchat. Doktor Hornof, který obrnu v dětství prodělal, Elišce zase věnoval krev, aby se protilátky z jeho těla pokusily záluďnou infekci přemoci.*

Dětská obrna byla krátce po válce metlou lidstva. Přenášela se vodou a dokonce byl kvůli tomu v Praze tehdy vydán i zákaz koupání. Tehdy se ještě neočkovoalo a nevím, jak se k infekci dostala. Proslýchalo se ovšem, že Eliška se na sokolském srazu vykoukala. Ale kdo ví, jak to tehdy bylo. Muselo to být pro ni v nemocnici hrozné, protože neuměla jediné slovíčko anglicky, nedokážu si představit, jak se domlouvala. Pořadatelé si mysleli, že jsme do města zatáhly nějakou těžkou infekční chorobu. Když se zjistilo, že se jedná o dětskou obrnu, smrtelnou chorobu, byla panika ještě větší. Žily jsme pod obrovským tlakem. V Londýně jsme zůstaly o týden déle. Tělo se nesmělo převézt, zpopelnili ho a my čekaly na povolení a na urnu. Naštěstí už potom nemoc nikoho v družstvu nepostihla.“

Samotné náhradnici družstva Růžičkové závod vyšel nad očekávání. V neoficiální tabulce jednotlivkyň skončila šestá, v týmu zacvičila jako třetí nejlepší. Na kladině dosáhla dokonce na celkové čtvrté místo, podala svůj životní výkon.

Na Elišku Misákovou se nezapomnělo. Jako jediný sportovec v historii olympijských her dostala čestnou zlatou medaili in memoriam.

Původcem dětské obrny je *Poliovirus* z čeledi *Picornaviridae*. Přibližně 90 až 95 % infekcí nezpůsobuje žádné symptomy. Tito nakažení se však mohou stát přenašeči. Další 5 až 10 % lidí má méně závažné symptomy jako jsou horečka, bolest hlavy, průjem, strnulost krku a bolesti v horních a dolních končetinách. I tyto lidé se většinou plně zotaví.

U asi 0,5 % případů se objeví svalová slabost ústí v neschopnost pohybu. Pokud virus napadne mozek či pokud ochrnou svaly ovládající dýchání a polykání, mohou být důsledky smrtelné. Nejvíce rizikovou skupinou jsou děti do 5 let věku.

Vakcína proti obrně byla vynalezena v 50. letech a bezprostředně poté se frekvence výskytu obrny v mnoha industrializovaných zemích výrazně snížila. Československo se v roce 1960 stalo první zemí na světě, kde byla dětská obrna na národní úrovni zcela vymýcena. V r. 2017 bylo celosvětově zaznamenáno několik desítek případů ve čtyřech zemích – Afghánistánu, Pákistánu, Sýrii a Lidové republice Kongo. Cílem WHO je tuto nemoc ze světa odstranit do r. 2020.

SOUHRN

Eliška Misáková (1925–1948) byla československá reprezentantka ve sportovní gymnastice, členka družstva, startujícího na XIV. olympijských hrách v Londýně v r. 1948. Po příjezdu do Londýna byla pro zdravotní potíže hospitalizována v nemocnici v Uxbridge, kde byla diagnostikována dětská obrna. Mladá gymnastka zde této tehdy neléčitelné chorobě podlehla. Československé družstvo však přesto v soutěži zvítězilo a zasloužilo se o jednu ze šesti zlatých medailí na těchto hrách. O gymnastku v Londýně pečoval MUDr. Zdeněk Hornof, pozdější vedoucí Ústavu tělovýchovného lékařství LF UK v Plzni.

70 years from the tragic death of young female gymnast during Olympic Games in London

SUMMARY

Eliška Misáková (1925–1948) was Czechoslovak gymnast, representing in sports gymnastics. She was a member of the national team, participating in the XIV-th Olympic Games in London in 1948. Due to health problems she was hospitalized in the Uxbridge Hospital shortly after arrival to London. Infantile poliomyelitis was diagnosed here. Young gymnast passed away because of the disease, incurable at that time. Despite of that Czechoslovak team won the competition and deserved one of six golden medals in the Games. Zdeněk Hornof, M.D., team doctor of the Olympic team looked after the sick gymnast in London. He later became head of the Department of Sports Medicine of the Medical Faculty of Charles University in Pilsen.

LITERATURA

1. Bezdomníková P.: Eliška Misáková (1926–1948). Sportovní gymnastka, olympijská vítězka. Wikipedia. Vytvořeno: 20. 10. 2008. – 2. Jakoubek J.: Zlatou radost poznamenal smutek. Gymnastka Misáková zemřela na obrnu. 5. 4. 2013 Lidovky.cz. – 3. Macek T.: Zlato gymnastek orámovaly slzy kvůli smrti kolegyně. Seriál k olympijským hrám. iDnes. cz. 26. 4. 2018. – 4. Malachovský A., Podroužek P.: Hořká vzpomínka na olympijský Londýn

1948: Zlato vykoupené smrtí kamarádky! Aha! 22. 7. 2012. – 5. Malá M.: Zlatá gymnastka z OH v Londýně 1948 Věra Růžičková letos oslaví 90 let: Osmičky jsou pro mě osudové. Blesk 30. 3. 2018. – 6. Marek J., Šamša R.: Před 90 lety se narodila gymnastka Misáková. Zlata z olympiády se nedožila, získala ho in memoriam. iRozhlas .cz. 12. 10. 2016. – 7. Škarda P.: Zlatou medaili z olympiády 1948 kropily slzy. Brněnský deník 14. 7. 2008.

Adresa autora: J. N., Lidická 6, 301 00 Plzeň

STANOVENÍ PŘÍČINY SMRTI PŘI NÁLEZU TĚLA MRTVÉ OSOBY VE VODĚ

M. Dvořák¹, J. Novák², J. Mottlová³

^{1,3} Ústav soudního lékařství, ² Ústav tělovýchovného lékařství LF UK v Plzni

Stanovení příčiny smrti při nálezu těla mrtvé osoby ve vodě je obtížnou kapitolou soudního lékařství. Vychází se z pitevního nálezu, výsledků laboratorních vyšetření a policejním orgánem zjištěných okolností. O způsobu smrti – zda se jednalo o náhodné utonutí (nehodu), sebevraždu nebo smrt způsobenou jednáním jiné osoby – rozhoduje Policie ČR, soudní lékař poskytuje pro její rozhodnutí pouze zdravotnické podklady. V některých případech není možné stanovit příčinu smrti ani způsob smrti. Pro úmrtí za okolností, kdy bylo nalezeno tělo zemřelého, a příčina smrti nemohla být zjištěna, je používán statistický kód R98 – smrt bez svědků. Diagnóza utonutí je někdy diagnózou per exclusionem (po vyloučení smrti z vnitřních – chorobných příčin, v důsledku poranění a při negativním chemicko-toxikologickém i dalším laboratorním vyšetření).

V naší republice jsou utonutí evidována Českým statistickým úřadem. Pro statistické účely je každý mrtvý nalezený ve vodě označen za utonulého. V ČR došlo v r. 2016 celkem k 181 (143?) utonutím (mužů 143, žen 38). Ze soudně-lékařského hlediska nález těla mrtvé osoby ve vodě ale neznamená, že se muselo jednat pouze o utonutí (statistický kód T75.1. – utonutí). Termín utonutí je používán v souvislosti s náhodou, při sebevraždě nebo smrti způsobené jednáním druhé osoby se mluví o utopení.

Utonutí (utopení) je udušení, které nastává uzavřením dýchacích cest vodou nebo jinou tekutinou, často hustší než voda, např. bahno (52). Utonutí je udušení způsobené ponořením těla do tekutiny, a to buď s její aspirací, nebo bez aspirace (14). Tonutí je specifický úraz vyvolaný asfyxií po ponoření vstupu do dýchacích cest pod hladinu tekutiny, nejčastěji hypoosmolární, tzv. sladké vody (10). Definici utonutí odpovídají dva základní mechanismy: vlhká forma utonutí (wet drowning) – utonutí s aspirací tekutiny a suchá forma utonutí (dry drowning) – utonutí bez aspirace tekutiny (14). Světový kongres o utonutí (Amsterdam, r. 2002) stanovil novou definici: Drowning is the process of experiencing respiratory impairment from submersion/immersion in liquid¹ (5). Důsledkem tonutí může být poškození života – smrt (utonutí) nebo poškození zdraví (8). Přežití tonutí – u nás ve sladké a v chlorované vodě – vede k obrazu ARDS (syndromu akutní respirační tísně), metabolickému rozvratu a k častým neuropsychickým výpadkům (10). Tonutí s přežíváním delším než 24 h se označuje jako stav po tonutí (near-drowning) (14).

¹ During submersion, the entire body, including the airways, is under water. Head in/under water.

Smrt u člověka, jehož tělo bylo nalezeno ve vodě, nenastává vždy stejným mechanismem. K utonutí dochází nejčastěji v důsledku aspirace vody do průdušnice a průdušek po povolení reflexního uzávěru hrtanu – laryngospasmu (asi 85 % případů). Tekutina v dýchacích cestách způsobí, že se vzduch v plicích uzavře sloupcem tekutiny, je stlačován pokračující aspirací, a tím dochází k akutní rozedmě plic. Vdechnutá voda se dalšími vdechy zpěňuje. V okolí úst a nosu se často nachází „chomáč“ pěny (pěnový hřib), který je pro tento mechanismus – utonutí s aspirací – charakteristický a při zevní prohlídce svědčí pro skutečnost, že osoba ve vodě žila. Při vnitřním nálezu je jedním z nejdůležitějších nálezů balónovité vzdušné plic (akutní vodní rozedma plic – emphysema aquosum). Pod poplicnicí se nacházejí neostře ohraničené tzv. Paltaufovy skvrny (skvrnkovité krevní výronky s hemolyzovanou krví). Popsaný nález je pro vlhkou formu utonutí typický, ale ne patognomonický.

Mnohem méně častý je druhý základní mechanismus utonutí (asi 15 % případů), při kterém k aspiraci vody do průdušnice a průdušek nedochází. Pitevní nález je většinou negativní – k akutní vodní rozedmě plic nedojde (52). Smrt může nastat šokem – i u mladého a dobrého plavce, např. za parného dne po skoku do studené vody, kdy se nevynoří, bubliny vzduchu k hladině nestoupají. Patogeneticky se uvažuje o vyvolání trigeminovagálního reflexu vedoucímu k náhlé zástavě srdce a bezvědomí.²

Smrt osoby nalezené ve vodě může nastat i v důsledku poranění (před vstupem či po vstupu do vody). Zranění po smrti (chybí vitální reakce) vzniká především v řece, kdy tělo je unášeno proudem a naráží na kamenité dno.

Neobvyklá není ani smrt ve vodě z vnitřních – chorobných příčin (např. pád do řeky v důsledku akutní plicní embolie, smrt ve vaně při epileptickém záchvatu).

KAZUISTIKA

Soudně-lékařským problémem dokazujícím obtížnost tématu je např. vysvětlení důvodu náhlé fatální indispozice organismu aktivního sportovce (vzpěrače) ve věku 18 roků, který při plavání s kamarádem najednou řekne: „už nemůžu“, stane se mátožným a nezvládne doplatit ani 10 m ke břehu, o svůj život nebojuje (žádné viditelné projevy tonutí). Tělo bylo nalezeno policejním potápěčem až s odstupem několika hodin. Makroskopický orgánový nález, který by mohl vysvětlit náhlou zdravotní indispozici, byl negativní (celková délka těla 179 cm, hmotnost 95,4 kg, hmotnost srdce 410 g), akutní ovlivnění alkoholem nebo nelegální návykovou látkou bylo vyloučeno laboratorním chemicko-toxikologickým vyšetřením. Zjištěné okolnosti nesvědčily pro žádné předcházející zdravotní problémy. Pitevní nález na plicích prokázal vlhkou formu utonutí (akutní vodní rozedma, Paltaufovy skvrny), v souhlasu s tím byl i otok mozku, akutní překrvení vnitřních orgánů a vodnatý obsah v žaludku. Makroskopické ani mikroskopické vyšetření srdce neprokázalo žádné strukturální změny. I přes negativní nález v myokardu je z patofyziologického hlediska

² Výraz šok vyjadřuje pouze „náhlost“ smrti, nejde o šok v klinickém pojetí – dynamický vývoj stavu, hemodynamická porucha

nutné uvažovat o náhlé srdeční arytmii s následnou poruchou vědomí. Závažný údaj, který by mohl v daném případě vysvětlit příčinu utonutí, byl uveden v průvodní dokumentaci k pitvě – „měl užívat anabolika“.

Anabolické steroidy (AS) jsou látky zvětšující svalovou hmotnost a zvyšující sílu, podporují růst svalů (anabolický účinek) a rozvoj mužských pohlavních znaků (androgenní účinek) u obou pohlaví, mužů i žen. U žen anabolické steroidy vyvolávají maskulinizaci. Zneužívání AS je spojené s rizikem vývoje kardiovaskulárních změn (51). Anabolické androgenní steroidy (AAS) jsou v dnešní době využívány nejen v lékařství na podporu léčebných postupů, ale i ve sportu jako nepovolený doping na podporu rychlého nárůstu svalové hmoty a celkového zesílení organismu. AAS jsou syntetické deriváty testosteronu. Nejběžněji se užívají orálně a intramuskulárně. Ve snaze získat co největší objem svalové hmoty dochází velmi často k „předávkování“. Rizika užívání jsou závislá na věku, pohlaví, fyzických dispozicích, individuální toleranci, typu AAS, celkové dávce expozice a reverzibilitě či ireverzibilitě změn. V současné době je povoleno, aby anabolické androgenní steroidy mohly být pouze součástí léčiv, jejichž užívání je možné výhradně na lékařský předpis. Kontrola výskytu steroidů v různých biologických matricích se běžně provádí pomocí plynové nebo kapalinové chromatografie s vhodným detektorem (12). Mezi kardiovaskulární komplikace při zneužívání anabolických steroidů patří hypertenze, srdeční arytmie (fatální i non-fatální), kardiomyopatie, mozková mrtvice, plicní embolizace a akutní infarkt myokardu. Při chronickém zneužívání, u osob které zemřely náhlou srdeční smrtí, byla ve svalovině srdce zjištěna myocardial disarray. Předpokládá se přímé poškození kardiomyocytů a endoteliálních buněk redukcí hladiny intracelulárního Ca^{2+} (19). Pro vyšetřování anabolických steroidů u sportovců je kvalifikována pouze laboratoř dopingové kontroly, toxikologické laboratoře soudně-lékařských pracovišť toto vyšetření neprovádí.

DISKUZE

Není žádným tajemstvím, že ve snaze dosáhnout pohodlněji kýženého účinku při silovém tréninku v posilovnách, fit-centrech či v domácím prostředí sahají zejména muži často po podpůrných prostředcích, zařazených ve sféře závodního sportu mezi dopingové látky. Patří mezi ně především látky s anabolickým účinkem (anabolika odvozená od testosteronu, insulin, růstový hormon a další), látky s antikatabolickým účinkem (např. clenbuterol) a řada dalších (např. choriongonadotropin, stimulující buňky varlat k vyšší produkci testosteronu). Ve Spojených státech se počet chronických konzumentů steroidů mezi mladými dospělými muži a ženami odhaduje na tři miliony, zkušenosti s jejich užíváním mělo 2,7 až 2,9 % populace. (24). Podle jiné studie přiznalo užívání anabolik bez lékařské preskripce v r. 2003 6,1 % středoškoláků, v r. 2011 však prevalence u této skupiny poklesla na 3,6 %. Osmdesát procent těchto „konzumentů“ anabolik nejsou závodní sportovci, ale volnočasoví návštěvníci uvedených zařízení. Téměř všichni užívají anabolika podle svého vlastního uvážení, více než polovina z nich si aplikuje dávky přesahující 1000 mg týdně (33). U třinácti procent lze považovat jejich injekční aplikaci anabolik za rizikovou,

např. pro okajované použití sdílených jehel. Každý čtvrtý z uvedeného souboru 500 osob kombinoval aplikaci anabolik dalšími dávkami inzulinu a růstového hormonu. U téměř všech se již vyskytovaly subjektivně popisované vedlejší účinky.

Podobné poznatky o zneužívání anabolik v oblasti rekreačního sportu jsou známy i v Kanadě, Velké Británii (3) a jiných zemích a nejinak je tomu i v ČR (15, 17, 21). Dle průzkumu Nekoly a Zimmera (29) téměř čtvrtina z dotázaných návštěvníků fit center se již setkala s nabídkou anabolika užívat a současně stejný počet projevilo i odvahu anabolické steroidy pro vyšší účinnost cvičení a docílení žádaného efektu v rozvoji své postavy vyzkoušet. Vlastní zkušenost s užitím anabolických steroidů přiznalo 15 % dotázaných, kteří do jejich nákupů jsou ochotni investovat v průměru okolo 1800 Kč měsíčně.

Fineschi a spol. (11) dokumentovali dva případy náhlé smrti výkonných kulturistů s prokázaným užíváním anabolik (nortestosteron and stanozolol). V pitevním nálezu byly sice věnčité tepny bez postižení, v jednom případě však byl patrný typický infarkt myokardu s histologickým stářím dvou týdnů. U obou byla přítomna segmentace buněk myokardu na úrovni vsunutých disků? (the intercalated disc).

Sullivan a spol. (49) uvádějí, že testosteron je přednostní ligandou lidských androgenních receptorů v myokardiu a přímo modeluje přepis (transkripci) a enzymatickou funkci. Užívání anabolických steroidů může časově i kauzálně souviset s hypertenzí, komorovou remodelací, srdeční ischemií a náhlou srdeční smrtí. Tyto účinky mohou dlouhodobě přetrvávat i po přerušení užívání anabolik a mají dále významný vliv na morbiditu a mortalitu.

Zaměstnanci Celního úřadu Praha Ruzyně v r. 2017 odhalili celkem 85 zásilek obsahujících nelegální anabolika. Oproti r. 2016 jde o víc než 40procentní nárůst. Kupce, kteří si nelegální látky objednávají, je možné rozdělit do dvou skupin. Jedná o samostatné uživatele nebo o obchodníky s těmito přípravky. Ti si zpravidla nechají anabolika dovézt do jiné země Evropské unie, a aby se vyhnuli celní kontrole, do Česka je přepraví po zemi. Anabolické steroidy jsou pak dostupné zejména ve fitcentrech (53).

Pokud je při dopingové kontrole zjištěno u závodního sportovce užití anabolik, ať při soutěži nebo při mimosoutěžní kontrole, následuje přísný trest. Přesto jsou anabolika nejčastěji prokazovanou nepovolenou látkou. V letech 1993 až 2017 bylo provedeno celkem 28 444 dopingových kontrol (22 498 při soutěži, 5948 mimo soutěž) v 88 sportovních odvětvích. Ve 491 případech byl zjištěn prohřešek proti dopingovým pravidlům a následoval trest. Na silové sporty (kulturistika, silový trojboj, vzpírání a přetlačování rukou – páka) z tohoto počtu připadlo 335 případů (68 %), na samotnou kulturistiku 260 případů. Kombinace prokázaných dopingových substancí jsou právě u kulturistů až neuvěřitelné – v jednom z případů v r. 2015 při soutěži bylo v odebraném vzorku zachyceno 12 látek (boldenon, drostanolon, mesterolone, fluoxymesteron, nandrolon, trenbolon, oxandrolon, stanozolol, klenbuterol, kyselina etakrynová, hydrochlorothiazid a canrenon) (48).

Takové a určitě již i podstatně méně pestré kombinace účinných farmak vyvolávají řadu vedlejších účinků, které souhrnně popsala Skalská (47). Kardiotoxické účinky AAS se mohou projevit jako aterogenicita na základě změn v sérovém lipidovém spektru, trombogenicita na základě hyperkoagulace, zvýšená vazospasticita při endoteliální dysfunkci a přímé poranění myokardu. Při užívání AAS dochází ke zvýšení sérových hladin LDL

cholesterolu (hlavně při podávání per os), celkového cholesterolu a triglyceridů o 40–50 % a ke snížení HDL cholesterolu o 50–60 %. K poklesu HDL cholesterolu dochází díky stimulaci jaterní triglyceridové lipázy, která reguluje hladinu sérových lipidů. Dále AAS snižují hodnoty apolipoproteinu B1 a zvyšují hodnoty apolipoproteinu A.

Testosteron inhibuje extraneuronální vychytávání neuroaminů a zvyšuje cévní odpověď na norepinefrin. Užítí AAS je spojeno se změnou cévní reaktivity a zvyšuje endotel dependentní dilataci u dospělých mužů. Některé klinickopatologické a experimentální studie demonstrovaly při užítí anabolických steroidů hypertrofii myocytů, extenzivní ložiskovou fibrózu a nekrózu, zmnožení vaziva, hlavně kolagenu, a úbytek elastických proteinů ve stěně koronárních artérií.

Ve světle těchto poznatků nelze vyloučit, že závodník, soutěžící v kategorii do 94 kg, mohl být při plavání postižen některou z uvedených zdravotních indispozicí. Navíc je třeba si uvědomit, že vzpěrači ve snaze zařadit se do výkonově optimální váhové kategorie, udržují na velmi nízké úrovni podíl tukové tkáně. Lze se oprávněně domnívat, že při BMI (Body Mass Index) 29,5 byl vzhledem k vysoké specifické hmotnosti plavecký výkon pro postiženého sportovce výkonem, vyžadujícím značné úsilí. Při zdravotní indispozici tak skutečně mohl dojít velmi rychle k vyčerpání a akutní únavě takového stupně, že se nedokázal udržet na hladině tím méně v plavání pokračovat.

V ČR každoročně utone okolo 200 osob, většina z nich buď při plavání, nebo po pádu do vody. Ačkoliv dlouhodobě dochází spíše k mírnému poklesu utonulých (2), ve srovnání s ostatními státy Evropské unie je tato bilance výrazně nadprůměrná. Podle údajů Českého statistického úřadu a Světové zdravotnické organizace patří Česko mezi státy s nejvyšší úmrtností, kdy se jedná v průměru o 2,69 tonutí na sto tisíc obyvatel. Výrazně méně těchto případů vykazují i přímořské země jako Itálie (1,7) nebo Německo (1,1) (45).

Nejčastější příčinou utonutí bývá zbytečné riskování, přecenění vlastních sil a alkohol (16, 22). Samozřejmě při vstupu do hlubší vody by měla být dokonalá znalost plavání. To platí i pro všechny, kdo se pohybují na hladině pomocí různých typů plavidel, šlapadel, windsurfů apod. Pád do vody u neplavce či špatného plavce je sám o sobě bezprostředním ohrožením života nejen jedince, který se do takové situace dostane, ale velmi často i osob, které mu přispěchají na pomoc a snaží se jej zachránit. Riskantní je skok do neznámé vody (30).

U řady případů utonutí malých dětí stojí chvilková neopatrnost rodičů zejména v případech domácích či zahradních bazénů (6, 41, 45), ale i kvůli jiným opomenutím (35, 37). Odborníci nabádají na zahradě dobře zajistit a ohlídat před dětmi i různé nádrže na zachytávání dešťové vody a důrazně doporučují nenechávat nikde postavené kbelíky s vodou, pokud se tam pohybují malé děti. Nejsou ojedinělé případy, kdy roční dítě zakoplo a spadlo hlavou do kbelíku nebo malého bazénku ve chvíli, kdy ho dospělí chvilku nesledovali. Pak už není v jeho silách, aby samo dokázalo hlavu z vody vytáhnout, a následky mohou být tragické (41).

Značné opatrnosti a pečlivého dohledu je třeba při koupání skupin dětí či mládeže. Zdánlivě zcela bezpečné hrátky mohou ve vodě skočit tragédií (42). Nečekané komplikace může přinést zdánlivě bezpečné koupání u mořské pláže (34). Domácí bazén se však může stát smrtelnou pastí i pro dospělého (40).

Specifickou skupinou, ohroženou řadou rizik s možnými tragickými důsledky, jsou sportovní potápěči. Při každém pobytu pod hladinou se mohou vyskytnout rizikové situace, jejichž závažnost a stupeň ohrožení narůstají s hloubkou a dobou ponoru.

Dle jednoho konstatování (50) na webových stránkách „...potápění zažilo v posledních deseti letech obrovský rozmach a každoročně se pod vodní hladinu vydávají další stovky, často velmi nezkušených nováčků. Téměř každý rok si tento nádherný koníček také vyžádá svou krutou daň, v podobě několika vážných, obvykle smrtelných nehod. Většina potápěčských nehod letmo proběhne masovými médii, a po krátké, často ne příliš konstruktivní diskusi na potápěčských fórech, zmizí v propadlišti dějin. Zatímco u jiných, dejme tomu stejně bezpečných aktivit, je nehodám věnována poměrně velká pozornost, v potápění jakoby o nich lidé nechťeli slyšet. Přitom právě neštěstí druhých může být obrovskou „učebnicí“ i pro zkušené potápěče, a zároveň zdviženým prstem pro příliš sebevědomé začátečníky. Jen díky nim se posouval kupředu vývoj techniky a znalostí o vlivu pobytu pod vodní hladinou na lidský organismus. Jenže v posledních letech jakoby nakonec vždy zvítězil pocit, že bude lepší se k takovým událostem raději nevracet, zbytečně je nepítvat a nekazít tak komerční půdu pro prodej dalších kurzů a licencí.“

Na stránkách diskusního fóra na téma „Můj nejhorší zážitek pod vodou“ se však lze seznámit jen se zcela ojedinělými případy, popisujícími situace, kdy pisateli šlo skutečně o život a podařilo se mu vyvázat s následky nejvýše jen přechodného charakteru. Čtyři popsané případy ilustrují, jaké opatrnosti je třeba při této formě pohybové aktivity. **Případ 1:** Potápěči v hloubce 50 m vnikla do zevního zvukovodu ledově studená voda, došlo k naprosté ztrátě orientace, zvracení. Postižený se k hladině dostal pouze s použitím kompasu. **Případ 2:** Při potápění v hloubce 10–15 m zjistil postižený, že láhev se stlačeným vzduchem je prázdná. Vyplaval na hladinu se zadržným dechem bez dodržení dekompresní zastávky. Po vynoření mu tekla krev z nosu, špatně slyšel a dva dny byl malátný a ospalý. Stav se poté upravil. **Případ 3:** Autentický popis: „V hloubce necelých 27 m se najednou ozvala rána, jako když praskne hadice, která je pod tlakem nebo jako dělobuch a před maskou se začal valit vzduch. Byl jsem v klidu, přesně vím, jak jsem si v duchu říkal, aha asi ti bouchla hadice, zjisti kde je a zavři si láhev. Koukám na záložku, že to z ní frčí, tak chci sáhnout na ventil a zavřít ho. Cítím, jak nejde udržet trim tak začnu vypouštět sucháč (rozuměj: suchý potápěčský oblek), ale stále mě to táhne nahoru. Ten tah je hrozný, cítím, jak se mi nafukují nohy a pak už jen letím nohama vzhůru a při tom zjišťuji, že se nemohu nadechnout, že piju vodu. Připadá mi to jako věčnost než vyletím z vody jak korkový špunt, a v duchu si říkám, že ještě nechci umřít a že tohle musím přežít. Konečně hladina chci se nadechnout, ale nejde to, pořád piju vodu, sucháč nafoukne k prasknutí, boty s ploutvemi zutý, rukavice nafouknuté a manželka mě děsně škrtí krk. Hlavu mě to tlačí stále pod vodu. Hlavou mi blesne, nafoukni křídlo, to mě dostává nad vodu a můžu konečně dýchat a rozdýchat tuto situaci. Z hlavy strhávám masku a dýchám. Odpojuji hadici, potom odtáhnou krční manžetu a konečně vypouštím vzduch z obleku. Z automatiky stále valí vzduch a já nejsem schopen zavřít ventil. Snažím se nějak doplácet ke břehu, který je vzdálen tak 50 m. Moc to nejde, ruka mi mrzne a bez ploutví to jde špatně, ale nějak to jde. Než tam dorazím, tak konečně dojde vzduch v lahvích. Konečně se dostávám k náplavce a plazím se ven z vody.“ **Případ 4:** Tři potápěči v hloubce 12 m vstoupili do kesonu. Jednomu z nich však

po vynětí náústků z úst díky unikajícímu vzduchu zamrzly oba ventily, takže dva stačili nouzově opustit keson a vystoupali k hladině s využitím jen jednoho dýchacího přístroje. Třetího, který nestačil keson opustit, vytáhl unikajícím vzduchem nadlehčený keson na hladinu automaticky. Příhoda skončila bez následků.

Rizikové situace, popsané v uvedených případech, souvisejí s jednostranným kalorickým podrážděním vnitřního ucha (případ 1), s nedodržením dekompresních zastávek v souvislosti s neplánovaně dlouhým pobytem potápěče v hloubce (případ 2), s poruchou přístrojové techniky (případ 3) a rizikové jednání skupiny tří potápěčů v kesonu (případ 4). Život ohrožujících situací však může být řada dalších, jako je např. barotrauma plic (31, 39), opojení hloubkou, mechanická překážka ve výstupu, dekompresní (kesonová) nemoc, výjimečně otrava kyslíkem (29) a jiné. Mimořádné opatření s dodržením všech bezpečnostních zásad je třeba při potápění pod zamrzlou vodní plochu, nutnou podmínkou je zejména spojení s vodní hladinou pomocí signálního lana (43).

Totéž, možná ještě naléhavěji platí při potápění na nádech, tzv. freedivingu, kdy ponor pod vodní hladinu probíhá v apnoii bez přístupu ke vzduchu či dýchací směsi v tlakové láhvi. Nejrizikovější jsou soutěže v apnoickém potápění do hloubky (7). I přes dodržení bezpečnostních opatření řada pokusů skončila tragicky, a to i v případech nejvýkonnějších soutěžících s dlouholetými zkušenostmi (9, 13, 20, 45). Při nedostatečném dohledu však ke smrtelným nehodám může dojít i v bazénu (23, 27, 27, 28).

Plavání patří k široce doporučovaným pohybovým aktivitám. Je třeba si uvědomit, že i zde je třeba dodržovat určitá doporučení, abychom se zbytečně nevystavovali zdravotním problémům. Určitě by měl být při plavání kdekoliv a kdykoliv opatrný člověk, trpící epilepsií, inzulinem léčený diabetik a kdokoli, kdo trpí stavy spojenými s poruchou vědomí. Nebezpečnou hypoglykemií jsou zejména ohroženi diabetici I. typu ve spojení s konzumací alkoholických nápojů (18).

Větší obecné riziko představuje plavání v přírodních vodotečích. Zde hraje roli teplota vody (54), klimatické změny, proudy, a zejména také chování před vstupem do vody (poslední jídlo, předchozí pohybová aktivita, pitný režim), které mohou významně ovlivnit náročnost plaveckého výkonu a tím rychlost nástupu únavy případně vyčerpání. Muži starší 40 let a ženy starší 50 let by před plánovanými náročnějšími plaveckými výkony v přírodní vodě, stejně tak jako před kurzem potápění, měli ověřit svoji zdatnost při zátěžovém testu, který by mohl včas odhalit případná rizika. I zcela zdraví jedinci, u nichž preventivní vyšetření na žádná rizika neupozorní, se mohou v reálné situaci dostat do problémů při výrazném diving reflexu (29) či v případech hyperventilačního syndromu. Mnozí také nevědí o svých genetických abnormalitách typu hypertrofické kardiomyopatie, syndromu prodlouženého QT intervalu (32) a dalších. Plavání může být spouštěčem fatální tachyarytmie při plavání v případech dlouhého QT syndromu zejména v dětském věku (1, 4).

Poměrně často dochází k tragickým nehodám spojeným s utonutím u rekreačních vodáků, zejména když nerespektují příslušné pokyny při projíždění propustí (šlajsen) na jezích jednak v místech náročných na vodácké umění případně místech zcela zakázaných, jednak za vysokého průtoku, zcela měnícího hydrologické podmínky daného místa (36, 38).

ZÁVĚR

Byl popsán případ utonutí 18letého aktivního sportovce (vzpěrače), který při plavání v přírodní vodě s kamarádem pro náhlou indispozici přestal plavat a zmizel pod hladinou, aniž se jakkoliv snažil bojovat o záchranu života. Ke břehu při tom zbývalo pouhých 10 metrů. Makroskopický orgánový nález, který by mohl vysvětlit takovou náhlou zdravotní indispozici, byl negativní. Závažným údajem, který by mohl v daném případě vysvětlit příčinu utonutí, a který byl uveden v průvodní dokumentaci k pitvě, byla poznámka „měl užívat anabolika“. O vlivu chronického užívání zejména nadměrných dávek anabolik je známo, že mohou mít kardiotoxické účinky. Bez přímého důkazu zneužívání anabolik jako nepovoleného podpůrného prostředku, který by mohla provést jen laboratoř Antidopingového výboru ČR, lze jen spekulovat, zda to byla právě anabolika, která stála v pozadí letální příhody při plavání jinak zdánlivě zcela zdravého mladého sportovce. Příčin utonutí může být samozřejmě celá řada. Před vstupem do vody je na místě si určitá rizika vždy uvědomit a zejména při těch činnostech, kde je míra rizika zvýšená, zásadně dodržovat všechna preventivní bezpečnostní opatření.

SOUHRN

Náhlá fyzická indispozice vedla při plavání v přírodní vodě u mladého sportovce k utonutí, ačkoliv ke břehu to měl pouhých deset metrů. Jeho hlavní sportovní specializací bylo vzpírání. V pitevním nálezu nebyly žádné patologické změny, které by mohly vyvolat takový pokles fyzických sil, vedoucí k utonutí. Lze spekulovat, že na zdravotním stavu tohoto sportovce se mohly negativně projevit vedlejší účinky anabolik, užívaných v rozporu s antidopingovými pravidly jako podpůrný prostředek ke zvýšení silových schopností. Jedním z mnoha takových účinků, zejména při dlouhodobém užívání vysokých dávek těchto látek, je kardiotoxicita. V článku je uvedena řada dalších rizikových situací, které mohou vést k utonutí. Před vstupem do vody je na místě si určitá rizika vždy uvědomit a zejména při těch činnostech, kde je míra rizika zvýšená, zásadně dodržovat všechna preventivní bezpečnostní opatření.

Dead body in water – determination of the cause of death

SUMMARY

Sudden physical ailment during swimming in a lake led to the drowning of a young athlete, despite the fact that at the moment of drowning, he found himself only 10 meters away from the bank. No pathologic changes, which could explain such an acute loss of physical power, were detected. As the main athlete's activity had been weightlifting, it can be assumed that his health was detrimentally affected by side effects of anabolic steroids, used in contradiction to anti-doping rules as supplement for the enhancement of muscle

mass and power predispositions. One of the usual side effects, especially after long-term use of anabolic steroids, is cardiotoxicity.

Several other risky situations, which can lead to drowning, are described in the article. Being aware of dangerous circumstances and following all safety measures should be indispensable before entering water, especially when planning activities with a higher level of risk.

LITERATURA

1. Albertella L., Crawford J., Skinner J. R. et al.: Presentation and outcome of water-related events in children with long QT syndrome. *Arch. Dis. Child.* 96, 2011: 704–707. – 2. Báčová P.: Utonutí ubývá, prázdniny jsou ale nejkritičtějším obdobím. *Praha, ČSÚ* 13. 7. 2017. – 3. Baker J. S., Graham M., Davies B.: Gym users and abuse of prescription drugs. *J. R. Soc. Med.* 99, 2006: 331–332. 4. Batra A. S., Silka M. J.: Mechanism of sudden cardiac arrest while swimming in a child with the prolonged QT syndrome. *J. Pediatrics* 141, 2002: 283–284. – 5. Bierens J. (ed.): *Browning*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 2014: 85–89. – 6. bin: Obrovská tragédie! Bývalý brankář Slavie přišel o syna (†3). Stačila chvilka nepozornosti! *Prásk*, 11. 5. 2018. – 7. Bret W.: The hazards of freediving. *DIVER Editorial*. 27. 10. 2014. – 8. *Bulletin of the World Health Organization*. 83, 2005: 853–856. – 9. Clarey Ch.: A free-diver's death : Tragic plunge to the limits. *Int. Her. Trib.* 19. 10. 2002. – 10. Drábková J. a spol.: *Urgentní medicína*. Galén, Praha 2017: 107. – 11. Fineschi V. et al.: Anabolic steroid abuse and cardiac sudden death. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 125, 2001: 253–255. – 12. Fojtková L., Göselová S., Holubová B.: Anabolické androgenní steroidy – nebezpečí v doplňcích stravy. *Chem. Listy* 109, 2015: 913–917. – 13. Gorman R.: American freediver stopped breathing and died after surfacing from depths of 72-meters during an attempt to break a record during Bahamas diving competition. *MailOnline News* 18. 11. 2013. – 14. Hirt M. a spol.: *Soudní lékařství*. I. díl. Praha, Grada Publ. 2015: 175–188. – 15. Hrubeš M.: Anabolické steroidy (doping) – jejich dostupnost, použití a vlastnosti. *Bakalářská práce*. Fakulta chemicko-technologická. Pardubice, Univerzita Pardubice 2010. – 16. Hyblerová L.: Jaká je nejčastější příčina utonutí v ČR? *Aktuality* 6. 10. 2012. – 17. Jankovič J.: *Zdravotní rizika dopingu ve fitcentrech*. Bakalářská práce. Fakulta sportovních studií. Brno, Masarykova univerzita 2009. – 18. Justus N.: Effects of alcohol on diabetes. *The diabetes council.com*. 28. 3. 2018. – 19. Karch S. B.: *Karch's pathology and drug abuse*. 5th ed. CRC Press Taylor & Francis Group, LLC 2016: 768–770. – 20. Kassam A., Weaver M.: Natalia Molchanova: world's 'greatest freediver' feared dead. *The Guardian* 5. 8. 2015. – 21. Krausová L.: Dostupnost anabolických steroidů ve vybraných fitness centrech Kladenska – zdravotní rizika. *Bakalářská práce*. Praha, Vysoká škola regionálního rozvoje 2015. – 22. Kvapilová H., Novák J.: *Problematika utopení ze soudně lékařského hlediska*. Dny sportovní medicíny. Brno, MSD 2008. – 23. Ijš, mka: *Záhadná smrt v jilemnickém bazénu: Zemřela hvězda sportovního potápění!* <https://www.blesk.cz>, 11. 4. 2017. – 24. *National Institute on Drug Abuse: About anabolic steroid abuse*. *NIDA Notes* 2000: 15. – 25. Nekola J., Zimmer J.: Zneužívání anabolických steroidů ve fitcentrech. *Čes.-slov. Pediatr.* 60, 2005: 402–407. – 26. Novák J.: *Ztráta vědomí při plavání u zdravého jedince*. In: *Zdravotnická problematika svazarmovských sportů*. Sborník referátů, Praha, ÚV Svazarmu 1983: 271–279. – 27. Novák J.: *Diving reflex*. In: *Control of Heart Rhythm – IIInd Symposium*. Abstract. Smolenice 1986. – 28. Novák J., Fessl V., Hirsch A. a spol.: *K případům utonutí výkonných plavců v bazénu*. In: *Zdravotnická problematika svazarmovských sportů*. Praha, ÚV Svazarmu 1983: 280–287. – 29. Novák J., Kryl L., Švarc V.: *Otrava kyslíkem při potápění*. *Lékař. těl. Vých.* 1, 1979: 15–17. – 30. niž: *Tragédie: Michal skočil hodinu před odjezdem z dovolené do moře. Teď bojuje o život!* *Prásk*, 8. 7. 2017. – 31. Otáhal D.: *Mnozí potápěči si přijeli do zatopeného lomu pro smrt*. *Bruntálský a Krnovský Deník CZ*. 13. 3. 2012. – 32. Ott P. et al.: *Ventricular fibrillation during swimming in a patient with long-QT syndrome*. *Circulation* 106, 2002: 521–522. – 33. Parkinson A. B., Evans N. A.: *Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users*. *Med. Sci. Sports Exerc.* 38, 2006: 644–651. – 34. red: *Češky v Bulharsku utopil zpětný proud! Expert: Nebojujte s ním!* *TN. CZ* 17. 7. 2017. – 35. red: *Další utonutí dítěte! U Lanškrouna se v rybníku utopila holčička (†2)*. 18. 7. 2017. – 36. red: *Desítky jezů na českých řekách jsou životu nebezpečné. Vodáci přesto riskují*. *Rozhlas* 18. 6. 2014. – 37. red: *Lukášek (†2,5) se utopil v autě! Přímo před zraky bezmocných rodičů! Aha!* 5. 8. 2015. –

38. red: Pod jezem v Radošově na Ohři se utopilo na 30 vodáků. Nebýt Jana Čečrleho, bylo jich o 50 víc. iRozhlas 18. 6. 2014. – 39. red.: Rychlé vynoření z hloubky potápěčka nepřežila. Novinky. CZ. 5. 11. 2007. – 40. red: Šokující nález manželů z Jihlavy: V zahradním jezírku měli utopeného muže! Aha! 17. února 2015. – 41. red: U zahradního bazénu nespust'te děti z očí, k tragédii může dojít snadno. doma.cz 1. 7. 2017. – 42. red: Utonulý Petr (†13): z posledních sil bouchal do barelu pod molem: Učitelky volání o pomoc ignorovaly! Aha! 21. 3. 2015. – 43. red.: Tauchunfall. Zwei Tote beim Eistauchen. Burgenland. ORF.at, 14. 1. 2006. – 44. Rose G.: The dreadful (and unnatural) toll of freediving. The Spectator, 2018. – 45. Sed'ová S.: Děti se v bazénech topí rychle. Ke dnu je táhne hlava. Právo, 26. 7. 2015. – 46. Shkrum M. J., Ramsay D. A.: Forensic pathology of trauma. Human Press Inc., Totowa N. J.: 2007: 243–293. – 47. Skalská M.: Nežádoucí vliv dopingů na kardiovaskulární systém. Kardiol. Rev. Int. Med. 9, 2007 (Mimořádné): 10–17. – 48. Statistika dopingových kontrol 1993–2017. Dopingové případy v ČR 2006–2017 – sportovci v období sankce. Praha, Antidopingový výbor ČR 2018. – 49. Sullivan M. L. et al.: The cardiac toxicity of anabolic steroids. Prog. Cardiovasc. Dis. 41, 1998: 1– 15. – 50. Superadmin: Nehody při potápění – ticho a naprostý nedostatek informací. 2014. – 51. Šimurka P.: Anabolic-ké steroidy a mládež. Pediat. pro praxi 9, 2008: 294–297. – 52. Tesař J.: Soudní lékařství. Praha, Avicenum 1977: 97–104. – 53. Volfová T.: Nelegální anabolika jsou v Česku stále dostupnější. Většinou se objednávají z Číny, míří do fitcentr. ČT24, 2, 2018: 20. – 54. Zeman V., Novák J.: Hypothermia during swimming in ice cold water. Scripta Med. 59, 1986: 251–256.

Práce byla přednesena na Večeru tělovýchovného lékařství dne 24. 1. 2018.

Adresa autora: M. D., Karlovarská 48, 301 00 Plzeň

FIBRÓZNÍ POŠKOZENÍ MYOKARDU U NEMOCNÝCH SE SYSTÉMOVOU SKLERODERMÍÍ

J. Šedivý¹, M. Hromádka¹, J. Baxa², J. Seidlerová-Mlíková³, R. Rokyta¹

¹ Kardiologické oddělení FN Plzeň, ² Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň, ³ II. interní klinika FN Plzeň

Systémová sklerodermie (SSc) je chronické celkové onemocnění pojivové tkáně postihující kůži, pohybové ústrojí a některé vnitřní orgány. Přítomnost symptomatického srdečního postižení lze považovat za špatný prognostický faktor u pacientů se systémovou sklerózou (1). Databáze Evropské skupiny pro léčbu a výzkum systémové sklerodermie potvrdila nejen nízkou prevalenci závažného srdečního onemocnění, avšak také jeho negativní prognostický dopad a vliv na mortalitu z kardiální příčiny, která se pohybuje okolo 26 % (2). Typické poškození srdce u systémové sklerózy představuje myokardiální fibróza, která neodpovídá typické lokalizaci koronárních tepen a je výsledkem opakované ischémie – reperfuční abnormality (3).

Cíl studie

Cílem naší studie bylo zhodnotit potenciální přínos parametrů magnetické rezonance (MR) schopných diagnostikovat lokalizovanou a difuzní myokardiální fibrózu, a to ve vztahu k doposud užívaným klinickým parametrům a novým laboratorním markerům kardiálního postižení u pacientů se systémovou sklerózou.

Soubor nemocných a metodika

Do prospektivní studie byli zařazeni neselektovaní pacienti sledovaní v revmatologické ambulanci Fakultní nemocnice v Plzni s diagnózou systémové sklerodermie. Náběr pacientů probíhal v r. 2015 a zařazovacími kritérii bylo: 1) splnění kritérií užívaných pro diagnostiku SSc podle American College of Rheumatology (Arthritis Rheum. 1980) a 2) sinusový rytmus. Vylučovací kritéria byla: 1) jakákoliv forma současného či prodělaného srdečního onemocnění; 2) standardní kontraindikace provedení MR vyšetření či podání Gd kontrastní látky, 3) osoby s renální dysfunkcí (úroveň glomerulární filtrace < 30 ml/min), 4) těhotné či kojící ženy. Kontrolní soubor byl vytvořen ze zdravých dobrovolníků (stejná vyřazovací kritéria jako u osob se SSc). Podmínkou zařazení do kontrolního souboru byl normální nálezn na EKG vyšetření.

Všechny osoby byly seznámeny se smyslem a podmínkami provedené studie, která byla schválena lokální etickou komisí Fakultní nemocnice v Plzni. Pacienti zároveň podepsali lokální komisí schválené informované souhlasy.

Celkem jsme zařadili 33 pacientů se systémovou sklerodermií a 20 kontrol. U nemocných se systémovou sklerodermií převažovaly ženy na rozdíl od kontrolní skupiny (87,9 vs. 50,0 %; $p = 0,0024$). Jinak byly obě skupiny podobné, pokud jde o věk (medián 55,5 (SD 12,5) let), hodnotu krevního tlaku (137,0/81,8 mmHg), body mass index (27,2 (SD 5,0) kg/m²) a přítomnost komorbidit (p pro všechny $\geq 0,11$). Medián trvání onemocnění systémovou sklerodermií byl 10 let (v rozmezí 1–40). Většina pacientů (87,9 %) měla difúzní formu systémové sklerodermie. Modifikované kožní skóre dle Rodnana dosáhlo 17,4 (SD, 4,4) bodů. Dvě třetiny pacientů se systémovou sklerodermií užívaly kortikosteroidy a polovina chorobu modifikující antirevmatické léky (DMARDs).

MR vyšetření

MR vyšetření byla prováděna za použití 3T MR přístroje (MAGENTOM Skyra, Siemens Healthcare, Forchheim, Německo). Pro vyšetření byla použita 32 kanálová cívka pro hrudník, případně tělová cívka. Všechny použité sekvence byly provedeny za použití EKG synchronizace a se zadržením dechu v lehkém nádechu. Pro T1 mapování byly použity sekvence ShMOLLI (Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery (4)). Kromě sekvencí pro T1 mapování byly provedeny sekvence pro funkční analýzu levé srdeční komory, sekvence pro hodnocení přítomnosti edému myokardu (STIR – short-Tau inversion recovery), dále sekvence pro hodnocení LGE a také dynamické T1 sekvence pro hodnocení perfúze.

Echokardiografie

Komplexní vyšetření jsme prováděli na přístroji Vivid 7, GE Medical Systems, Horton, Norsko. Hodnocení diastolické funkce LK zahrnovalo změření rychlosti časného plnění (vlna E) a pozdního diastolického plnění levé komory (vlna A), poměru E/A, deceleračního času (DT) rychlosti časného plnění.

Laboratorní stanovení

Hodnota kreatininu v séru, albuminu v moči, myoglobinu, kyseliny močové, C reaktivního proteinu (CRP), NT-pro BNP byly stanoveny pomocí originální analytické soupravy od Roche na analyzátoru Cobas 8000. Hypersenzitivní troponin I (hsTnI) byl měřen pomocí setu STAT High Sensitive Troponin-I assay (Abbott Diagnostics, USA) na analyzátoru Architect i2000. Cirkulující imunokomplexy (CIK) byly měřeny pomocí polyethylenglykolové precipitace s fotometrickou detekcí na Microplate Reader). Interleukin 6 (IL-6) byl stanoven imunoenzymatickou analýzou s chemiluminiscenční detekcí na analyzátoru Immulite 2000, Siemens. Anti-nukleární protilátky (ANA IgG) byly stanoveny nepřímým imunofluorescenčním testem s HEp-2 buňkami (Euroimmun), použit fluorescenční mikroskop Olympus. Extrahovatelné nukleární antigeny (ENA) byly určeny imunoenzymatickou analýzou s fluorescenční detekcí na Unicap 250 analyzátoru, Thermo Scientific. Složky komplementu 3 a 4 (C3, C4) byly měřeny pomocí nefelometrického imunostanovení na BN II analyzátoru, Siemens. GDF-15 (RayBiotech, Norcross, USA), procollagen III N terminální propeptid (Blue Gene, Shanghai, Čína), IL1R (Blue Gene, Shanghai, Čína)

a galectin-3 (MyBiosource.com, San Diego, USA) byly stanoveny pomocí ELISA kitů na Nexgen ELISA Reader (Adaltis, Řím, Itálie).

VÝSLEDKY

Laboratorní parametry charakterizující aktivitu onemocnění v porovnání s kontrolami vyšší u pacientů se systémovou sklerodermií; sedimentace erytrocytů (10,0 (střední hodnota, 7,0–14,0) vs. 6,0 (IQR, 4,0–8,5) mm/h; $p = 0,0068$); C-reaktivní protein (4,6 (SD, 6,7) vs. 2,2 (SD, 1,6) mg/l; $p = 0,063$); extrahovatelné nukleární antigeny (9,8 (IQR, 1,0–22,0) vs. 0,15 (IQR, 0,10–0,20) mm/h; $p < 0,0001$). U sedmi pacientů (21,2 %) byla přítomna systémová sklerodermie spolu s intersticiálním onemocněním plic; 48,5 % pacientů mělo patologickou hodnotu DLCO (<80 %).

Echokardiografie

Mezi pacienty se systémovou sklerózou a kontrolami jsme nenalezli žádné rozdíly v konvenčních echokardiografických parametrech. U nemocných se systémovou sklerodermií jsme nenalezli známky možné plicní hypertenze.

Zobrazení srdce pomocí magnetické rezonance

Pacienti se systémovou sklerózou měli v porovnání s kontrolami vyšší prevalenci přítomnosti LGE (42,4 % vs. 0 %; $p = 0,007$), jak dokládá tab. 1. Všechny léze LGE byly malé fokální plochy s neischemickým obrazem lokalizovaným v intramyokardiální vrstvě. Dvě třetiny lézí LGE se nacházely ve volné stěně a zbytek v septu. Pomocí sekvence T2 STIR jsme u pacientů se systémovou sklerózou našli malou plochu myokardiálního edému (3,0 %). ECV and nativní T1 relaxační čas byly signifikantně vyšší ($p < 0,0001$ pro oba parametry), zatímco postkontrastní T1 bylo nižší u pacientů se systémovou sklerózou než v případě kontrol ($p = 0,0018$; tab. 1).

Tab. 1 MR parametry

	SSc, n = 33	Kontroly, n = 20	P
Pozdní syčení gadolinem, n (%)	14 (42,4)	0	0,0007
Objem extracelulární tekutiny, %	27,5 ± 2,8	22,8 ± 1,9	< 0,0001
Nativní T1, ms	1258,9 ± 51,2	1192,2 ± 32,6	< 0,0001
Postkontrastní T1, ms	586,7 ± 64,3	629,3 ± 28,1	0,0018
Myokardiální edém, n (%)	1 (3,0)	0	0,4300

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± standardní odchylka či číslo (procenta), p pro rozdíl mezi skupinami vypočítán pomocí Studentova t-testu nebo χ^2 testu.

Dále jsme posuzovali, zda by doba trvání mohla být spojena s parametry MR. Mezi délkou onemocnění a přítomností LGE ($p = 0,43$), ECV ($p = 0,47$), prekontrastní T1 ($p = 0,74$)

a postkontrastní T1 ($p = 0,81$) jsme nezjistili podstatnou souvislost. Taktéž jsme otestovali možný vliv kortikoterapie na parametry CMR. Všechny parametry CMR zahrnuté ve studii byly obdobné u pacientů, kteří byli léčeni pomocí kortikosteroidů, ($n = 22$), oproti těm, kteří byli neměli tuto léčbu ($n = 11$, $p \geq 0,45$).

Biochemické parametry

Sérové koncentrace vysoce senzitivního troponinu I (hsTnI) a prokolagenu typu III byly o dvou skupin podobné (tab. 2). Naopak koncentrace NT-pro BNP, GDF 15 a galectinu 3 byly vyšší u pacientů se systémovou sklerózou než u kontrol ($p \geq 0,028$; tab. 2). Růstový diferenciační faktor (GDF 15) pozitivně koreloval s objemem extracelulární tekutiny ($r = 0,36$; $p = 0,0076$) a nativním T1 ($r = 0,31$; $P = 0,023$). Po ajustaci k pohlaví, věku a renální funkci byl faktor GDF-15 i nadále signifikantně asociovaný s objemem extracelulární tekutiny ($F = 8,27$; $p = 0,0060$) a nativním T1 ($F = 5,46$; $p = 0,024$).

Tab. 2 Biochemické parametry

	SSc, n = 33	Kontroly, n = 20	P
hsTnI, ng/l	3,7 (2,3–9,2)	8,0 (2,9–13,9)	0,1600
NT-proBNP, ng/l	127 (98–174)	47 (33–123)	0,0041
GDF 15, ng/ml	1,24 ± 0,51	0,81 ± 0,43	0,0027
Galectin-3, ng/ml	5,1 ± 8,8	1,5 ± 0,9	0,0280
PIIINP, pg/ml	437,8 ± 648,3	240,8 ± 108,6	0,0970

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± standardní odchylka či číslo (procenta), p pro rozdíl mezi skupinami vypočítán pomocí Studentova t-testu nebo χ^2 testu.

hsTnI – vysoce senzitivní troponin I; GDF 15 – růstový diferenciační faktor 15; PIIINP – N-terminální propeptid prokolagenu typu III

U pacientů se systémovou sklerózou jsme pozorovali, že plazmatická hladina GDF 15 negativně korelovala s difúzní kapacitou plic pro oxid uhelnatý ($r = -0,58$; $p = 0,0004$). Plazmatická hladina GDF 15 rovněž pozitivně korelovala s modifikovaným kožním skórem dle Rodnana ($r = 0,59$; $p = 0,0003$). V multivariační analýze zůstal GDF-15 významným determinantem DLCO ($F = 18,53$; $p = 0,0002$) a mRSS ($F = 18,76$; $p = 0,0002$).

Parametry MR rovněž korelovaly se sérovými hladinami galectinu-3, ECV ($r = 0,38$; $p = 0,0081$) a nativním T1 ($r = 0,35$; $P = 0,012$). Po adjustaci na pohlaví, věk a renální funkce zůstal galectin-3 ve vztahu k ECV ($F = 6,99$; $p = 0,011$) a nativním T1 ($F = 5,76$; $p = 0,020$). Galectin-3 však nesouvisel s mRSS ($r = 0,31$; $p = 0,083$) a DLCO ($r = -0,17$; $p = 0,36$). Žádný z dalších laboratorních parametrů neměl spojitost s parametry CMR.

DISKUZE

Přínos tohoto sledování oproti dříve publikovaným výsledkům spočívá v jejím komplexním zhodnocení vztahu mezi novým zobrazováním pomocí MR a laboratorními

parametry. Této problematice se dosud nevěnovala žádná studie. Zaznamenali jsme, že oproti kontrolám vykazovali pacienti se systémovou sklerózou zvýšené difuzní fibrózní parametry dle MR. Tyto MR parametry korelovaly s GDF-15 a galectinem-3.

GDF-15 byl původně identifikován jako faktor sekretovaný aktivními makrofágy (4). GDF-15 je zejména dobře známý svojí rolí v imunitním systému a v regulaci tkáňového metabolismu. (5) uvádí, že u pacientů se systémovou sklerózou byly sérové hladiny GDF-15 spjaty s postižením plicních funkcí. V souladu s tímto poznatkem jsme zaznamenali, že hodnoty GDF-15 byly vyšší u pacientů se sníženým DLCO (<0,75 %) na rozdíl od pacientů se systémovou sklerózou se zachovaným DLCO ($1,15 \pm 0,60$ vs. $0,92 \pm 0,22$; $p = 0,042$).

Galectin-3 koreloval s parametry MR spojených s fibrózou. Na rozdíl od GDF-15 neměl galectin-3 spojitost s plicní funkcí nebo se závažností kožní fibrózy. Experimentální studie uvádějí, že by galectin-3 mohl být důležitým mediátorem kardiální fibrózy, což má souvislost se srdečním selháním, které tento jev doprovází, a s mortalitou (6, 7).

Postupný vývoj difuzní myokardiální fibrózy představuje velké riziko pro pacienty se systémovou sklerózou. Kromě vývoje diastolické a systolické dysfunkce LK by mohla myokardiální fibróza také zvyšovat riziko vzniku arytmií nebo náhlé smrti. Srdeční arytmiie jsou spojovány se špatným průběhem onemocnění (8). Existují domněnky, že mikrovaskulární alterace s následným morfologickým vaskulárním poškozením, kolagenovou depozicí a celkovou poruchou imunitního systému souvisí s myokardiální fibrózou (3).

Až donedávna bylo jedinou možností, jak neinvazivně vyhodnotit myokardiální fibrózu, pozdní syčení gadoliniem. Naopak T1 mapování dovoluje precizní kvantifikaci difuzních změn v relaxačním čase ovlivněnou různými postiženími a je v poslední době považováno za užitečnou a efektivní metodu určenou k detekci a kvantifikaci myokardiální fibrózy u pacientů se systémovou sklerózou (9, 10). V naší studii jsme potvrdili signifikantní rozdíl v nativním T1 mapování a hodnotách ECV mezi pacienty se systémovou sklerózou a zdravými jedinci. Kromě toho jsme zjistili fokální myokardiální edém pouze u jednoho pacienta s SSc. Toto sledování zvyšuje pravděpodobnost faktu, že zvýšená hodnota ECV a T1, které jsme u pacientů se systémovou sklerózou sledovali, byla zapříčiněna expanzí objemu myokardiálního kolagenu. Zvýšené hodnoty C-reaktivního proteinu byly zjištěny pouze u 5 pacientů se systémovou sklerózou (u nichž jsme nedetekovali myokardiální edém). Tento nálezný dále podporuje hypotézu, že sledované změny nebyly způsobeny lokálním myokardiálním zánětem. Tyto výsledky odpovídají výsledkům z dříve publikovaných studií zaměřených na změny v myokardu u pacientů se systémovou sklerózou (11, 12).

SOUHRN

U pacientů se systémovou sklerózou byly prokázány vyšší hodnoty ECV a nativních T1 hodnot v porovnání s kontrolním souborem, což odpovídá difuznímu fibroznímu postižení myokardu. Byla zjištěna korelace MR parametrů se stupněm fibrotického postižení kůže. S myokardiální fibrózou odhalenou při MR korelovaly pouze hladiny faktoru GDF-15 a galectinu-3. GDF-15 rovněž koreloval se závažností sklerózy kůže a poškozenou plicní

funkcí u pacientů se systémovou sklerózou. Otázka toho, zdali by screeningové stanovení GDF-15 a galectinu-3 mohlo pomoci stratifikovat riziko u pacientů se systémovou sklerózou a pomoci při indikaci MR vyšetření a Holter EKG.

Fibrotic myocardial involvement in patients with systemic sclerosis

SUMMARY

Patients with systemic sclerosis have been shown to have higher ECV and native T1 values compared to the control group, which corresponds to diffuse fibrotic involvement of the myocardium. We found the correlation of MR parameters with degree of skin involvement. Myocardial fibrosis detected with MR correlated only with GDF-15 and galectin-3 levels. GDF-15 also correlated with the severity of skin sclerosis and impaired pulmonary function in patients with systemic sclerosis. The question of whether the screening assay for GDF-15 and galectin-3 could help stratify the risk of systemic sclerosis and help with MR and Holter ECG.

PODĚKOVÁNÍ

Tato práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace (FN Plzeň, 00669806) a programem podpory rozvoje vědy UK (Progres Q38).

LITERATURA

1. Steen V. D., Medsger T. A. Jr.: Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 43, 2000: 2437–2444. – 2. Ferri C., Valentini G., Cozzi F. et al.: Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine.* 81, 2002:139–153. – 3. Kahaleh B.: The microvascular endothelium in scleroderma. *Rheumatology* 2008, 47 Suppl. 5: v14–v15. – 4. Bootcov M. R., Bauskin A. R., Valenzuela S. M. et al.: MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 94, 1997: 11514–11519. – 5. Lambrecht S., Smith V., De Wilde K. et al.: Growth differentiation factor 15, a marker of lung involvement in systemic sclerosis, is involved in fibrosis development but is not indispensable for fibrosis development. *Arthritis Rheumatol.* 66, 2014: 418–427. – 6. Ho J. E., Liu C., Lyass A. et al.: Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 2012: 1249–1256. – 7. McCullough P. A.: Practical experience using galectin-3 in heart failure. *Clin. Chem. Lab. Med.* 52, 2014:1425–1431. – 8. Vacca A., Meune C., Gordon J. et al.: Scleroderma Clinical Trial Consortium Cardiac Subcommittee. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology* 53, 2014: 1172–1177. – 9. Avouac J., Meune C., Chenevier-Gobeaux C. et al.: Cardiac biomarkers in systemic sclerosis: contribution of high-sensitivity cardiac troponin in addition to N-terminal pro- natriuretic peptide. *Arthritis Care Res.* 67, 2015: 1022–1030. – 10. Mavrogeni S., Spargias C., Bratis C. et al.: Myocarditis as a precipitating factor for heart failure: evaluation and 1-year follow-up using cardiovascular magnetic resonance

and myocardial biopsy. *Eur. J. Heart Fail* 13, 2011: 830–837. – 11. Perea R. J., Ortiz-Perez J. T., Sole M. et al.: T1 mapping: characterisation of myocardial interstitial space. *Insights Imaging* 6, 2015: 189–202. – 12. Thuny F., Lovric D., Schnell F. et al.: Quantification of myocardial extracellular volume fraction with cardiac MR imaging for early detection of left ventricle involvement in systemic sclerosis. *Radiology* 271, 2014: 373–380.

Adresa autora: J. Š., alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

VEČER TRANSFUZNÍHO ODDĚLENÍ FN PLZEŇ EVENING OF TRANSFUSION DEPARTMENT OF FN PILSEN

EVOLUCE A KULTURNÍ VÝZNAM KREVNÍCH SKUPIN

J. Jedlička

Existuje několik teorií, více či méně věrohodných, které se snaží vysvětlit původ krevních skupin – je vysoce pravděpodobné, že jsme antigeny krevních skupin zdědili od prapředka, kterého máme společného se šimpanzi. Mnoho prací se přiklání k teorii, že původní je skupina 0, resp. antigen h a ostatní antigeny vznikly mutací, která přinesla nositelům výhody oproti ostatním. Antigen h se nejvíce vyskytuje v tropických oblastech, zejména Jižní Ameriky a poskytuje nositelům určitou protekci proti nejtěžším formám malárie (*Plasmodium falciparum*). Naopak antigen B, vyskytující se nejvíce v oblasti střední Asie, poskytuje nositelům jistou protekci v onemocněním cholerou. V druhé části přednášky byly popsány kulturní aspekty krevních skupin, např. dieta podle krevních skupin, dále charakteristika osobnosti dle krevních skupin, která je velmi populární zejména v Japonsku.

Blood type evolution and cultural significance

There are many theories (more or less credible), which are trying to explain blood types origin. Presumably we inherited blood antigens from an ancestor common to humans and chimpanzees. Many scientific publications indicate, that the original blood type is 0 (antigen h), and other antigens developed by mutations, which provided each individual some benefits. Antigen h is the most common in tropical areas, mostly South America and provides its owners certain protection against severe forms of malaria (*Plasmodium falciparum*). On the other side, antigen B is the most common in the central Asia, and its owners have certain protection against cholera. In the second part of the presentation cultural aspects of different blood types were described. E.g. blood type diet, blood type personality characteristics, which are very popular in Japan.

HLA LABORATOŘ JAKO SOUČÁST PLZEŇSKÉHO TRANSPLANTAČNÍHO CENTRA

J. Ticháčková

Přednáška se věnovala vyšetřením, která se provádí v HLA laboratoři Transfuzního oddělení v rámci transplantačního programu. Jedná se především o typizaci HLA systému I. a II. třídy metodou PCR-SSP na úrovni low resolution. Typizace je požadována u čekatelů na orgánové transplantace a u kadaverózních i žijících dárců orgánů. U všech pacientů zařazených na čekací listinu před transplantací ledvin vyšetřujeme anti-HLA protilátky (tzv. čtvrtletní protilátky) metodou lymfocytotoxického testu. U pozitivních pacientů se určuje % PRA (Panel Reactive Antibody), třída (IgG x IgM) a specifita protilátky. Před vlastní transplantací je indikován aktuální cross-match (CM) test, který provádíme metodou lymfocytotoxického testu. Pozitivní CM test prokazuje přítomnost preformovaných anti-HLA protilátek pacienta proti dárcovským HLA antigenům a je kontraindikací transplantace. Vyšetření prováděná v HLA laboratoři před transplantací orgánů jsou důležitá pro alokaci orgánů, kterou je pověřeno Koordináční středisko transplantací.

HLA laboratory, part of the Transplantation center in Pilsen

The presentation described examinations made by the Transfusion departments HLA laboratory, which has its role in the transplantation programme. Examinations made are mostly HLA I. and II. class by the PCR-SSP low resolution method. These tests are required for transplant donors (living and cadaverous) and recipients. All patients on the transplant waiting list are tested for anti-HLA antibodies using the lymphocytotoxic test. Positive patients are further examined for the percentage of PRA (Panel Reactive Antibody), group (IgG x IgM) and specificity. Before the transplant a Cross Match test is indicated. Positive cross match indicates a presence of anti-HLA antibodies and is a contradiction for the transplant.

ZAJIŠTĚNÍ VZÁCNÉ KRVE 25 LET PO ROZPADU ČESKOSLOVENSKA

E. Fronková, P. Šlechtová

Autorky ve své přednášce popisují problematiku krevně-skupinového systému Carwright, jeho historii, výskyt, laboratorní charakteristiku a význam protilátek proti tomuto systému v běžné transfuzní praxi. Raritně se vyskytující protilátka anti-Yt(a) vzniká po přechodí imunizaci během těhotenství nebo po podání transfuze. Prochází placentou, ale nezpůsobuje hemolytické onemocnění novorozenců. Podání inkompatibilní transfuze obvykle vyvolá jen mírnou potransfuzní reakci, nicméně jsou v literatuře popsány i závažné případy akutních a pozdních hemolytických reakcí. Vyhledání vhodných dárců krve Yt(a) negativních pro pacienty se vzniklou protilátkou není zcela jednoduché. Kryobanka

v ÚVN Střešovice Praha disponuje pouze Rh(D) pozitivními Yt(a) negativními dárci. Z FNŠP Žilina (Slovenská Republika) vznesen požadavek na 0 Rh(D) negativní a Yt(a) negativní erytrocytární přípravky pro pacientku s protilátkou anti-Yt(a) před druhým porodem. Její první porod byl komplikován závažným krvácením z důvodu placenta praevia. Transfuzní oddělení FN Plzeň jako jediné disponuje dvěma vhodnými dárci na území bývalého Československa, z nichž jeden je již z registru vyřazen na vlastní žádost a druhý o pravidelném dárcovství neuvažuje. I přesto je však jejich nalezení a odebrání (díky ochotě pomoci) jednodušší, než administrativní úkony spojené s vývozem takto vzácných přípravků do zahraničí. Je otázkou, zda by v rámci spolupráce mezi Českou a Slovenskou republikou nebylo možné tato administrativní omezení zcela zrušit.

Securing rare blood donor 25 years after the dissolution of Czechoslovakia

Authors described problematic of the Cartwright blood group system, its history, occurrence, laboratory characteristics and significance of antibodies aimed against this system in the transfusion practise. Rare antibody, the anti-Yt(a) occurs after immunisation in gravidity, or in transfusion recipients. It crosses the placenta barrier but doesn't cause hemolytic disease in newborns. Incompatible transfusions usually cause a mild post-transfusion reaction. However in the literature, some severe hemolytic reactions are described. Search for Yt(a) negative donors is not a very easy task. Cryobank in ÚVN Střešovice in Prague disposes only Rh(D) positive, Yt(a) negative donors. A request was raised from the hospital FNŠP Žilina (Slovak Republic) for 0Rh(D) negative and Yt(a) negative blood for a pregnant patient with anti-Yt(a) antibody. Her first pregnancy was complicated with bleeding caused by placenta praevia. The Transfusion department in Plzeň is the only blood bank in the former Czechoslovakia, which has two suitable donors. It seems to be very difficult to find suitable donors and persuade them to donate. Nevertheless the administrative bureaucracy associated with exporting such a rare blood units abroad is even worse.

MOTIVACE DÁRCŮ K DAROVÁNÍ KRVE, PRŮZKUM

E. Pourová, V. Kubíková, E. Rohrbacherová, J. Závadová

Přednesené sdělení informovalo o dotazníkovém šetření mezi dárci Transfuzního oddělení FN Plzeň na Středisku dárců krve v r. 2017/2018. Šetření proběhlo ve dvou vlnách, kdy první byla zaměřena na spokojenost dárců s přístupem personálu na pracovišti a poskytované občerstvení, druhá anketa byla pojata obecněji o povědomí o darování krve a jejích složek, o zdrojích informací k darování, o motivaci k darování, o všeobecném povědomí o procesu odběrů.

Bylo zjištěno, že dárci jsou maximálně spokojeni s přístupem na oddělení, vychvalována byla příjemná až domácí atmosféra, příjemné chování personálu k dárčům. Co se občerstvení týká, jsou dárci také spokojeni, na navrhované podněty bylo reagováno, jak úpravou nabídky, tak vyjádřením vedoucí bistra Rubín, které občerstvení poskytuje.

Nejvíce inspirace k darování mají dárči od rodiny či přátel, dále získávají podněty ze svých pracovišť. Nejvyšší motivací k darování je ochota pomoci a dále přehled o vlastním zdravotním stavu. Překvapivě 2 % dotazovaných přiznali, že v dotazníku vyplňovaném před každým darováním zatajují některé informace. Z odpovědí na otázky týkající se procesu odběru vyplývá, že dárči mají uspokojivé znalosti.

Blood donors motivation research

Presentation reported a survey research in Transfusions department blood donors. The research was conducted in two waves, the first one aimed for donors satisfaction with personel and food quality, second one was about blood donation knowledge, sources of information, motivation and the donation process. The results described maximal satisfaction with personel work, there were some proposals for quality and range of food in the Bistro Rubín. Inspiration for blood donation comes mostly from family, friends and from work colleagues. The biggest motivation is the desire to help and free medical check-up. The research results showed satisfactory knowledge of blood donation criteria. Surprisingly 2 % of the participating donors admitted, that they occasionally lie in the official blood donors survey.

NOVÁ VYŠETŘOVACÍ METODA HCV AG NA TO FN PLZEŇ

V. Korandová

Od r. 2017 Transfuzní oddělení FN Plzeň zavedlo novou vyšetřovací metodu HCV Ag od firmy Abbott. Metoda ARCHITECT HCV Ag je chemiluminiscenční imunoanalýza na mikročásticích (CMIA – Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) ke kvantitativnímu stanovení *core* antigenu viru hepatitidy C v lidském séru a plazmě. Jedná se o 2krokovou imunoanalýzu s automatickou předpřípravou, výsledky jsou k dispozici za 36 minut, detekce probíhá patentovanou chemiluminiscenční technologií Chemiflex. Jedná se o plně automatizované kvantitativní stanovení *core* Ag viru HCV v lidském séru a plazmě na analyzátoch ARCHITECT *i2000/i2000SR*. Současně s HCV Ag je možno stanovovat i ostatní infekční markery včetně anti-HCV z jednoho vzorku. Metoda detekuje všech 6 genotypů HCV. Test je vysoce senzitivní – 3,0 fmol/l (0,06 pg/ml). Významná přednost tohoto testu je, že výrazně zkracuje tzv. diagnostické okno, které u stanovení protilátek anti-HCV se pohybuje cca 45–68 dní. Metoda má potenciál pro klinické využití (přímý marker infekce HCV) např. k detekci časně akutní infekce, kdy nejsou ještě vytvořeny protilátky anti-HCV a stanovení HCV *core* Ag výrazně redukuje diagnostické okno, monitorování terapie (kvantitativní test měřící množství viru v krvi, tzv. virovou nálož), screening rizikových skupin apod.

Transfuzní oddělení vyšetřuje touto metodou všechny dárce krve a pacienty na vyžádání. Novým testem se za rok 2017 vyšetřilo 24 585 dárců krve a 126 pacientů. Všechny výsledky byly negativní.

Jsme jediná transfuzní stanice v ČR, která vyšetřuje metodou HCV Ag všechny dárce krve. Některé další transfuzní stanice (celkem 7) vyšetřují pouze prvodárce, nebo i trombokonzentráty.

HCV Ag screening method used by the Transfusion department

Since 2017 the Transfusion department introduced a new screening method – screening of the HCV antigen. The method Architect HCV Ag is a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA), used for quantitative determination of hepatitis C core antigen in the human serum and plasma. Together with this assay another infection markers may be examined, e.g. the anti-HCV. The method detects all six HCV genotypes. The test is very sensitive 3.0 fmol/l (0.06 pg/ml). An advantage of this method is, that it shortens a diagnostic window, which is 45–68 days using the anti-HCV method. The method has a potential in clinical uses, e.g. screening for early acute infection, within antibodies are not yet present, the HCV core Ag significantly reduces the therapeutic window. It can be used in therapy monitoring and for risk group screening. The Transfusion department screens all its blood donors. In 2017, 24,585 blood donors and 126 patients were screened. All results came negative. We are the only transfusion department in the Czech Republic, which screens HCV Ag in all its blood donors.

Adresa: Transfuzní stanice, 17. listopadu 2479/12, 301 00 Plzeň 3 – Jižní Předměstí

ZE ŽIVOTA FAKULTY

PROFESOR MUDr. FRANTIŠEK MACHULA, CSc. – IN MEMORIAM



Prof. MUDr. František Machula, CSc., se narodil 16. 12. 1922 v Praze. Maturitu na klasickém Jiráskově gymnáziu složil v roce 1941. Vystudoval obchodní akademii a v době války pracoval v továrně. Po znovuotevření vysokých škol studoval na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Po promoci a povinné vojenské službě nastoupil jako lékař na Neurologickou kliniku Státní fakultní nemocnice v Plzni a brzy se stal asistentem na Lékařské fakultě UK v Plzni. Obhájil kandidátskou dizertační práci (CSc.), r. 1965 byl habilitován docentem, jeho habilitační práce se týkala mozkových krvácení. Téměř rok působil jako vyslaný expert v oboru neurologie v Čínské lidové republice. V letech 1964 až 1971 vykonával po 2 volební období funkci děkana Lékařské fakulty UK v Plzni. Byla to doba velkých očekávání a nadějí, ale pak také tvrdé reality po r. 1968. Jeho uznávanou zásluhou je postoj v období normalizace, kdy se maximálně snažil, samozřejmě v rámci možností, aby „politicky nevhodná“ část učitelského a vědeckého sboru se na lékařské fakultě udržela, i když ne na vedoucích postech. V r. 1972 byl jmenován profesorem pro obor neurologie a stal se přednostou plzeňské Neurologické kliniky. Tuto funkci vykonával až do odchodu do důchodu v r. 1988.

Profesor Machula byl uznávanou kapacitou v československé neurologii. Významně se věnoval výchově mladé lékařské generace. Jeho přednášky na lékařské fakultě byly vždy brilantní, perfektně připravené, srozumitelné a otvíraly zájem o obor. Přístup ke studentům ale i k nám jeho podřízeným byl jasný, přímočarý, férový. Byl výborným učitelem nejen neurologie, ale i životního moudra – umění rozvahy, věcné argumentace a respektování názoru jiných. Vycházelo to jistě z jeho klasického vzdělání. Byl nejen lékařem, ale i filozofem. Měl hluboké znalosti historie, literatury a umění, znal latinu, němčinu, francouzštinu i ruštinu a občas nás překvapil citováním nějakého originálního textu.

Profesor Machula žil ale taky běžný „civilní“ život. Vychoval dceru a syna, namotivoval je pro medicínu, staral se pečlivě o manželku těžce postiženou po iktu, rád vařil a pekl, což velmi oceňovala také vnoučata a pravnoučata.

Byl neuvěřitelně duševně svěží a aktivní i ve vysokém věku. Přesvědčil nás o tom při oslavě jeho devadesátin po slavnostním večeru Spolku lékařů v Plzni. Bohužel v posledních letech se horšil zrak, sluch a celková pohyblivost. Do poslední doby žil doma a byl soběstačný za vydatné pomoci rodiny.

Pak se vrátil na svoji kliniku, tentokrát jako těžce nemocný pacient. Při jedné z vizit řekl krásnou větu: „Snad jsem udělal všechno, co jsem mohl a měl udělat, tak mám splněno.“ Zemřel 11. dubna 2018. S úctou na něj na klinice, na lékařské fakultě i v neurologické obci budeme vzpomínat.

Jiří Polívka

VZPOMÍNKA NA PROFESORA MUDr. JAROMÍRA BOUDU, CSc.



Profesor MUDr. Jaromír Bouda, CSc., se narodil 19. 7. 1929 v Bratislavě. Gymnaziální léta strávil v Brně, kde také v r. 1948 maturoval a v témže roce se zapsal na Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity v Brně. Během studií pracoval jako pomocná vědecká síla v Ústavu anatomie a v r. 1953 promoval. Po promoci nastoupil na umístěnkou na Slovensko, nejprve na chirurgické a později na gynekologicko-porodnické oddělení v Topolčanech. Po absolvování vojenské služby pracoval na gynekologicko-porodnickém oddělení v Partyzánském a poté v letech 1958–1960 v Nitře. V r. 1960, po konkurzním řízení nastoupil na gynekologicko-porodnickou kliniku Lékařské fakulty UK v Plzni jako asistent.

Město Plzeň, plzeňská Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice se mu staly novým domovem. Mladý, nadaný asistent přicházel na kliniku, kterou v této době vedl její zakladatel prof. MUDr. Vladimír Mikoláš. Vrozená manuální zručnost, inteligence a píle jej předurčovali k tomu, že se velmi záhy stal jedním z předních pracovníků kliniky. V gynekologii se zájem dr. Boudy soustřeďoval na otázky prevence a léčby zhoubných nádorů ženského genitálu. V této době, díky námětům prof. Mikoláše, na plzeňské gynekologicko-porodnické klinice vznikla řada prioritních prací k problematice děložního hrdla. Výsledkem soustředěné vědecké práce byla v r. 1964 obhajoba vynikající kandidátské práce na téma „Elektrokoagulace ektopie z hlediska prevence vzniku dlaždicového karcinomu děložního hrdla“. V r. 1969 habilitoval prací „Arterioly a kapiláry endometria“. Na kolposkopickém kurzu v USA v r. 1981, na který byl pozván prof. MUDr. A. Štafflem jako jeden z přednášejících, si obnovil vzpomínky na společná léta strávená spolu s ním v Plzni.

Další odborný a společenský vzestup doc. Boudy byl zbrzděn v období normalizace. V r. 1991 byl jmenován profesorem a přednostou Gynekologicko-porodnické kliniky LF UK v Plzni. Měl opět možnost plně se odborně a společensky angažovat, stal se členem prvního Akademického senátu LF UK v Plzni a i celouniverzitního senátu v Praze, stal se členem Vědecké rady LF UK v Plzni. Byl zvolen do výboru ČGOPS ČLK JEP, později se stal předsedou onkologické sekce ČGOPS ČLK JEP. Angažoval se významně v České lékařské komoře, stal se předsedou OS ČLK v Plzni, později předsedou Čestné rady OS ČLK v Plzni. Byl členem oborové komise gynekologie a porodnictví VR ČLK. Byl předsedou oborové rady PGS, členem komise pro obhajoby doktorátů věd. Byl členem European Society of Gynecological Oncology, v r. 1991 se stal členem Steering committee European

Federation of Gynecological Oncology. Bohatá byla jeho činnost přednášková a publikační. Publikoval 161 prací, z toho 14 v zahraničí. Byl by ještě dlouhý výčet všech aktivit prof. Boudy. Připomínám jeho dvouměsíční pobyt u prof. H. Jonese III. v Nashville v r. 1995, jeho aktivní účast na zahraničních kongresech.

Prof. Bouda byl pro své znalosti a precizní formulace znám jako brilantní diskutér. Vždy jsem tuto jeho schopnost obdivoval, byl pravým pokračovatelem plzeňské gynekologicko-porodnické školy založené prof. Mikolášem. Jeho přítomnost dala odborným diskusím vždy odpovídající úroveň. Na druhé straně byl i velmi milým a příjemným společníkem se smyslem pro humor. Byl znalec a obdivovatel operní a symfonické hudby. Byl člověkem všestranně nadaným. Jeho dva synové jsou oba lékaři, mladší syn si k jeho radosti vybral obor gynekologie a porodnictví.

Prof. Bouda po dovršení 66. roku věku předal vedení kliniky mladší generaci. Dále pracoval jako profesor na klinice, svých jazykových znalostí plně využíval při výuce zahraničních studentů, jako brilantní operatér předával své zkušenosti. Byl stále činorodý a vitální, zabýval se soudně znaleckou činností a byl vždy ochoten přispět radou při řešení odborných a společenských problémů. Koncem r. 2012 ukončil pracovní poměr na gynekologicko-porodnické klinice, ale stále s klinikou udržoval kontakt.

Za kolektiv gynekologicko-porodnické kliniky LF UK a FN Plzeň
doc. MUDr. Zdeněk Rokyta, CSc.

PROFESOR MUDr. VLADIMÍR ZAREMBA, DrSc. – IN MEMORIAM



Narodil se 29. 12. 1930 na Ukrajině ve Villii (ve Volyni), kde prožil dětství. Gymnázium studoval v Plzni, ukončil s vyznamenáním v r. 1949. Lékařskou fakultu v Plzni dostudoval v r. 1955. Již během studia se věnoval sociální medicíně. Po studiu nastoupil na Ústav organizace zdravotnictví jako asistent, pak jako odborný asistent u profesora MUDr. Rudolfa Bureše. V r. 1963 – obhájil kandidátskou dizertační práci. Dne 17. 6. 1965 byl habilitován a 1. 4. 1966 byl jmenován docentem nauky o zdravotnictví (téma invalidita). Vedoucím Ústavu a katedry sociálního lékařství se stal v r. 1968 a byl jím do r. 1990. V r. 1983 byl jmenován profesorem sociálního lékařství. V pracovním setrval až do r. 2013. Od 70. let se jeho zájem soustředil na gerontologii. Výsledky gerontologických šetření byly zdrojem informací o zdravotním stavu a sociálních charakteristikách starší populace. Byly velmi jedinečné v republice, citovány a používány předními českými gerontology. Byl uznávaným a velmi respektovaným odborníkem v sociálním lékařství a i v gerontologii u nás i na Slovensku. Pracoval jako člen redakční rady časopisu Geriatrie. Vychoval řadu vědeckých pracovníků.

Pan profesor se vždy pečlivě připravoval na výuku studentů. Přesto, že byl zkušený pedagog, nikdy přípravu na přednášku nepodcenil. Stále sledoval změny ve zdravotnictví i sociální oblasti. Novinky z oboru i mimo obor sděloval i spolupracovníkům. Pravidelně a často publikoval v českých časopisech i na Slovensku. Naučil se velmi dobře pracovat s počítačem a internetem. Byl polyglot a udivoval nás jazykovými znalostmi v ruštině, polštině, němčině, angličtině, francouzštině i latině. Byl neobyčejně sečtělý (medicína, historie, zeměpis, umění). Měl stále úžasný všeobecný přehled. Rád luštil rébusy a křížovky. Sbíral známky a mince.

Také měl svoje kulinářské speciality: boršč, šťovíková polévka a jistě i další. Každoročně nám přinášel ochutnat vlastnoručně vyrobené vánoční pečivo. Byl pozorný ke spolupracovníkům. Nikdy nezapomněl na jejich narozeniny a svátky. Z květin měl nejraději konvalinky, rozkvětalý na jeho svátek.

Jak ho viděli spolupracovníci: Ochotný předávat znalosti a informace studentům i spolupracovníkům, pomáhat k růstu mladých učitelů a vědců. Velmi skromný, nenáročný jak na jídlo, oblečení, pracovní prostředky a podobně.

Pracovitý, poctivý v práci, čínorodý, jeho vědecká a publikační činnost byla rozsáhlá (stovky publikací). V plnění povinností byl extrémně odpovědný, zejména jako vedoucí. Byl náročný na ostatní, ale zejména i sám na sebe. Bylo o něm známo, že je velmi precizní, přesný a důsledný. Znal dobře český kultivovaný jazyk, prováděl nám jazykové korekce, pokud to bylo nutné. Byl dochvilný, vstával časně (skřivan), v práci byl vždy první, nikdy nechodil nikam pozdě. Stále se zajímal o nové poznatky, snažil se držet krok i s technikou, svoji práci velmi miloval.

Pan profesor Zaremba zůstane v našich vzpomínkách jako moudrý, obětavý a trpělivý učitel a spolupracovník.

MUDr. Květuše Zikmundová, CSc.,
doc. MUDr. Libuše Čeledová, PhD.,
vedoucí Ústavu sociálního a posudkového lékařství

ŽIVOTNÍ JUBILEUM doc. MUDr. HELENY HOUBOVÉ, CSc.



Foto: Ladislav Šolc

Více než 60 let pojí paní doc. MUDr. Helenu Houbovou, CSc., s plzeňskou Lékařskou fakultou. Na této fakultě studovala a s ní je spojena i její celoživotní kariéra lékařky a pedagožky. Svoji medicínskou dráhu započala jako čerstvě promovaná (1958) zubní lékařka na obvodním středisku v Domažlicích, ale už po roce se vrací do Plzně, kde na základě konkurzu získává místo sekundáře stomatologické kliniky Fakultní nemocnice. Na této pozici setrvala do r. 1963, kdy uspěla ve výběrovém řízení na asistentské místo stomatologické kliniky. Od tohoto mezníku se odvíjí její bohatá pedagogická kariéra. V r. 1980 získala titul kandidáta lékařských věd a v r. 1990 byla jmenována docentkou pro obor stomatologie. Užší stomatologickou specializací paní docentky se stala parodontologie a nemoci sliznic dutiny ústní (v r. 1968 byla mezi prvními čtyřmi lékaři, kteří měli v tehdejším Československu parodontologickou atestaci). Tento obor se v letech spojených s odborným působením docentky Houbové velmi intenzivně rozvíjel, a tak bylo jejím úkolem tyto poznatky přenášet do klinické praxe (např. nové operační techniky) a zároveň i do teoretické výuky mediků. Obojího se paní docentka s úspěchem zhostila a pedagogické dráze se plně věnovala až do svých sedmdesátin. V současné době působí na klinice v menším rozsahu přednáškami a členstvím ve zkušebních komisích. Na svůj obor pohlížela vždy v kontextu širšího medicínského pohledu, a proto patří také k zastáncům i širšího medicínského základu studia zubních lékařů. Česká stomatologická komora udělila paní docence za její celoživotní lékařskou a vzdělávací činnost čestný titul Osobnost české stomatologie, stejně tak ocenila její zásluhy za osobní přínos k rozvoji parodontologie i Stomatologická společnost ČLS JEP.

Paní doc. MUDr. Helena Houbová, CSc., letos slaví své pětadesátiny. Má velkou zásluhu na dobrém jménu plzeňské stomatologické kliniky, vychovala generace svých nástupců, k jejím studentům patří i většina stávajícího personálu kliniky. My její kolegové a spolupracovníci si vysoce vážíme práce kterou jak pro kliniku a fakultu, tak i ve prospěch našich pacientů vykonala a srdečně jí za ni děkujeme. Při příležitosti životního jubilea jí blahopřejeme a do dalších let přejeme evně zdraví a životní pohodu.

Za kolektiv stomatologické kliniky
A. Zicha

PROFESOR MUDr. PAVEL SOBOTKA, DrSc., 90 LET



Když jsem před 30 lety psal jménem pracovníků ústavu patologické fyziologie laudatio na tehdejšího našeho přednostu k jeho šedesátinám, uvedl jsem, že se tomu při jeho svěžesti a všech aktivitách nechce ani věřit. Nebudu se proto opakovat, ale budu jen stručně konstatovat, že na výše uvedeném není ani po 3 desetiletích co měnit. Jsou tím samozřejmě myšleny základní milníky v jeho curriculum vitae – rodák z Vlašimi, absolvent gymnázia lékařské fakulty v Plzni (1952), titul CSc. (1962), vedoucí ústavu (1971–1990), DrSc. (1978) a jmenování profesorem (1979); po dvě funkční období proděkan pro vědu a výzkum.

Co se však změnilo, avšak poněkud proti logice, a je to tedy potřebné zmínit jako neuvěřitelné, se týká výčtu jeho aktivit. Ty totiž nejen, že pokračují, ale ještě potřebují doplnit. Ovšem, přibyla zde nějaká léta; ta však profesora Sobotku míjejí jaksí mimochodem, či spíše, při všech svých činnostech je ani příliš nebere na vědomí.

V pedagogických aktivitách se profesor Sobotka nadále spolupodílí na přednáškách a zkouškách patologické fyziologie studentů naší fakulty jak v českém, tak i anglickém jazyce a ještě navíc, od samého počátku je aktivním přednášejícím v rámci Univerzity 3. věku. Aby toho nebylo dost, byl i permanentně zapojen do výuky výše uvedeného oboru na Střední zdravotnické škole, ale posléze i na první soukromé Vysoké škole zdravotnických studií, která se pak stala jednou z fakult Západočeské univerzity. Samozřejmě, že také pokračovaly i jeho další odborné, tj. výzkumné a publikační aktivity, kde na již dříve vzpomínaný výzkum (experimentální diskopatie, metabolismus mediátorů a biochemický i funkční vývoj mozku, ischemie a následná resuscitace mozku, experimentální epilepsie a fenylketonurie) navázal v posledních letech studiem účinků kofeinu a nikotinu naroubovaným na v současné době na pracovišti zkoumanou problematiku mozečkových degenerací.

Samozřejmostí je i trvalá publikační činnost týkající se výsledků jeho práce (počet publikací značně přesahuje 200), dnes především v jemu blízkém Plzeňském lékařském sborníku (PLS). Právě v PLS se prof. Sobotka realizuje od jeho vzniku (v 50. letech minulého století), po mnoho desetiletí, až do dneška. Byl předsedou ediční komise fakulty a jeho rukama prošly tisíce stránek rukopisů prací, které jako redaktor právě PLS, mnohdy nepříliš lehce – a to až do dneška – připravuje do tisku. Podobně je tomu i v součinnosti

při tvorbě učebních textů pro studenty, kterých je slušná řada, vedle kapitol v monografiích a učebnicích.

A co je na místě též s podivem i obdivem na závěr konstatovat je, že přitom všem co již zmíněno, nezapomíná prof. Sobotka ani na svoje tělo a jeho zdravý pohyb, ať již na oblíbené zahradě anebo, a to celoročně!, na tenisových kurtech doma a v letních měsících, často i s mnohem mladšími spoluhráči, též v zahraničí. A když už hovoříme o jeho oblíbeném sportu na kurtech TV Slavia LF, je třeba uvést, že tento sportovní oddíl pomáhal zakládat, byl také předsedou a do dneška zůstává jeho členem.

Zkrátka a stručně, již zcela na závěr, budiž řečeno: profesor Sobotka sám na sobě dokazuje pravdivost a moudrost prastarého lékařského přísloví, že „ve zdravém těle je zdravý duch“.

Přejeme našemu vitálnímu jubilantovi, aby tyto důkazy, pro lidské zdraví a medicínskou vědu tak důležité a průkazné, přinášel i v tom jeho desátém decéniu.

Ad multos annos!

Za spolupracovníky rád napsal
doc. MUDr. František Vožeh, CSc.

BIBLIOGRAFIE

vědeckých prací ústavů a klinik Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni za rok 2017

THE 2017 BIBLIOGRAPHY

of Scientific Publications Issued by the Departments and Clinics of the Faculty of Medicine, Charles University, Pilsen

BIOMEDICÍNSKÉ CENTRUM – BIOMEDICAL CENTRE

515. Adamkova K., Young-Joo J., Petr J., Zalmanova T., Hoskova K., Jelinkova P., Moravec J., Králíčková M., Sutovsky M., Sutovsky P., Nevoral J.: SIRT1-dependent modulation of methylation and acetylation of histone H3 on lysine 9 (H3K9) in the zygotic pronuclei improves porcine embryo development. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 8, 2017:1–12.
516. Agaimy A., Bieg M., Michal M., Geddert H., Märkl B., Seitz J., Moskalev E., Schlesner M., Metzler M., Hartmann A., Wiemann S., Michal M., Mentzel T., Haller F.: Recurrent Somatic PDGFRB Mutations in Sporadic Infantile/Solitary Adult Myofibromas But Not in Angioleiomyomas and Myopericytomas. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:195–203.
517. Agaimy A., Michal M., Giedl J., Hadravský L., Michal M.: Superficial acral fibromyxoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular study of 11 cases highlighting frequent Rb1 loss/deletions. *Human Pathology*, 60, 2017:192–198.
518. Agaimy A., Michal M., Chiosea S., Petersson F., Hadravský L., Kristiansen G., Horch RE., Schmolders J., Hartmann A., Haller F., Michal M.: Phosphatitic Mesenchymal Tumors: Clinicopathologic, Immunohistochemical and Molecular Analysis of 22 Cases Expanding their Morphologic and Immunophenotypic Spectrum. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:1371–1380.
519. Anel-López L., García Alvarez O., Parrilla L., Del Olmo D., Maroto-Morales A., Fernandez-Santos M., Ortiz J., Soler A., Martínez E., Vasquez J., Garde J.: Effect of sex-sorting and cryopreservation on the post-thaw sperm quality of Iberian red deer spermatozoa. *Theriogenology*, 89, 2017:206–213.
520. Astapenko D., Pouska J., Černý V., Beneš J.: Endoteliální glykokalyx a tekutinová terapie v intenzivní a perioperační medicíně. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:289–296.
521. Balík M., Černý V., Dostál P., Matějovič M., Sramek V.: Stanovisko výboru České společnosti intenzivní medicíny ČLS JEP k používání nové definice sepse („Sepsis-3“). *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:202–203.
522. Barontini J., Antinucci M., Tofanelli S., Cammalleri M., Dal Monte M., Gemignani F., Vodička P., Marangoni R., Vodičková L., Kupcinskas J., Vymetálková V., Forsti A., Canzian F., Stein A., Moreno V., Mastrodonato N., Tavano F., Panza A., Barale R., Landi S., Campa D.: Association between polymorphisms of TAS2R16 and susceptibility to colorectal cancer. *BMC Gastroenterology*, 17, 2017: nestránkováno.
523. Beneš J., Černý V., Matějovič M.: K tekutinové léčbě hospitalizovaných dospělých pacientů. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:143–144.
524. Beneš J., Máca J., Sklienka P.: Sepsis, it's been a hard year now *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:195–197.
525. Blaha M., Procházka R., Adámková K., Nevoral J., Němcová L.: Prostaglandin E2 stimulates the expression of cumulus expansion-related genes in pigs: the role of protein kinase B. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 130, 2017:38–46.
526. Bolek L., Dejmek J., Růžička J., Beneš J., Petránková Z.: Heat exchanger with laminariser (patent), č. EP 2678628 B1, 2017.
527. Bolek L., Dejmek J., Růžička J., Beneš J., Petránková Z.: Teplobmenník s laminarizátorem (patent), č. 027362, 2017.
528. Brož A., Ukraintsev E., Kromka A., Rezek B., Hubálek Kalbáčová M.: Osteoblast adhesion, migration, and proliferation variations on chemically patterned nanocrystalline diamond films evaluated by live-cell imaging. *Journal of Biomedical Materials Research – Part A*, 105, 2017:1469–1478.

529. Bubnov R., Polívka J., Zubor P., Konieczka K., Golubnitschaja O.: "Pre-metastatic niches" in breast cancer: are they created by or prior to the tumour onset? "Flammer Syndrome" relevance to address the question. *EPMA Journal*, 8, 2017:141–157.
530. Büchler T., Poprach A., Bortlíček Z., Lakomy R., Chloupkova R., Vyzula R., Zemanová M., Kopečková K., Svoboda M., Slaby O., Kiss I., Studentova H., Hornová J., Fiala O., Kopecký J., Fínek J., Dusek L., Melichar B.: Outcomes of Patients With Long-Term Treatment Response to Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, 15, 2017:E1047–E1053.
531. Caltagirone M., Nucleo E., Spalla M., Zara F., Novazzi F., Marchetti V., Piazza A., Bitar I., De Cicco M., Paolucci S., Pilla G., Migliavacca R., Pagani L.: Occurrence of Extended Spectrum beta-Lactamases, KPC-Type, and MCR-1.2-Producing Enterobacteriaceae from Wells, River Water, and Wastewater Treatment Plants in Oltrepo Pavese Area, Northern Italy. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2017: nestránkováno.
532. Carrai M., Campa D., Vodička P., Flamini R., Martelli I., Slyskova J., Jirásková K., Rejhova A., Vodencová S., Canzian F., Bertelli A., Dalla Vedova A., Bavaresco L., Vodičková L., Barale R.: Association between taste receptor (TAS) genes and the perception of wine characteristics. *Scientific Reports*, 7, 2017: nestránkováno.
533. Cerovská, Elsnerová K., Václavíková R., Souček P.: The role of membrane transporters in ovarian cancer chemoresistance and prognosis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13, 2017:741–753.
534. Černý V., Astapenko D., Brettner F., Beneš J., Hyšpler R., Lehmann C., Zadáč Z.: Targeting the endothelial glycocalyx in acute critical illness as a challenge for clinical and laboratory medicine. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54, 2017:343–357.
535. Dvořák P., Hlaváč V., Mohelníková-Duchoňová B., Liška V., Pešta M., Souček P.: Downregulation of ABC Transporters in Non-neoplastic Tissues Confers Better Prognosis for Pancreatic and Colorectal Cancer Patients. *Journal of Cancer*, 8, 2017:1959–1971.
536. Dvořák P., Pešta M., Souček P.: ABC gene expression profiles have clinical importance and possibly form a new hallmark of cancer. *Tumor Biology*, 39, 2017:1–16.
537. Eberlová L., Liška V., Mírka H., Tonar Z., Haviar S., Svoboda M., Beneš J., Pálek R., Eminger M., Rosendorf J., Mik P., Leupen S., Lametschwandtner A.: The use of porcine corrosion casts for teaching human anatomy. *Annals of Anatomy*, 213, 2017:69–77.
538. Elsnerová K., Bartáková A., Tihlařík J., Bouda J., Rob L., Škapa P., Hruša M., Gut I., Mohelníková-Duchoňová B., Souček P., Václavíková R.: Gene Expression Profiling Reveals Novel Candidate Markers of Ovarian Carcinoma Intraperitoneal Metastasis. *Journal of Cancer*, 8, 2017:3598–3606.
539. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Büchler T., Poprach A., Hejduk K., Chloupková R., Šorejs O., Ecksteinová M., Vítovec M., Čížková K., Kučera R., Topolčan O.: Prognostic role of serum C-reactive protein in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemetrexed. *Neoplasma*, 64, 2017:605–610.
540. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Stehlík P., Šorejs O., Minářík M., Benešová L., Celer A., Němcová I., Kučera R., Topolčan O.: Serum Concentration of Erlotinib and its Correlation with Outcome and Toxicity in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Research*, 37, 2017:6469–6476.
541. Fiala O., Pešek M., Skříčková J., Kolek V., Salajka F., Tomášková M., Šatánková M., Kultán J., Kulíšková J., Svatoň M., Hrnčiarik M., Hejduk K., Chloupkova R., Topolčan O., Hornychová H., Nová M., Ryška A., Fínek J.: Thyroid transcription factor 1 expression is associated with outcome of patients with non-squamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *Tumor Biology*, 39, 2017:1–8.
542. Fiala O., Pitule P., Hošek P., Liška V., Šorejs O., Brůha J., Vyčítal O., Büchler T., Poprach A., Topolčan O., Fínek J.: The association of miR-126-3p, miR-126-5p and miR-664-3p expression profiles with outcomes of patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. *Tumor Biology*, 39, 2017:1–9.
543. Fiala O., Šorejs O., Pešek M., Fínek J.: Imunoterapie v léčbě karcinomu plic. *Klinická onkologie*, 30, 2017:3S22–3S31.
544. Grundmann H., Glasner C., Albiger B., Aanensen DM., Tomlinson CT., Andrasević AT., Cantón R., Carmeli Y., Friedrich AW., Giske CG., Glupczynski Y., Gniadkowski M., Livermore DM., Nordmann P., Poirel L., Rossolini GM., Seifert H., Vatopoulos A., Walsh T., Woodford N., Monnet DL., Hrabák J., Žemličková H.: Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in

- the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multi-national study. *The Lancet: Infectious Diseases*, 17, 2017:153–163.
545. Harazim M., Karvunidis T., Raděj J., Horák J., Novák I., Matějovič M.: Fibrilace síní u kriticky nemocných. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:248–254.
 546. Hartmann C., Loconte M., Antonucci E., Holzhauser M., Hölle T., Katsch D., Merz T., McCook O., Wachter U., Vogt J., Hoffmann A., Wepler M., Gröger M., Matějovič M., Calzia E., Georgieff M., Asfar P., Radermacher P., Nussbaum B.: Effects of Hyperoxia During Resuscitation from Hemorrhagic Shock in Swine with Preexisting Coronary Artery Disease. *Critical Care Medicine*, 45, 2017:e1270–e1279.
 547. Herynková K., Šimáková P., Cibulka O., Fučíková A., Hubálek Kalbáčová M.: Hydrophilic Luminescent Silicon Nanoparticles in Steric Colloidal Solutions: Their Size, Agglomeration, and Toxicity. *Physica Status Solidi (C) Current Topics in Solid State Physics*, 14, 2017: nestránkováno.
 548. Hirmerová J., Mlíková Seidlerová J., Šubrt I., Šlechtová J.: Thrombophilia testing results in patients with a first venous thromboembolic event: should the selection criteria for testing be revisited?. *International Angiology*, 36, 2017:167–173.
 549. Hirmerová J.: Nová (přímá) perorální antikoagulancia v praxi – indikace, dávkování, výhody a úskalí. *Farmakoterapeutická revue*, Neuveden, 2017:141–149.
 550. Holubec L., Polívka J., Lisnerova L., Kubíková T., Safanda : The Effectiveness of Febrile Neutropenia Prophylaxis with Lippegfilgrastim in Routine Clinical Practice. *In Vivo*, 31, 2017: 303–306.
 551. Holubec L., Polívka J.: Současný pohled na klinické využití oxazafosforinů u solidních nádorů, hematologických malignit a dalších onemocnění. *Acta Medicinæ*, 6, 2017:16–21.
 552. Horák J., Nalos L., Martínková V., Beneš J., Štengl M., Matějovič M.: Mesenchymal Stem Cells in Sepsis and Associated Organ Dysfunction: A Promising Future or Blind Alley?. *Stem Cells International*, Neuveden, 2017: nestránkováno.
 553. Huml L., Jurášek M., Mikšátková P., Zimmermann T., Tomanová P., Buděšinský M., Rottnerová Z., Šimková M., Harmatha J., Kmoníčková E., Lapčík O., Drašar PB.: Immunoassay for determination of trilobolide. *Steroids*, 117, 2017:105–111.
 554. Chalupová M., Hecová H., Filipovský J.: Stomatologická problematika pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. *LKS: Časopis České stomatologické komory*, 27, 2017:184–189.
 555. Chottová Dvořáková M.: Pathophysiology and classification of aortic dissection. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:41–45.
 556. Chudějová K., Michal B., Skálová A., Rotová V., Papagiannitsis C., Hanzlíčková J., Bergerová T., Hrabák J.: Validation of a novel automatic deposition of bacteria and yeasts on MALDI target for MALDI-TOF MS-based identification using MALDI Colonyst robot. *PLoS One*, 12, 2017:1–9.
 557. Jánská E., Holubec J., Chottová Dvořáková M.: Círhodická kardiomyopatie. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:111–115.
 558. Jansová M., Kalíš V., Rušavý Z., Raisanen S., Lobovský L., Laine K.: Fetal head size and effect of manual perineal protection. *PLoS One*, 12, 2017: nestránkováno.
 559. Jarkovská D., Bludovská M., Mistrová E., Křížková V., Kotyzová D., Kubíková T., Slavíková J., Ereš SN., Djordjevic A., Chottová Dvořáková M.: Expression of classical mediators in hearts of rats with hepatic dysfunction. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 95, 2017:1351–1359.
 560. Jarkovská D., Valešová L., Chvojka J., Beneš J., Danihel V., Švíglerová J., Nalos L., Matějovič M., Štengl M.: Heart-rate variability depression in porcine peritonitis-induced sepsis without organ failure. *Experimental Biology and Medicine*, 242, 2017:1005–1012.
 561. Ježek K.: Mikrostruktura paměti v mozku. *Vesmír*, 96, 2017:272–273.
 562. Jířek M., Liška V.: Body Navigation via Robust Segmentation of Basic Structures. *VipIMAGE 2017 Proceedings of the VI ECCOMAS Thematic Conference on Computational Vision and Medical Image Processing Porto, Portugal, October 18–20, 2017*, 1. vyd. Cham: Springer, 2017: 306–314.
 563. Junatas KL., Tonar Z., Kubíková T., Liška V., Pálek R., Mik P., Králíčková M., Witter K.: Stereological analysis of size and density of hepatocytes in the porcine liver. *Journal of Anatomy*, 230, 2017:575–588.
 564. Kalfeř D., Ludvíková M., Topolčan O., Čelakovský P., Kučera R., Windrichová J., Ludvík J., Skálová K., Kulda V., Pešta M., Plzák J.: Serum Levels of IGF-1 and IGFBP-3 in Relation to Clinical and Pathobiological Aspects of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Anticancer Research*, 37, 2017:3281–3286.

565. Kápl Š., Ježek K.: Asociace paměťových stop v normě i patologii u potkana. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:47–58.
566. Kletečka J., Soumar K., Beneš J.: Kognitivní poruchy v perioperační a intenzivní péči. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:297–304.
567. Kloudová A., Brynychová V., Václavíková R., Vrána D., Gatěk J., Mrhalová M., Kodet R., Souček P.: Expression of oxysterol pathway genes in oestrogen-positive breast carcinomas. *Clinical Endocrinology*, 86, 2017:852–861.
568. Kloudová A., Guengerich FP., Souček P.: The role of oxysterols in human cancer. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28, 2017:485–496.
569. Korčáková E., Mírka H., Skalický T., Brůha J.: Využití kontrastní ultrasonografie ke sledování časného efektu radiofrekvenční ablace jaterních nádorů. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 87, 2017:113–116.
570. Koželuhová J., Kotyza J., Balihar K., Krčma M., Čedíková M., Karbanová J., Kališ V., Janská E., Matějovič M.: Risk of anal incontinence in women with inflammatory bowel diseases after delivery. *Bratislavské lékařské listy*, 118, 2017: 328–333.
571. Kubíková T., Kochová P., Brázdil J., Špatenka J., Burkert J., Králíčková M., Tonar Z.: The composition and biomechanical properties of human cryopreserved aortas, pulmonary trunks, and aortic and pulmonary cusps. *Annals of Anatomy*, 212, 2017:17–26.
572. Kubíková T., Kochová P., Fiala R., Špatenka J., Burkert J., Králíčková M., Tonar Z.: Histological Composition and Mechanical Properties of Cryopreserved Samples of Aortic and Pulmonary Valves. *Solid State Phenomena*, 258, 2017:341–344.
573. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace hořčíkových slitin (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
574. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace implantátů – implantace hořčíkových slitin do femuru prasete (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
575. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace implantátů – implantace titanových slitin do femuru prasete (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
576. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace implantátů (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
577. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace implantátů u potkanů s vyvolanou sepsí (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
578. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing – experiment with nanofibre composite scaffolds in rat (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
579. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing – experiment with nanofibre composite scaffolds in femur of rabbit (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
580. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing – experiment with nanofibre composite scaffolds from polycaprolactone (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
581. Kulda V., Hrdá K., Houdek Z., Kolaja Dobrá J., Vrzáková R., Svatoň M., Šafránek J., Doležal J., Babuška V., Pešek M., Topolčan O., Pešta M.: Predictive Significance of Thymidylate Synthase Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*, 37, 2017:6953–6958.
582. Kyrpychova L., Carr R., Martínek P., Vančec T., Perret R., Chottová Dvořáková M., Zámečník M., Hadravský L., Michal M., Kazakov D.: Basal Cell Carcinoma With Matrical Differentiation Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Biological Study of 22 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:738–749.
583. Lemstrova R., Brynychová V., Hughes D., Hlaváč V., Dvořák P., Doherty J., Murray H., Crockard M., Oliverius M., Hlavsa J., Honsová E., Mazanec J., Kala Z., Loveček, Havlík R., Ehrman J., Strouhal O., Souček P., Melichar B., Mohelníková-Duchoňová B.: Dysregulation of KRAS signaling in pancreatic cancer is not associated with KRAS mutations and outcome. *Oncology Letters*, 14, 2017:5980–5988.
584. Liška V., Třeška V., Skalický T., Fichtl J., Brůha J., Vyčítal O., Topolčan O., Pálek R., Rosendorf J., Polívka J., Holubec L.: Evaluation of Tumor Markers and Their Impact on Prognosis in Gallbladder, Bile Duct and Cholangiocellular Carcinomas – A Pilot Study. *Anticancer Research*, 37, 2017:2003–2009.

585. Machová J., Bouda M.: Rekurentní fokálně segmentární glomeruloskleróza po transplantaci ledviny. *Postgraduální nefrologie*, 15, 2017:33–35.
586. Mark S., Romani S., Ježek K., Tsodyks M.: Theta-paced flickering between place-cell maps in the hippocampus: A model based on short-term synaptic plasticity. *Hippocampus*, 27, 2017:959–970.
587. Matějovič M., Valešová L., Beneš J., Sýkora R., Hrstka R., Chvojka J.: Molecular differences in susceptibility of the kidney to sepsis-induced kidney injury. *BMC Nephrology*, 18, 2017: nestránkováno.
588. Matějovič M.: Infekce a sepse – výzva světového zdravotnictví. *Revue České lékařské akademie*, 13, 2017:4–7.
589. Matějovič M.: Intravenózní hydratace v prevenci kontrastem indukovaného akutního poškození ledvin. *Postgraduální nefrologie*, 15, 2017:29–30.
590. Matějovič M.: Sepse a její nová definice. *Postgraduální nefrologie*, 15, 2017:4–8.
591. Mayer Jr. O., Mlíková Seidlerová J., Wohlfahrt P., Filipovský J., Čífková R., Černá V., Kučerová A., Pešta M., Fuchsová R., Topolčan O., Jardon K., Drummen N., Vermeer J.: Synergistic effect of low K and D vitamin status on arterial stiffness in a general population. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 46, 2017:83–89.
592. Michal M., Babaoglu B., Kosemehmetoglu K., Kazakov D., Michal M.: Atypical mitoses in pleomorphic lipomas. *Human Pathology*, 70, 2017:143–143.
593. Michal M., Kazakov D., Hadravský L., Michalová K., Grossmann P., Šteiner P., Vaněček T., Renda V., Suster S., Michal M.: Lipoblasts in spindle cell and pleomorphic lipomas: a close scrutiny. *Human Pathology*, 65, 2017:140–146.
594. Michal M., Kazakov D., Hadravský L., Michalová K., Rychlý B., Michal M.: Multivacuolated mucin-filled cells: a unique cell characteristic of plexiform neurofibroma. A report of 11 cases. *Human Pathology*, 60, 2017:167–173.
595. Michal M., Michal M.: The unifying concept of histiocytosis with raisinoid nuclei: A new evidence that intravascular/intralymphatic histiocytosis and MICE belong in the same spectrum of lesions. *Pathology: Research and Practice*, 213, 2017:292–292.
596. Michal M., Skálová A., Kazakov D., Pecková K., Heidenreich F., Grossmann P., Michal M.: Mixed epithelial and stromal tumor of the middle ear the first case report. *Human Pathology*, 61, 2017:199–204.
597. Michalová K., Kazakov D., Michal M., Hadravský L., Kacerovská D., Rychlý B., Miesbauerová M., Michal M.: Differentiated squamous intraepithelial lesion (dSIL)-like changes in the epidermis overlying anogenital melanocytic nevi: a diagnostic pitfall. *Annals of Diagnostic Pathology*, 26, 2017:43–46.
598. Michalová K., Michal M., Hes O., Kazakov D., Michal M.: Solid pseudopapillary tumor: a new tumor entity in the testis? Reply. *Human Pathology*, 62, 2017:243–245.
599. Michalová K., Michal M., Kazakov D., Šedivcová M., Hes O., Hadravský L., Agaimy A., Tretiakova M., Bacchi C., Hartmann A., Kuroda N., Bulimbasic S., Coric M., Antic T., Michal M.: Primary signet ring stromal tumor of the testis: a study of 13 cases indicating their phenotypic and genotypic analogy to pancreatic solid pseudopapillary neoplasm. *Human Pathology*, 67, 2017:85–93.
600. Mírka H., Ferda J.: Základy interpretace HRCT plic: 1. část – základní principy hodnocení, anatomie a nodulární změny. *Česká radiologie*, 71, 2017:11–26.
601. Mohelníková-Duchoňová B., Strouhal O., Hughes D., Holcátová I., Oliverius M., Kala Z., Campa D., Rizzato C., Canzian F., Pezzilli R., Talar-Wojnarowska R., Malecka-Panas E., Sperti C., Zambon CF., Pedrazzoli S., Fogar P., Milanetto AC., Capurso G., Delle Fave G., Valente R., Gazouli M., Malleo G., Lawlor RT., Strobel O., Hackert T., Giese N., Vodička P., Vodičková L., Landi S., Tavano F., Gioffreda D., Piepoli A., Paziienza V., Mambrini A., Pedata M., Cantore M., Bambi F., Ermini S., Funel N., Lemstrová R., Souček P.: SLC22A3 polymorphisms do not modify pancreatic cancer risk, but may influence overall patient survival. *Scientific Reports*, 7, 2017:1–11.
602. Moláček J., Třeška V., Čertík B., Čechura M., Šulc R., Opatrný V., Reischig T.: Duální transplantace ledvin – zkušenosti jednoho centra. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:291–295.
603. Molnár Z., Beneš J., Reuter D. A.: Intensive care medicine in 2050: perioperative critical care. *Intensive Care Medicine*, 43, 2017:1138–1140.
604. Moravec J., Mareš J.: A simple, time-saving, microwave-assisted periodic acid-Schiff's staining of glycoproteins on 1D electrophoretic gels. *Electrophoresis*, 38, 2017:3100–3103.

605. Müllerová D., Pešta M., Dvořáková J., Čedřínková M., Kulda V., Dvořák P., Bouchalová V., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J., Langmajerová J., Müller L.: Polychlorinated biphenyl 153 in lipid medium modulates differentiation of human adipocytes. *Physiological Research*, 66, 2017:653–662.
606. Nalos L.: Nové perspektivy starého kanálu. *Vnitřní lékařství*, 63, 2017:81–81.
607. Nussbaum BL., Stenzel T., Merz T., Scheuerle A., McCook O., Wachter U., Vogt JA., Matallo J., Gassler H., Groger M., Matějovič M., Calzia E., Lampl L., Georgieff M., Mollerr P., Asfar P., Radermacher P., Hafner S.: Hyperoxia or Therapeutic Hypothermia During Resuscitation from Non-Lethal Hemorrhagic Shock in Swine. *Shock*, 48, 2017:564–570.
608. Ondič O., Ferko R., Kašpírková J., Švajdlr M., Rychlý B., Talarčík P., Bouda J., Michal M.: Bizarre cell dysplasia of the cervix. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43, 2017:345–351.
609. Opatrný J., Matoušovic K., Opatrná S., Rokyta R.: Kardiorenální syndrom – nová klasifikace?. *Aktuality v nefrologii*, 23, 2017:34–39.
610. Ošťádal P., Rokyta R., Balík M., Bělohávek J., Cvachovec K., Černý V., Dostál P., Janota T., Kala , Matějovič M., Pařenica , Šeblová , Škulec R., Šrámek , Truhlář A.: Cardiac Arrest Centers: Joint statement of Czech Professional Societies: Czech Acute Cardiac Care Association of the Czech Society of Cardiology, Czech Resuscitation Council, Czech Society of Intensive Care Medicine ČLS JEP, Czech Society of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine ČLS JEP, and Society for Emergency and Disaster Medicine ČLS JEP. *Cor et Vasa*, 59, 2017:e196–e199.
611. Ošťádal P., Rokyta R., Balík M., Bělohávek J., Cvachovec K., Černý V., Dostál P., Janota T., Kala P., Matějovič M., Pařenica J., Šeblová J., Škulec R., Šrámek V., Truhlář A.: Centra péče o nemocné po srdeční zástavě. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:312–315.
612. Papagiannitsis C., Kutilova I., Medvecký M., Hrabák J., Dolejšká M.: Characterization of the Complete Nucleotide Sequences of Inca/C-2 Plasmids Carrying In809-Like Integrons from Enterobacteriaceae Isolates of Wildlife Origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017:1–11.
613. Papagiannitsis C., Malli E., Florou Z., Medvecký M., Sarrou S., Hrabák J., Petinaki E.: First description in Europe of the emergence of *Enterococcus faecium* ST117 carrying both vanA and vanB genes, isolated in Greece. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 11, 2017:68–70.
614. Papagiannitsis C., Malli E., Florou Z., Sarrou S., Hrabák J., Matzarlis K., Zakynthinos E., Petinaki E.: Emergence of sequence type 11 *Klebsiella pneumoniae* coproducing NDM-1 and VIM-1 metallo-beta-lactamases in a Greek hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 87, 2017:295–297.
615. Papagiannitsis C., Medvecký M., Chudějová K., Skálová A., Rotová V., Španělová P., Jakubů V., Žemličková H., Hrabák J.: Molecular Characterization of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* of Czech Origin and Evidence for Clonal Spread of Extensively Resistant Sequence Type 357 Expressing IMP-7 Metallo-beta-Lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017: 1811–1817.
616. Papoušek I., Papagiannitsis C., Medvecký M., Hrabák J., Dolejšká M.: Complete nucleotide sequences of two VIM-1-encoding plasmids from *Klebsiella pneumoniae* and *Leclercia adecarboxylata* isolates of Czech origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017:1–7.
617. Parmar HS., Houdek Z., Pešta M., Černá V., Dvořák P., Hatina J.: Protective effect of aspirin against oligomeric Aβ42 induced mitochondrial alterations and neurotoxicity in differentiated EC P19 neuronal cells. *Current Alzheimer Research*, 14, 2017:810–819.
618. Pecková K., Martínek P., Pivovarčíková K., Vaněček T., Alaghehbandan R., Procházková K., Perez Montiel D., Hora M., Skenderi F., Ulapec M., Rotterová P., Daum O., Ferda J., Davidson W., Ondič O., Dubová M., Michal M., Hes O.: Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, 26, 2017:23–30.
619. Polívka J., Králíčková M., Polívka J., Kaiser C., Kuhn W., Golubnitschaja O.: Mystery of the brain metastatic disease in breast cancer patients: improved patient stratification, disease prediction and targeted prevention on the horizon?. *EPMA Journal*, 8, 2017:119–127.
620. Polívka J., Polívka J., Holubec L., Kubíková T., Přibáň V., Hes O., Pivovarčíková K., Třešková I.: Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, 37, 2017:21–33.

621. Polívka J., Řepík T., Holubec L., Polívka J.: Klasifikace nádorů centrálního nervového systému – WHO 2016 Update. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 80, 2017:353–356.
622. Posani L., Cocco S., Ježek K., Monasson R.: Functional connectivity models for decoding of spatial representations from hippocampal CA1 recordings. *Journal of Computational Neuroscience*, 43, 2017:17–33.
623. Procházková K., Staehler M., Trávníček I., Pitra T., Eret V., Úrge T., Eberlová L., Roušarová M., Hošek P., Chudáček Z., Ferda J., Hes O., Hora M.: Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment. *Urologia Internationalis*, 98, 2017:148–155.
624. Proskauer Pena SL., Mallouppas K., Flosman P., Ježek K.: Functional split between social and spatial memory on a TGF 344-19 rat model of Alzheimer's disease. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:31–39.
625. Reischig T., Kačer M., Hrubá P., Jindra P., Hes O., Lysák D., Bouda M., Viklický O.: The impact of viral load and time to onset of cytomegalovirus replication on long-term graft survival after kidney transplantation. *Antiviral Therapy*, 22, 2017:503–513.
626. Richtrová P., Mareš J., Kielberger L., Trefil L., Eiselt J., Reischig T.: Citrate-Buffered Dialysis Solution (Citrasate) Allows Avoidance of Anticoagulation During Intermittent Hemodiafiltration-At the Cost of Decreased Performance and Systemic Biocompatibility. *Artificial Organs*, 8, 2017:759–766.
627. Rotová V., Papagiannitsis C., Chudějová K., Medvecký M., Skálová A., Adámková V., Hrabák J.: First description of the emergence of Enterobacter asburiae producing IMI-2 carbapenemase in the Czech Republic. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 11, 2017:98–99.
628. Rotová V., Papagiannitsis C., Skálová A., Chudějová K., Hrabák J.: Comparison of imipenem and meropenem antibiotics for the MALDI-TOF MS detection of carbapenemase activity. *Journal of Microbiological Methods*, 137, 2017:30–33.
629. Rušavý Z., Kališ V.: Commentary on “Behavior of perineum during delivery before fetal head expulsion”. *International Urogynecology Journal*, 28, 2017:503–504.
630. Rušavý Z., Nečesalová P., Rinnová E., Smažinka M., Havří M., Kališ V.: Český překlad a validace dotazníku kvality pohlavního života u žen s prolapsem pánevních orgánů či inkontinencí moči nebo stolice – PISQ-IR. *Česká gynekologie*, 82, 2017:129–132.
631. Růžička J., Vondra V., Beneš J., Bolek L., Petránková Z., Hrdlička P., Bosman R., Psutka J., Matějovič M.: Diagnostický systém pro zjišťování a sledování bioimpedance hrudníku a stanovení emergentních stavů hrudníku (patent), č. 306759, 2017.
632. Sauerová P., Pilgrová T., Pekař M., Hubálek Kalbáčková M.: Hyaluronic acid in complexes with surfactants: The efficient tool for reduction of the cytotoxic effect of surfactants on human cell types. *International Journal of Biological Macromolecules*, 103, 2017:1276–1284.
633. Seeman T., Vondrák K., Dušek J., Šimánková N., Zieg J., Háček J., Chadimová M., Sopko B., Fořtová M.: Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Does Not Distinguish Acute Rejection from Other Causes of Acute Kidney Injury in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Clinical Laboratory*, 63, 2017:111–114.
634. Schmitz J., Zakrzewicz A., Wilker S., Kuncová J., Hecker A., Grau V., Padberg W., Holler J. P. N.: Non-neuronal neuropeptide Y and its receptors during acute rejection of rat pulmonary allografts. *Transplant Immunology*, August, 2017:49–53.
635. Schormair B., Zhao C., Bell S., Tilch E., Salminen A., Puetz B., Dauvilliers Y., Stefani A., Hoegl B., Poewe W., Kemlink D., Šonka K., Bachmann C., Paulus W., Trenkwalder C., Oertel W., Hornyak M., Teder-Laving M., Metspalu A., Hadjigeorgiou G., Polo O., Fietze I., Ross O., Wszolek Z., Butterworth A., Soranzo N., Ouweland W., Roberts D., Danesh J., Allen R., Earley C.J., Ondo W., Xiong L., Montplaisir J., Gan-Or Z., Perola M., Vodička P., Dina C., Franke A., Tittmann L., Stewart A.F., Shah S., Gieger C., Peters A., Rouleau G.A., Berger K., Oexle K., Di Angelantonio E., Hinds D.A., Mueller-Myhsok B., Winkelmann J.: Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *The Lancet: Neurology*, 16, 2017:898–907.
636. Skálová A., Chudějová K., Rotová V., Medvecký M., Študentová V., Chudáčková E., Lavička P., Bergerová T., Jakubů V., Žemličková H., Papagiannitsis C., Hrabák J.: Molecular Characterization of OXA-48-Like-Producing Enterobacteriaceae in the Czech Republic and Evidence for Horizontal Transfer of pOXA-48-Like Plasmids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017: nestránkováno.

637. Smokovski I., Risteski M., Polívka J., Zubor P., Konieczka K., Costigliola V., Golubnitschaja O.: Postmenopausal breast cancer: European challenge and innovative concepts. *EPMA Journal*, 8, 2017:159–169.
638. Srbecká K., Michalová K., Čurčíková R., Michal M., Dubová M., Švajdler M., Michal M., Daum O.: Spectrum of lesions derived from branchial arches occurring in the thyroid: from solid cell nests to tumors. *Virchows Archiv*, 471, 2017:393–400.
639. Suchý T., Šupová M., Klapková E., Adámková V., Závora J., Žaludková M., Rýgllová Š., Ballay R., Denk , Pokorný M., Sauerová P., Hubálek Kalbáčová M., Horný L., Veselý J., Voňavková T., Průša R.: The release kinetics, antimicrobial activity and cytocompatibility of differently prepared collagen/hydroxyapatite/vancomycin layers: Microstructure vs. nanostructure. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100, 2017:219–229.
640. Svatoň M., Kulda V., Mukenšnabl P., Topolčan O., Pešek M., Dvořák P., Fiala O., Roušarová M., Hrdá K., Pešta M.: Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia I. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:93–103.
641. Štenglová A., Beneš J.: Continuous Non-Invasive Arterial Pressure Assessment during Surgery to Improve Outcome. *Frontiers in Medicine* [online], 4, 2017: nestránkováno.
642. Štiavnická M., Abril Parreno L., Nevorál J., Králíčková M., García Alvarez O.: Non-Invasive Approaches to Epigenetic-Based Sperm Selection. *Medical Science Monitor* [online], 23, 2017:4677–4683.
643. Švíglerová J., Kunčová J., Štengl M.: Cardiovascular Models: Heart Secondarily Affected by Disease (Diabetes Mellitus, Renal Failure, Dysfunctional Sympathetic Innervation). *Animal Models for the Study of Human Disease*, 2 vyd. London: Elsevier, 2017: 175–203.
644. Táborský M., Richter D., Tonar Z., Kubíková T., Herman A., Peregrin J., Červenková L., Husková Z., Kopkan L.: Early morphologic alterations in renal artery wall and renal nerves in response to catheter-based renal denervation procedure in sheep: difference between single-point and multiple-point ablation catheters. *Physiological Research*, 66, 2017:601–614.
645. Thiele J., Bethel K., Králíčková M., Kuhn P.: Circulating Tumor Cells: Fluid Surrogates of Solid Tumors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 12, 2017:419–447.
646. Thomsen H., Campo C., Weinhold N., da Silva Filho M., Pour L., Gregora E., Vodička P., Vodičková L., Hoffmann P., Noethen M., Joeckel K., Langer C., Hajek R., Goldschmidt H., Hemminki K., Foersti A.: Genomewide association study on monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS). *European Journal of Haematology*, 99, 2017:70–79.
647. Tonar, Zbyněk; Kochová, Petra; Cimrman, Robert; Perktold, Josef; Kubíková, Tereza; Demjen, Erna; Liška, Václav; Králíčková, Milena; Witter, Kirsti: Links between the Orientation of Vascular Smooth Muscle and Microscopical Composition of Aortic Segments. In: *Solid State Phenomena*. 1. vyd. Switzerland, 2017. s. 329–332.
648. Tonar Z., Kubíková T.: Histologické vyšetření vzorků renální tepny a ledviny u 12 ovcí ze studie renální denervace (vzorky M1–M6 a B1–B6, 10–11 dní po zákroku) (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
649. Tonar Z., Kural T., Štajerová M.: Histologické hodnocení hojení anastomózy kličky tenkého střeva u prasete II – výsledky po aplikaci materiálu společnosti Contipro (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
650. Trpkov K., Abou-Ouf H., Hes O., Lopez JI., Nesí G., Comperat E., Sibony M., Osunkoya AO., Zhou M., Gokden N., Leroy X., Berney DM., Cunha IW., Musto ML., Athanazio DA., Yilmaz A., Donnelly B., Hyndman E., Gill AJ., McKenney JK., Bismar TA.: Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma (ESC RCC) : Further morphologic and molecular characterization of ESC RCC as a distinct entity. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:1299–1308.
651. Tůma J., Kolínková Y., Jelínková D., Hilber P., Cendelín J.: Impaired spatial performance in cerebellar-deficient Lurcher mice is not associated with their abnormal stress response. *Neurobiology of Learning and Memory*, 140, 2017:62–70.
652. Vaněček T., Pivovarčíková K., Pitra T., Pecková K., Rotterova P., Daum O., Davidson W., Perez Montiel D., Kalusová K., Hora M., Ondič O., Dubová M., Michal M., Hes O.: Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney: Mutation Analysis of the DICER 1 Gene in 29 Cases. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 25, 2017:117–121.
653. Verdánová M., Sauerová P., Hempel U., Hubálek Kalbáčová M.: Initial cell adhesion of three cell types in the presence and absence of serum proteins. *Histochemistry and Cell Biology*, 148, 2017:273–288.

654. Veverková A., Kališ V., Rušavý Z.: Informovanost rodiček v oblasti primární a sekundární prevence poruch pánevního dna po porodu. *Česká gynekologie*, 82, 2017:327–332.
655. Vítová L., Tůma Z., Moravec J., Kvapil M., Matějovič M., Mareš J.: Early urinary biomarkers of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus show involvement of kallikrein-kinin system. *BMC Nephrology*, 18, 2017: nestránkováno.
656. Vožeh F.: Cerebellum-from J. E. Purkyně up to Contemporary Research. *The Cerebellum*, 16, 2017:691–694.
657. Vymetálková V., Pardini B., Rosa F., Jirásková K., Di Gaetano C., Bendová P., Levý M., Veškrňová V., Büchler T., Vodičková L., Naccarati A., Vodička P.: Polymorphisms in microRNA binding sites of mucin genes as predictors of clinical outcome in colorectal cancer patients. *Carcinogenesis*, 38, 2017:28–39.
658. Windrichová J., Fuchsová R., Kučera R., Topolčan O., Fiala O., Fínek J., Slípková D.: MIC1/GDF15 as a Bone Metastatic Disease Biomarker. *Anticancer Research*, 37, 2017:1501–1505.
659. Witter K., Tonar Z., Schöpfer H.: How many Layers has the Adventitia? – Structure of the Arterial Tunica Externa Revisited. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 46, 2017:110–120.
660. Zatloukal J., Pradl R., Kletečka J., Skalický T., Liška V., Beneš J.: Comparison of absolute fluid restriction versus relative volume redistribution strategy in low central venous pressure anesthesia in liver resection surgery: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiologica*, 83, 2017:1051–1060.
661. Zitrický F., Ježek K.: Neuronal oscillations and memory retrieval. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:19–29.
662. Zubor , Gondova , Polívka J., Kasajova P., Konieczka K., Danko J., Golubnitschaja O.: Breast cancer and Flammer syndrome: any symptoms in common for prediction, prevention and personalised medical approach?. *EPMA Journal*, 8, 2017:129–140.
663. Žalmanová T., Hošková K., Nevorál J., Adámková K., Kott T., Šule M., Kotíková Z., Prokešová Š., Jílek F., Králíčková M., Petr J.: Bisphenol S negatively affects the meiotic maturation of pig oocytes. *Scientific Reports*, 7, 2017: nestránkováno.
664. Žalmanová T., Hošková K., Nevorál J., Prokešová Š., Petr J.: Bisfenoly A a S a jejich efekt na reprodukci. *Acta Medicinæ*, 2017, 2017:56–58.

ŠIKLŮV ÚSTAV PATOLOGIE – ŠIKL'S DEPARTMENT OF PATHOLOGY

2253. Agaimy A., Bieg M., Michal M., Geddert H., Märkl B., Seitz J., Moskalev E., Schlesner M., Metzler M., Hartmann A., Wiemann S., Michal M., Mentzel T., Haller F.: Recurrent Somatic PDGFRB Mutations in Sporadic Infantile/Solitary Adult Myofibromas But Not in Angioleiomyomas and Myopericytomas. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:195–203.
2254. Agaimy A., Cheng L., Egevad L., Feyeraabend B., Hes O., Keck B., Pizzolitto S., Sioletic S., Wullich B., Hartmann A.: Rhabdoid and Undifferentiated Phenotype in Renal Cell Carcinoma Analysis of 32 Cases Indicating a Distinctive Common Pathway of Dedifferentiation Frequently Associated With SWI/SNF Complex Deficiency. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:253–262.
2255. Agaimy A., Michal M., Giedl J., Hadravský L., Michal M.: Superficial acral fibromyxoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular study of 11 cases highlighting frequent Rb1 loss/deletions. *Human Pathology*, 60, 2017:192–198.
2256. Agaimy A., Michal M., Chiosea S., Petersson F., Hadravský L., Kristiansen G., Horch RE., Schmolders J., Hartmann A., Haller F., Michal M.: Phosphaturic Mesenchymal Tumors: Clinicopathologic, Immunohistochemical and Molecular Analysis of 22 Cases Expanding their Morphologic and Immunophenotypic Spectrum. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:1371–1380.
2257. Alaghebandan R., Michal M., Kuroda N., Hes O.: Thyroid-like Follicular Carcinoma of the Kidney: An Emerging Renal Neoplasm With Curiously Misplaced Histologic Features. A Case Report. *International Journal of Surgical Pathology*, 25, 2017:379–380.
2258. Alaghebandan R., Stehlik J., Trpkov K., Magi-Galluzzi C., Mundo E., Foix M., Berney D., Sibony M., Suster S., Agaimy A., Montiel D., Pivovarovčíková K., Michalová K., Daum O., Ondič O., Rotterová P., Dušek M., Hora M., Michal M., Hes O.: Programmed death-1 (PD-1) receptor/PD-1 ligand (PD-L1)

- expression in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Annals of Diagnostic Pathology*, 29, 2017:17–22.
2259. Andreassen S., Skálová A., Agaimy A., Bishop JA., Laco J., Leivo I., Franchi A., Larsen SR., Erentaite D., Ulhoi BP., Buchwald Cv., Melchior LC., Michal M., Kiss K.: ETV6 Gene Rearrangements Characterize a Morphologically Distinct Subset of Sinonasal Low-grade Non-intestinal-type Adenocarcinoma – A Novel Translocation-associated Carcinoma Restricted to the Sinonasal Tract. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:1552–1560.
2260. Baghai F., Yazdani F., Etebarian A., Garajei A., Skálová A.: Clinicopathologic and molecular characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland origin. *Pathology: Research and Practice*, 213, 2017:1112–1118.
2261. Belousová IĚ., Samtsov AV., Kazakov D.: A rare case of solitary hemorrhagic mycosis fungoides with angiocentric features. *The American Journal of Dermatopathology*, 39, 2017:313–315.
2262. Bishop JA., Taube JM., Su A., Binder SW., Kazakov D., Michal M., Westra WH.: Secretory carcinoma of the skin harboring ETV6 gene fusions. A cutaneous analogue to secretory carcinomas of the breast and salivary glands. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:62–66.
2263. Broekaert SMC., Flux K., Kyrpychova L., Kacerovská D., Doina I., Schön MP., Ströbel P., Michal M., Denisjuk N., Kerl K., Kazakov D.: Squared-off nuclei and „appliqué“ pattern as a histopathological clue to periocular sebaceous carcinoma: a clinicopathological study of 50 neoplasms from 46 patients. *The American Journal of Dermatopathology*, 39, 2017:275–278.
2264. Calio A., Eble J., Hes O., Martignoni G., Harari S., Williamson S., Brunelli M., Osunkoya A., Wang L., Comperat E., Lopez-Beltran A., Wang M., Zhang S., Curless K., Post K., Chang H., Luchini C., Baldrige L., MacLennan G., Montironi R., Grignon D., Cheng L.: Distinct clinicopathological features in metanephric adenoma harboring BRAF mutation. *Oncotarget*, 8, 2017:54096–54105.
2265. Compérat E., McKenney JK., Hartmann A., Hes O., Bertz S., Varinot J., Brimo F.: Large nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathological study of 36 cases. *Histopathology*, 71, 2017:703–710.
2266. Dubová M., Daum O., Švajdler M., Salajka P., Fabián P., Babánková I.: Jaká je Vaše diagnóza? Téma: DOG1 imunoexpresie v měkkotkánových nádorech. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*, 53, 2017:183–184;188–189.
2267. Dubová M., Hadravská Š., Putzová M., Daum O.: Jaká je Vaše diagnóza? Odpověď: Paricální hydatidiformní mola s „maze-like“ vaskulární anomálií. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*, 53, 2017:134 a 139.
2268. Dubová M., Šedivcová M., Šašková B., Hadravská Š., Daum O.: Nonsyndromic intestinal lipomas are probably not associated with mutations of PDGFRA. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 25, 2017:664–667.
2269. Farkaš D., Matěj R., Švajdler M., Sluková M., Seligová J., Fröhlichová L., Farkašová Iannaccone S., Vyhňálková V., Ginelliiová A.: Neobvyklý histopatologický obraz akutného poškodenia pľuc v rôznej fáze rezorpcie s prevahou organizujúcej sa pneumónie u jedinca s chrípkou A(H1N1). *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*, 53, 2017:38–42.
2270. Ferda J., Ferdová E., Hes O., Mraček J., Kreuzberg B., Baxa J.: PET/MRI: Multiparametric imaging of brain tumors. *European Journal of Radiology*, 94, 2017:A14–A25.
2271. Hadravská Š., Dubová M., Miesbauerová M., Mukenšnabl P., Daum O., Mádle A., Smetana K.: Hamartom ze zralých kardiomyocytů. Pitevní kazuistika. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*, 53, 2017:185–187.
2272. Hadravská Š., Dubová M., Mukenšnabl P., Daum O.: Komplikace vyplývající z neposkytnutí relevantních klinických údajů patologovi vyšetřujícímu placenty. *Česká gynekologie*, 82, 2017:197–201.
2273. Hes O., Alghhebandan R., Rogala J., Michal M.: Biphasic squamoid alveolar papillary renal cell carcinoma: case report and review of the literature. *AJSP: Review & Reports*, 22, 2017:286–289.
2274. Hora M., Eret V., Drápelová B., Stránský P., Pitra T., Procházková K., Ferda J., Hes O.: Retroperitoneoskopická resekce tumoru ledviny – video. *Česká urologie*, 21, 2017:13–15.
2275. Hora M., Stránský P., Ůrge T., Dolejšová O., Svobodová H., Ferda J., Hes O.: Laparoskopická extraperitoneální radikální prostatektomie nervy šetřící – video. *Česká urologie*, 21, 2017:268–271.

2276. Hunt JL., Ferlito A., Hellquist H., Rinaldo A., Skálová A., Slootweg PJ., Willems SM., Cardesa A.: Differential diagnosis in neuroendocrine neoplasms of the larynx. *Advances in Anatomic Pathology*, 24, 2017:161–168.
2277. Chou A., Hes O., Turchini J., Trpkov K., Gill A.: Do significant TFE3 gene rearrangements occur in succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma? Borderline FISH results should be interpreted with caution. *Modern Pathology*, 30, 2017:1507–1508.
2278. Kacerovská D., Portelli F., Michal M., Kazakov D.: Acquired elastotic hemangioma-like changes and eccrine sweat duct squamous metaplasia in lichen simplex chronicus/prurigo nodularis-like lesions of the knee and elbow. *Journal of Cutaneous Pathology*, 44, 2017:605–611.
2279. Kafatos G., Niepel D., Lowe K., Jenkins-Anderson S., Westhead H., Garawin T., Traugottová Z., Bilalis A., Molnar E., Timar J., Toth E., Gouvas N., Papaxoinis G., Murray S., Mokhtar N., Vošmiková H., Fabian P., Skálová A., Wojcik P., Tysarowski A., Barugel M., van Krieken JH., Trojan J.: RAS mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of real-world data. *Biomarkers in Medicine*, 11, 2017:751–760.
2280. Kinkor Z., Grossmann P., Dubová M., Bludovský D., Černá A., Krsková L., Lhoták P.: Co nového v Ewing-like family aneb malobuněčné/kulatobuněčné sarkomy měkkých tkání a kostí s rearanží genů CIC a BCOR. Přehled problematiky a naše prvotní zkušenosti. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*, 53, 2017:175–180.
2281. Kollmann D., Ignatova D., Jedamzik J., Chang Y., Jomrich G., Paireder M., Kristo I., Kazakov D., Michal M., Cozzio A., Hoetzenecker W., Schatton T., Asari R., Preusser M., Guenova E., Schoppmann SF.: Expression of programmed cell death protein 1 by tumor-infiltrating lymphocytes and tumor cells is associated with advanced tumor stage in patients with esophageal adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 24, 2017:2698–2706.
2282. Konstantinova A., Shelekhova K., Imyanitov E., Iyevleva A., Kacerovská D., Michal M., Kazakov D.: Study of Selected BRCA1, BRCA2, and PIK3CA Mutations in Benign and Malignant Lesions of Anogenital Mammary-Like Glands. *The American Journal of Dermatopathology*, 39, 2017:358–362.
2283. Konstantinova A., Stewart C., Kyrpychova L., Belousova I., Michal M., Kazakov D.: An Immunohistochemical Study of Anogenital Mammary-Like Glands. *The American Journal of Dermatopathology*, 39, 2017:599–605.
2284. Konstantinova AM., Belousova IE., Kacerovská D., Michal M., Shelekhova KV., Kazakov D.: Anogenitalnye mammaropodobnye železy i svjazannye s nimi zabolevaniya. Část I. Dobrokačestvennyye opucholi i opucholepodobnye processy anogenitalnykh želez. *Arkhiv Patologii*, 79, 2017:43–51.
2285. Konstantinova AM., Belousova IE., Kacerovská D., Michal M., Shelekhova , Kazakov D.: Anogenitalnye mammaropodobnye železy i svjazannye s nimi. *Arkhiv Patologii*, 79, 2017:47–52.
2286. Konstantinova AM., Kyrpychova L., Belousova IE., Spagnolo DV., Kacerovská D., Michal M., Kerl K., Kazakov D.: Anogenital mammary-like glands: a study of their normal histology with emphasis on glandular depth, presence of columnar epithelial cells, and distribution of elastic fibers. *The American Journal of Dermatopathology*, 39, 2017:663–667.
2287. Konstantinova AM., Spagnolo DV., Stewart CJR., Kacerovská D., Shelekhova KV., Plaza JA., Suster S., Bouda J., Kyrpychova L., Michal M., Belousova I. E., Kerl K., Kazakov D.: Spectrum of changes in anogenital mammary-like glands in primary extramammary (anogenital) Paget disease and their possible role in the pathogenesis of the disease. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:1053–1058.
2288. Konstantinova AM., Vaněček T., Martínek P., Kyrpychova L., Spagnolo DV., Stewart CJR., Portelli F., Michal M., Kazakov D.: Molecular alterations in lesions of anogenital mammary-like glands and their mammary counterparts including hidradenoma papilliferum, intraductal papilloma, fibroadenoma and phyllodes tumor. *Annals of Diagnostic Pathology*, 28, 2017:12–18.
2289. Kuroda N., Ohe C., Kato I., Furuya M., Baba M., Nagashima Y., Nakatani Y., Murakami I., Zhou M., Michal M., Hes O., Amin M.: Review of hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects of renal tumors. *Polish Journal of Pathology*, 68, 2017:284–290.
2290. Kyrpychova L., Carr R., Martínek P., Vaněček T., Perret R., Chottová Dvořáková M., Zámečník M., Hadravský L., Michal M., Kazakov D.: Basal Cell Carcinoma With Matrical Differentiation Clinicopathologic,

- Immunohistochemical, and Molecular Biological Study of 22 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:738–749.
2291. Kyrpychova L., Kacerovská D., Michal M., Kazakov D.: Sporadic Trichoblastomas and Those Occurring in the Setting of Multiple Familial Trichoepithelioma/Brooke-Spiegler Syndrome Show No BAP1 Loss. *The American Journal of Dermatopathology*, 39, 2017:793–94.
2292. López F., Williams DM., Skálová A., Hellquist, Suárez C., Nixon JJ., Rodrigo JP., Cardesa A., Strojan P., Quer M., Hunt JL., Rinaldo A., Ferlito A.: How phenotype guides management of the most common malignant salivary neoplasms of the larynx?. *Advances in Therapy*, 34, 2017:813–825.
2293. Mezecevic R., Švajdler M.: Hormone receptor status of contralateral breast cancers: analysis of data from the US SEER population-based registries. *Breast Cancer*, 24, 2017:400–410.
2294. Mezecevic R., Švajdler M.: On Ependymomas and SOX10. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 76, 2017:155–156.
2295. Michal M., Babaoglu B., Kosemehmetoglu K., Kazakov D., Michal M.: Atypical mitoses in pleomorphic lipomas. *Human Pathology*, 70, 2017:143–143.
2296. Michal M., Kazakov D., Agaimy A., Hosová M., Michalová K., Grossmann P., Šteiner P., Skenderi F., Vranic S., Michal M.: Whorling cellular perineurioma: a previously undescribed variant closely mimicking monophasic fibrous synovial sarcoma. *Annals of Diagnostic Pathology*, 27, 2017:74–78.
2297. Michal M., Kazakov D., Hadravský L., Michalová K., Grossmann P., Šteiner P., Vaněček T., Renda V., Suster S., Michal M.: Lipoblasts in spindle cell and pleomorphic lipomas: a close scrutiny. *Human Pathology*, 65, 2017:140–146.
2298. Michal M., Kazakov D., Hadravský L., Michalová K., Rychlý B., Michal M.: Multivacuolated mucin-filled cells: a unique cell characteristic of plexiform neurofibroma. A report of 11 cases. *Human Pathology*, 60, 2017:167–173.
2299. Michal M., Kazakov D., Michal M.: Hybrid peripheral nerve sheath tumors: A review. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*, 53, 2017:81–88.
2300. Michal M., Michal M.: The unifying concept of histiocytosis with raisinoid nuclei: A new evidence that intravascular/intralymphatic histiocytosis and MICE belong in the same spectrum of lesions. *Pathology: Research and Practice*, 213, 2017:292–292.
2301. Michal M., Skálová A., Kazakov D., Pecková K., Heidenreich F., Grossmann P., Michal M.: Mixed epithelial and stromal tumor of the middle ear the first case report. *Human Pathology*, 61, 2017:199–204.
2302. Michalová K., Kazakov D., Michal M., Hadravský L., Kacerovská D., Rychlý B., Miesbauerová M., Michal M.: Differentiated squamous intraepithelial lesion (dSIL)-like changes in the epidermis overlying anogenital melanocytic nevi: a diagnostic pitfall. *Annals of Diagnostic Pathology*, 26, 2017:43–46.
2303. Michalová K., Michal M., Hes O., Kazakov D., Michal M.: Solid pseudopapillary tumor: a new tumor entity in the testis? Reply. *Human Pathology*, 62, 2017:243–245.
2304. Michalová K., Michal M., Kazakov D., Šedivcová M., Hes O., Hadravský L., Agaimy A., Tretiakova M., Bacchi C., Hartmann A., Kuroda N., Bulimbasic S., Coric M., Antic T., Michal M.: Primary signet ring stromal tumor of the testis: a study of 13 cases indicating their phenotypic and genotypic analogy to pancreatic solid pseudopapillary neoplasm. *Human Pathology*, 67, 2017:85–93.
2305. Mírka H., Tupý R., Nářšanská A., Hes O., Ferda J.: Pre-surgical Multiparametric Assessment of Breast Lesions Using 3-Tesla Magnetic Resonance. *Anticancer Research*, 37, 2017:6965–6970.
2306. Ondič O., Ferko R., Kašpírková J., Švajdler M., Rychlý B., Talarčík P., Bouda J., Michal M.: Bizarre cell dysplasia of the cervix. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43, 2017:345–351.
2307. Pecková K., Martínek P., Pivovarčíková K., Vaněček T., Alaghebandan R., Procházková K., Perez Montiel D., Hora M., Skenderi F., Ulamec M., Rotterová P., Daum O., Ferda J., Davidson W., Ondič O., Dubová M., Michal M., Hes O.: Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, 26, 2017:23–30.
2308. Pitra T., Pivovarčíková K., Sedláčková H., Hes O., Hora M., Daum O.: Lynchův syndrom v rukách urologa. *Česká urologie*, 21, 2017:297–304.

2309. Pivovarčíková K., Grossmann P., Alaghebandan R., Sperga M., Michal M., Hes O.: TFE3-fusion variant analysis defines specific clinicopathologic associations among Xp11 translocation cancers January. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:138–140.
2310. Pohlodek K., Mečiarová I., Grossmann P., Kinkor Z.: Dermatofibrosarcoma protuberans of the breast: A case report. *Oncology Letters*, 14, 2017:993–998.
2311. Polívka J., Polívka J., Holubec L., Kubíková T., Přibáň V., Hes O., Pivovarčíková K., Třešková I.: Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, 37, 2017:21–33.
2312. Procházková K., Staehler M., Trávníček I., Pitra T., Eret V., Úrge T., Eberlová L., Roušarová M., Hošek P., Chudáček Z., Ferda J., Hes O., Hora M.: Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment. *Urologia Internationalis*, 98, 2017:148–155.
2313. Reischig T., Kačer M., Hrubá P., Jindra P., Hes O., Lysák D., Bouda M., Viklický O.: The impact of viral load and time to onset of cytomegalovirus replication on long-term graft survival after kidney transplantation. *Antiviral Therapy*, 22, 2017:503–513.
2314. Rob F., Kašpírková J., Jůzlová K., Pesta M., Hercogová J.: Lymphogranuloma venereum with only proximal rectal involvement mimicking inflammatory bowel disease: a potential diagnostic pitfall. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31, 2017:e264–e265.
2315. Rychlý B., Puchertová M., Švajdler M.: Aktuálna WHO klasifikácia nádorov centrálného nervového systému. *Neurológia*, 12, 2017:101–105.
2316. Salzman R., Stárek I., Kučerová L., Skálová A.: Differing Lymphatic Vessels Density in Salivary Adenoid Cystic Carcinoma and Pleomorphic Adenoma. *Pathology & Oncology Research*, 23, 2017:545–550.
2317. Skálová A., Gnepp, Lewis JS., Hunt JL., Bishop JA., Hellquist H., Rinaldo A., Poorten VV., Ferlito A.: Newly described entities in salivary gland pathology. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:e33–e47.
2318. Skálová A., Michal M., Simpson RH.: Newly described salivary gland tumors. *Modern Pathology*, 30, 2017:S27–S43.
2319. Skenderi F., Ulamec M., Vaněček T., Martínek P., Alaghebandan R., Pane Foix M., Babánková I., Perez Montiel D., Alvarado-Cabrero I., Švajdler M., Dubinsky P., Cempírková D., Pavlovský M., Vranic S., Daum O., Ondříč O., Pivovarčíková K., Michalová K., Hora M., Rotterová P., Stehliková A., Dušek M., Michal M., Hes O.: Warthin-like papillary renal cell carcinoma: Clinicopathologic, morphologic, immunohistochemical and molecular genetic analysis of 11 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, 27, 2017:48–56.
2320. Srbecká K., Michalová K., Čurčíková R., Michal M., Dubová M., Švajdler M., Michal M., Daum O.: Spectrum of lesions derived from branchial arches occurring in the thyroid: from solid cell nests to tumors. *Virchows Archiv*, 471, 2017:393–400.
2321. Stárek I., Salzman R., Skálová A., Chovanec M., Gál P., Zábrodský M., Školoudík L., Rotnág I., Pár I., Štrympl P.: Doporučené postupy v diagnostice a léčbě nádorů průšň žlázy. *Otorinolaryngologie a foniatrie*, 66, 2017:119–126.
2322. Stolzová K., Pešek M., Brůha F., Mukenšabl P., Šafránek J.: Dispenzarizace pacientů po operaci karcinoidu plic – tři kazuistiky recidiv onemocnění. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:209–215.
2323. Svatoň M., Kulda V., Mukenšabl P., Topolčan O., Pešek M., Dvořák P., Fiala O., Roušarová M., Hrdá K., Pešta M.: Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia I. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:93–103.
2324. Svatoň M., Pešek M., Vodička J., Mraček J., Baxa J., Šašková B.: Znamenají metastázy do mozku u tumoru s ALK translokací vždy selhání terapie crizotinibem?. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:222–226.
2325. Švajdler M., Dubová M., Daum O.: Jaká je Vaše diagnóza? Odpověď: Inflamatorný polyp hrubého čreva s bizarnými stromálními bunkami. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*, 53, 2017:45–46.
2326. Švajdler M., Rychlý B., Zámečník J., Švajdler P.: Novinky vo WHO klasifikácii nádorov centrálného nervového systému 2016 – 1. časť: difúzně infiltrující gliómy. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*, 53, 2017:12–21.

2327. Švajdler M., Švajdler P., Michal M.: Jaká je Vaše diagnóza? Odpověď: Vretenobunkový rhabdomyosarkóm. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*, 53, 2017:100 a 102–103.
2328. Toberer F., Ruetten A., Requena L., Kazakov D., Enk A., Hartschuh W., Haenssle H.: Eosinophil-rich trichoblastic carcinoma with aggressive clinical course in a young man. *Journal of Cutaneous Pathology*, 44, 2017:986–990.
2329. Trpkov K., Abou-Ouf H., Hes O., Lopez JI., Nesi G., Comperat E., Sibony M., Osunkoya AO., Zhou M., Gokden N., Leroy X., Berney DM., Cunha IW., Musto ML., Athanazio DA., Yilmaz A., Donnelly B., Hyndman E., Gill AJ., McKenney JK., Bismar TA.: Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma (ESC RCC) : Further morphologic and molecular characterization of ESC RCC as a distinct entity. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:1299–1308.
2330. Třeška V., Daum O., Švajdler M., Liška V., Ferda J., Baxa J.: Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma – a Rare Tumor and Diagnostic Dilemma. *In Vivo*, 31, 2017:763–767.
2331. Tupý R., Ferda J., Kastner J., Přebáň V., Hes O., Vokurka S.: Dynamické postkontrastní T1 zobrazení 3T-MR peritumorální bílé hmoty – možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz. *Česká radiologie*, 71, 2017:183–187.
2332. Ulčová-Gallová Z., Pešek M., Chaloupka P., Mukenšnabl P., Haschová M., Lošan P., Bibková K., Mičánová Z., Cibulka J.: Screeningové vyšetření endometriálních NK buněk u vybraných infertilních pacientek I. část – metodika a průběžné výsledky. *Česká gynekologie*, 82, 2017:366–371.
2333. Vaněček T., Pivovarčíková K., Pitra T., Pecková K., Rotterova P., Daum O., Davidson W., Perez Montiel D., Kalusová K., Hora M., Ondič O., Dubová M., Michal M., Hes O.: Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney: Mutation Analysis of the DICER 1 Gene in 29 Cases. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 25, 2017:117–121.
2334. Vejvodová Š., Špidlen V., Mukenšnabl P., Krákorová G., Moláček J., Vodička J.: Solitary Fibrous Tumor – Less Common Neoplasms of the Pleural Cavity. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 23, 2017:12–18.
2335. Williamson S., Gadde R., Trpkov K., Hirsch M., Srigley J., Reuter V., Cheng L., Kunju L., Barod R., Rogers C., Delahunt B., Hes O., Eble J., Zhou M., McKenney J., Martignoni G., Fleming S., Grignon D., Moch H., Gupta N.: Diagnostic criteria for oncocytic renal neoplasms: a survey of urologic pathologists. *Human Pathology*, 63, 2017:149–156.
2336. Yang Y., Miller CR., Clement C., Hes O., Ayzaguirre E.: Malignant solitary fibrous tumour of the kidney with lymph node and liver metastases. *Pathology*, 49, 2017:450–453.
2337. Yang Y., Miller C., Clement C., Hes O., Eyzaguirre E.: Malignant solitary fibrous tumour of the kidney with lymph node and liver metastases: beware of STAT6 expression in dedifferentiated liposarcoma with a solitary fibrous tumour-like morphology: author reply. *Pathology*, 49, 2017:671–672.
2338. Zedníková I., Ňaršanská A., Hes O., Metelková A., Fiala O., Svoboda T.: Nový pohled na exenteraci axily při metastáze v sentinelové uzlině. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:346–352.
2339. Zidar N., Langner C., Odar K., Hošnjak L., Kamarádová K., Daum O., Pollheimer MJ., Košorok P., Poljak M.: Anal verrucous carcinoma is not related to infection with human papillomaviruses and should be distinguished from giant condyloma (Buschke-Lowenstein tumour). *Histopathology*, 70, 2017:938–945.

ÚSTAV ANATOMIE – DEPARTMENT OF ANATOMY

457. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejčko J., Malotín T., Merglová V., Míkoláš P., Motáň J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonař Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: *Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
458. Eberlová L., Liška V., Mírka H., Tonař Z., Haviar S., Svoboda M., Beneš J., Pálek R., Eminger M., Rosendorff J., Mik P., Leupen S., Lametschwandtner A.: The use of porcine corrosion casts for teaching human anatomy. *Annals of Anatomy*, 213, 2017:69–77.

459. Junatas KL., Tonar Z., Kubíková T., Liška V., Pálek R., Mik P., Králíčková M., Witter K.: Stereological analysis of size and density of hepatocytes in the porcine liver. *Journal of Anatomy*, 230, 2017:575–588.
460. Procházková K., Staehler M., Trávníček I., Pitra T., Eret V., Úrge T., Eberlová L., Roušarová M., Hošek P., Chudáček Z., Ferda J., Hes O., Hora M.: Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment. *Urologia Internationalis*, 98, 2017:148–155.

ÚSTAV BIOFYZIKY – DEPARTMENT OF BIOPHYSICS

488. Bolek L., Dejmek J., Růžička J., Beneš J., Petránková Z.: Heat exchanger with laminariser (patent), č. EP 2678628 B1, 2017.
489. Bolek L., Dejmek J., Růžička J., Beneš J., Petránková Z.: Teploobmenník s laminarizátorem (patent), č. 027362, 2017.
490. Bolek L., Dejmek J.: Termoelektrický tepelný výměník s integrovaným rezervoárem (patent), č. 306496, 2017.
491. Dejmek J., Bolek L.: Cirkulační chladičí zařízení s termoelektrickým chladičím jádrem se zvýšenou účinností tepelného přenosu (funkční vzorek), 2017.
492. Růžička J., Vondra V., Beneš J., Bolek L., Petránková Z., Hrdlička P., Bosman R., Psutka J., Matějovič M.: Diagnostický systém pro zjišťování a sledování bioimpedance hrudníku a stanovení emergentních stavů hrudníku (patent), č. 306759, 2017.
493. Růžička J.: Fyzikální a fyziologické aspekty léčby hyperbarickým kyslíkem. *Hyperbarická medicína*, 1. vyd. Praha: Mladá fronta a.s., 2017: 20–39.

ÚSTAV BIOLOGIE – DEPARTMENT OF BIOLOGY

494. Dvořák P., Hlaváč V., Mohelníková-Duchoňová B., Liška V., Pešta M., Souček P.: Downregulation of ABC Transporters in Non-neoplastic Tissues Confers Better Prognosis for Pancreatic and Colorectal Cancer Patients. *Journal of Cancer*, 8, 2017:1959–1971.
495. Dvořák P., Pešta M., Souček P.: ABC gene expression profiles have clinical importance and possibly form a new hallmark of cancer. *Tumor Biology*, 39, 2017:1–16.
496. Hatina J.: Tumorstammzellen als therapeutisches Ziel der Tumorthherapie von morgen. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 167, 2017:25–30.
497. Kalfět D., Ludvíková M., Topolčan O., Čelakovský P., Kučera R., Windrichová J., Ludvík J., Skálová K., Kulda V., Pešta M., Plzák J.: Serum Levels of IGF-1 and IGFBP-3 in Relation to Clinical and Pathobiological Aspects of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Anticancer Research*, 37, 2017:3281–3286.
498. Kulda V., Hrdá K., Houdek Z., Kolaja Dobrá J., Vrzáková R., Svatoň M., Šafránek J., Doležal J., Babuška V., Pešek M., Topolčan O., Pešta M.: Predictive Significance of Thymidylate Synthase Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*, 37, 2017:6953–6958.
499. Lemstrova R., Brynychová V., Hughes D., Hlaváč V., Dvořák P., Doherty J., Murray H., Crocford M., Oliverius M., Hlavsa J., Honsová E., Mazanec J., Kala Z., Loveček M., Havlík R., Ehrman J., Strouhal O., Souček P., Melichar B., Mohelníková-Duchoňová B.: Dysregulation of KRAS signaling in pancreatic cancer is not associated with KRAS mutations and outcome. *Oncology Letters*, 14, 2017:5980–5988.
500. Ludvíková M., Kholová I., Kalfět D.: Molekulární aspekty nádorů štítné žlázy se zaměřením na mikroRNA a jejich klinické souvislosti. *Klinická onkologie*, 30, 2017:167–174.
501. Mayer Jr. O., Mlíková Seidlerová J., Wohlfahrt P., Filipovský J., Cífková R., Černá V., Kučerová A., Pešta M., Fuchsová R., Topolčan O., Jardon K., Drummen N., Vermeer J.: Synergistic effect of low K and D vitamin status on arterial stiffness in a general population. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 46, 2017:83–89.
502. Müllerová D., Pešta M., Dvořáková J., Čedíková M., Kulda V., Dvořák P., Bouchalová V., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J., Langmajerová J., Müller L.: Polychlorinated biphenyl 153 in lipid medium modulates differentiation of human adipocytes. *Physiological Research*, 66, 2017:653–662.

503. Parmar HS., Houdek Z., Pešta M., Černá V., Dvořák P., Hatina J.: Protective effect of aspirin against oligomeric A β 42 induced mitochondrial alterations and neurotoxicity in differentiated EC P19 neuronal cells. *Current Alzheimer Research*, 14, 2017:810–819.
504. Pereira J., Costa M., Vieira D., Pala M., Bamford L., Harich N., Cherni L., Alshamali F., Hatina J., Rychkov S., Stefanescu G., King T., Torroni A., Soares P., Pereira L., Richards M.: Reconciling evidence from ancient and contemporary genomes: a major source for the European Neolithic within Mediterranean Europe. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 284, 2017: nestránkováno.
505. Svatoň M., Kulda V., Mukenšnabl P., Topolčan O., Pešek M., Dvořák P., Fiala O., Roušarová M., Hrdá K., Pešta M.: Vliv exprese vybraných proteinů kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia 1. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:93–103.

ÚSTAV FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE – DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

564. Huml L., Jurášek M., Mikšátková P., Zimmermann T., Tomanová P., Buděšínský M., Rottnerová Z., Šimková M., Harmatha J., Kmoníčková E., Lapčák O., Drašar P.B.: Immunoassay for determination of trilobolide. *Steroids*, 117, 2017:105–111.
565. Jarkovská D., Bludovská M., Mistrová E., Křížková V., Kotyzová D., Kubíková T., Slavíková J., Ereš SN., Djordjević A., Chottová Dvořáková M.: Expression of classical mediators in hearts of rats with hepatic dysfunction. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 95, 2017:1351–1359.
566. Jurášek M., Džubák P., Rimpelová S., Sedlák D., Konečný P., Frydrych I., Gurská S., Hajdúch M., Bogdanová K., Kolář M., Müller T., Kmoníčková E., Ruml T., Harmatha J., Drašar P.: Trilobolide-steroid hybrids: Synthesis, cytotoxic and antimycobacterial activity. *Steroids*, 117, 2017:97–104.
567. Kopeček M., Potměšil P.: How long does the pharmacokinetic interaction between carbamazepine and quetiapine last after carbamazepine withdrawal?. *Neuroendocrinology Letters*, 38, 2017:475–478.
568. Potměšil P.: Je možné zvýšit účinnost antidepressiv přídatnou léčbou nesteroidními antirevmatiky?]. *Psychiatrie*, 21, 2017:87–92.
569. Škorpilová L., Rimpelová S., Jurášek M., Buděšínský M., Lokajová J., Effenberg R., Slepíčka P., Ruml T., Kmoníčková E., Drašar P., Wimmer Z.: BODIPY-based fluorescent liposomes with sesquiterpene lactone trilobolide. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 13, 2017:1316–1324.

ÚSTAV FYZIOLOGIE – DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY

721. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejško J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motán J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
722. Chottová Dvořáková M.: Pathophysiology and classification of aortic dissection. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:41–45.
723. Jánková E., Holubec J., Chottová Dvořáková M.: Círhodická kardiomyopatie. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:111–115.
724. Jarkovská D., Bludovská M., Mistrová E., Křížková V., Kotyzová D., Kubíková T., Slavíková J., Ereš SN., Djordjević A., Chottová Dvořáková M.: Expression of classical mediators in hearts of rats with hepatic dysfunction. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 95, 2017:1351–1359.
725. Jarkovská D., Valešová L., Chvojka J., Beneš J., Danihel V., Švíglerová J., Nalos L., Matějovič M., Štengl M.: Heart-rate variability depression in porcine peritonitis-induced sepsis without organ failure. *Experimental Biology and Medicine*, 242, 2017:1005–1012.

726. Ji Y., Takanari H., Qile M., Nalos L., Houtman M., Romunde F., Heukers R., van Bergen en Henegouwen P., Vos M., van der Heyden M.: Class III antiarrhythmic drugs amiodarone and dronedarone impair KIR 2.1 backward trafficking. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [online], 21, 2017:2514–2523.
727. Koželuhová J., Kotyza J., Balihr K., Krčma M., Čedíková M., Karbanová J., Kališ V., Janská E., Matějovič M.: Risk of anal incontinence in women with inflammatory bowel diseases after delivery. *Bratislavské lékařské listy*, 118, 2017:328–333.
728. Müllerová D., Pešta M., Dvořáková J., Čedíková M., Kulda V., Dvořák P., Bouchalová V., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J., Langmajerová J., Müller L.: Polychlorinated biphenyl 153 in lipid medium modulates differentiation of human adipocytes. *Physiological Research*, 66, 2017:653–662.
729. Nalos L.: Nové perspektivy starého kanálu. *Vnitřní lékařství*, 63, 2017:81–81.
730. Schmitz J., Zakrzewicz A., Wilker S., Kuncová J., Hecker A., Grau V., Padberg W., Holler JPN.: Non-neuronal neuropeptide Y and its receptors during acute rejection of rat pulmonary allografts. *Transplant Immunology*, August, 2017:49–53.
731. Švíglerová J., Kuncová J., Štengl M.: Cardiovascular Models: Heart Secondarily Affected by Disease (Diabetes Mellitus, Renal Failure, Dysfunctional Sympathetic Innervation). *Animal Models for the Study of Human Disease*, 2 vyd. London: Elsevier, 2017: 175–203.

ÚSTAV HISTOLOGIE A EMBRYOLOGIE – DEPARTMENT OF HISTOLOGY AND EMBRYOLOGY

977. Adamkova K., Young-Joo J., Petr J., Zalmanova T., Hoskova K., Jelinkova P., Moravec J., Králíčková M., Sutovsky M., Sutovsky P., Nevala J.: SIRT1-dependent modulation of methylation and acetylation of histone H3 on lysine 9 (H3K9) in the zygotic pronuclei improves porcine embryo development. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 8, 2017:1–12.
978. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejško J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáš J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
979. Bubnov R., Polívka J., Zubor P., Konieczka K., Golubnitschaja O.: „Pre-metastatic niches“ in breast cancer: are they created by or prior to the tumour onset? „Flammer Syndrome“ relevance to address the question. *EPMA Journal*, 8, 2017:141–157.
980. Eberlová L., Liška V., Mírka H., Tonar Z., Haviar S., Svoboda M., Beneš J., Pálek R., Eminger M., Rosendorf J., Mik P., Leupen S., Lametschwandtner A.: The use of porcine corrosion casts for teaching human anatomy. *Annals of Anatomy*, 213, 2017:69–77.
981. Holubec L., Polívka J., Lisnerova L., Kubíková T., Safanda : The Effectiveness of Febrile Neutropenia Prophylaxis with Lippegfilgrastim in Routine Clinical Practice. *In Vivo*, 31, 2017:303–306.
982. Jarkovská D., Bludovská M., Mistrová E., Křížková V., Kotyzová D., Kubíková T., Slavíková J., Ereš SN., Djordjevic A., Chottová Dvořáková M.: Expression of classical mediators in hearts of rats with hepatic dysfunction. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 95, 2017:1351–1359.
983. Junatas K.L., Tonar Z., Kubíková T., Liška V., Pálek R., Mik P., Králíčková M., Witter K.: Stereological analysis of size and density of hepatocytes in the porcine liver. *Journal of Anatomy*, 230, 2017:575–588.
984. Kubíková T., Kochová P., Brázdil J., Špatenka J., Burkert J., Králíčková M., Tonar Z.: The composition and biomechanical properties of human cryopreserved aortas, pulmonary trunks, and aortic and pulmonary cusps. *Annals of Anatomy*, 212, 2017:17–26.
985. Kubíková, T., Kochová, P., Fiala, R., Špatenka, J., Burkert, J., Králíčková, M., Tonar, Z.: Histological Composition and Mechanical Properties of Cryopreserved Samples of Aortic and Pulmonary Valves. In: *Solid State Phenomena*. 1. vyd. Switzerland, 2017. s. 341–344.
986. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace hořčičkových slitin (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.

987. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace implantátů – implantace hořčkových slitin do femuru prasete (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
988. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace implantátů – implantace titanových slitin do femuru prasete (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
989. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace implantátů (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
990. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace implantátů u potkanů s vyvolanou sepsí (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
991. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing – experiment with nanofibre composite scaffolds in rat (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
992. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing – experiment with nanofibre composite scaffolds in femur of rabbit (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
993. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing – experiment with nanofibre composite scaffolds from polycaprolactone (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
994. Liška V., Třeška V., Skalický T., Fichtl J., Brůha J., Vyčítal O., Topolčan O., Pálek R., Rosendorf J., Polívka J., Holubec L.: Evaluation of Tumor Markers and Their Impact on Prognosis in Gallbladder, Bile Duct and Cholangiocellular Carcinomas – A Pilot Study. *Anticancer Research*, 37, 2017:2003–2009.
995. Matějka V., Fínek J., Králíčková M.: Epitelo-mezenchymální tranziční v nádorové tkáni a její role při metastatickém šíření karcinomů. *Klinická onkologie*, 30, 2017:20–27.
996. Müllerová D., Pešta M., Dvořáková J., Čedíková M., Kulda V., Dvořák P., Bouchalová V., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J., Langmajerová J., Müller L.: Polychlorinated biphenyl 153 in lipid medium modulates differentiation of human adipocytes. *Physiological Research*, 66, 2017:653–662.
997. Polívka J., Králíčková M., Polívka J., Kaiser C., Kuhn W., Golubnitschaja O.: Mystery of the brain metastatic disease in breast cancer patients: improved patient stratification, disease prediction and targeted prevention on the horizon?. *EPMA Journal*, 8, 2017:119–127.
998. Polívka J., Polívka J., Holubec L., Kubíková T., Přibáň V., Hes O., Pivovarčíková K., Třešková I.: Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, 37, 2017:21–33.
999. Polívka J., Řepík T., Holubec L., Polívka J.: Klasifikace nádorů centrálního nervového systému – WHO 2016 Update. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 80, 2017:353–356.
1000. Smokovski I., Risteski M., Polívka J., Zubor P., Konieczka K., Costigliola V., Golubnitschaja O.: Postmenopausal breast cancer: European challenge and innovative concepts. *EPMA Journal*, 8, 2017:159–169.
1001. Štiavnická M., Abril Parreno L., Nevala J., Králíčková M., García Alvarez O.: Non-Invasive Approaches to Epigenetic-Based Sperm Selection. *Medical Science Monitor [online]*, 23, 2017:4677–4683.
1002. Táborský M., Richter D., Tonar Z., Kubíková T., Herman A., Peregrin J., Červenková L., Husková Z., Kopkan L.: Early morphologic alterations in renal artery wall and renal nerves in response to catheter-based renal denervation procedure in sheep: difference between single-point and multiple-point ablation catheters. *Physiological Research*, 66, 2017:601–614.
1003. Thiele J., Bethel K., Králíčková M., Kuhn P.: Circulating Tumor Cells: Fluid Surrogates of Solid Tumors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 12, 2017:419–447.
1004. Tonar Z., Kochová, P., Cimrman, R., Perktold, J., Kubíková, T., Demjen, E., Liška, V., Králíčková, M., Witter, K.: Links between the Orientation of Vascular Smooth Muscle and Microscopical Composition of Aortic Segments. In: *Solid State Phenomena*. 1. vyd. Switzerland, 2017. s. 329–332.
1005. Tonar Z., Kubíková T.: Histologické vyšetření vzorků renální tepny a ledviny u 12 ovcí ze studie renální denervace (vzorky M1-M6 a B1-B6, 10-11 dní po zákroku) (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
1006. Tonar Z., Kural T., Šlajzerová M.: Histologické hodnocení hojení anastomózy klíčky tenkého střeva u prasete II – výsledky po aplikaci materiálu společnosti Contipro (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
1007. Tůma J., Kolínko Y., Jelínková D., Hilber P., Cendelín J.: Impaired spatial performance in cerebellar-deficient Lurcher mice is not associated with their abnormal stress response. *Neurobiology of Learning and Memory*, 140, 2017:62–70.
1008. Witter K., Tonar Z., Schöpper H.: How many Layers has the Adventitia? – Structure of the Arterial Tunica Externa Revisited. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 46, 2017:110–120.

1009. Zubor P., Gondova A., Polívka J., Kasajova P., Konieczka K., Danko J., Golubnitschaja O.: Breast cancer and Flammer syndrome: any symptoms in common for prediction, prevention and personalised medical approach?. *EPMA Journal*, 8, 2017:129–140.
1010. Žalmanová T., Hošková K., Nevorál J., Adámková K., Kott T., Šulc M., Kotčíková Z., Prokešová Š., Jílek F., Králíčková M., Petr J.: Bisphenol S negatively affects the meiotic maturation of pig oocytes. *Scientific Reports*, 7, 2017: nestránkováno.

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

524. Hebebrand J., Holm J., Woodward E., Baker J., Blaak E., Schutz D., Farpour-Lambert N., Fruhbeck G., Halford J., Lissner L., Mícić D., Müllerová D., Roman G., Schindler K., Toplak H., Visscher T., Yumuk V.: A Proposal of the European Association for the Study of Obesity to Improve the ICD-11 Diagnostic Criteria for Obesity Based on the Three Dimensions Etiology, Degree of Adiposity and Health Risk. *Obesity Facts*, 10, 2017:284–307.
525. Müllerová D., Pešta M., Dvořáková J., Čedíková M., Kulda V., Dvořák P., Bouchalová V., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J., Langmajerová J., Müller L.: Polychlorinated biphenyl 153 in lipid medium modulates differentiation of human adipocytes. *Physiological Research*, 66, 2017:653–662.
526. Novák J., Zeman V., Müllerová D.: „Tajemství“ tělesné zdatnosti 95letého zimního plavce. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:127–134.
527. Rutter H., Bes-Rastrollo M., de Henauw S., Lahti-Koski M., Lehtinen-Jacks S., Müllerová D., Rasmussen F., Rissanen A., Visscher TL., Lissner L.: Balancing Upstream and Downstream Measures to Tackle the Obesity Epidemic: A Position Statement from the European Association for the Study of Obesity. *Obesity Facts*, 10, 2017:61–63.

ÚSTAV IMUNOLOGIE A ALERGOLOGIE – DEPARTMENT OF IMMUNOLOGY AND ALERGOLOGY

423. Bousquet J., Bewick M., Cano A., Eklund P., Fico G., Goswami N., Guldemond N., Henderson D., Hinkema M., Liotta G., Mair A., Molloy W., Monaco A., Monsonis-Paya I., Nizinska A., Papadopoulos H., Pavlickova A., Gütter Z., Panzner P.: Building Bridges for Innovation in Ageing: Synergies between Action Groups of the EIP on AHA. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 21, 2017:92–104.
424. Brozek J., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S., Brignardello-Petersen R., Canonica G., Casale T., Chavannes N., de Sousa J., Cruz A., Cuello-Garcia C., Demoly P., Dykewicz M., Etzeandia-Ikobaltzeta I., Florez I., Fokkens W., Fonseca J., Hellings P., Klimek L., Kowalski S., Kuna P., Laisaar K., Larenas-Linnemann D., Carlsen K., Manning P., Meltzer E., Mullol J., Muraro A., Panzner P.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140, 2017:950–958.
425. Havel D., Trhlíková Š., Pešek M., Vachová M., Quinn L., Hrabětová M., Votruba J., Šimovič J.: Bronchiektázie jako následek i příčina. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:71–80.
426. Liška M.: Alergie na bílkoviny kravského mléka – aktuální stav poznání. *ZN Plus: příloha Zdravotnických novin*, 66, 2017:27–28.
427. Panzner P.: Senzibilizační profily alergiků v ČR z pohledu molekulární diagnostiky. *Moderní medicína: prevence nebo léčba?*, 1. vyd. Mlečice 47, Zbiroh: Mlečice: Axonite CZ, 2017: 93–101.
428. Teřl M., Sedlák V., Čáp P., Dvořáková R., Kašák V., Kočí T., Novotná B., Seberová E., Panzner P., Zindr V.: Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy*, 72, 2017:1279–1287.
429. Vachová M., Panzner P.: Diagnostika alergie na jed Hymenopter. *Alergie*, 19, 2017:173–180.

85. Holá A.: *Medical English 2 Medicine and Health Care*. 2 vyd. Praha: Karolinum Praha, 2017: 182.

ÚSTAV KLINICKÉ BIOCHEMIE A HEMATOLOGIE – DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND HEMATOLOGY

468. Brož P., Rajdl D., Racek J., Zeman V., Novák J., Trefil L.: Relationship between cold water swimming and increased cardiac markers: A pilot study. *Klinická biochemie a metabolismus*, 46, 2017:27–31.
469. Brož P., Rajdl D., Racek J., Ženková J., Petříková V.: Cerebrospinal fluid spectrophotometry. Do we need to hurry?. *Klinická biochemie a metabolismus*, 25, 2017:186–188.
470. Brož P., Rajdl D., Racek J., Ženková J., Petříková V.: Influence of pneumatic tube system transport on routinely assessed and spectrophotometric cerebrospinal fluid parameters. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 55, 2017:47–52.
471. Čermáková Z., Hrdličková R., Smejkal P., Zavřelová J., Gumulec J., Kořístek Z., Hajšmanová Z., Procházková J., Blatný J., Blažek B., Černá Z., Dulíček P., Hak J., Hluší A., Komrská V., Ovesná P., Pospíšilová D., Procházková D., Šlechtová J., Timr P., Ullrychová J., Vonke I., Walterová L., Penka M.: Diagnostika a léčba získané hemofilie – konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP). *Transfuze a hematologie dnes*, 23, 2017:101–109.
472. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Büchler T., Poprach A., Hejduk K., Chloupková R., Šorejs O., Ecksteinová M., Vítovec M., Čížková K., Kučera R., Topolčan O.: Prognostic role of serum C-reactive protein in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemetrexed. *Neoplasma*, 64, 2017:605–610.
473. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Stehlík P., Šorejs O., Minárik M., Benešová L., Celer A., Němcová I., Kučera R., Topolčan O.: Serum Concentration of Erlotinib and its Correlation with Outcome and Toxicity in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Research*, 37, 2017:6469–6476.
474. Hirmerová J., Mlíková Seidlerová J., Šubrt I., Šlechtová J.: Thrombophilia testing results in patients with a first venous thromboembolic event: should the selection criteria for testing be revisited?. *International Angiology*, 36, 2017:167–173.
475. Hromádka M., Mlíková Seidlerová J., Suchý D., Rajdl D., Lhotský J., Ludvík J., Rokyta R., Baxa J.: Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance in systemic sclerosis patients – Relationship with biochemical and echocardiography parameters. *International Journal of Cardiology*, 249, 2017:448–453.
476. Mrázová K., Zeman D., Bořecká K., Ženková J., Brož P., Mareš J., Hanzalová J., Král V., Krbková L.: Doporučení k vyšetřování mozkomíšního moku. *Klinická biochemie a metabolismus*, 25, 2017:43–47.
477. Racek J., Petříková V., Rajdl D., Novák I.: Otrava etylenglykolem a falešně vysoká hladina laktátu. *Klinická biochemie a metabolismus*, 46, 2017:32–35.
478. Racek J., Petříková V., Rajdl D.: Rabdomyolýza vyvolaná nadměrnou svalovou zátěží – častá příčina chybné diagnózy. *Klinická biochemie a metabolismus*, 25, 2017:72–76.
479. Racek J.: *Biochemie kyslíku. Hyperbarická medicína*, 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2017: 40–53.
480. Richtrová P., Mareš J., Kielberger L., Trefil L., Eiselt J., Reischig T.: Citrate-Buffered Dialysis Solution (Citrasate) Allows Avoidance of Anticoagulation During Intermittent Hemodiafiltration-At the Cost of Decreased Performance and Systemic Biocompatibility. *Artificial Organs*, 8, 2017:759–766.
481. Salášek M., Havlová E., Pavelka T., Šlechtová J., Weisová D.: Heparinem indukovaná trombocytopenie typu II při aplikaci nadroparinu u pacienta po primární TEP kolena – kazuistika. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 87, 2017:117–124.
482. Smejkal P., Blatný J., Hluší A., Hrdličková R., Komrská V., Penka M., Šlechtová J., Blažek B., Čermáková Z., Černá Z., Dulíček P., Hak J., Ovesná P., Pospíšilová D., Procházková D., Timr P., Ullrychová J., Vonke I., Walterová L.: Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s hemofilii, vydání 2., rok 2017. *Transfuze a hematologie dnes*, 23, 2017:82–99.
483. Štěpánková L., Šlechtová J., Havlová E.: Opravdu to nešlo jinak? První zkušenosti s idarucizumabem ve FN Plzeň – kazuistiky. *Kazuistiky v angiológii*, 4, 2017:26–31.

ÚSTAV LÉKAŘSKÉ GENETIKY – DEPARTMENT OF MEDICAL GENETICS

525. Hirmerová J., Mlčková Seidlerová J., Šubrt I., Šlechtová J.: Thrombophilia testing results in patients with a first venous thromboembolic event: should the selection criteria for testing be revisited?. *International Angiology*, 36, 2017:167–173.
526. Jarošová M., Hrubá M., Oltová A., Plevová K., Krůžová L., Kriegová E., Fillerová R., Koritaková E., Doubek M., Lysák D., Procházka V., Mráz M., Indrák K., Papajík T.: Chromosome 6q deletion correlates with poor prognosis and low relative expression of FOXO3 in chronic lymphocytic leukemia patients. *American Journal of Hematology*, 92, 2017:E604–E607.
527. Pomahačová R., Zamboryová J., Sýkora J., Paterová P., Fiklík K., Votava T., Černá Z., Jehlička P., Lád V., Šubrt I., Dort J., Dortová E.: First 2 cases with thiamine-responsive megaloblastic anemia in the Czech Republic, a rare form of monogenic diabetes mellitus: a novel mutation in the thiamine transporter SLC19A2 gene-intron 1 mutation c.204+2T>G. *Pediatric Diabetes*, 18, 2017:844–847.
528. Putzová M., Hasch M., Gomolčáková B., Šubrt I., Michal M.: Výhody využití cíleného sekvenování v neinvazivním prenatalním testování. *Aktuální gynekologie a porodnictví*, 9, 2017:10–13.

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

418. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejško J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáň J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
419. Černý R.: Václav Pačes – další životní jubileum. *Bulletin Česká společnost pro biochemii a molekulární biologii*, 45, 2017:4–5.
420. Černý R.: Vznik biochemie a vznik biochemických společností: Část 2. *Bulletin Česká společnost pro biochemii a molekulární biologii*, 45, 2017:38–45.
421. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Stehlík P., Šorejs O., Minárik M., Benešová L., Celer A., Němcová I., Kučera R., Topolčan O.: Serum Concentration of Erlotinib and its Correlation with Outcome and Toxicity in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Research*, 37, 2017:6469–6476.
422. Hrdá K., Pešek M.: Cílená léčba NSCLC inhibitory kináz – afatinib a nintedanib v klinické praxi. *Remedia*, 27, 2017:53–57.
423. Kalfěřt D., Ludvíková M., Topolčan O., Čelakovský P., Kučera R., Windrichová J., Ludvík J., Skálová K., Kulda V., Pešta M., Plzák J.: Serum Levels of IGF-1 and IGFBP-3 in Relation to Clinical and Pathobiological Aspects of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Anticancer Research*, 37, 2017:3281–3286.
424. Kotyza J.: Chemokines in tumor proximal fluids. *Biomedical Papers*, 161, 2017:41–49.
425. Kulda V., Hrdá K., Houdek Z., Kolaja Dobrá J., Vrzáková R., Svatoň M., Šafránek J., Doležal J., Babuška V., Pešek M., Topolčan O., Pešta M.: Predictive Significance of Thymidylate Synthase Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*, 37, 2017:6953–6958.
426. Müllerová D., Pešta M., Dvořáková J., Čedíková M., Kulda V., Dvořák P., Bouchalová V., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J., Langmajerová J., Müller L.: Polychlorinated biphenyl 153 in lipid medium modulates differentiation of human adipocytes. *Physiological Research*, 66, 2017:653–662.
427. Svatoň M., Kulda V., Mukenšabl P., Topolčan O., Pešek M., Dvořák P., Fiala O., Roušarová M., Hrdá K., Pešta M.: Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia I. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:93–103.
428. Windrichová J., Fuchsová R., Kučera R., Topolčan O., Fiala O., Fínek J., Slípková D.: MIC1/GDF15 as a Bone Metastatic Disease Biomarker. *Anticancer Research*, 37, 2017:1501–1505.

ÚSTAV MIKROBIOLOGIE – DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY

850. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejško J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáň J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonař Z., Trčka O., Uličová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
851. Grundmann H., Glasner C., Albiger B., Aanensen DM., Tomlinson CT., Andradević AT., Cantón R., Carmeli Y., Friedrich AW., Giske CG., Glupczynski Y., Gniadkowski M., Livermore DM., Nordmann P., Poirel L., Rossolini GM., Seifert H., Vatopoulos A., Walsh T., Woodford N., Monnet DL., Hrabák J., Zemličková H.: Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *The Lancet: Infectious Diseases*, 17, 2017:153–163.
852. Chudějová K., Michal B., Skálová A., Rotová V., Papagiannitsis C., Hanzlíčková J., Bergerová T., Hrabák J.: Validation of a novel automatic deposition of bacteria and yeasts on MALDI target for MALDI-TOF MS-based identification using MALDI Colony robot. *PLoS One*, 12, 2017:1–9.
853. Papagiannitsis C., Kutilova I., Medvecký M., Hrabák J., Dolejšká M.: Characterization of the Complete Nucleotide Sequences of IncA/C-2 Plasmids Carrying In809-Like Integrons from Enterobacteriaceae Isolates of Wildlife Origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017:1–11.
854. Papagiannitsis C., Malli E., Florou Z., Medvecký M., Sarrou S., Hrabák J., Petinaki E.: First description in Europe of the emergence of *Enterococcus faecium* ST117 carrying both *vanA* and *vanB* genes, isolated in Greece. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 11, 2017:68–70.
855. Papagiannitsis C., Malli E., Florou Z., Sarrou S., Hrabák J., Matzarlis K., Zakynthinos E., Petinaki E.: Emergence of sequence type 11 *Klebsiella pneumoniae* coproducing NDM-1 and VIM-1 metallo-beta-lactamases in a Greek hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 87, 2017:295–297.
856. Papagiannitsis C., Medvecký M., Chudějová K., Skálová A., Rotová V., Španělová P., Jakubů V., Zemličková H., Hrabák J.: Molecular Characterization of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* of Czech Origin and Evidence for Clonal Spread of Extensively Resistant Sequence Type 357 Expressing IMP-7 Metallo-beta-Lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017: nestránkováno.
857. Papoušek I., Papagiannitsis C., Medvecký M., Hrabák J., Dolejšká M.: Complete nucleotide sequences of two VIM-1-encoding plasmids from *Klebsiella pneumoniae* and *Leclercia adecarboxylata* isolates of Czech origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017:1–7.
858. Rotová V., Papagiannitsis C., Chudějová K., Medvecký M., Skálová A., Adámková V., Hrabák J.: First description of the emergence of *Enterobacter asburiae* producing IMI-2 carbapenemase in the Czech Republic. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 11, 2017:98–99.
859. Rotová V., Papagiannitsis C., Skálová A., Chudějová K., Hrabák J.: Comparison of imipenem and meropenem antibiotics for the MALDI-TOF MS detection of carbapenemase activity. *Journal of Microbiological Methods*, 137, 2017:30–33.
860. Skálová A., Chudějová K., Rotová V., Medvecký M., Študentová V., Chudáčková E., Lavička P., Bergerová T., Jakubů V., Zemličková H., Papagiannitsis C., Hrabák J.: Molecular Characterization of OXA-48-Like-Producing Enterobacteriaceae in the Czech Republic and Evidence for Horizontal Transfer of pOXA-48-Like Plasmids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017: nestránkováno.

ÚSTAV PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE – DEPARTMENT OF PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

1079. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejško J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáň J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonař Z., Trčka O.,

- Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
1080. Bolek L., Dejmek J., Růžička J., Beneš J., Petránková Z.: Heat exchanger with laminariser (patent), č. EP 2678628 B1, 2017.
1081. Bolek L., Dejmek J., Růžička J., Beneš J., Petránková Z.: Teploobmenník s laminizátorem (patent), č. 027362, 2017.
1082. Kápl Š., Ježek K.: Asociace paměťových stop v normě i patologii u potkana. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:47–58.
1083. Kolář V., Tichánek F., Tropek R.: Effect of different restoration approaches on two species of newts (Amphibia: Caudata) in Central European lignite spoil heaps. *Ecological Engineering*, 99, 2017:310–315.
1084. Mark S., Romani S., Ježek K., Tsodyks M.: Theta-paced flickering between place-cell maps in the hippocampus: A model based on short-term synaptic plasticity. *Hippocampus*, 27, 2017:959–970.
1085. Sobotka P.: Save our brain. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:9–18.
1086. Tůma J., Kolínková Y., Jelínková D., Hilber P., Cendelín J.: Impaired spatial performance in cerebellar-deficient Lurcher mice is not associated with their abnormal stress response. *Neurobiology of Learning and Memory*, 140, 2017:62–70.
1087. Vožeh F.: Cerebellum-from J. E. Purkyně up to Contemporary Research. *The Cerebellum*, 16, 2017:691–694.
1088. Vožeh F.: Jan Evangelista Purkyně a mozeček tehdy a dnes. Jan Evangelista Purkyně a jeho význam pro současnost i budoucí medicínu, 1. vyd. Praha: Mladá fronta a.s., 2017: 155–163.
1089. Vožeh F.: Stres – nejen užitečný zachránce, ale i sebevražedná zbraň. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:67–80.
1090. Zitrický F., Ježek K.: Neuronal oscillations and memory retrieval. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:19–29.

ÚSTAV SOCIÁLNÍHO A POSUDKOVÉHO LÉKAŘSTVÍ – DEPARTMENT OF SOCIAL AND ASSESSMENT MEDICINE

534. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejčko J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáš J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
535. Buňatová P., Zikmundová K., Chmelařová D., Šámalová K., Kotrba J.: Studenti se speciálními potřebami na Lékařské fakultě v Plzni. Plzeňský lékařský sborník: Supplementum, 2017, 2017:161–165.
536. Čeledová L., Čevela R.: Incidence diabetu z pohledu dávek systému sociálního zabezpečení. *Časopis lékařů českých*, 156, 2017:323–327.
537. Čeledová L., Holčík J., Buňatová P., Červený R., Čevela R., Kotrba J., Nováková J., Zikmundová K.: Nové kapitoly ze sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 203.
538. Čeledová L., Ptáček R., Čevela R., Ptáčková H.: Adaptace ve stáří ve vztahu ke zdravotnímu stavu a stupni závislosti a etické hodnoty při posuzování stupně závislosti. *Revizní a posudkové lékařství*, 20, 2017:51–59.
539. Čeledová L., Ptáček R., Ptáčková H., Čevela R.: Psychosociální aspekty posuzování stupně závislosti seniorů. Plzeňský lékařský sborník: Supplementum, 2017, 2017:11–22.
540. Kotrba J., Zikmundová K., Buňatová P.: Způsob života dlouhověkých obyvatel. Plzeňský lékařský sborník: Supplementum, 2017, 2017:27–30.
541. Lejčko J., Gabrhelík T.: Dlouhodobá léčba opioidy a závislost. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:106–113.
542. Ptáček R., Bartůněk P., Mach J., Beneš J., Brečka TA., Býma S., Čeledová L., Černý D., Čevela R., Doležal A., Doležal T., Drábková J., Eisenreich J., Fidesová H., Fricová J., Hamet P., Hanuš T., Haškovcová H.,

Honzák R., Houska A., Loučka M., Mareš J., Matějka J., Měšířák J., Mlynářová D., Munzarová M., Novák I., Pačes V., Pařka P., Pařízek A., Pemová T., Ptáčková H., Rokyta R., Sobotka L., Svobodová D., Šeblová J., Škrha J., Šmucel R., Vňuková M., Záleská D., Zámečník L., Zapletalová Kolářková J., Zlatohlávková B., Žaloudík J.: Informovaný souhlas: etické, právní, psychologické a klinické aspekty. 1. vyd. Praha: Galén, 2017: 327.

543. Rogalewicz V., Barták M., Sihelníková M.: Poznámka k použití dotazníku kvality života WHOQOL-BREF v českém prostředí. Časopis lékařů českých, 156, 2017:88–92.
544. Rogalewicz V.: Hodnocení zdravotnických technologií jako nástroj strategických rozhodnutí v oblasti lékařských přístrojů. Plzeňský lékařský sborník: Supplementum, 2017, 2017:133–139.
545. Rokyta R., Bednařík J., Fricová J., Kršiák M., Lejčko J., Neradilek F., Vácha M., Vlčková E.: Léčba bolesti v primární péči. 1. vyd. Praha: Grada, 2017: 167.
546. Zikmundová K., Kotrba J., Buňatová P.: Některé ukazatele nemocnosti osob ve vyšším věku. Plzeňský lékařský sborník: Supplementum, 2017, 2017:23–26.

ÚSTAV SOUDNÍHO LÉKAŘSTVÍ – DEPARTMENT OF FORENSIC MEDICINE

365. Dvořák M., Novák J.: Náhlá smrt terénního cyklisty v nespportovním prostředí. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:147–153.

ÚSTAV TĚLOVÝCHOVNÉHO LÉKAŘSTVÍ – DEPARTMENT OF SPORT MEDICINE

590. Černý R., Novák J.: Antoine-Laurent de Lavoisier (1743–1794) poprvé měřil spotřebu kyslíku při zátěži. Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca, 24, 2015:37–41.
591. Novák J.: 19. Evropský kongres Sportovních věd, Amsterdam, 2. – 5. 7. 2014. Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca, 24, 2015:95–95.
592. Novák J.: 35th World Medical and Health Games and Symposium, Wels (Rakousko) 21. – 28. 6. 2014. Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca, 24, 2015:94–94.
593. Novák J.: 61. Sjezd Americké společnosti sportovní medicíny 27. – 30. 5. 2014 v Orlandu. Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca, 24, 2015:42–43.
594. Novák J.: Kardiorespirační zdatnost sportující populace. Plzeňský lékařský sborník – Supplementum, 2015, 2016:7–102.
595. Novák J.: Nedožití osmdesátiny Bengta Saltina (1935–2014). Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca, 24, 2015:186–188.
596. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejčko J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motán J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
597. Brož P., Rajdl D., Racek J., Zeman V., Novák J., Trefil L.: Relationship between cold water swimming and increased cardiac markers: A pilot study. Klinická biochemie a metabolismus, 46, 2017:27–31.
598. Dvořák M., Novák J.: Náhlá smrt terénního cyklisty v nespportovním prostředí. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:147–153.
599. Mikoláš P., Novák J.: „Dopingová“ kauza R. K.: Co jsou biologické pasy. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:135–146.
600. Novák J., Štork M., Votík J.: Doručená pohybová aktivita: objem nebo intenzita – nebo obojí?. Život ve zdraví 2017, 1. vyd. Brno: MU Brno, 2017: 103–116.
601. Novák J., Zeman V., Müllerová D.: „Tajemství“ tělesné zdatnosti 95letého zimního plavce. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:127–134.

602. Novák J., Zeman V., Štork M.: Diagnostika zdatnosti osob vyššího věku. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 87, 2017:31–41.
603. Novák J., Zeman V., Štork M.: K čemu potřebujeme anaerobní kapacitu. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 87, 2017:93–102.
604. Novák J.: 230 let od narození Jana Evangelisty Purkyně. Před 180 lety položen základ buněčné teorie. *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*, 26, 2017:197–202.
605. Novák J.: Deset let „Exercise is Medicine“. *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*, 26, 2017:209–210.
606. Novák J.: Dopingový „skandál století“. *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*, 26, 2017:92–97.
607. Novák J.: Jan Evangelista Purkyně a pohybová aktivita. Jan Evangelista Purkyně a jeho význam pro současnost i budoucí medicínu, 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2017: 236–241.
608. Novák J.: Jan Evangelista Purkyně a Sokol (1). *Sokol*, 74, 2017:22–23.
609. Novák J.: Kongres „European Initiative for exercise in Medicine“. 5.–6. 9. 2016 v Kodani. *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*, 26, 2017:44–45.
610. Novák J.: Loučíme se s doc. MUDr. Josefem Chrástkem, CSc. *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*, 26, 2017:38–40.
611. Novák J.: Mezinárodní biologický program (IBP) – vše začalo před 50 léty. *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*, 26, 2017:203–205.
612. Novák J.: Physical activity and human evolution. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:59–66.
613. Novák J.: Věda ve fotbale (2. díl). *Fotbal a trénink*, neueden, 2017:35–36.
614. Novák J.: Věda ve fotbale (3. díl). *Fotbal a trénink*, neueden, 2017:28–29.
615. Novák J.: Věda ve fotbalu (1. díl). *Fotbal a trénink*, Neueden, 2017:35–36.
616. Novák J.: VIII. kineziologická konference v Lázních Bohdaneč, 23.–24. 2. 2017. *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*, 26, 2017:446–448.
617. Novák J.: Vzpomínka na „otce české kineziologie“; doc. MUDr. František Věle, CSc. (1921–2016). *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*, 26, 2017:41–42.
618. Štork M., Novák J., Zeman V.: Dynamic Models of Some Physiological Parameters in Response to Exercise. *Applied Electronics*, 1. vyd. Pilsen: University of West Bohemia, 2017: 239–242.
619. Štork M., Novák J., Zeman V.: Modeling of Heart Rate During Exercise. *Measurement 2017: proceedings of the 11th International Conference on Measurement*, Bratislava: Institute of Measurement Science, SAS, 2017: 251–254.
620. Štork M., Novák J.: Hodnocení kvality pohybové aktivity. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 87, 2017:71–91.
621. Větvíčka J., Botek, Novák J.: Symposium sportovní medicíny a dalších věd ve vrcholovém sportu Seč 27.–29. 3. 2017. *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*, 26, 2017:104–112.

CENTRÁLNÍ LABORATOŘ PRO IMUNOANALÝZU – CENTRAL IMMUNOANALYTIC LABORATORY

86. Procházková K., Staehler M., Trávníček I., Pitra T., Eret V., Úrge T., Eberlová L., Roušarová M., Hošek P., Chudáček Z., Ferda J., Hes O., Hora M.: Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment. *Urologia Internationalis*, 98, 2017:148–155.
87. Mayer Jr. O., Mlíková Seidlerová J., Wohlfahrt P., Filipovský J., Cífková R., Černá V., Kučerová A., Pešta M., Fuchsová R., Topolčan O., Jardon K., Drummen N., Vermeer J.: Synergistic effect of low K and D vitamin status on arterial stiffness in a general population. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 46, 2017:83–89.
88. Liška V., Třeška V., Skalický T., Fichtl J., Brůha J., Vyčítal O., Topolčan O., Pálek R., Rosendorf J., Polívka J., Holubec L.: Evaluation of Tumor Markers and Their Impact on Prognosis in Gallbladder, Bile Duct and Cholangiocellular Carcinomas – A Pilot Study. *Anticancer Research*, 37, 2017:2003–2009.
89. Kalfert D., Ludvíková M., Topolčan O., Čelakovský P., Kučera R., Windrichová J., Ludvík J., Skálová K., Kulda V., Pešta M., Plzák J.: Serum Levels of IGF-1 and IGFBP-3 in Relation to Clinical and Pathobiological Aspects of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Anticancer Research*, 37, 2017:3281–3286.

90. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Büchler T., Poprach A., Hejduk K., Chloupková R., Šorejs O., Ecksteinová M., Vítovec M., Čížková K., Kučera R., Topolčan O.: Prognostic role of serum C-reactive protein in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemetrexed. *Neoplasma*, 64, 2017:605–610.
91. Fiala O., Pitule P., Hošek P., Liška V., Šorejs O., Brůha J., Vyčítal O., Büchler T., Poprach A., Topolčan O., Fínek J.: The association of miR-126-3p, miR-126-5p and miR-664-3p expression profiles with outcomes of patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. *Tumor Biology*, 39, 2017:1–9.
92. Fiala O., Pešek M., Skříčková J., Kolek V., Salajka F., Tomášková M., Šatánková M., Kultán J., Kulíšková J., Svatoň M., Hrnčiarik M., Hejduk K., Chloupková R., Topolčan O., Hornychová H., Nová M., Ryška A., Fínek J.: Thyroid transcription factor 1 expression is associated with outcome of patients with non-squamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *Tumor Biology*, 39, 2017:1–8.
93. Svatoň M., Kulda V., Mukenšnábl P., Topolčan O., Pešek M., Dvořák P., Fiala O., Roušarová M., Hrdá K., Pešta M.: Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia I. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:93–103.
94. Darebná P., Novák P., Kučera R., Topolčan O., Sanda M., Goldman R., Pompach P.: Changes in the expression of N- and O-glycopeptides in patients with colorectal cancer and hepatocellular carcinoma quantified by full-MS scan FT-ICR and multiple reaction monitoring. *Journal of Proteomics*, 153, 2017:44–52.
95. Bělinová L., Kahléova H., Malínska H., Topolčan O., Windrichová J., Oliyarnyk O., Kazdova L., Hill M., Pelikanova T.: The effect of meal frequency in a reduced-energy regimen on the gastrointestinal and appetite hormones in patients with type 2 diabetes: A randomised crossover study. *PLoS One*, 12, 2017: nestránkováno.
96. Windrichová J., Fuchsová R., Kučera R., Topolčan O., Fiala O., Fínek J., Slípková D.: MIC1/GDF15 as a Bone Metastatic Disease Biomarker. *Anticancer Research*, 37, 2017:1501–1505.
97. Kulda V., Hrdá K., Houdek Z., Kolaja Dobrá J., Vrzáková R., Svatoň M., Šafránek J., Doležal J., Babuška V., Pešek M., Topolčan O., Pešta M.: Predictive Significance of Thymidylate Synthase Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*, 37, 2017:6953–6958.
98. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Stehlík P., Šorejs O., Míňárik M., Benešová L., Celer A., Němcová I., Kučera R., Topolčan O.: Serum Concentration of Erlotinib and its Correlation with Outcome and Toxicity in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Research*, 37, 2017:6469–6476.
99. Kinkorová J.: Biomarkery v onkologii: nové horizonty a výzvy v diagnostice a léčbě onkologických onemocnění. *Časopis lékařů českých*, 156, 2017:331–334.
100. Kinkorová J.: Mezinárodní kongres Evropský týden o biobankách: Biobankovnictví v inovacích v oblasti zdraví, mezinárodní kongres, Vídeň, 13.–16. září 2016. *Časopis lékařů českých*, 156, 2017:211–212.
101. Kinkorová J.: Mezinárodní kongres Global Biobank Week 2017: K harmonii v biobankách. *Časopis lékařů českých*, 156, 2017:394–396.
102. Gkekas I., Novotny J., Pecan L., Strigard K., Palmqvist R., Gunnarsson U.: Microsatellite Instability as a Prognostic Factor in Stage II Colon Cancer Patients, a Meta-Analysis of Published Literature. *Anticancer Research*, 37, 2017:6563–6574.

1. INTERNÍ KLINIKA – FIRST CLINIC OF MEDICINE

2915. Adamčíková A., Jirkovská A., Čechová K., Hradec J., Prázný M., Brož J., Říhánková R., Havlová V., Hrachovinová T., Krajíčková K., Mengerová O., Skibová J.: Selfmonitoring v projektu skupinové edukace v diabetologických edukačních pracovištích. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 20, 2017:125–129.
2916. Aminian A., Saito S., Takahashi A., Bernat I., Jobe RL., Kajiyta T., Gilchrist IC., Louvard Y., Kiemeneij F., Van Royen N., Yamazaki S., Matsukage T., Rao SV.: Comparison of a new slender 6 Fr sheath with a standard 5 Fr sheath for transradial coronary angiography and intervention: RAP and BEAT (Radial Artery Patency and Bleeding, Efficacy, Adverse evenT), a randomised multicentre trial. *EuroIntervention*, 13, 2017:e549–e556.

2917. Andělová K., Anderlová K., Čechurová D., Dvořák V., Kokrdová Z., Krejčí H., Krejčí V., Lubušký M., Pařízek A., Procházková M., Šimják P.: Gestační diabetes mellitus. Doporučený postup. *Česká gynekologie*, 82, 2017:79–81.
2918. Balík M., Černý V., Dostál P., Matějovič M., Sramek V.: Stanovisko výboru České společnosti intenzivní medicíny ČLS JEP k používání nové definice sepse („Sepsis-3“). *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:202–203.
2919. Beneš J., Černý V., Matějovič M.: K tekutinové léčbě hospitalizovaných dospělých pacientů. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:143–144.
2920. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejško J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáš J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
2921. Branny M., Mates M., Bernat I., Červinka P., Horák D., Kala P., Kmoníček P., Kočka V., Kovárník T., Pešl L., Štásek J., Varvařovský I., Želízko M.: Provádění transkatéetrových implantací aortální chlopně (TAVI) v České republice. *Cor et Vasa*, 59, 2017:743–748.
2922. Harazim M., Karvunidis T., Raděj J., Horák J., Novák I., Matějovič M.: Fibrilace síní u kriticky nemocných. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:248–254.
2923. Hartmann C., Loconte M., Antonucci E., Holzhauser M., Hölle T., Katzsch D., Merz T., McCook O., Wachter U., Vogt J., Hoffmann A., Wepler M., Gröger M., Matějovič M., Calzia E., Georgieff M., Asfar P., Radermacher P., Nussbaum B.: Effects of Hyperoxia During Resuscitation From Hemorrhagic Shock in Swine With Preexisting Coronary Artery Disease. *Critical Care Medicine*, 45, 2017:e1270–e1279.
2924. Hebebrand J., Holm J., Woodward E., Baker J., Blaak E., Schutz D., Farpour-Lambert N., Fruhbeck G., Halford J., Lissner L., Micic D., Müllerová D., Roman G., Schindler K., Toplak H., Visscher T., Yumuk V.: A Proposal of the European Association for the Study of Obesity to Improve the ICD-11 Diagnostic Criteria for Obesity Based on the Three Dimensions Etiology, Degree of Adiposity and Health Risk. *Obesity Facts*, 10, 2017:284–307.
2925. Horák J., Nalos L., Martínková V., Beneš J., Štengl M., Matějovič M.: Mesenchymal Stem Cells in Sepsis and Associated Organ Dysfunction: A Promising Future or Blind Alley?. *Stem Cells International*, Neuveden, 2017: nestránkováno.
2926. Hromádka M., Mlíková Seidlerová J., Suchý D., Rajdl D., Lhotský J., Ludvík J., Rokyta R., Baxa J.: Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance in systemic sclerosis patients – Relationship with biochemical and echocardiography parameters. *International Journal of Cardiology*, 249, 2017:448–453.
2927. Jarkovská D., Valešová L., Chvojka J., Beneš J., Danihel V., Švíglerová J., Nalos L., Matějovič M., Štengl M.: Heart-rate variability depression in porcine peritonitis-induced sepsis without organ failure. *Experimental Biology and Medicine*, 242, 2017:1005–1012.
2928. Jirkovská A., Jirkovská J., Čechová K., Havlová V., Adamíková A., Bartášková D., Brož J., Eliášová J., Hrachovinová T., Hradec J., Charvát R., Jirkovská B., Luptáková M., Polícar M., Prázný M., Říhánková R., Studená K., Štefánková J., Veselá A., Vrátná E.: Skupinová edukace diabetiků : jak na to... 1. vyd. Semily: Geum, 2017: 158.
2929. Kala P., Mates M., Želízko M., Rokyta R., Ošťádal P.: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa*, 59, 2017:E613–E644.
2930. Karvunidis T., Lysák D., Matějovič M.: Dospělý onkologický nemocný v intenzivní péči: Je již čas říci „ano, zvažíme to“ než říkat „ne“?. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:346–353.
2931. Kasl Z., Rusňák Š., Ishizaki T., Krčma M., Peterka M., Rohan V., Dostál J., Jirásková N.: Použití optické koherentní tomografie v diagnostice a sledování pacientů s idiopatickou intrakraniální hypertenzí. *Praktický lékař*, 97, 2017:73–81.
2932. Kovárník T., Červinka P., Mates M., Bernat I., Branny M., Horák D., Kala P., Kmoníček P., Kočka V., Pešl L., Štásek J., Varvařovský I., Želízko M.: Používání invazivních zobrazovacích (optická koherentní

- tomografie, intravaskulární ultrazvuk) a funkčních (frakční průtoková rezerva) metod v intervenční kardiologii. *Cor et Vasa*, 59, 2017:749–751.
2933. Koželuhová J., Balihar K., Kotyza J., Janská E., Matějovič M.: Idiopatické střední záněty jako rizikový faktor kolorektálního karcinomu. *Interní medicína pro praxi*, 19, 2017:232–236.
2934. Koželuhová J., Kotyza J., Balihar K., Krčma M., Čedíková M., Karbanová J., Kališ V., Janská E., Matějovič M.: Risk of anal incontinence in women with inflammatory bowel diseases after delivery. *Bratislavské lékařské listy*, 118, 2017:328–333.
2935. Koželuhová J.: High-resolution anorektální manometrie. *Novinky v gastroenterologii a hepatologii II*, 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2017: 141–152.
2936. Krčma M.: Inkretinová léčba – patofyziologické poznámky. *Zdravotnické noviny (Ambit Media)*, 66, 2017:6–9.
2937. Machová J., Bouda M.: Rekurentní fokálně segmentární glomeruloskleróza po transplantaci ledviny. *Postgraduální nefrologie*, 15, 2017:33–35.
2938. Machová J., Reischig T.: Cytomegalovirová a polyomavirová infekce po transplantaci ledviny. *Vnitřní lékařství*, 63, 2017:488–497.
2939. Matějovič M., Valešová L., Beneš J., Sýkora R., Hrstka R., Chvojka J.: Molecular differences in susceptibility of the kidney to sepsis-induced kidney injury. *BMC Nephrology*, 18, 2017: nestránkováno.
2940. Matějovič M.: Infekce a sepse – výzva světového zdravotnictví. *Revue České lékařské akademie*, 13, 2017:4–7.
2941. Matějovič M.: Intravenózní hydratace v prevenci kontrastem indukovaného akutního poškození ledvin. *Postgraduální nefrologie*, 15, 2017:29–30.
2942. Matějovič M.: Nízké dávky furosemidu a akutní poškození ledvin. *Postgraduální nefrologie*, 15, 2017:27–28.
2943. Matějovič M.: Sepse a její nová definice. *Postgraduální nefrologie*, 15, 2017:4–8.
2944. Moláček J., Třeška V., Čertík B., Čechura M., Šulc R., Opatrný V., Reischig T.: Klady a rizika duální transplantace ledvin. *Časopis lékařů českých*, 156, 2017:361–363.
2945. Moláček J., Třeška V., Čertík B., Čechura M., Šulc R., Opatrný V., Reischig T.: Duální transplantace ledvin – zkušenosti jednoho centra. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:291–295.
2946. Navarro D., San-Juan R., Manuel O., Giménez E., Fernández-Ruiz M., Hirsch HH., Grossi PA., Aguado JM., Reischig T.: Cytomegalovirus infection management in solid organ transplant recipients across European centers in the time of molecular diagnostics: An ESGICH survey. *Transplant Infectious Disease [online]*, 19, 2017: nestránkováno.
2947. Němec P., Bělohávek J., Balík M., Cvachovec K., Černý Š., Černý V., Dostál P., Lischke R., Netuka I., Malý J., Mašín J., Mlejnský F., Ošťádal P., Rokyta R., Želízko M.: A conception for the use of mechanical support for the treatment of advanced cardiac or pulmonary failure in the Czech Republic: A joint statement of the Czech Society of Cardiology, Czech Society of Intensive Care Medicine ČLS JEP, Czech Society of Cardiovascular Surgery ČLS JEP, Czech Society of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive care Medicine ČLS JEP, Czech Transplantation Society, Czech Society for Extracorporeal Circulation and Society for Organ Transplantations ČLS JEP. *Cor et Vasa*, 59, 2017:e200–e203.
2948. Němec P., Bělohávek J., Balík M., Cvachovec K., Černý Š., Černý V., Dostál P., Lischke R., Netuka I., Malý J., Mašín J., Mlejnský F., Ošťádal P., Rokyta R., Želízko M.: Koncepce použití mechanických podpor při léčbě pokročilého srdečního nebo plicního selhání v České republice. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:309–311.
2949. Neumann D., Brázdová L., Picková K.: Flexibilní léčba diabetes mellitus 1. typu: postupy pro MDI a CSII. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2017: 79.
2950. Nussbaum BL., Stenzel T., Merz T., Scheuerle A., McCook O., Wachter U., Vogt JA., Matallo J., Gassler H., Groger M., Matějovič M., Calzia E., Lampl L., Georgieff M., Mollerr P., Asfar P., Radermacher P., Hafner S.: Hyperoxia or Therapeutic Hypothermia During Resuscitation from Non-Lethal Hemorrhagic Shock in Swine. *Shock*, 48, 2017:564–570.
2951. Oliverius M., Kohout P., Bartušek D., Bronský J., Čechurová D., Drastich P., Fencf F., Honsová E., Charvát J., Kašpárek J., Kieslichová E., Kocna P., Krejsek J., Kudla M., Křihová Podzemná J., Lahoda Brodská H., Martínek J., Matoušková I., Novák F., Palička V., Petrášová H., Rušavý Z., Sobotka L., Šenkyřík M.,

- Trunečka P., Vejmelka J., Viklický O., Wohl P., Zadák Z., Žourek M.: Selhání střeva a transplantace tenkého střeva. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2017: 382.
2952. Opatrná S., Bednářová V., Dusilová Sulková S., Paříková A., Tesař V., Viklický O., Nedbálková M., Jordanov Bílková I., Opatrný J.: Faktory ovlivňující výběr dialyzační metody v České republice. *Aktuality v nefrologii*, 23, 2017:179–182.
2953. Opatrná S.: Epidemiologie maligních onemocnění u dialyzovaných pacientů s terminálním selháním ledvin. *Postgraduální nefrologie*, 15, 2017:21–23.
2954. Opatrná S.: Intradialyzační magnetická rezonance srdce prováděná ke zhodnocení kardiovaskulární odpovědi v krátkodobé studii srovnávající hemodiafiltraci a hemodialýzu. *Postgraduální nefrologie*, 15, 2017:15–18.
2955. Opatrná S.: Koncentrace CA125 v efluentu a v séru klinicky stabilních pacientů léčených peritoneální dialýzou. *Postgraduální nefrologie*, 15, 2017:18–19.
2956. Opatrný J., Matoušovic K., Opatrná S., Rokyta R.: Kardiorenální syndrom – nová klasifikace?. *Aktuality v nefrologii*, 23, 2017:34–39.
2957. Osmančík P., Toušek P., Heřman D., Neužil P., Hála P., Štásek J., Haman L., Kala P., Poloczek M., Braný M., Chovančík J., Červinka P., Holý J., Vančura V., Rokyta R., Táborský M., Kovárník T., Zemánek D., Peichl P., Hašková Š., Jarkovský J., Widimský P.: Interventional left atrial appendage closure vs novel anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation indicated for long-term anticoagulation (PRA-GUE-17 study). *American Heart Journal*, 183, 2017:108–114.
2958. Ošťádal P., Rokyta R., Balík M., Bělohávek J., Cvachovec K., Černý V., Dostál P., Janota T., Kala P., Matějovič M., Pařenica J., Šeblová J., Škulec R., Šrámek, Truhlář A.: Cardiac Arrest Centers: Joint statement of Czech Professional Societies: Czech Acute Cardiac Care Association of the Czech Society of Cardiology, Czech Resuscitation Council, Czech Society of Intensive Care Medicine ČLS JEP, Czech Society of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine ČLS JEP, and Society for Emergency and Disaster Medicine ČLS JEP. *Cor et Vasa*, 59, 2017:e196–e199.
2959. Ošťádal P., Rokyta R., Balík M., Bělohávek J., Cvachovec K., Černý V., Dostál P., Janota T., Kala P., Matějovič M., Pařenica J., Šeblová J., Škulec R., Šrámek, Truhlář A.: Centra péče o nemocné po srdeční zástavě. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:312–315.
2960. Ošťádal P., Rokyta R., Krüger A., Vondráková D., Janotka M., Šmíd O., Šmalcová J., Hromádka M., Linhart A., Bělohávek J.: Extra corporeal membrane oxygenation in the therapy of cardiogenic shock (ECMO-CS): rationale and design of the multicenter randomized trial. *European Journal of Heart Failure*, 19, 2017:124–127.
2961. Pancholy S., Bernat I., Bertrand O., Patel T.: REPLY: Prevention of Radial Artery Occlusion After Transradial Catheterization. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 10, 2017:103–104.
2962. Petruželková L., Picková K., Šumník Z., Šoupal J., Obermannová B.: Effectiveness of SmartGuard Technology in the Prevention of Nocturnal Hypoglycemia After Prolonged Physical Activity. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 19, 2017:299–304.
2963. Picková K., Rušavý Z.: Inzulínová pumpa u diabetu 2. typu: léčba zaměřená na B-buňku. *Vnitřní lékařství*, 63, 2017:441–445.
2964. Racek J., Petříková V., Rajdl D., Novák I.: Otrava etylenglykolem a falešně vysoká hladina laktátu. *Klinická biochemie a metabolismus*, 46, 2017:32–35.
2965. Reischig T., Kačer M., Hrubá P., Jindra P., Hes O., Lysák D., Bouda M., Viklický O.: The impact of viral load and time to onset of cytomegalovirus replication on long-term graft survival after kidney transplantation. *Antiviral Therapy*, 22, 2017:503–513.
2966. Richtrová P., Mareš J., Kielberger L., Trefil L., Eiselt J., Reischig T.: Citrate-Buffered Dialysis Solution (Citrasate) Allows Avoidance of Anticoagulation During Intermittent Hemodiafiltration-At the Cost of Decreased Performance and Systemic Biocompatibility. *Artificial Organs*, 8, 2017:759–766.
2967. Rušavý Z., Vařešková J., Urbanec T.: Jak na to aneb pohyb pro diabetiky nejen se zdravotními komplikacemi (drobný tisk, leták), 2017.
2968. Růžička J., Vondra V., Beneš J., Bolek L., Petránková Z., Hrdlička P., Bosman R., Pšutka J., Matějovič M.: Diagnostický systém pro zjišťování a sledování bioimpedance hrudníku a stanovení emergentních stavů hrudníku (patent), č. 306759, 2017.

2969. Sionová M., Blaško P., Jirouš Š., Vindíš D., Rokyta R., Mořovská Z.: Association of polymorphisms of platelet receptors GPIa (807C>T), GPVI (13254T>C), and P2Y12 (34C>T and H1/H2 haplotype) with increased risk of periprocedural bleeding in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention. *Advances in Interventional Cardiology / Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*, 13, 2017:202–209.
2970. Strugala V., Dettmar P., Bittenglová R., Fremundová L., Pešek M.: Use of pepsin detection to identify airways reflux in a range of pulmonary diseases. *The Clinical Respiratory Journal*, 11, 2017:666–667.
2971. Šmíd J., Rokyta R.: Atrial fibrillation and its relation to cardiac diseases and sudden cardiac death. *Cor et Vasa*, 59, 2017:E325–E331.
2972. Štěpánková L., Šlechtová J., Havlová E.: Opravdu to nešlo jinak? První zkušenosti s idarucizumabem ve FN Plzeň – kazuistiky. *Kazuistiky v angiologii*, 4, 2017:26–31.
2973. Vančura V., Wichterle D., Ulč I., Šmíd J., Brabec M., Zárybnická M., Rokyta R.: The variability of automated QRS duration measurement. *Europace*, 19, 2017:636–643.
2974. Varvařovský I., Mates M., Bernat I., Branny , Červinka P., Horák D., Kala P., Kmoníček P., Kočka V., Kovárník T., Pešl L., Šťásek J., Želízko M.: Provádění diagnostických a intervenčních koronárních výkonů (PCI) u pacientů s trvalou indikací k perorální antikoagulační léčbě (OAC). *Cor et Vasa*, 59, 2017:738–742.
2975. Vítová L., Tůma Z., Moravec J., Kvapil M., Matějovič M., Mareš J.: Early urinary biomarkers of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus show involvement of kallikrein-kinin system. *BMC Nephrology*, 18, 2017: nestránkováno.
2976. Žourek M.: Dapagliflozin a jeho postavení v léčbě DM 2. typu. *Farmakoterapeutická revue*, říjen, 2017:301–305.

2. INTERNÍ KLINIKA – SECOND CLINIC OF MEDICINE

1516. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejško J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáň J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
1517. Flanderová I.: Odhalení dobře utajené diabetické neuropatie. *Kazuistiky v diabetologii*, 15, 2017:31–32.
1518. Flanderová I.: Záchrana diabetické nohy komplexní individualizovanou léčbou diabetika 2. typu: kazuistika. *Vnitřní lékařství*, 63, 2017:343–347.
1519. Hadravská Š., Dubová M., Miesbauerová M., Mukenšabl P., Daum O., Mádle A., Smetana K.: Hamartom ze zralých kardiomyocytů. Pitevní kazuistika. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*, 53, 2017:185–187.
1520. Hirmerová J., Mlíková Seidlerová J., Šubrt I., Šlechtová J.: Thrombophilia testing results in patients with a first venous thromboembolic event: should the selection criteria for testing be revisited?. *International Angiology*, 36, 2017:167–173.
1521. Hirmerová J.: Diagnostika a léčba ischemické choroby dolních končetin. *Postgraduální medicína*, 19, 2017:597–604.
1522. Hirmerová J.: Nová (přímá) perorální antikoagulancia v praxi – indikace, dávkování, výhody a úskalí. *Farmakoterapeutická revue*, Neveden, 2017:141–149.
1523. Hromádka M., Mlíková Seidlerová J., Suchý D., Rajdl D., Lhotský J., Ludvík J., Rokyta R., Baxa J.: Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance in systemic sclerosis patients – Relationship with biochemical and echocardiography parameters. *International Journal of Cardiology*, 249, 2017:448–453.
1524. Chalupová M., Hecová H., Filipovský J.: Stomatologická problematika pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. *LKS: Časopis České stomatologické komory*, 27, 2017:184–189.
1525. Jánský P., Rosolová H., Vrablík M.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa*, 59, 2017:E389–E415.

1526. Karetová D., Chochola M., Adla T., Ambrož D., Bělohávek J., Broulíková A., Bultas J., Dytrych V., Heller S., Herman J., Hirmerová J., Holý M., Horáková J., Hrušková Z., Charvát F., Jansa P., Jiráč S., Klika T., Knotková V., Král A., Kučera D., Kvasnička J., Lacman J., Lambert L., Lindner J., Linhart A., Lubanda JM., Malík J., Marek J., Matuška J., Mitáš P., Muchová I., Musil D., Novotný K., Pavlíňák V., Piňha J., Piňhová P., Pospíšilová A., Procházka P., Ranná K., Roček M., Roztočil K., Ručka D., Spáčil J., Staffa R., Staněk F., Šmíd O., Tesař V., Vařejka P., Vidím T., Vlachovský R., Zámečník L., Zeman J., Zogala D.: Vaskulární medicína. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2017: 381.
1527. Korčáková E., Jeremiáš P., Říčař J., Hořák P.: SAPHO – vzácná diagnóza. *Česká radiologie*, 71, 2017:201–206.
1528. Korčáková E., Suchý D.: Role magnetické rezonance v diagnostice axiálních spondylartritid. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:99–105.
1529. Kunc R., Kučerová H., Soukupová K., Langmajer M.: Alzheimerova choroba – úskalí diagnostiky a možnosti terapie. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 2017, 2017:59–64.
1530. Lomicová I., Suchý D., Pizinger K., Cetkovská P.: A case of lupus-like syndrome in a patient receiving adalimumab and a brief review of the literature on drug-induced lupus erythematosus. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 42, 2017:363–366.
1531. Mateřánková M., Karnosová P., Mlíková Seidlerová J., Filipovský J., Mayer Jr. O.: Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění u potomků nemocných po časném infarktu myokardu. *Vnitřní lékařství*, 63, 2017:398–402.
1532. Mayer Jr. O., Mlíková Seidlerová J., Wohlfahrt P., Filipovský J., Cífková R., Černá V., Kučerová A., Pešta M., Fuchsová R., Topolčan O., Jardon K., Drummen N., Vermeer J.: Synergistic effect of low K and D vitamin status on arterial stiffness in a general population. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 46, 2017:83–89.
1533. Mlíková Seidlerová J.: Praktické použití fixní lékové kombinace antihypertenziv a statinu u nemocných s arteriální hypertenzí. *Interní medicína pro praxi*, 19, 2017:160–161.
1534. Palacka P., Hirmerová J.: Dva pohledy na venózní tromboembolizmus u onkologických pacientů. *Vnitřní lékařství*, 63, 2017:431–440.
1535. Polívka J., Polívka J., Holubec L., Kubíková T., Přibáň V., Hes O., Pivovarčíková K., Třešková I.: Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, 37, 2017:21–33.
1536. Rosolová H., Nussbaumerová B., Mayer Jr. O., Cífková R., Bruthans J.: Success and Failure of Cardiovascular Disease Prevention in Czech Republic Over the Past 30 Years. *Czech Part of the EUROASPIRE I-IV Surveys. Physiological Research*, 66, 2017:S77–S84.
1537. Rosolová H.: Arteriální hypertenze u metabolického syndromu. *Postgraduální medicína*, 19, 2017:8–12.
1538. Rosolová H.: Ezetimib, jeho účinky a uplatnění v léčbě dyslipidemií. *Acta Medicinæ*, 6, 2017:54–57.
1539. Rosolová H.: Ezetimib/atorvastatin – nová kombinace hypolipidemik. *Farmakoterapie*, 13, 2017:49–53.
1540. Rosolová H.: Mají doplňky stravy (nutraceuticals) svoje místo v ovlivnění dyslipidemií? Přípravek Armolipid Plus. *AtheroReview*, 2, 2017:143–146.
1541. Rosolová H.: Mají doplňky stravy (nutraceuticals) svoje místo v ovlivnění dyslipidemií? Přípravek Armolipid Plus. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*, 6, 2017:19–22.
1542. Rosolová H.: Metabolický syndrom a postavení polypilu v prevenci jeho komplikací. *Vnitřní lékařství*, 63, 2017:712–716.
1543. Rosolová H.: Nová hypolipidemika a jejich vliv na cévní stěnu a kardiovaskulární riziko. *Arteriální hypertenze – současné klinické trendy XV*, Praha: Triton, 2017: 23–29.
1544. Rosolová H.: Současné problémy preventivní kardiologie. *Aktuální medicína*, Neuveden, 2017:7–12.
1545. Roztočil K., Piňha J., Adla T., Eliška O., Hirmerová J., Ivák P., Janoušek L., Kachlík D., Netuka I., Piňhová P., Roček M., Zeman J.: *Nemoci končetinových cév*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2017: 350.
1546. Soška V., Franeková J., Friedecký B., Jabor A., Kraml P., Rosolová H., Vrablík M.: Společné stanovisko českých odborných společností ke konsensu European Atherosclerosis Society a European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine k vyšetřování krevních lipidů a k interpretaci jejich hodnot. *Klinická biochemie a metabolismus*, 25, 2017:36–42.

1547. Soška V., Franeková J., Friedecký B., Jabor A., Kraml P., Rosolová H., Vrablík M.: Společné stanovisko českých odborných společností ke konsenzu European Atherosclerosis Society a European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine k vyšetřování krevních lipidů a k interpretaci jejich hodnot. *AtheroReview*, 2, 2017:33–39.
1548. Soška V., Franeková J., Friedecký B., Jabor A., Kraml P., Rosolová H., Vrablík M.: Společné stanovisko českých odborných společností ke konsenzu EAS a EFLM k vyšetřování krevních lipidů a k interpretaci jejich hodnot. *Hypertenze a kardiiovaskulární prevence*, 6, 2017:36–41.
1549. Vrablík M., Piřha J., Bláha V., Cífková R., Freiburger T., Kraml P., Rosolová H., Soška V., Štulc T., Urbanová Z., Vaverková H.: Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. *AtheroReview*, 2, 2017:185–193.
1550. Vrablík M., Piřha J., Bláha V., Cífková R., Freiburger T., Kraml P., Rosolová H., Soška V., Štulc T., Urbanová Z., Vaverková H.: Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. *Hypertenze a kardiiovaskulární prevence*, 6, 2017:23–30.

CHIRURGICKÁ KLINIKA – CLINIC OF SURGERY

1574. Dvořák P., Hlaváč V., Mohelníková-Duchoňová B., Liška V., Pešta M., Souček P.: Downregulation of ABC Transporters in Non-neoplastic Tissues Confers Better Prognosis for Pancreatic and Colorectal Cancer Patients. *Journal of Cancer*, 8, 2017:1959–1971.
1575. Eberlová L., Liška V., Mírka H., Tonar Z., Haviar S., Svoboda M., Beneš J., Pálek R., Eminger M., Rosendorf J., Mik P., Leupen S., Lametschwandtner A.: The use of porcine corrosion casts for teaching human anatomy. *Annals of Anatomy*, 213, 2017:69–77.
1576. Fiala O., Pitule P., Hošek P., Liška V., Šorejs O., Brůha J., Vyčítal O., Büchler T., Poprach A., Topolčan O., Fínek J.: The association of miR-126-3p, miR-126-5p and miR-664-3p expression profiles with outcomes of patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. *Tumor Biology*, 39, 2017:1–9.
1577. Jiřík M., Liška V.: Body Navigation via Robust Segmentation of Basic Structures. *VipIMAGE 2017 Proceedings of the VI ECCOMAS Thematic Conference on Computational Vision and Medical Image Processing Porto, Portugal, October 18-20, 2017*, 1. vyd. Cham: Springer, 2017: 306–314.
1578. Junatas KL., Tonar Z., Kubíková T., Liška V., Pálek R., Mik P., Králíčková M., Witter K.: Stereological analysis of size and density of hepatocytes in the porcine liver. *Journal of Anatomy*, 230, 2017:575–588.
1579. Korčáková E., Mírka H., Skalický T., Brůha J.: Využití kontrastní ultrasonografie ke sledování časného efektu radiofrekvenční ablace jaterních nádorů. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 87, 2017:113–116.
1580. Kulda V., Hrdá K., Houdek Z., Kolaja Dobrá J., Vrzáková R., Svatoň M., Šafránek J., Doležal J., Babuška V., Pešek M., Topolčan O., Pešta M.: Predictive Significance of Thymidylate Synthase Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*, 37, 2017:6953–6958.
1581. Linhartová K., Kočková R., Línková H.: 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Summary prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa*, 59, 2017:E562–E591.
1582. Liška V., Třeška V., Skalický T., Fichtl J., Brůha J., Vyčítal O., Topolčan O., Pálek R., Rosendorf J., Polívka J., Holubec L.: Evaluation of Tumor Markers and Their Impact on Prognosis in Gallbladder, Bile Duct and Cholangiocellular Carcinomas – A Pilot Study. *Anticancer Research*, 37, 2017:2003–2009.
1583. Ludvík J., Duras P., Třeška V., Matoušková T., Brůha J., Fichtl J., Lysák D., Ferda J., Baxa J.: Portal Vein Embolization with Contralateral Application of Stem Cells Facilitates Increase of Future Liver Remnant Volume in Patients with Liver Metastases. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 40, 2017:690–696.
1584. Mírka H., Tupý R., Ňaršanská A., Hes O., Ferda J.: Pre-surgical Multiparametric Assessment of Breast Lesions Using 3-Tesla Magnetic Resonance. *Anticancer Research*, 37, 2017:6965–6970.
1585. Moláček J., Třeška V., Čertík B., Čechura M., Šulc R., Opatrný V., Reischig T.: Klady a rizika duální transplantace ledvin. *Časopis lékařů českých*, 156, 2017:361–363.

1586. Moláček J., Třeška V., Čertík B., Čechura M., Šule R., Opatrný V., Reischig T.: Duální transplantace ledvin – zkušenosti jednoho centra. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:291–295.
1587. Opatrný V., Šule R., Moláček J., Třeška V., Čertík B., Houdek K., Zeithaml J.: Aneuryzma vena poplitea. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:88–91.
1588. Polívka J., Polívka J., Holubec L., Kubíková T., Přibáň V., Hes O., Pivovarčíková K., Třešková I.: Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, 37, 2017:21–33.
1589. Stolzová K., Pešek M., Brůha F., Mukenšnabl P., Šafránek J.: Dispenzarizace pacientů po operaci karcinoidu plic – tři kazuistiky recidiv onemocnění. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:209–215.
1590. Svatoň M., Pešek M., Vodička J., Mraček J., Baxa J., Šašková B.: Znamenají metastázy do mozku u tumoru s ALK translokací vždy selhání terapie crizotinibem?. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:222–226.
1591. Šafránek J., Krákorová G., Kolařík J., Chovanec Z., Hanke I., Schützner J.: Tuberkulóza na chirurgii v roce 2016. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:81–85.
1592. Šafránek J., Růžičková Kirchnerová O.: Atypická tuberkulóza (*Mycobacterium kansasii*). Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL, 14, 2017:14–15.
1593. Tonar, Zbyněk; Kochová, Petra; Cimrman, Robert; Perktold, Josef; Kubíková, Tereza; Demjen, Erna; Liška, Václav; Králíčková, Milena; Witter, Kirsti: Links between the Orientation of Vascular Smooth Muscle and Microscopical Composition of Aortic Segments. In: *Solid State Phenomena*. 1. vyd. Switzerland, 2017. s. 329–332.
1594. Třeška V., Daum O., Švajdler M., Liška V., Ferda J., Baxa J.: Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma – a Rare Tumor and Diagnostic Dilemma. *In Vivo*, 31, 2017:763–767.
1595. Třeška V., Fichtl J., Brůha J., Liška V., Kormunda S., Fínek J.: Liver Resections for Colorectal Metastases in Patients Aged Over 75 Years. *Anticancer Research*, 37, 2017:1529–1533.
1596. Třeška V., Skalický T., Liška V., Fichtl J., Brůha J., Skála M., Šebek J., Duras P.: Hemangiomy jater – kdy indikovat invazivní léčbu?. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:151–155.
1597. Vejvodová Š., Špidlen V., Mukenšnabl P., Krákorová G., Moláček J., Vodička J.: Solitary Fibrous Tumor – Less Common Neoplasms of the Pleural Cavity. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 23, 2017:12–18.
1598. Vodička J., Špidlen V., Třeška V., Vejvodová Š., Doležal J., Židková A., Škorpil J.: Traumatický pneumotorax – diagnostika a léčba 322 případů v pětiletém období. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:457–462.
1599. Vodička J., Špidlen V., Třeška V., Vejvodová Š., Doležal J., Židková A., Škorpil J.: Penetrující poranění hrudníku – zkušenosti Traumacentra FN Plzeň. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:463–468.
1600. Zahálková R., Schwarz J., Geiger J., Sýkora J.: Neobvyklá příčina duodeno-jejunální invaginace. *Pediatric pro praxi*, 18, 2017:179–181.
1601. Zatloukal J., Pradl R., Kletečka J., Skalický T., Liška V., Beneš J.: Comparison of absolute fluid restriction versus relative volume redistribution strategy in low central venous pressure anesthesia in liver resection surgery: a randomized controlled trial. *Minerva Anestesiologica*, 83, 2017:1051–1060.
1602. Zedníková I., Nářanská A., Hes O., Metelková A., Fiala O., Svoboda T.: Nový pohled na exenteraci axily při metastáze v sentinelové uzlině. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:346–352.

DERMATOVENEROLOGICKÁ KLINIKA – CLINIC OF DERMATOVENEROLOGY

769. Arenberger P., Cetkovská P., Kojanová M.: Monoklonální protilátky v léčbě psoriázy. *Acta Medicinæ*, 6, 2017:30–33.
770. Arenberger P., Cetkovská P., Kojanová M.: Novinky v biologické léčbě psoriázy. *ZN Plus: příloha Zdravotnických novin*, 66, 2017:8–12.
771. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejčko J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáň J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O.,

Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.

772. Cetková P., Kojanová M., Arenberger P., Fabiánová J.: Přehled současných doporučených postupů pro systémovou „nebiologickou“ léčbu psoriázy: Doporučení výboru ČDS ČLS JEP pro praxi. *Česko-slovenská dermatologie*, 92, 2017:3–16.
773. Cetková P.: Bolestivost kožních lézí a spinocelulární karcinom předpovídají celkové riziko úmrtí u příjemců transplantovaného orgánu: kohortová studie. *British Journal of Dermatology*, české vydání, 5, 2017:53–60.
774. Cetková P.: Časně a pozdně vznikající psoriáza: průřezový klinický a imunocytochemický průzkum. *British Journal of Dermatology*, české vydání, 5, 2017:26–32.
775. Cetková P.: Doporučené postupy Britské asociace dermatologů pro biologickou terapii psoriázy 2017. *British Journal of Dermatology*, české vydání, 5, 2017:44–52.
776. Cetková P.: Porovnání screeningových dotazníků pro rozpoznání psoriatické artritidy v souboru pacientů primární péče: průřezová studie. *British Journal of Dermatology*, české vydání, 5, 2017:33–38.
777. Cetková P.: Psoriáza a nežádoucí vlivy na těhotenství: systematický přehled observačních studií. *British Journal of Dermatology*, české vydání, 5, 2017:10–18.
778. Cetková P.: Pyoderma gangrenosum a jeho syndromické formy: důkazy pro spojení s autoinflamací. *British Journal of Dermatology*, české vydání, 5, 2017:61–70.
779. Cetková P.: Screening úzkosti a deprese u lidí s psoriázou: průřezová studie v terciárním ambulantním zařízení. *British Journal of Dermatology*, české vydání, 5, 2017:19–25.
780. Cetková P.: Souvislost mezi psoriázou a zánětlivým onemocněním střev: dánská celonárodní kohortová studie. *British Journal of Dermatology*, české vydání, 5, 2017:4–9.
781. Kojanová M., Fialová J., Cetková P., Gkalpakiotis S., Jirčíková J., Doležal T., Arenberger P.: Characteristics and risk profile of psoriasis patients included in the Czech national registry BIOREP and a comparison with other registries. *International Journal of Dermatology*, 56, 2017:428–434.
782. Korčáková E., Jeremiáš P., Říčař J., Hořák P.: SAPHO – vzácná diagnóza. *Česká radiologie*, 71, 2017:201–206.
783. Lomicová I., Suchý D., Pizinger K., Cetková P.: A case of lupus-like syndrome in a patient receiving adalimumab and a brief review of the literature on drug-induced lupus erythematosus. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 42, 2017:363–366.
784. Oh CC., Hofbauer GFL., Serra AL., Harwood CA., Mitchell L., Proby CM., Olasz EB., Mosel DD., Piaserico S., Fortina AB., Geusau A., Jahn-Bassler K., Gerritsen MJP., Seckin D., Güllec AT., Cetková P., Říčař J., Imko-Walczuk B., Debska-Slizien A., Bavinck JNB.: Painful skin lesions and squamous cell carcinoma predict overall mortality risk in organ transplant recipients: A cohort study. *British Journal of Dermatology*, 176, 2017:1179–1186.
785. Svobodová V., Pizinger K.: Mnohočetné familiární syringomy. *Česko-slovenská dermatologie*, 92, 2017:176–178.

DĚTSKÁ KLINIKA – CLINIC OF PEDIATRICS

749. Bronský J., Beránková K., Černá Z., Čopová I., Ďuricová D., Durilová M., Hradský O., Karásková E., Mitrová K., Nevala J., Poš L., Schwarz J., Szitanyi P., Škába R., Šuláková A., Tuková J.: Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu idiopatických střevních zánětů u dětí – doplněk k 1. vydání. *Gastroenterologie a hepatologie*, 71, 2017:11–18.
750. Čermáková Z., Hrdličková R., Smejkal P., Zavrželová J., Gumulec J., Kořístek Z., Hajšmanová Z., Procházková J., Blatný J., Blažek B., Černá Z., Dulíček P., Hak J., Hluší A., Komrská V., Ovesná P., Pospíšilová D., Procházková D., Šlechtová J., Timr P., Ullrychová J., Vonke I., Walterová L., Penka M.: Diagnostika a léčba získané hemofilie – konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP). *Transfuzie a hematologie dnes*, 23, 2017:10–109.
751. Mocková A., Čadová M., Matas M., Dort J., Kreslová M.: Příklad extrémně nezralých dvojčat s cystickou fibrózou. *Neonatologické listy*, 23, 2017:16–19.

752. Petro R., Malý T., Kupková S., Veselská K., Schwarz J., Pomahačová R., Kreslová M., Masopustová A., Huml M., Sýkora J.: Zevně sekretorická insuficience pankreatu u dětí se syndromem horní mezenterické arterie – Wilkieho syndrom: následné ovlivnění metodou chirurgického zákroku. *Česko-slovenská pediatrie*, 72, 2017:478–488.
753. Pomahačová R., Zamboryová J., Sýkora J., Paterová P., Fiklík K., Votava T., Černá Z., Jehlička P., Lád V., Šubrt I., Dort J., Dortová E.: First 2 cases with thiamine-responsive megaloblastic anemia in the Czech Republic, a rare form of monogenic diabetes mellitus: a novel mutation in the thiamine transporter SLC19A2 gene-intron 1 mutation c.204+2T>G. *Pediatric Diabetes*, 18, 2017:844–847.
754. Říská P., Jehlička P., Kepková M., Dortová E., Dort J., Vondráková R.: Novorozenec s kolekcí tekutiny v předním mediastinu – kazuistika. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 87, 2017:167–169.
755. Schwarz J., Sýkora J., Cvalínová D., Pomahačová R., Klečková J., Kryl M., Včelák P.: Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000–2015. *World Journal of Gastroenterology*, 23, 2017:4090–4101.
756. Schwarz J., Sýkora J., Cvalínová D.: Enterální výživa v léčbě idiopatických střevních zánětů. *Česko-slovenská pediatrie*, 72, 2017:276–280.
757. Smejkal P., Blatný J., Hluší A., Hrdličková R., Komrská V., Penka M., Šlechtová J., Blažek B., Čermáková Z., Černá Z., Dulíček P., Hak J., Ovesná P., Pospíšilová D., Procházková D., Timr P., Ullrychová J., Vonke I., Walterová L.: Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHPP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s hemofilii, vydání 2., rok 2017. *Transfuze a hematologie dnes*, 23, 2017:82–99.
758. Šebková A., Doležalová L., Gregorová N., Gricová P., Hadvabová S., Hrušková A., Hubová T., Jiránek M., Kozderka C., Kabíček P., Kazatelová K., Kmoníčková M., Macko J., Mihula M., Procházka B., Růžičková Z., Seifertová J., Štichhauerová K., Štimplová J., Trojáněk M., Váchalová J.: *Kazuistiky z primární pediatrické praxe*. 1. vyd. Praha: Current Media, 2017: 214.
759. Zahálková R., Schwarz J., Geiger J., Sýkora J.: Neobvyklá příčina duodeno-jejunální invaginace. *Pediatrie pro praxi*, 18, 2017:179–181.

GYNEKOLOGICKO-PORODNICKÁ KLINIKA – CLINIC OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

1385. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejško J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáš J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: *Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
1386. Berezovskiy D., Vlasák P., Kosťun J., Bouda J., Presl J.: Karcinosarkom endometria s melanomovou diferenciací, kazuistika. *Česká gynekologie*, 82, 2017:390–395.
1387. Elsnerová K., Bartáková A., Tihlařík J., Bouda J., Rob L., Škapa P., Hruza M., Gut I., Mohelníková-Duchoňová B., Souček P., Václavíková R.: Gene Expression Profiling Reveals Novel Candidate Markers of Ovarian Carcinoma Intraperitoneal Metastasis. *Journal of Cancer*, 8, 2017:3598–3606.
1388. Jansová M., Kališ V., Rušavý Z., Raisanen S., Lobovský L., Laine K.: Fetal head size and effect of manual perineal protection. *PLoS One*, 12, 2017: nestránkováno.
1389. Kališ V., Jansová M., Rušavý Z.: *Perineal Mapping. Perineal Trauma at Childbirth*, 1. vyd. Cham: Springer International Publishing, 2017: 41–70.
1390. Kališ V., Rušavý Z., Prka M.: *Episiotomy. Childbirth Trauma*, 1. vyd. London: Springer-Verlag London Ltd., 2017: 69–99.
1391. Konstantinova AM., Spagnolo DV., Stewart CJR., Kacerovská D., Shelekhova KV., Plaza JA., Suster S., Bouda J., Kyrpychova L., Michal M., Belousova IE., Kerl , Kazakov D.: Spectrum of changes in anogenital mammary-like glands in primary extramammary (anogenital) Paget disease and their possible role in the pathogenesis of the disease. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:1053–1058.

1392. Kost'un J., Bouda J., Vlasák P., Bartáková A., Berezovskiy D., Weinberger V., Presl J.: Incidence of uterine sarcomas in West Bohemia, at the Department of Gynaecology and Obstetrics, University Hospital in Pilsen, Czech Republic. *Česká gynekologie*, 82, 2017:436–442.
1393. Koželuhová J., Kotyza J., Balihar K., Krčma M., Čedíková M., Karbanová J., Kališ V., Janská E., Matějovič M.: Risk of anal incontinence in women with inflammatory bowel diseases after delivery. *Bratislavské lékařské listy*, 118, 2017:328–333.
1394. Laine K., Räisänen S., Kališ V.: Intrapartum interventions and risk of perineal trauma. *Perineal Trauma at Childbirth*, 1. vyd. Cham: Springer International Publishing, 2017: 83–96.
1395. Malíčková K., Ulčová-Gallová Z.: REPROMED – 1. česko-slovenský diskusní den – zpráva ze symposia. *Alergie*, 19, 2017:126–127.
1396. Mayer S., Gabriel B., Erbes T., Timme-Bronsert S., Jaeger M., Ruecker G., Kuf F., Bouda J., Bartáková A., Zur Hausen A., Stickeler E., Gitsch G., Hirschfeld M.: Cyr61 Expression Pattern and Association with Clinico-pathological Factors in Patients with Cervical Cancer. *Anticancer Research*, 37, 2017:2451–2456.
1397. Ondič O., Ferko R., Kašpírková J., Švajdler M., Rychlý B., Talarčík P., Bouda J., Michal M.: Bizarre cell dysplasia of the cervix. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43, 2017:345–351.
1398. Presl J., Ovesná P., Novotný Z., Vlasák P., Bouda J., Kost'un J., Topolčan O., Kučera R., Bednaříková M., Weinberger V.: Importance of Preoperative Knowledge of the Biomarker HE4 in Early-stage Endometrial Cancer Regarding Surgical Management. *Anticancer Research*, 37, 2017:2697–2702.
1399. Rušavý Z., Kališ V.: Commentary on “Behavior of perineum during delivery before fetal head expulsion”. *International Urogynecology Journal*, 28, 2017:503–504.
1400. Rušavý Z., Nečesalová P., Rinnová E., Smažinka M., Havíř M., Kališ V.: Český překlad a validace dotazníku kvality pohlavního života u žen s prolapsem pánevních orgánů či inkontinencí moči nebo stolice – PISQ-IR. *Česká gynekologie*, 82, 2017:129–132.
1401. Ulčová-Gallová Z., Lošan P.: Impact on Fertility Outcome. *Immune Infertility: Impact of Immune Reactions on Human Fertility*, 2. vyd. Švýcarsko: Springer, 2017: 209–221.
1402. Ulčová-Gallová Z., Malíčková K.: První česko-slovenský diskusní den na téma reprodukce-zpráva ze symposia Bratislava 16. 2. 2017. *Česká gynekologie*, 82, 2017:252–253.
1403. Ulčová-Gallová Z., Pešek M., Chaloupka P., Mukenšnabl P., Haschová M., Lošan P., Bibková K., Mičánová Z., Cibulka J.: Screeningové vyšetření endometriálních NK buněk u vybraných infertilních pacientek 1. část – metodika a průběžné výsledky. *Česká gynekologie*, 82, 2017:366–371.
1404. Ulčová-Gallová Z.: Reprodukční imunologie v kostce. *Postgraduální medicína*, 19, 2017:308–310.
1405. Ulčová-Gallová Z.: Reprodukční imunologie z pohledu některých nemocí v gynekologii a porodnictví. *Gynekolog*, 26, 2017:168–170.
1406. Veverková A., Kališ V., Rušavý Z.: Informovanost rodiček v oblastech primární a sekundární prevence poruch pánevního dna po porodu. *Česká gynekologie*, 82, 2017:327–332.
1407. Vlasák P., Kost'un J., Berezovskiy D., Presl J., Bouda J.: Role ultrazvukem navigované biopsie v managementu pánevních tumorů. *Aktuální gynekologie a porodnictví*, 9, 2017:1–4.

ANESTEZIOLOGICKO-RESUSCITAČNÍ KLINIKA – CLINIC OF ANESTESIOLOGY, RESUSCITATION AND INTENSIVE MEDICINE

357. Astapenko D., Pouska J., Černý V., Beneš J.: Endoteliální glykokalyx a tekutinová terapie v intenzivní a perioperační medicíně. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:289–296.
358. Beneš J., Černý V., Matějovič M.: K tekutinové léčbě hospitalizovaných dospělých pacientů. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:143–144.
359. Beneš J., Máca J., Sklienka P.: Sepsis, it's been a hard year now ... *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:195–197.
360. Beneš J.: Predikce odpovědi na podání tekutiny – tekutinová reaktivita. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:12–22.
361. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K.,

- Křížková V., Lejčko J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáš J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
362. Černý V., Astapenko D., Brettner F., Beneš J., Hyšpler R., Lehmann C., Zadák Z.: Targeting the endothelial glyocalyx in acute critical illness as a challenge for clinical and laboratory medicine. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54, 2017:343–357.
363. Jarkovská D., Valešová L., Chvojka J., Beneš J., Danihel V., Švíglerová J., Nalos L., Matějovič M., Štengl M.: Heart-rate variability depression in porcine peritonitis-induced sepsis without organ failure. *Experimental Biology and Medicine*, 242, 2017:1005–1012.
364. Kletečka J., Soumar K., Beneš J.: Kognitivní poruchy v perioperační a intenzivní péči. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:297–304.
365. Lejčko J., Gabrhelík T.: Dlouhodobá léčba opioidy a závislost. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:106–113.
366. Matějovič M., Valešová L., Beneš J., Sýkora R., Hrstka R., Chvojka J.: Molecular differences in susceptibility of the kidney to sepsis-induced kidney injury. *BMC Nephrology*, 18, 2017: nestránkováno.
367. Molnár Z., Beneš J., Reuter DA.: Intensive care medicine in 2050: perioperative critical care. *Intensive Care Medicine*, 43, 2017:1138–1140.
368. Rokyta R., Bednařík J., Fricová J., Kršiak M., Lejčko J., Neradilek F., Vácha M., Vlčková E.: Léčba bolesti v primární péči. 1. vyd. Praha: Grada, 2017: 167.
369. Růžička J., Vondra V., Beneš J., Bolek L., Petránková Z., Hrdlička P., Bosman R., Psutka J., Matějovič M.: Diagnostický systém pro zjišťování a sledování bioimpedance hrudníku a stanovení emergentních stavů hrudníku (patent), č. 306759, 2017.
370. Štenglová A., Beneš J.: Continuous Non-Invasive Arterial Pressure Assessment during Surgery to Improve Outcome. *Frontiers in Medicine* [online], 4, 2017: nestránkováno.
371. Vodička J., Špidlen V., Třeška V., Vejvodová Š., Doležal J., Židková A., Škorpil J.: Traumatický pneumotorax – diagnostika a léčba 322 případů v pětiletém období. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:457–462.
372. Vodička J., Špidlen V., Třeška V., Vejvodová Š., Doležal J., Židková A., Škorpil J.: Penetrující poranění hrudníku – zkušenosti Traumacentra FN Plzeň. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:463–468.
373. Zatloukal J., Pradl R., Kletečka J., Skalický T., Liška V., Beneš J.: Comparison of absolute fluid restriction versus relative volume redistribution strategy in low central venous pressure anesthesia in liver resection surgery: a randomized controlled trial. *Minerva Anestesiologica*, 83, 2017:1051–1060.

KLINIKA INFEKČNÍCH NEMOCÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY – CLINIC OF INFECTIONS DISEASES AND TRAVEL MEDICINE

578. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejčko J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáš J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
579. Borges A., Hoy J., Florence E., Sedláček D., Stellbrink H., Uzdaviniene V., Tomazic J., Gargalianos-Kakolyris P., Schmid P., Orkin C., Pedersen C., Leen C., Pradier C., Mulcahy F., Ridolfo AL., Staub T., Maltez F., Weber R., Flamholz L., Kyselyova G., Lundgren JD., Mocroft A.: Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large International HIV Cohort. *Clinical Infectious Diseases*, 64, 2017:1413–1421.
580. Casadella M., Cozzi-Lepri A., Phillips A., Noguera-Julian M., Bickel M., Sedláček D., Zilmer K., Clotet B., Lundgren J., Paredes R.: Plasma HIV-1 Tropism and the Risk of Short-Term Clinical Progression to AIDS or Death. *PLoS One*, 12, 2017: nestránkováno.
581. Šebková A., Doležalová L., Gregorová N., Gricová P., Hadvabová S., Hrušková A., Hubová T., Jiránek M., Kozderka C., Kabiček P., Kazatelová K., Kmoníčková M., Macko J., Mihula M., Procházka B., Růžičko-

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

550. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejčko J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáš J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
551. Korčáková E., Jeremiáš P., Říčař J., Hořák P.: SAPHO – vzácná diagnóza. Česká radiologie, 71, 2017:201–206.
552. Pavelka T., Salášek M., Weisová D.: Geriatrické zlomeniny pánevního kruhu – nová jednotka, nová výzva. Plzeňský lékařský sborník: Supplementum, 2017, 2017:65–70.
553. Pavelka T., Salášek M., Weisová D.: Ipsilaterální zlomeniny pánve, acetabula a femuru – floating hip: naše výsledky a komplikace při léčení. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:117–122.
554. Pavelka T., Salášek M., Weisová D.: Periprotetické zlomeniny femuru po implantaci aloplastiky kyčelního kloubu: Naše výsledky a komplikace při léčení. Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Českoslovacica, 84, 2017:52–58.
555. Salášek M., Havlová E., Pavelka T., Šlechtová J., Weisová D.: Heparinem indukovaná trombocytopenie typu II při aplikaci nadroparinu u pacienta po primární TEP kolena – kazuistika. Plzeňský lékařský sborník: Supplementum, 87, 2017:117–124.
556. Skala P., Zeman P., Kautzner J., Havlas V., Pavelka T., Matějka J.: Korelace artroskopického a MR nálezu u sportovně aktivních pacientů s klinicky suspektní lézí acetabulárního labra – výsledky prospektivní studie. Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Českoslovacica, 84, 2017:372–379.
557. Zeman P., Rafi M., Skala P., Zeman J., Matějka J., Pavelka T.: Výsledky endoskopické terapie bolestivého syndromu velkého trochanteru. Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Českoslovacica, 84, 2017:168–174.
558. Zeman P.: Nejnovější trendy operační léčby poranění předního zkříženého vazů u sportovců – předběžné výsledky all inside rekonstrukce LCA. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:123–125.

KLINIKA PNEUMOLOGIE A FTIZEOLOGIE – CLINIC OF PNEUMOLOGY AND PHTISEOLOGY

606. Blažek J., Dubová V., Růžičková Kirchnerová O., Eret V., Pešek M.: Specifický tumor močového měchýře – kazuistika. Studia Pneumologica et Phthiseologica, 77, 2017:151–154.
607. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Büchler T., Poprach A., Hejduk K., Chloupková R., Šorejs O., Ecksteinová M., Vítovec M., Čížková K., Kučera R., Topolčan O.: Prognostic role of serum C-reactive protein in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemetrexed. Neoplasma, 64, 2017:605–610.
608. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Stehlík P., Šorejs O., Minárik M., Benešová L., Celer A., Němcová I., Kučera R., Topolčan O.: Serum Concentration of Erlotinib and its Correlation with Outcome and Toxicity in Patients with Advanced-stage NSCLC. Anticancer Research, 37, 2017:6469–6476.
609. Fiala O., Pešek M., Skříčková J., Kolek V., Salajka F., Tomášková M., Šatánková M., Kultán J., Kulísková J., Svatoň M., Hrnčiarik M., Hejduk K., Chloupkova R., Topolčan O., Hornychová H., Nová M., Ryška A., Fínek J.: Thyroid transcription factor 1 expression is associated with outcome of patients with non-squamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. Tumor Biology, 39, 2017:1–8.
610. Fiala O., Šorejs O., Pešek M., Fínek J.: Imunoterapie v léčbě karcinomu plic. Klinická onkologie, 30, 2017:3S22–3S31.

611. Havel D., Trhlíková Š., Pešek M., Vachová M., Quinn L., Hrabětová M., Votruba J., Šimovič J.: Bronchiectázie jako následek i příčina. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:71–80.
612. Havel D., Zeman J.: Neinvazivní ventilace. *Vnitřní lékařství*, 63, 2017:908–915.
613. Hrdá K., Pešek M.: Cílená léčba NSCLC inhibitory kináz – afatinib a nintedanib v klinické praxi. *Remedia*, 27, 2017:53–57.
614. Kolek V., Kašák V., Vašáková M., Koblížek V., Skříčková J., Bachan P., Bartoš V., Doubková M., Fila L., Hytych V., Jakubec P., Jansa P., Klein J., Kociánová J., Kolář M., Kopecký M., Koranda P., Kriegová E., Lischke R., Neumannová K., Petřek M., Polák J., Ryška A., Sedlák V., Stříž I., Šterclová M., Tašková A., Teřl M., Zatloukal J., Zatloukal J.: *Pneumologie*. 3. vyd. Praha: Maxdorf, 2017: 645.
615. Kolek V., Vašáková M., Šterclová M., Cwierka K., Vrána D., Kudláček A., Skříčková J., Pešek M., Petera J.: Radioterapie nádorů s plicní lokalizací u idiopatické plicní fibrózy. *Klinická onkologie*, 30, 2017:303–306.
616. Krákorová G., Mírka H., Pešek M.: Zvládnání průjmu jako nežádoucího účinku při léčbě afatinibem – kasuistika. *Onkologická revue*, 2017, 2017:58–62.
617. Krákorová G., Teřl M., Pešek M.: Imunoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic. *Remedia*, 27, 2017:328–332.
618. Kulda V., Hrdá K., Houdek Z., Kolaja Dobrá J., Vrzáková R., Svatoň M., Šafránek J., Doležal J., Babuška V., Pešek M., Topolčan O., Pešta M.: Predictive Significance of Thymidylate Synthase Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*, 37, 2017:6953–6958.
619. Pešek M., Mužík J.: Malobuněčný karcinom plic: epidemiologie, diagnostika a léčba. *Vnitřní lékařství*, 63, 2017:876–883.
620. Pešek M., Novotný P.: Zachraň svůj život. Rozhovor s prof. MUDr. Milošem Peškem, CSc. a PhDr. Petrem Novotným. *Kazuistiky v alergologii a pneumologii a ORL*, 14, 2017:32–35.
621. Pešek M.: Ceritinib – nová naděje pro nemocné s ALK-pozitivní přestavbou nemalobuněčných karcinomů plic. *Farmakoterapie*, 13, 2017:35–42.
622. Pešek M.: Co přináší moderní léčba pacientů s pokročilým i nemalobuněčným ca plic. *Medicína & umění*, 48, 2017:22–26.
623. Skříčková J., Chloupková R., Konečný M., Pešek M., Zatloukal P., Kolek V., Salajka F., Hrnčiarik M., Koubková L., Tomíšková M., Grygárková Y., Havel L., Zemanová M., Sixtová D., Roubec J., Čoupková H., Černovská M., Opálka P., Krejčí J., Šatánková M., Benejová A., Marel M., Vašáková M.: Sledování nákladné pneumoonkologické léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic v první linii v registru TULUNG v České republice (stav k 15. 3. 2017). *Farmakoterapie*, 13, 2017:8–12.
624. Stolzová K., Pešek M., Brůha F., Mukenšnabl P., Šafránek J.: Dispenzarizace pacientů po operaci karcinoidu plic – tři kazuistiky recidiv onemocnění. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:209–215.
625. Strugala V., Dettmar P., Bittenglová R., Fremundová L., Pešek M.: Use of pepsin detection to identify airways reflux in a range of pulmonary diseases. *The Clinical Respiratory Journal*, 11, 2017:666–667.
626. Svatoň M., Hrdá K., Pešek M.: Osimertinib – nová volba léčby pro pacienty s mutací EGFR T790M. *Onkologie*, 11, 2017:72–77.
627. Svatoň M., Kulda V., Mukenšnabl P., Topolčan O., Pešek M., Dvořák P., Fiala O., Roušarová M., Hrdá K., Pešta M.: Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia I. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:93–103.
628. Svatoň M., Pešek M., Vodička J., Mraček J., Baxa J., Šašková B.: Znamenají metastázy do mozku u tumoru s ALK translokací vždy selhání terapie crizotinibem?. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:222–226.
629. Svatoň M., Pešek M.: Crizotinib – stále léčba volby pro pacienty s plicními adenokarcinomy s ALK translokací?. *Onkologická revue*, neuveden, 2017:49–52.
630. Svatoň M., Pešek M.: Moderní léčba nemalobuněčného plicního karcinomu. *Acta Medicinæ*, 6, 2017:13–16.
631. Svatoň M.: Erlotinib v léčbě NSCLC (se zaměřením na pacienty bez mutace EGFR a na kombinaci erlotinibu s bevacizumabem). *Farmakoterapie*, 13, 2017:895–901.
632. Svatoň M.: Erlotinib v léčbě NSCLC se zaměřením na pacienty bez mutace EGFR a na kombinaci erlotinibu s bevacizumabem. *Farmakoterapie*, 13, 2017:44–49.

633. Šafránek J., Krákorová G., Kolařík J., Chovanec Z., Hanke I., Schützner J.: Tuberkulóza na chirurgii v roce 2016. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:81–85.
634. Šafránek J., Růžičková Kirchnerová O.: Atypická tuberkulóza (*Mycobacterium kansasii*). *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL*, 14, 2017:14–15.
635. Teřl M., Sedlák V., Čáp P., Dvořáková R., Kašák V., Kočí T., Novotná B., Seberová E., Panzner P., Zindr V.: Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy*, 72, 2017:1279–1287.
636. Teřl M.: Asthma bronchiale v kontextu vnitřního lékařství. *Vnitřní lékařství*, 63, 2017:757–769.
637. Teřl M.: Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy Reply. *Allergy*, 72, 2017:1588–1589.
638. Vejvodová Š., Špidlen V., Mukenšnl P., Krákorová G., Moláček J., Vodička J.: Solitary Fibrous Tumor – Less Common Neoplasms of the Pleural Cavity. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 23, 2017:12–18.

KLINIKA ZOBRAZOVACÍCH METOD – CLINIC OF IMAGING METHODS

782. Aldhoon B., Baxa J., Bělohávek J., Brtko M., Bulková V., Cífková R., Černý Š., Čihák R., Danzig V., Dostál O., Doupal V., Ferda J., Haluzík M., Heller S., Horák J., Hutýra M., Chochola M., Jansa P., Jarkovský J., Kala P., Kamínek M., Karel I., Karetová D., Kautzner J., Kautznerová D., Kettner J., Kočková R., Kofránek J., Kovárník T., Král J., Krebsová A., Krejčí J., Kubuš P., Kuchynka P., Lálková I., Lindner J., Linhart A., Lubanda JM., Málek I., Malík J., Marek D., Mašek M., Mates M., Navrátil M., Němec P., Ošťádal B., Ošťádal P., Paleček T., Peichl P., Pindor J., Piňha J., Pokorná E., Poledne R., Přeček J., Pudil R., Riedel M., Rubáčková Popelová J., Ručka D., Sedláček K., Skalická H., Střítecký J., Šaňák D., Šimek M., Škvařilová M., Špinar, Špinarová L., Štádl P., Tesař V., Těšínová J., Tintěra J., Tomek A., Tomek V., Tuka V., Tuna M., Václavík J., Vařejka P., Viklický O., Vítovec J., Vojáček J., Votavová R., Wichterle D., Žáček P., Žďárek R.: *Kardiologie*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta a. s. 2017: 1350.
783. Baxa J., Ferdová E., Ferda J.: PET/MRI of the thorax, abdomen and retroperitoneum: Benefits of the breathing-synchronized scanning. *European Journal of Radiology*, 94, 2017:A35–A43.
784. Eberlová L., Liška V., Mírka H., Tonar Z., Haviar S., Svoboda M., Beneš J., Pálek R., Eminger M., Rosendorf J., Mik P., Leupen S., Lametschwandtner A.: The use of porcine corrosion casts for teaching human anatomy. *Annals of Anatomy*, 213, 2017:69–77.
785. Ferda J., Ferdová E., Baxa J.: Hybridní zobrazení PET/MR. *Česká radiologie*, 71, 2017:353–362.
786. Ferda J., Ferdová E., Hes O., Mraček J., Kreuzberg B., Baxa J.: PET/MRI: Multiparametric imaging of brain tumors. *European Journal of Radiology*, 94, 2017:A14–A25.
787. Ferda J.: Hybrid imaging with PET/MRI: ready for clinical routine?. *European Journal of Radiology*, 94, 2017:A1–A2.
788. Ferda J.: Poznámky k recentním přístupům k předoperačnímu stanovení stagingu a klinického stadia karcinomu prsu. *Česká radiologie*, 71, 2017:177–182.
789. Ferdová E., Ferda J., Baxa J.: F-18-FDG-PET/MRI in lymphoma patients. *European Journal of Radiology*, 94, 2017:A52–A63.
790. Honzírková M., Lipská L., Kohout P., Ferda J., Bělohávek O., Büchler T.: Durable Complete Response of Colorectal Cancer Metastasis after Biochemotherapy. *Klinická onkologie*, 30, 2017:210–212.
791. Hora M., Eret V., Drápelová B., Stránský P., Pitra T., Procházková K., Ferda J., Hes O.: Retroperitoneoskopická resekce tumoru ledviny – video. *Česká urologie*, 21, 2017:13–15.
792. Hora M., Stránský P., Úrge T., Dolejšová O., Sedláčková H., Pitra T., Trávníček I., Ferda J.: Laparoskopická resekce stenózy ureteru – video. *Česká urologie*, 21, 2017:207–209.
793. Hora M., Stránský P., Úrge T., Dolejšová O., Svobodová H., Ferda J., Hes O.: Laparoskopická extraperitoneální radikální prostatektomie nervy šetřící – video. *Česká urologie*, 21, 2017:268–271.
794. Hromádka M., Mlíková Seidlerová J., Suchý D., Rajdl D., Lhotský J., Ludvík J., Rokyta R., Baxa J.: Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance in systemic sclerosis patients – Relationship with biochemical and echocardiography parameters. *International Journal of Cardiology*, 249, 2017:448–453.

795. Kalfert D., Ludvíková M., Topolčan O., Čelakovský P., Kučera R., Windrichová J., Ludvík J., Skálová K., Kulda V., Pešta M., Plzák J.: Serum Levels of IGF-1 and IGFBP-3 in Relation to Clinical and Pathobiological Aspects of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Anticancer Research*, 37, 2017:3281–3286.
796. Korčáková E., Brtková J., Gatterová J., Suchý D.: Současný přístup k zobrazování axiálních spondylartritid. *Česká radiologie*, 71, 2017:27–40.
797. Korčáková E., Jeremiáš P., Řičář J., Hořák P.: SAPHO – vzácná diagnóza. *Česká radiologie*, 71, 2017:201–206.
798. Korčáková E., Mírka H., Skalický T., Brůha J.: Využití kontrastní ultrasonografie ke sledování časného efektu radiofrekvenční ablace jaterních nádorů. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 87, 2017:113–116.
799. Korčáková E., Suchý D.: Role magnetické rezonance v diagnostice axiálních spondylartritid. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:99–105.
800. Krajina A., Roček M., Köcher M., Cihlár F., Lacman J., Janoušková L., Duras P., Štěrba, Endrych L., Jonszta T., Vaníček J., Husty, Koznar B., Václavík D., Veselka J., Vařejka P.: Vývoj počtů endovaskulárních neurointervenčních metod v České republice v letech 2013–2016. *Česká radiologie*, 71, 2017:110–115.
801. Krákorová G., Mírka H., Pešek M.: Zvládnání průjmu jako nežádoucího účinku při léčbě afatinibem – kasuistika. *Onkologická revue*, 2017, 2017:58–62.
802. Ludvík J., Duras P., Třeška V., Matoušková T., Brůha J., Fichtl J., Lysák D., Ferda J., Baxa J.: Portal Vein Embolization with Contralateral Application of Stem Cells Facilitates Increase of Future Liver Remnant Volume in Patients with Liver Metastases. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 40, 2017:690–696.
803. Michal M., Skálová A., Kazakov D., Pecková K., Heidenreich F., Grossmann P., Michal M.: Mixed epithelial and stromal tumor of the middle ear the first case report. *Human Pathology*, 61, 2017:199–204.
804. Mírka H., Ferda J.: Základy interpretace HRCT plic: 1. část – základní principy hodnocení, anatomie a nodulární změny. *Česká radiologie*, 71, 2017:11–26.
805. Mírka H., Tupý R., Nářšanská A., Hes O., Ferda J.: Pre-surgical Multiparametric Assessment of Breast Lesions Using 3-Tesla Magnetic Resonance. *Anticancer Research*, 37, 2017:6965–6970.
806. Mraček J., Mork J., Svoboda T., Ferda J., Přibáň V.: Radionekróza horní krční míchy po protonovém ozáření u nemocné po radikální resekcii ependymomu IV. komory mozkové. *Klinická onkologie*, 30, 2017:264–272.
807. Pecková K., Martínek P., Pivovarčíková K., Vančec T., Alaghehbandan R., Procházková K., Perez Montiel D., Hora M., Skenderi F., Ulamec M., Rotterová P., Daum O., Ferda J., Davidson W., Ondič O., Dubová M., Michal M., Hes O.: Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, 26, 2017:23–30.
808. Procházková K., Staehler M., Trávníček I., Pitra T., Eret V., Úrge T., Eberlová L., Roušarová M., Hošek P., Chudáček Z., Ferda J., Hes O., Hora M.: Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment. *Urologia Internationalis*, 98, 2017:148–155.
809. Říská P., Jehlička P., Kepková M., Dortová E., Dort J., Vondráková R.: Novorozenec s kolekcí tekutiny v předním mediastínu – kasuistika. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 87, 2017:167–169.
810. Svatoň M., Pešek M., Vodička J., Mraček J., Baxa J., Šašková B.: Znamenají metastázy do mozku u tumoru s ALK translokací vždy selhání terapie crizotinibem?. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:222–226.
811. Třeška V., Daum O., Švajdler M., Liška V., Ferda J., Baxa J.: Hepatic Epithelioid Hemangi endothelioma – a Rare Tumor and Diagnostic Dilemma. *In Vivo*, 31, 2017:763–767.
812. Třeška V., Skalický T., Liška V., Fichtl J., Brůha J., Skála M., Šebek J., Duras P.: Hemangiomy jater – kdy indikovat invazivní léčbu?. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:151–155.
813. Tupý R., Ferda J., Kastner J., Přibáň V., Hes O., Vokurka S.: Dynamické postkontrastní T1 zobrazení 3T-MR peritumorální bílé hmoty – možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz. *Česká radiologie*, 71, 2017:183–187.
814. Tupý R., Ferda J.: Multiparametrické zobrazení nádorů na 3T magnetické rezonanci. *Česká radiologie*, 71, 2017:272–278.

815. Vojtíšek R., Korčáková E., Mařan J., Šorejs O., Fínek J.: Neoadjuvant chemoradiotherapy of the rectal carcinoma – The correlation between the findings on the restaging multiparametric 3T MRI scanning and the surgical findings. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 22, 2017:265–276.

NEONATOLOGICKÉ ODDĚLENÍ – DEPARTMENT OF NEONATOLOGY

71. Aulická Š., Fajkusová L., Šilerová P., Elstnerová L., Jimramovský T., Dortová E., Ošlejšková H.: Pyridoxin dependentní epilepsie – kazuistiky. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 80, 2017:346–349.
72. Mocková A., Čadová M., Matas M., Dort J., Kreslová M.: Příklad extrémně nezralých dvojčat s cystickou fibrózou. *Neonatologické listy*, 23, 2017:16–19.
73. Pomahačová R., Zamboryová J., Sýkora J., Paterová P., Fiklík K., Votava T., Černá Z., Jehlička P., Lád V., Šubrt I., Dort J., Dortová E.: First 2 cases with thiamine-responsive megaloblastic anemia in the Czech Republic, a rare form of monogenic diabetes mellitus: a novel mutation in the thiamine transporter *SLC19A2* gene-intron 1 mutation c.204+2T>G. *Pediatric Diabetes*, 18, 2017:844–847.
74. Říská P., Jehlička P., Kepková M., Dortová E., Dort J., Vondráková R.: Novorozeneček s kolekcí tekutiny v předním mediastinu – kazuistika. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 87, 2017:167–169.

NEUROCHIRURGICKÁ KLINIKA – CLINIC OF NEUROSURGERY

207. Ferda J., Ferdová E., Hes O., Mraček J., Kreuzberg B., Baxa J.: PET/MRI: Multiparametric imaging of brain tumors. *European Journal of Radiology*, 94, 2017:A14–A25.
208. Hejčl A., Cihlák F., Smolka V., Vachata P., Bartoš R., Procházka J., Cihlák J., Sameš M.: Chemical angioplasty with spasmolytics for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica*, 159, 2017:713–720.
209. Hrbáč T., Netuka D., Benes V., Nosal V., Kešnerová P., Tomek A., Fadrná T., Beneš VJ., Fiedler J., Příbáň V., Brozman M., Langová K., Herzig R., Školoudík D.: SONOlysis in prevention of Brain InfARctions During Internal carotid Endarterectomy (SONOBIRDIE) trial – study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 18, 2017: nestránkováno.
210. Kasl Z., Rusňák Š., Ishizaki T., Krčma M., Peterka M., Rohan V., Dostál J., Jirásková N.: Použití optické koherentní tomografie v diagnostice a sledování pacientů s idiopatickou intrakraniální hypertenzí. *Praktický lékař*, 97, 2017:73–81.
211. Kinkor Z., Grossmann P., Dubová M., Bludovský D., Černá A., Krsková L., Lhoták P.: Co nového v Ewing-like family aneb malobuněčné/kulatobuněčné sarkomy měkkých tkání a kostí s rearanží genů *CIC* a *BCOR*. Přehled problematiky a naše prvotní zkušenosti. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*, 53, 2017:175–180.
212. Mraček J., Mork J., Svoboda T., Ferda J., Příbáň V.: Radionekróza horní krční míchy po protonovém ozáření u nemocné po radikální resekci ependymomu IV. komory mozkové. *Klinická onkologie*, 30, 2017:264–272.
213. Polívka J., Polívka J., Holubec L., Kubíková T., Příbáň V., Hes O., Pivovarčíková K., Třešková I.: Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, 37, 2017:21–33.
214. Skálová A., Chudějová K., Rotová V., Medvecký M., Študentová V., Chudáčková E., Lavička P., Bergerová T., Jakubů V., Žemličková H., Papagiannitsis C., Hrabák J.: Molecular Characterization of OXA-48-Like-Producing Enterobacteriaceae in the Czech Republic and Evidence for Horizontal Transfer of pOXA-48-Like Plasmids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017: nestránkováno.
215. Svatoň M., Pešek M., Vodička J., Mraček J., Baxa J., Šašková B.: Znamenají metastázy do mozku u tumoru s ALK translokací vždy selhání terapie crizotinibem?. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:222–226.
216. Sviták R.: Život ohrožující krvácení v dětské intenzivní a perioperační medicíně – nová doporučení. *Vox Paediatricae*, 17, 2017:22–23.

217. Škúci I., Seidl M.: Možnosti léčby maligních gliomů u nemocných ve starším věku a ve stáří. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 2017, 2017:47–58.
218. Škulec R., Šín R., Knor J., Sviták R., Franěk O., Mokrejš P., Smržová E., Dudáková J., Truhlář A.: Epidemiologie mimonemocniční náhlé zástavy oběhu v České republice – národní výsledky studie EuReCa ONE. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:176–182.
219. Tupý R., Ferda J., Kastner J., Přibáň V., Hes O., Vokurka S.: Dynamické postkontrastní T1 zobrazení 3T-MR peritumorální bílé hmoty – možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz. *Česká radiologie*, 71, 2017:183–187.
220. Vařeka L., Brůha P., Mouček R., Mautner P., Čepička L., Holečková I.: Developmental coordination disorder in children – experimental work and data annotation. *GigaScience*, 6, 2017:1–6.

NEUROLOGICKÁ KLINIKA – CLINIC OF NEUROLOGY

899. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejško J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáň J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
900. Bubnov R., Polívka J., Zubor P., Konieczka K., Golubnitschaja O.: “Pre-metastatic niches” in breast cancer: are they created by or prior to the tumour onset? “Flammer Syndrome” relevance to address the question. *EPMA Journal*, 8, 2017:141–157.
901. Holubec L., Polívka J., Lisnerova L., Kubíková T., Safanda: The Effectiveness of Febrile Neutropenia Prophylaxis with Lippegfilgrastim in Routine Clinical Practice. *In Vivo*, 31, 2017:303–306.
902. Hommerová J.: Krevní biomarkery u spontánní intracerebrální hemoragie – historie a současné postavení. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 87, 2017:155–159.
903. Kasl Z., Rusňák Š., Ishizaki T., Krčma M., Peterka M., Rohan V., Dostál J., Jirásková N.: Použití optické koherentní tomografie v diagnostice a sledování pacientů s idiopatickou intrakraniální hypertenzí. *Praktický lékař*, 97, 2017:73–81.
904. Liška V., Třeška V., Skalický T., Fichtl J., Brůha J., Vyčítal O., Topolčan O., Pálek R., Rosendorf J., Polívka J., Holubec L.: Evaluation of Tumor Markers and Their Impact on Prognosis in Gallbladder, Bile Duct and Cholangiocellular Carcinomas – A Pilot Study. *Anticancer Research*, 37, 2017:2003–2009.
905. Peterka M.: Eskalační versus indukční terapie roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*, 18, 2017:256–260.
906. Peterka M.: Management léčby roztroušené sklerózy. *Farmakoterapeutická revue, Neuveden*, 2017:61–66.
907. Polívka J., Králíčková M., Polívka J., Kaiser C., Kuhn W., Golubnitschaja O.: Mystery of the brain metastatic disease in breast cancer patients: improved patient stratification, disease prediction and targeted prevention on the horizon?. *EPMA Journal*, 8, 2017:119–127.
908. Polívka J., Polívka J., Holubec L., Kubíková T., Přibáň V., Hes O., Pivovarečková K., Třešková I.: Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, 37, 2017:21–33.
909. Polívka J., Řepík T., Holubec L., Polívka J.: Klasifikace nádorů centrálního nervového systému – WHO 2016 Update. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 80, 2017:353–356.
910. Polívka J.: Zpráva o činnosti Specializační oborové rady Neurologie v roce 2016. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 80, 2017:115–115.
911. Roubec M., Krajíčková D., Hommerová J., Kešnerová P., Klimošová S., Rapantová P., Herzig R., Školoufík D.: Predictors of Good Clinical Outcome in Patients with Acute Stroke Undergoing Endovascular Treatment – Results from CERBERUS. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 80, 2017:666–674.
912. Smokovskí I., Risteski M., Polívka J., Zubor P., Konieczka K., Costigliola V., Golubnitschaja O.: Postmenopausal breast cancer: European challenge and innovative concepts. *EPMA Journal*, 8, 2017:159–169.
913. Sobotka P.: Hemiplegická migréna. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:107–110.

914. Škorňa M., Bednařík J., Junkerová J., Staněk J., Ehler E., Mazanec R., Haberlová J., Ridzoň P., Otruba P., Kuchyňka J., Strmisková L., Božovský T., Forgáč M., Vaško P., Minks E., Kvasničková D., Pátá M., Suchý M.: Český národní registr Guillainova-Barrého syndromu. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 80, 2017:418–427.
915. Taláb R., Talábová M.: Kouření a roztroušená skleróza. Neurologie pro praxi, 18, 2017:103–108.
916. Zubor , Gondova , Polívka J., Kasajova P., Konieczka K., Danko J., Golubnitschaja O.: Breast cancer and Flammer syndrome: any symptoms in common for prediction, prevention and personalised medical approach?. EPMA Journal, 8, 2017:129–140.

ONKOLOGICKÁ A RADIOTERAPEUTICKÁ KLINIKA – ONCOLOGIC AND RADIOTHERAPEUTIC CLINIC

261. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejško J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motán J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tónar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
262. Büchler T., Bajčiová V., Boublíková L., Brychtová Y., Černovská M., Doubek M., Fiala O., Folber F., Hájek R., Hrabovský Š., Jelínek T., Krejčí M., Lakomý R., Matějů M., Panovská A., Petráková K., Poprach A., Richter I., Šmardová L., Študentová H., Tomášek J., Zapletal R., Žáčková D.: Speciální onkologie. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2017: 277.
263. Büchler T., Melichar B., Vrána D., Lemstrová R., Fínek J., Dušek L., Petráková K., Prausová J.: Hodnocení klinického benefitu protinádorových léků limitovaných na komplexní onkologická centra podle metodiky ESMO-MCBS. Klinická onkologie, 30, 2017:349–360.
264. Büchler T., Poprach A., Bortlíček Z., Lakomy R., Chloupkova R., Vyzula R., Zemanová M., Kopečková K., Svoboda M., Slaby O., Kiss I., Studentova H., Hornova J., Fiala O., Kopecký J., Fínek J., Dusek L., Melichar B.: Outcomes of Patients With Long-Term Treatment Response to Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer. Clinical Genitourinary Cancer, 15, 2017:E1047–E1053.
265. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Büchler T., Poprach A., Hejduk K., Chloupková R., Šorejs O., Ecksteinová M., Vítovec M., Čížková K., Kučera R., Topolčan O.: Prognostic role of serum C-reactive protein in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemetrexed. Neoplasma, 64, 2017:605–610.
266. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Stehlík P., Šorejs O., Minárik M., Benešová L., Celer A., Němcová I., Kučera R., Topolčan O.: Serum Concentration of Erlotinib and its Correlation with Outcome and Toxicity in Patients with Advanced-stage NSCLC. Anticancer Research, 37, 2017:6469–6476.
267. Fiala O., Pešek M., Skříčková J., Kolek V., Salajka F., Tomášková M., Šatánková M., Kultán J., Kulíšková J., Svatoň M., Hrnčiarik M., Hejduk K., Chloupkova R., Topolčan O., Hornychová H., Nová M., Ryška A., Fínek J.: Thyroid transcription factor 1 expression is associated with outcome of patients with non-squamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. Tumor Biology, 39, 2017:1–8.
268. Fiala O., Pitule P., Hošek P., Liška V., Šorejs O., Brůha J., Vyčítal O., Büchler T., Poprach A., Topolčan O., Fínek J.: The association of miR-126-3p, miR-126-5p and miR-664-3p expression profiles with outcomes of patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. Tumor Biology, 39, 2017:1–9.
269. Fiala O., Šorejs O., Pešek M., Fínek J.: Imunoterapie v léčbě karcinomu plic. Klinická onkologie, 30, 2017:3S22–3S31.
270. Holubec L., Polívka J., Lisnerova L., Kubíková T., Safanda : The Effectiveness of Febrile Neutropenia Prophylaxis with Lipetilgrastim in Routine Clinical Practice. In Vivo, 31, 2017:303–306.
271. Chanan-Khan AA., Zaritsky A., Egyed M., Vokurka S., Semochkin S., Schuh A., Kassis J., Simpson D., Zhang J., Purse B., Foà R.: Lenalidomide maintenance therapy in previously treated chronic lymphocytic

- leukaemia (CONTINUUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet: Haematology*, 4, 2017:E534–E543.
272. Lakomy R., Poprach A., Bortlíček Z., Melichar B., Chloupkova R., Vyzula R., Zemanová M., Kopečková K., Svoboda M., Slaby O., Kiss I., Studentova H., Juracek J., Fiala O., Kopecký J., Fínek J., Dusek L., Hejduk K., Büchler T.: Utilization and efficacy of second-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: data from a national registry. *BMC Cancer*, 17, 2017: nestránkováno.
 273. Matějka V., Fínek J., Králíčková M.: Epitelo-mezenchymální tranzice v nádorové tkáni a její role při metastatickém šíření karcinomů. *Klinická onkologie*, 30, 2017:20–27.
 274. Mraček J., Mork J., Svoboda T., Ferda J., Příbáň V.: Radionekróza horní krční míchy po protonovém ozáření u nemocné po radikální resekci ependymomu IV. komory mozkové. *Klinická onkologie*, 30, 2017:264–272.
 275. Polívka J., Polívka J., Holubec L., Kubíková T., Příbáň V., Hes O., Pivovaráčková K., Třešková I.: Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, 37, 2017:21–33.
 276. Třeška V., Fichtl J., Brůha J., Liška V., Kormunda S., Fínek J.: Liver Resections for Colorectal Metastases in Patients Aged Over 75 Years. *Anticancer Research*, 37, 2017:1529–1533.
 277. Tupý R., Ferda J., Kastner J., Příbáň V., Hes O., Vokurka S.: Dynamické postkontrastní T1 zobrazení 3T-MR peritumorální bílé hmoty – možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz. *Česká radiologie*, 71, 2017:183–187.
 278. Vojtíšek R., Korčáková E., Mařan J., Šorejs O., Fínek J.: Neoadjuvant chemoradiotherapy of the rectal carcinoma – The correlation between the findings on the restaging multiparametric 3T MRI scanning and the surgical findings. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 22, 2017:265–276.
 279. Vokurka S., Votavová M., Arnetová V., Korunková H., Svoboda T., Kulhánková J., Kališová K., Matějka VM., Fiala O., Fínek J.: Everolimus v denní klinické praxi se zaměřením na problematiku postižení sliznice dutiny ústní – zkušenost onkologického centra v průběhu roku 2016. *Klinická onkologie*, 30, 2017:195–197.
 280. Vokurka S.: Editorial. *Zdravotnické noviny (Ambit Media)*, 2017, 2017:3–3.
 281. Vokurka S.: m-TOR asociovaná stomatitida při léčbě s everolimem a výrazný profylaktický efekt roztoku s dexametazonem v kontextu studií Bolero-2 a SWISH. Aktuální témata v onkologii očima českých lékařů, 2, 2017:7–9.
 282. Vokurka S.: Výhody Herceptinu SC a výhody originálu. *Zdravotnické noviny (Ambit Media)*, 2017, 2017:6–6.
 283. Windrichová J., Fuchsová R., Kučera R., Topolčan O., Fiala O., Fínek J., Slípková D.: MIC1/GDF15 as a Bone Metastatic Disease Biomarker. *Anticancer Research*, 37, 2017:1501–1505.
 284. Zedníková I., Ňaršanská A., Hes O., Metelková A., Fiala O., Svoboda T.: Nový pohled na exenteraci axily při metastáze v sentinelové uzlině. *Rozhledy v chirurgii*, 96, 2017:346–3

OTORINOLARYNGOLOGICKÁ KLINIKA – CLINIC OF OTORHINOLARYNGOLOGY

389. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejško J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáň J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.

OČNÍ KLINIKA – CLINIC OF OPHTHALMOLOGY

259. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K.,

- Křížková V., Lejčko J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáň J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
260. Kasl Z., Rusňák Š., Ishizaki T., Krčma M., Peterka M., Rohan V., Dostál J., Jirásková N.: Použití optické koherentní tomografie v diagnostice a sledování pacientů s idiopatickou intrakraniální hypertenzí. *Praktický lékař*, 97, 2017:73–81.
261. Marešková S., Rusňáková I., Sováková I.: Využití laserové tomografie v diagnostice glaukomu. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 87, 2017:171–173.
262. Rozsival P., Diblík P., Dotřelová D., Hejčmanová D., Hlinomazová Z., Jirásková N., Korda V., Kuchynka P., Langrová H., Macháčková M., Matušková V., Mokry J., Odehnal M., Pašta J., Ředinová M., Řehák J., Rehořová J., Ríčařová R., Synek S., Vlková E., Výborný P.: Oční lékařství. 2 vyd. Praha: Galén, 2017: 229.
263. Rusňák Š., Mařanová Z., Kasl Z., Hecová L., Voigt E., Raiskup F.: Schwerwiegende Augen- und Gesichtsskelettverletzungen beim Feuerwehrsport. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 234, 2017:900–905.
264. Výborný P., Sičáková S., Flórová Z., Sováková I.: Selektivní laserová trabekuloplastika – význam pro přerušení medikamentózní léčby glaukomu u těhotných a kojících žen. *Česká a slovenská oftalmologie*, 73, 2017:61–63.

PSYCHIATRICKÁ KLINIKA – CLINIC OF PSYCHIATRY

749. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejčko J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáň J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
750. Buňatová P., Zikmundová K., Chmelařová D., Šámalová K., Kotrba J.: Studenti se speciálními potřebami na Lékařské fakultě v Plzni. *Plzeňský lékařský sborník: Supplementum*, 2017, 2017:161–165.
751. Fiala L., Chvátal R.: Ženské sexuální dysfunkce a endometrióza I. *Gynekolog*, 26, 2017:142–145.
752. Fiala L.: Hyperprolaktinémie u mužů se sexuální dysfunkcí. *Gynekolog*, 26, 2017:138–141.
753. Vevera J.: Kontroverze v psychiatrii. *Postgraduální medicína*, 19, 2017:323–327.
754. Volavka J.: Editorial. *Psychiatrie*, 21, 2017:160–160.

STOMATOLOGICKÁ KLINIKA – CLINIC OF STOMATOLOGY

897. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajfrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejčko J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáň J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonar Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
898. Broukal Z., Dušková J., Merglová V., Koberová Ivančaková R., Ryšlavá E.: Strategie prevence zubního kazu založené na důkazech Část 3. Ústní hygiena v prevenci zubního kazu. *Česká Stomatologie a Praktické zubní lékařství*, 117, 2017:35–42.
899. Hauer L., Hrušák D., Hostička L., Andrlé P., Jambura J., Pošta P., Genčur J.: Chirurgická léčba perzistující makrocheilie u pacienta s granulomatózní cheilitidou. *LKS: Časopis České stomatologické komory*, 27, 2017:140–143.

900. Hrušák D., Andrlé P., Genčur J., Hauer L., Hostička L., Houba R., Jambura J., Machoň V., Pošta P.: Stomatologické: Klinické aspekty MKN – 10. 1. vyd. Praha: Current Media, s.r.o., 2017: 344.
901. Chalupová M., Hecová H., Filipovský J.: Stomatologická problematika pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. LKS: Časopis České stomatologické komory, 27, 2017:184–189.
902. Chalupová M., Hecová H.: Orální fokální infekce – retrospektivní studie. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:87–97.
903. Merglová V.: Reziduální natální zub. Česká Stomatologie a Praktické zubní lékařství, 117, 2017:85–89.
904. Pankowská A., Spěváčková P., Kašparová H., Šneberger J.: Taphonomy of Burnt Burials: Spatial Analysis of Bone Fragments in Their Secondary Deposition. International Journal of Osteoarchaeology, 27, 2017:143–154.

UROLOGICKÁ KLINIKA – CLINIC OF UROLOGY

453. Alaghebandan R., Stehlik J., Trpkov K., Magi-Galluzzi C., Mundo E., Foix M., Berney D., Sibony M., Suster S., Agaimy A., Montiel D., Pivovarčíková K., Michalová K., Daum O., Ondič O., Rotterová P., Dušek M., Hora M., Michal M., Hes O.: Programmed death-1 (PD-1) receptor/PD-1 ligand (PD-L1) expression in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. Annals of Diagnostic Pathology, 29, 2017:17–22.
454. Beran J., Buňatová P., Čeledová L., Černý R., Červený R., Čevela R., Dolejšová O., Eberlová L., Fajrlík K., Fiala P., Filipovský J., Fínek J., Haschová M., Kasal E., Kasl Z., Kos S., Kotrba J., Koudela K., Křížková V., Lejško J., Malotín T., Merglová V., Mikoláš P., Motáň J., Novák J., Nováková J., Pizinger K., Polívka J., Rosolová H., Sedláček D., Slouka D., Sobotka P., Štengl M., Tonař Z., Trčka O., Ulčová-Gallová Z., Valenta J., Zicha A., Zikmundová K.: Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2017: 512.
455. Bex A., Albiges L., Ljungberg B., Bensalah K., Dabestani S., Giles R., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M., Lam T., Marconi L., Merseburger A., Staehler M., Volpe A., Powles T.: Updated European Association of Urology Guidelines Regarding Adjuvant Therapy for Renal Cell Carcinoma. European Urology, 71, 2017:719–722.
456. Blažek J., Dubová V., Růžičková Kirchnerová O., Eret V., Pešek M.: Specifický tumor močového měchýře – kazuistika. Studia Pneumologica et Phthiseologica, 77, 2017:151–154.
457. Borgmann H., Musquera M., Haferkamp A., Vilaseca A., Klatter T., Shariat S., Shariat A., Jimenez Rios M., Wolff I., Capitanio U., Dell'Oglio P., Krabbe L., Herrmann E., Ecker T., Vergho D., Huck N., Wagener N., Pahernik S., Zastrow S., Wirth M., Surcel C., Mirvald C., Procházková K., Hutterer G., Zigeuner R., Cindolo L., Hora M., Stief C., May S., Brookman S.: Prognostic significance of Fuhrman grade and age for cancer-specific and overall survival in patients with papillary renal cell carcinoma: results of an international multi-institutional study on 2189 patients. World Journal of Urology, 35, 2017:1891–1897.
458. Črepová V., Hora M.: Co se událo na výroční konferenci ČUS spojené s CEM v říjnu 2017 v Plzni?. Česká urologie, 21, 2017:325–330.
459. Fernandez-Pello S., Hofmann F., Tahbaz R., Marconi L., Lam T., Albiges L., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Giles R., Hora M., Kuczyk M., Merseburger A., Powles T., Staehler M., Volpe A., Ljungberg B., Bex A.: A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. European Urology, 71, 2017:426–436.
460. Hora M., Eret V., Drápelová B., Stránský P., Pitra T., Procházková K., Ferda J., Hes O.: Retroperitoneoskopická resekce tumoru ledviny – video. Česká urologie, 21, 2017:13–15.
461. Hora M., Stránský P., Ůrge T., Dolejšová O., Sedláčková H., Pitra T., Trávníček I., Ferda J.: Laparoskopická resekce stenózy ureteru – video. Česká urologie, 21, 2017:207–209.
462. Hora M., Stránský P., Ůrge T., Dolejšová O., Svobodová H., Ferda J., Hes O.: Laparoskopická extraperitoneální radikální prostatektomie nervy šetřící – video. Česká urologie, 21, 2017:268–271.
463. Hora M.: Symptoms of Kidney Cancer and Appropriate Diagnostic Tools. Urologic Oncology, 1. vyd. Cham: Springer International Publishing, 2017: 1–12.

464. May M., Surcel C., Capitanio U., Dell'Oglio P., Klätte T., Shariat S., Ecke T., Wolff I., Daniel V., Wagener N., Huck N., Pahernik S., Zastrow S., Wirth M., Borgmann H., Haferkamp A., Musquera M., Krabbe LM., Herrmann E., Scavuzzo A., Mirvald C., Hutterer G., Zigeuner R., Stief CG., Waidelich R., Cindolo L., Kalusová K., Brookman-May SD.: Prognostic and discriminative power of the 7th TNM classification for patients with surgically treated papillary renal cell carcinoma: results of a multi-institutional validation study (CORONA subtype project). *Scandinavian Journal of Urology*, 51, 2017:269–276.
465. Pecková K., Martínek P., Pivovaráčková K., Vaněček T., Alaghebandan R., Procházková K., Perez Montiel D., Hora M., Skenderi F., Ulapec M., Rotterová P., Daum O., Ferda J., Davidson W., Ondič O., Dubová M., Michal M., Hes O.: Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, 26, 2017:23–30.
466. Pitra T., Pivovaráčková K., Sedláčková H., Hes O., Hora M., Daum O.: Lynchův syndrom v rukách urologa. *Česká urologie*, 21, 2017:297–304.
467. Procházková K., Staehler M., Trávníček I., Pitra T., Eret V., Ůrge T., Eberlová L., Roušarová M., Hošek P., Chudáček Z., Ferda J., Hes O., Hora M.: Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment. *Urologia Internationalis*, 98, 2017:148–155.
468. Skenderi F., Ulapec M., Vaněček T., Martínek P., Alaghebandan R., Pane Foix M., Babánková I., Perez Montiel D., Alvarado-Cabrero I., Švajdler M., Dubinsky P., Cempírková D., Pavlovský M., Vranic S., Daum O., Ondič O., Pivovaráčková K., Michalová K., Hora M., Rotterová P., Stehliková A., Dušek M., Michal M., Hes O.: Warthin-like papillary renal cell carcinoma: Clinicopathologic, morphologic, immunohistochemical and molecular genetic analysis of 11 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, 27, 2017:48–56.
469. Vaněček T., Pivovaráčková K., Pitra T., Pecková K., Rotterová P., Daum O., Davidson W., Perez Montiel D., Kalusová K., Hora M., Ondič O., Dubová M., Michal M., Hes O.: Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney: Mutation Analysis of the DICER 1 Gene in 29 Cases. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 25, 2017:117–121.
470. Weibl P., Hora M., Kollarik B., Kalusová K., Pitra T., Remzi M., Hübner W., Balzer P., Klätte T.: A practical guide and decision-making protocol for the management of complex renal cystic masses. *Arab Journal of Urology*, 15, 2017:115–122.
471. Wolff I., Scavuzzo A., Capitanio U., Klätte T., Shariat SF., Wagener N., Zastrow S., Borgmann H., Krabbe L., Hutterer G., May M., Brookman-May SD., Cindolo L., Ecke T., Haferkamp A., Herrmann E., Hohenfellner M., Hora M., Hoschke B., Huck N., Rios MAJ., Mirvald C., Musquera M., Dell'Oglio P., Pahernik S., Prochazkova K., Reynoso-Noverón N., Stief CG., Surcel C., Vergho D., Waidelich R., Wirth M., Zigeuner R.: Organ Preservation Is Less Frequently Performed in Women Surgically Treated for Papillary Renal Cell Carcinoma-Results of a Comprehensive Multicenter Study. *Urology*, 109, 2017:107–114.

PLZEŇSKÝ LÉKAŘSKÝ SBORNÍK

84. SVAZEK

Připravila ediční komise: předsedkyně doc. MUDr. Libuše Čeledová, Ph.D.

Členové: doc.MUDr. Jitka Kočová, CSc., MUDr. J. Barcal, Ph.D.,
doc. MUDr. J. Beran, CSc., prof. MUDr. P. Sobotka, DrSc.,
PhDr. D. Zdeňková, Z. Waldhauserová, 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,
Nakladatelství Karolinum, Ovocný trh 560/5, 116 36 Praha 1
pro Lékařskou fakultu v Plzni
Praha 2018

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum
Vytiskla tiskárna Nakladatelství Karolinum

ISBN 978-80-246-4176-8

ISSN 0551-1038

MK ČR E 18594