

**VĚDECKÁ KONFERENCE  
LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY A  
FAKULTNÍ NEMOCNICE V HRADCI KRÁLOVÉ**

**P r o g r a m**

**9. prosince 1996**

**Velká posluchárna teoretických ústavů LF UK,  
Šimkova 870, Hradec Králové**

**Vědecká konference je zároveň částí oponentního řízení grantů následujících grantových agentur:**

<b>GA ČR</b>	Grantová agentura České republiky
<b>INFRA</b>	Program MŠMT ČR
<b>GA UK</b>	Grantová agentura Univerzity Karlovy
<b>NPZ</b>	Projekt podpory zdraví Ministerstva zdravotnictví ČR
<b>IGA MZ</b>	Interní grantová agentura Ministerstva zdravotnictví ČR
<b>FRVŠ</b>	Fond rozvoje vysokých škol

**V programu jsou uvedeny názvy řešených projektů a jména odpovědných řešitelů.**

**Žádáme autory plakátových sdělení, aby v průběhu obou přestávek byli přítomni u svých posterů.**

***Technické pokyny:***

1. Doba sdělení 10 minut, diskuse 5 minut.
2. K dispozici je projekce diapositivů 5 x 5 cm, zpětná projekce, videoprojekce (VHS) a možnost snímat předlohu televizní kamerou a prezentovat na televizních monitorech.
3. Diapositivy k projekci se předávají nejpozději 20 minut před začátkem sekce v místnosti č. 14 vedle velké posluchárny.

Pondělí, 9. prosince 1996

---

- 8.00 - 8.15      *Z a h á j e n í : doc. MUDr. Karel Barták, CSc., děkan fakulty*
- Sekce 1*                      *Předsedající: doc. MUDr. RNDr. M. Červinka, CSc.*
- 8.15 - 8.30      Psychologický přístup k bolesti u dětí  
**doc. PhDr. Jiří Mareš, CSc.**  
GA ČR 406/94/1339
- 8.30 - 8.45      Metabolismus aminokyselin s rozvětveným řetězcem u kachexie  
navozené aplikací faktoru nekrotizujícího tumory a hladověním  
**doc. MUDr. Milan Holeček, CSc.**  
GA ČR 306/94/1873
- 8.45 - 9.00      Dekomprese obalů zrakového nervu  
**prof. MUDr. Pavel Rozsival, CSc.**  
GA ČR 309/96/0756
- 9.00 - 9.15      Transformace fondů vysokoškolských knihoven v Hradci Králové a  
jejich zpřístupnění do sítě CESNET  
**PhDr. Eva Čečková**  
INFRA IF96034
- 9.15 - 9.30      Metropolitní síť HKNet  
**Mgr. Miroslav Hartmann**  
INFRA IF96035
- 9.30 - 10.00      *P ř e s t á v k a - občerstvení, prohlídka plakátových sdělení*
- Sekce 2*                      *Předsedající: prof. MUDr. Zb. Hrnčář, DrSc.*
- 10.00 - 10.15      Buněčná smrt - studium dynamiky strukturálních změn po působení  
xenobiotik na buňky pěstované in vitro  
**doc. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc.**  
GA UK 253/94
- 10.15 - 10.30      Vliv chelátotvorných látek s kombinovaným mechanismem účinku  
na kardiotoxicitu antitumorózních antracyklinových farmak  
**doc. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.**  
GA UK 256/94
- 10.30 - 10.45      Modulace hojení rány při filtrujících antiglaukomových operacích  
**prof. MUDr. Pavel Rozsival, CSc.**  
GA UK 260/94
- 10.45 - 11.00      Kachexie a metabolismus aminokyselin s rozvětveným řetězcem  
**doc. MUDr. Milan Holeček, CSc.**  
GA UK 258/94

- 
- 11.00 - 11.15 Vliv triacylglycerolů různého složení na regeneraci poškozených jater  
**doc. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.**  
GA UK 254/94
- 11.15 - 11.30 Vyšetření výživového stavu a životního stylu důchodců  
**doc. MUDr. Jindra Šmejkalová, CSc.**  
GA UK 262/94
- 11.30 - 13.00 *Přestávka - oběd*
- Sekce 3* **Předsedající: prof. MUDr. J. Kvasnička, CSc.**
- 13.00 - 13.15 Vhodnost a účinnost vybraných forem tělesné aktivity v ozdravných preventivních programech, II. etapa  
**Ing. Zdeněk Fiala, CSc.**  
NPZ 98
- 13.15 - 13.30 Protilátky proti kartáčovému lemu (ABBA) a proti neutrofilům (ANCA) u nespecifických střevních zánětů  
**prof. MUDr. Bohumil Fixa, DrSc.**  
IGA MZ 2666-2
- 13.30 - 13.45 Infekce *Helicobacter pylori* a žaludeční autoimunita v etiopatogenezi  
chronické gastritidy. Možnosti upřesnění kategorizace chronické gastritidy a tím i racionalizace léčebného postupu  
**prof. MUDr. Bohumil Fixa, DrSc.**  
IGA MZ 2667-2
- 13.45 - 14.00 Visual processing of motion and impairment of motion perception  
**doc. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.**  
Společný výzkumný projekt s Fyziologickými laboratořemi Univerzity v Oxfordu (contractor - Prof. C. Blakemore). Grant James S. McDonnell Foundation for Cognitive Neuroscience (USA)
- 14.00 - 14.15 *Helicobacter pylori* u vředové choroby duodena - imunologické a ekonomické aspekty eradikace  
**doc. MUDr. Jan Bureš, CSc.**  
IGA MZ 1946-3
- 14.15 - 14.30 Stanovení chemotakticky aktivních látek v oční komorové vodě  
**MUDr. Jan Novák, CSc.**  
IGA MZ 2956-2
- 14.30 - 14.45 Vliv tukových emulzí na rychlost utilizace glukózy během parenterální výživy  
**doc. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.**  
IGA MZ 2964-2
- 14.45 - 15.15 *Přestávka - občerstvení, prohlídka plakátových sdělení*

<b>Sekce 4</b>	<b>Předsedající: doc. PhDr. J. Mareš, CSc.</b>
15.15 - 15.30	Změny ve složení membránových fosfolipidů a fluidity membrán v průběhu regenerace jater <b>doc. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.</b> FRVŠ 1012
15.30 - 15.45	Zavedení kursu "Biologicko-toxikologické aspekty mikroelementů" do výuky preklinických lékařských oborů <b>doc. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.</b> FRVŠ 1014
15.45 - 16.00	Mezioborová integrace molekulárně biologických metod do praktické výuky na Lékařské fakultě UK v Hradci Králové <b>doc. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc.</b> FRVŠ 1017
16.00 - 16.15	<b>Z a k o n ě n í</b>

*Přehled přihlášených plakátových sdělení*

Počítačové zpracování elektrické aktivity mozku pro hodnocení funkcí centrálního nervového systému

**doc. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.**

GA ČR 309/96/0959

Vliv chelátotvorných látek s kombinovaným mechanismem účinku na kardiotoxicitu antitumorózních antracyklinových farmak

**doc. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.**

GA UK 256/94

Nová cytostatika a imunosupresiva

**doc. MUDr. RNDr. Milan Mělka**

GA UK 69/96

Motion related visual evoked potentials (VEPs) and their diagnostic application in neuro-ophthalmology

**doc. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.**

Projekt v rámci evropského programu ve vědeckém a technickém výzkumu COST

Helicobacter pylori u vředové choroby duodena - imunologické a ekonomické aspekty eradikace

**doc. MUDr. Jan Bureš, CSc.**

IGA MZ 1946-3

Imunohistochemie hypofyzárních adenomů

**MUDr. Jaroslav Cerman, CSc.**

IGA MZ 2974-3

Stanovení fototypů kůže a jejich klinický význam

**MUDr. Karel Ettler, CSc.**

IGA MZ 1975-3

Dlouhodobá prognóza glomerulopatií s izolovanou hematurií

**MUDr. Vladimír Herout**

IGA MZ 1941-3

Nová elektrofyziologická vyšetření pro neurooftalmologickou diagnostiku

**doc. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.**

IGA MZ 3230-3

Vyhledávání a průkaz nových markerů genetiky podmíněných chorob

**MUDr. Eliška Marklová, CSc.**

IGA MZ 1959-3

Kultivace nervových kmenových buněk a jejich transplantace do mozku příjemce

**MUDr. Jaroslav Mokrý**

IGA MZ 3233-3

Využití endoskopie v neurochirurgii při CT - mozkové stereotaxi

**MUDr. Josef Jakubec, CSc.**

IGA MZ 2369-3

Účinek a farmakokinetika methotrexátu v léčbě psoriázy

**MUDr. Marie Šimková**

IGA MZ 2960-3

Kompozitní dermoepidermální štěp pro léčbu popálenin

**MUDr. Pavel Měříčka**

IGA MZ 3696-3

Renální exkrece jako úroveň farmakokinetické interakce MTX s modelovými farmaky

**MUDr. Jolana Cermanová**

PGS

Rizatróza - náhrada CMC kloubu palce endoprotézou

**MUDr. Martin Lutonský**

PGS

Megarektum - megasigmoideum

**MUDr. Miroslava Králová**

PGS





**Název výzkumného projektu:**

HELICOBACTER PYLORI U VŘEDOVÉ CHOROBY DUODENA - IMUNOLOGICKÉ A EKONOMICKÉ ASPEKTY ERADIKACE.

**Grantová agentura:** IGA MZ

**Číslo úkolu:** 1946-3

**Řešitel:** doc. MUDr. Jan Bureš, CSc.

**Spoluřešitelé:**

MUDr. J. Kolesár, doc. RNDr. J. Krejsek, CSc., prof. MUDr. V. Pidrman, DrSc., MUDr. S. Rejchrt, MUDr. M. Široký, doc. RNDr. M. Tichý, CSc., MUDr. P. Živný, CSc.

**Doba řešení:** 1994 - 1996

**Přidělené fin. prostředky:**

### **Souhrn dosažených výsledků:**

U osob s vředovou chorobou duodena a úspěšně eradikovanou infekcí *Helicobacter pylori* byly stanoveny sérové protilátky proti *Helicobacter pylori* ve třídách IgG a IgA. Titry protilátek významně klesají již po 6 týdnech. Hodnoty v obou třídách spolu nekorelují. Také sérové hodnoty pepsinogenu skupiny I klesají po eradikaci *Helicobacter pylori*. Sérové protihelicobakterové protilátky nekorelují s hodnotami pepsinogenu I. Cirkulující imunokomplexy (stanovené PEG, RaJi a C1q) po eradikaci klesají (avšak v rozmezí normálních hodnot).

Byly vyšetřovány protilátky proti *Helicobacter pylori* ve slinách. Představují vhodný neinvazivní vyhledávací test chronické infekce *Helicobacter pylori*. Vypovídací hodnota testu je z pohledu klinického využití dostatečná.

Pomocí imunoblotu byly stanoveny protilátky proti „vlastním“ kmenům *Helicobacter pylori*, izolovaným od jednotlivých pacientů při předchozím endoskopickém vyšetření.

U *Helicobacter pylori* pozitivních a negativních osob jsme sledovali slizniční produkci cytokinů metodou ex-vivo kultivace biotických vzorků (odebraných při endoskopii z bulby duodena, žaludečního těla a antra). Byly vyšetřovány interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor  $\alpha$  a solubilní receptor pro interleukin-2. Významné rozdíly topické i individuální nasvědčují, že kromě infekce *Helicobacter pylori* se uplatňují i další faktory ovlivňující místní zánětlivou reakci.

Ekonomicky efektivní je krátkodobá (sedmidenní) helicocidní léčba inhibitory protonové pumpy a dvěma antibiotiky.

**Název výzkumného projektu:**

LIB-HKNET. TRANSFORMACE FONDŮ VYSOKOŠKOLSKÝCH KNIHOVEN V HRADCI KRÁLOVÉ A JEJICH PŘÍSTUPNĚNÍ DO SÍTĚ CESNET

**Grantová agentura:** INFRA

**Číslo úkolu:** IF96034

**Řešitel:** PhDr. Eva Čečková

**Spoluřešitelé:** Mgr. M.Hartmann, Ing. J. Andrš, Ing. L. Rudišar

**Doba řešení:** 1996

**Přidělené fin. prostředky:** investice 670 000,- Kč  
neinvestiční 170 000,- Kč

**S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů :**

Záměrem projektu bylo připojit Lékařskou knihovnu LF UK a FN s LF a FaF do dobře fungující počítačové sítě a vybudovat hradecký knihovnický server na podkladě programového systému TINLIB. Lokální síť Lékařské knihovny byla připojena modemem vojenskou linkou k fakultní síti. Tato linka je v současné době poruchová, bez údržby. V rámci grantu INFRA se zřizuje bezdrátové spojení s LF s rychlostí 2 M bity/s. Rovněž díky tomuto grantu mohl být uveden do provozu další modul programu TINLIB - Výpůjční protokol. Postupně se zavádí půjčování knih označených čárovým kódem a v elektronickém katalogu je označena kniha jako vypůjčená. Kopie programu TINLIB je k dispozici všem uživatelům sítě LF a po spojení domén bude přístupná i účastníkům ze sítě FaF. Do nově koupeného serveru bude jednak vložena naše knihovnická databáze, jednak databáze dalších hradeckých knihoven pracujících dosud v systému KPSYS. Tyto knihovny, pokud nepřejdou do systému TINLIB, si samy zajistí konverzi a data nám předají. Server bude umístěn v SVT Lékařské fakulty.

**Název výzkumného projektu:**  
MEZIOBOROVÁ INTEGRACE MOLEKULÁRNĚ BIOLOGICKÝCH METOD DO  
PRAKTICKÉ VÝUKY NA LÉKAŘSKÉ FAKULTĚ UNIVERZITY KARLOVY V HRADCI  
KRÁLOVÉ

**Grantová agentura:** FRVŠ

**Číslo úkolu:** 1017

**Řešitel:** doc. MUDr. M. Červinka, CSc.

**Spoluřešitelé:**

doc. MUDr. J. Horáček, CSc., prof. MUDr. M. Hejzlar, DrSc, MUDr. M. Niang,, RNDr. R. Haluza, CSc., MUDr. Z. Fiedler, RNDr. Krejsek, CSc., MUDr. O. Kopecký, CSc.

**Doba řešení:** 1996

**Přidělené fin. prostředky:** 1 010 000,- Kč

### **Souhrn dosažených výsledků:**

Naším dlouhodobým cílem je koordinované zavádění molekulárně biologických metod do praktické výuky v pregraduální i postgraduální výchově studentů v oborech buněčná biologie, biochemie, mikrobiologie, imunologie a klinická genetika. Nezbytným materiálním předpokladem pro praktickou výuku je vybudování výukové laboratoře pro obory podílející se na projektu. Konkrétním cílem tohoto rozvojového projektu bylo zřízení laboratoře, která by posluchačům naší lékařské fakulty poskytla možnost seznámit se v průběhu studia teoretických a preklinických předmětů prakticky s molekulárně biologickými vyšetřovacími postupy. Vytipovali jsme tyto základní metodiky: izolace DNA, blotting, elektroforéza DNA v gelech, hybridizace nukleových kyselin, polymerázová řetězová reakce, pro které chceme postupně zajistit nezbytné přístrojové vybavení.

Na projektu se podílejí tato pracoviště lékařské fakulty a fakultní nemocnice: katedra biologie, katedra biochemie, katedra mikrobiologie, oddělení klinické genetiky, oddělení klinické imunologie.

Řešení projektu spočívá ve:

- 1) vybudování základů laboratoře molekulární biologie a její předání pro výukové účely,
- 2) vypracování integrovaného plánu výuky (studijních plánů), kde pro jednotlivé obory zapojené do projektu bude určena náplň studia molekulárně biologických metod,
- 3) vypracování návodů na praktickou výuku molekulárně biologických metod v jednotlivých oborech.

**Název výzkumného projektu:**

BUNĚČNÁ SMRT - STUDIUM DYNAMIKY STRUKTURÁLNÍCH ZMĚN PO PŮSOBENÍ XENOBIOTIK NA BUŇKY PĚSTOVANÉ IN VITRO.

**Grantová agentura:** GA UK**Číslo úkolu:** 253/94**Řešitel:** doc. MUDr. Miroslav Červinka, CSc.**Spoluřešitelé:** doc. RNDr. M. Hroch, CSc., MUDr. J. Kolářová, CSc., prof. MUDr. V. Půža, DrSc.**Doba řešení:** 1994 - 1996**Přidělené fin. prostředky:** 829 000,- Kč**S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů :**

Buněčná smrt je součástí mnoha základních biologických procesů, proto je v poslední době velmi intenzivně studována. Všeobecně je přijímáno, že existují dva typy buněčné smrti: apoptóza a nekróza. Apoptóza je charakterizována řadou strukturálních znaků (zmenšení objemu buněk, fragmentace jádra) a řadou znaků biochemických (internukleosomální štěpení DNA). Relativně málo je však známo o dynamice buněčné smrti, proto cílem projektu byla analýza dynamiky strukturálních změn, které provázejí smrt buněk in vitro. Jako experimentální model byly použity buňky stabilizovaných buněčných linií (L929, HEp2, HL60), na kterých byla studována buněčná smrt vyvolaná modelovými látkami s různými mechanismy účinku: Cisplatin (cis-diammino dichloroplatnatý komplex), Tween 20, tumory nekrotizující faktor (TNF), ethanol. Dynamika buněčných změn na úrovni jednotlivých buněk i buněčných populací byla zaznamenána pomocí časosběrné videomikroskopie. Dále byla provedena analýza osudu jednotlivých buněk i celých populací a analýza dynamiky strukturálních změn buněk.

Podarilo se nám zachytit několik typů buněčné smrti, přičemž jsme zjistili, že jedna látka může vyvolávat různé projevy umírání buněk v závislosti na dávce a dalších faktorech. Prokázali jsme, že i uvnitř jedné populace ovlivněných buněk lze nalézt různě reagující buňky. Uzavíráme, že xenobiotiky indukovaná buněčná smrt je komplexní jev a pravděpodobně existuje několik mechanismů vedoucích ke smrti buněk. První výsledky jsou částečně shrnuty v práci, kterou jsme publikovali v časopise Toxicology in Vitro (1995, 4, 387-396).

**Název výzkumného projektu:**

**Imunohistochemie hypofyzárních adenomů**

**Grantová agentura:** IGA MZ

**Číslo úkolu:** 2974-3

**Řešitel:** MUDr. Jaroslav Cerman, CSc.

**Spoluřešitelé:**

prof. MUDr. S. Němeček, DrSc., doc. MUDr. J. Náhlovský, CSc., MUDr. J. Čáp, CSc., MUDr. P. Šuba, doc. MUDr. E. Zvěřina, DrSc.

**Doba řešení:** 1995 - 1997

**Přidělené fin. prostředky:** 600 000,- Kč

***Souhrn dosažených výsledků:***

**Úvod:** Nové směry ve výzkumu hypofyzární sekrece, zejména u adenomů, se zaměřují na jejich plurihormonální produkci, s ní sdruženou sekreci jiných markerů, rozmanitost morfologických konfigurací, a to od monomorfních buněčných populací adenomů až po plurimorfní a chiméřní tumory a adenomy s expresí různých hormonových glykoproteinových podjednotek, jež mohou být secernovány jak separátně, tak v rozličných kombinacích. Toto platí nejen pro tumory klinicky endokrinně aktivní, ale velmi často i pro tzv. "chromofobní" adenomy, u nichž toto označení bývalo implicitně užíváno jako ekvivalent pojmu "endokrinně neaktivní". Klasická histologie v termínech tinkčních vlastností má dnes význam jen pro morfologický popis, kdežto funkční klasifikace, založená na skutečné hormonální produkci, je možná pouze na základě specifické detekce hormonů pomocí imunohistochemie. A teprve kombinace s imunanalytickým stanovením cirkulujících hormonů či podjednotek dovoluje rozlišit, zda exprese hormonu v buňce je provázána i sekrecí do krevního oběhu nebo zda je z různých příčin sekrečně zamlklá (vč. tzv. "silent adenomas").

**Cíle řešeného projektu:** (1) Retrospektivní imunohistochemická (IHC), morfologická a klinicko-patologická studie rozsáhlé sbírky hypofyzárních adenomů na zdejší neurochirurgické klinice (materiál ve formě parafinových bloků za dobu existence kliniky). (2) Prospektivní studie nových případů s těžištěm v korelacích IHC nálezů s hladinami hypofyzárních hormonů v krvi.

**Materiál a metody:** V morfologicky charakterizovaných tumorech provádíme specifickou IHC detekci ACTH v kortikotrofech (vlastní antisérum) a dále s použitím monoklonálních protilátek (IMMUNOTECH) detekci růstového hormonu (GH) v somatotrofech, prolaktinu (PRL) v laktotrofech, thyrotropinu (TSH) v thyrotrofech, beta-podjednotek obou gonadotropinů (FSH, LH) v gonadotrofech a alfa-podjednotky společně všem třem glykoproteinům (TSH, FSH, LH). Celkem tedy 7 molekulárních entit v 5 buněčných druzích, a dále též neuropeptid chromogranin-A jako marker gonadoliberinem stimulované přítomnosti FSH a LH. U vybraných nemocných byly v plazmě stanoveny (RIA) kromě uvedených hormonů též beta-endorfin, gastrin a kortisol. Celkem zatím bylo alespoň částečně vyšetřeno 212 adenomů, z toho kompletně 84; sem patří centrální Cushingův syndrom (28, z toho Nelsonův sy. 4krát), akromegalie (17), prolaktinom (6) a selární expanze bez klinicky patrné endokrinní aktivity (33) - tzv. "chromofobní" adenomy.

**Výsledky:** U celkem 51 nemocných s klinicky aktivní endokrinopatií byl ve 21 případech detegován "etiologicky relevantní" hormon jakožto jediný, 5krát žádný hormon, ale ve 25 případech adenom (případně hyperplazie) produkoval ještě 1 až i 6 dalších hormonů (či podjednotek), tj. v průměru 2,6 na jeden plurihormonální tumor. Z "chromofobních" adenomů 15 mělo 1 až 4krát (v průměru 1,9krát) pozitivní nález. Podrobnou prezentaci a rozbor těchto výsledků, jakož i samostatnou multiparametrickou korelativní studii u Cushingova syndromu (včetně kliniky a RIA), a konečně i problematiku nespecifického účinku kortikoliberinu na

**Název výzkumného projektu:**

ÚČINEK A FARMAKOKINETIKA METHOTREXÁTU V LÉČBĚ PSORIÁZY

**Grantová agentura:** IGA MZ**Číslo úkolu:** 2960-3**Řešitel:** MUDr. Marie Šimková**Spoluřešitelé:**

prof. MUDr. J. Martínková, CSc., MUDr. J. Vaněčková, Ing. J. Chládek, MUDr. V. Koudelková, doc. MUDr. M. Nožičková, CSc.

**Doba řešení:** 1995 - 1997**Přidělené fin. prostředky:** 1995 - 660 000,- Kč

1996 - 778 000,- Kč

**S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů:**

Studie se zabývá použitím nízkodávkového methotrexátu (MTX), tj. 15 mg/týdně per os u 10 nemocných s psoriázou rezistentních na běžnou léčbu. 1., 5. a 13. týden léčby byly stanoveny plazmatické koncentrace mateřské látky a jejího metabolitu (7-OH MTX), a to před podáním léku a dále do 48. h po jeho aplikaci. Naměřené hodnoty byly použity k odhadu farmakokinetických parametrů a k jejich porovnání s úspěchem léčby (hodnoceno s pomocí PASI-score).

Výsledky studie ukázaly na pravděpodobnost existence korelace AUC (ev. koncentrace MTX v ery) s klinickým účinkem (PASI score). Variabilita farmakokinetických parametrů (AUC, celková clearance, clearance renální) MTX i metabolitu, 7-OH MTX, byla vysoká a týkala se především rozdílů interpersonálních (80-91 % celkové variability). Renální clearance MTX přímo úměrně koreluje s  $Cl_{kr}$  ( $r = 0,819$ ,  $p < 0,0001$ ) a s plazmatickou clearancí MTX ( $r = 0,502$ ,  $p < 0,0001$ ). Stanovení množství MTX a 7-OH MTX vyloučeného za 48 h do moči umožňuje odhadnout biologickou dostupnost MTX a ukazuje na absorpční kapacitu střeva. Porovnání uvedených hodnot je možné již na začátku léčby odhalit jak nemocného s vyšší hodnotou renální clearance, tak i s redukovanou absorpcí. Výsledky opravňují k přijetí hypotézy, že léčbu psoriázy lze individualizovat s využitím farmakokinetických parametrů, které dovolí predikci jak účinku, tak do značné míry i toxicity.

Cermanová J.: Renální clearance methotrexátu v modelu perfuze izolované ledviny potkana a v experimentu *in vivo* u miniprasete.

Naše práce se zabývá studiem renální exkrece methotrexátu jako úrovně jeho farmakokinetických interakcí s modelovými farmaky. Renální clearance methotrexátu činí zhruba 60-65 % clearance plazmatické. Methotrexát je exkretován glomerulární filtrací a aktivními tubulárními mechanismy. Kompetice o tubulární sekreci je jedním z mechanismů závažných interakcí, které mohou zvyšovat toxicitu této látky.

V modelu *in vivo* byla renální  $Cl_{MTX} > Cl_{IN}$  u všech měřených period, což svědčí pro exkreci MTX glomerulární filtrací a tubulární sekrecí.

Poměr renální clearance MTX a inulinu =  $1,50 \pm 0,095$ , hodnoty clearance totální =  $5,138 \pm 0,120$  ml/min/kg. Úroveň vylučování úzce korelovala s hodnotami pH moče a velikostí glomerulární filtrace. Byla shledána nepřímá úměrná závislost mezi renální a nonrenální složkou clearance a jejich vzájemná zastupitelnost.

V modelu *in vitro* byla  $Cl_{MTX} > Cl_{IN}$  při koncentraci MTX 50 umol/l u všech měřených period, poměr  $Cl_{MTX}$  a  $Cl_{IN} = 1,55 \pm 0,057$  ml/min/g, což svědčí pro exkreci MTX glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání MTX došlo ke statisticky významnému zvýšení toku moče. V perfuzích s MTX byla pozorována tendence k pomalejšímu rozvoji rezistence cévního řečiště izolované ledviny vůči konstantnímu perfuznímu tlaku ve srovnání s kontrolami.

Závěrem lze konstatovat, že naše předběžné výsledky potvrdily vhodnost modelových experimentů *in vitro* a *in vivo* pro zamýšlenou farmakologickou analýzu renální exkrece MTX s vybranými farmaky.





**Název výzkumného projektu:**

ZMĚNY VE SLOŽENÍ MEMBRÁNOVÝCH FOSFOLIPIDŮ A FLUIDITY MEMBRÁN V PRŮBĚHU REGENERACE JATER

**Grantová agentura:** FRVŠ**Číslo úkolu:** 1012**Řešitel:** doc. MUDr. Z. Červinková, CSc.**Spoluřešitelé:** J. Kočí, V. Palička, V. Sedlák, M. Vrbacký (studenti 4. ročníku)**Doba řešení:** 1996**Přidělené finanční prostředky:** 78 000,- Kč**S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů :**

Projekt byl zaměřen na tvůrčí činnost čtyř studentů pregraduálního studia lékařství a byl orientován především na studium biomembrán izolovaných z jater intaktních potkanů a po částečné hepatektomii. Cílem projektu bylo, kromě vědeckého záměru, také motivovat posluchače pregraduálního studia k vědecko-výzkumné práci, a podílet se tak na výchově budoucích vysokoškolských učitelů pro teoretické obory lékařství.

Při řešení projektu se studenti naučili následující metody:

1. operační technika částečné hepatektomie (PH)- odejmutí 2/3 jaterní tkáně metodou podle Higginse a Andersona (1931),
2. metody přípravy biologických materiálů: homogenizace a izolace membrán a mitochondrií,
3. metody hodnocení membránové fluidity - pomocí měření fluorescenční anisotropie s použitím fluorescenčních sond (1,6 difenyl-1,3,5-hexatrien),
4. extrakce membránových lipidů a sledování lipidického fosforu.

Dosažené výsledky:

1. V souladu s literárními údaji popisujícími změny na plazmatické membráně byl zjištěn pokles hodnot anisotropie (=zvýšení fluidity) po PH a postupný vzestup anisotropie během následujících 72 hodin. Tyto změny byly zjištěny u hrubé membránové frakce, což ukazuje, že nejsou lokalizované jen na plazmatické membráně; v orientačních pokusech byly prokázány obdobné změny také na izolovaných mitochondriích.
2. Po aplikaci trijodtyroninu (3 x 200 µg/kg i.g., naposledy po PH) byl pokles anisotropie po PH podstatně nižší a obnova výchozích hodnot rychlejší, což by mohlo vést k zlepšení podmínek pro regeneraci.

**Název výzkumného projektu:**

VLIV TRIACYLGLYCEROLŮ RŮZNÉHO SLOŽENÍ NA REGENERACI POŠKOZENÝCH JATER

**Grantová agentura:** GA UK**Číslo úkolu:** 254**Řešitel:** doc. MUDr. Z. Červinková, CSc.**Spoluřešitelé:** doc. MUDr. D. Šubrtová, CSc., MUDr. H. Lotková, MUDr. R. Svátková**Doba řešení:** 1994 - 1996**Přidělené fin. prostředky:** 516 000,- Kč**Souhrn dosažených výsledků:**

Přednostní utilizace tuků jako zdroje energie v regenerujících játrech je skutečnost známá z literárních údajů a také z našich předchozích pokusů. Projekt byl zaměřen na studium účinku MCT (triacylglyceroly obsahující mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem - tj. o počtu uhlíků 6 - 12) na regeneraci, resp. reparaci jater po částečné hepatektomii (PH) nebo po poškození jater různými hepatotoxickými látkami. Výhodou těchto mastných kyselin je rychlá dostupnost pro oxidace v tkáních vzhledem k tomu, že jsou v gastrointestinálním traktu resorbovány přímo do portální krve a do mitochondrií pronikají nezávisle na karnitinovém přenašeči.

Pokusy byly provedeny na samcích potkanů kmene Wistar (200 - 250 g), potkani byli chováni za standardních podmínek, krmení byli ad libitum (Velaz, Altronin 1320), denně byla měřena průměrná spotřeba diety. Poškození jater bylo indukováno následujícími způsoby: a) PH - odstraněním 2/3 jaterní tkáně nebo jednorázovou i. p. aplikací, b)  $\text{CCl}_4$  ( $0,75 \text{ ml.kg}^{-1}$ ), c) galaktosaminu ( $800 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), d) thioacetamidu ( $100 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). Tukové emulze s různým obsahem MCT [Miglyol<sup>812</sup> (MIG) - Dynamit Nobel; Lipofundin 20 % (LIP) - B. Braun Melsungen, Německo; směs LIP/MIG v poměru 1:1] byly podávány sondou do žaludku v dávce  $15 \text{ ml.kg}^{-1}$  dvakrát denně, přičemž první dávka byla podána bezprostředně po poškození jater, kontrolní potkani dostávali namísto tukových emulzí stejným způsobem fyziologický roztok. Rozsah poškození jater a úroveň reparační jater za 24, 48 a 72 hodin po poškození jater byly posuzovány především ze změn sérových aktivit ALT a AST, histologického obrazu, syntézy DNA v játrech, celkového obsahu DNA v játrech, váhy jater a mitotické aktivity hepatocytů, v některých pokusech byla měřena respirační aktivita mitochondrií izolovaných z hepatocytů.

V případě regenerace jater po částečné hepatektomii, kdy zbylé hepatocyty zůstávají nepoškozené, vedla enterální aplikace tukových emulzí obohacených o MCT k statisticky významné stimulaci syntézy DNA v játrech i mitotické aktivity hepatocytů a tato stimulace byla přímo úměrná koncentraci MCT. Odlišná situace byla zjištěna v případě reparační jater po poškození různými hepatotoxiny, reparační nebyla podáváním MCT v žádném případě pozitivně ovlivněna. Velmi zajímavým nálezem je však rozdílný vliv MCT na citlivost jater vůči hepatotoxickým látkám. Zatímco v případě  $\text{CCl}_4$  byla citlivost jater statisticky významně vyšší, a to natolik, že ve skupině s Miglyolem - čistým MCT olejem - došlo k 65 % úhynu potkanů, v případě galaktosaminu vedlo podávání MCT - soudě z histologického obrazu a především sérových aktivit transamináz - k statisticky významně menšímu poškození jater. Tyto nálezy jsou významné zejména z hlediska perspektivního využití diet obohacených o MCT u pacientů s postiženými játry.



Název výzkumného projektu:

Frekvence výskytu APC rezistence u zdravé populace a u žen se spontánními potraty

Grantová agentura: IGA MZ

Číslo úkolu: 3691-3

Řešitel: MUDr. Petr Dulíček

Spoluřešitelé:

prof. MUDr. L. Chrobák, CSc., MUDr. J. Rondiak, MUDr. I. Kalousek

Doba řešení: 1996 - 1998

Přidělené fin. prostředky: 110 000,- Kč

Souhrn dosažených výsledků:

Cílem grantu je zmapování prevalence APC rezistence u zdravé populace a u žen se spontánními potraty. V prvním roce řešení projektu byl splněn první úkol, tzn. zjištění prevalence APC rezistence v zdravé populaci. K tomuto účelu bylo vyšetřeno 500 zdravých dárců krve.

Tento soubor tvořilo 309 mužů a 191 žen. Věkové rozmezí bylo 19-63 let u mužů, 18-64 u žen. Pomocí testu COATEST jsme zjistili APC rezistenci u 7 mužů a jedné ženy, což dává 1,6% prevalenci této rezistence ve zdravé populaci. Tato pozitivita byla u 7 dárců potvrzena i genetickým vyšetřením - stanovením f.V Leiden. Jeden muž se přes opakované pozvání na vyšetření nedostavil. Zjištěním prevalence APC rezistence ve zdravé populaci byla splněna první část grantu.

Tyto výsledky byly předneseny na sjezdech a prezentovány formou posteru (viz. přílohy).

V současné době probíhá řešení 2. části grantu, tj. zjištění výskytu APC-rezistence u gravidních žen se spontánními potraty.

Dosažené výsledky před jejich prezentací prošly oponenturou kolektivu OKH.

**Název výzkumného projektu:**

STANOVENÍ KOŽNÍCH FOTOTYPŮ A JEJICH KLINICKÝ VÝZNAM

**Grantová agentura:** IGA MZ**Číslo úkolu:** 1975 - 3**Řešitel:** MUDr. Karel Ettler, CSc.**Spoluřešitelé:****doc. MUDr. M. Nožičková, CSc., prof. MUDr. Z. Nožička, DrSc., MUDr. P. Lázničková****Doba řešení:** 1994 - 1996**Přidělené fin. prostředky:** 818 000,- Kč**S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů:**

1) Individuální kapacita ochranných mechanismů kůže proti působení ultrafialového (UV) záření je různá a lze ji charakterizovat tzv. kožním fototypem. Biologicky nejúčinnější částí UV spektra je UV-B (290-320 nm). Jeho působení lze přiblížit tzv. minimální erytémovou dávkou (MED). Pro naši populaci (vyšetřením 118 probandů) byly zjištěny tyto MED UV-B:

**Fototyp n n p MED p****(Ko) (MM) (mJ/cm<sup>2</sup>)**

---

I vždy zrudne, nikdy nehnědne 14 15 12,8

II vždy rudne, občas hnědne 23 28 14,7

0.0001 0.01

III občas rudne, dobře hnědne 62 15 18,0

IV zřídka rudne, vždy hnědne 19 21 21,0

---

U 10 probandů byla zjištěna MED posezónní, která činila v průměru dvojnásobek MED bazální.

2) V etiopatogenezi maligního melanomu (MM) zřejmě hraje určitou úlohu UV záření. Vyšetřili jsme 79 pacientů s MM, u kterých bylo zastoupení nižších fototypů (I + II) významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) než u kontrolního souboru.

3) Při analýze protokolů PUVA léčby od 187 nemocných s psoriázou (r. 1978-95) bylo zjištěno, že pacienti s fototypem IV potřebují k navození remise významně vyšší počet ozáření (a vyšší kumulativní dávku UV-A) než

nemocní s fototypem II a III.

**Závěr:**

Stanovení kožního fototypu se jeví jako jednoduchá pomůcka při organizaci preventivních opatření proti působení UV záření i při plánování fototerapie. Získané průměrné hodnoty MED dle fototypů budou využity i ve varovném zpravodajství ve sdělovacích prostředcích během letní sezony.

**Název výzkumného projektu:**

ENDOLUMINÁLNA LIEČBA ANEURYZMY ABDOMINÁLNEJ AORTY  
POMOCOU DACRONOM POŤAHOVANÉHO ŠPIRÁLNEHO Z STENTU.

**Grantová agentura:** IGA MZ**Číslo úkolu:** 2685-3**Řešitel:** MUDr. Alexander Ferko, CSc.**Spolurešitelé:** MUDr. A. Krajina, CSc., doc. MUDr. Z. Vobořil, DrSc., MUDr. M. Leško**Doba řešení:** 1995 - 1997**Přidělené fin. prostředky:** 1 500 000,- Kč**S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů:**

Princíp endovaskulárnej liečby spočíva v endoluminálnej implantácii stent graftu, tj. kombinácie stentu a špeciálnej cievnej protézy do aneuryzmaticky zmenenej aorty. Stent graft sa zavádza katétrom z arteriotomie na femorálnej tepne. V aorte sa uvoľní tak, že zvnútra premostí aneuryzmaticky zmenený úsek tepny a spojí nedilatované úseky aorty nad a pod vakom aneuryzmy. Cieľom našej práce bolo:

1. v experimente a následne v klinickej praxi testovať stent graft vlastnej konštrukcie na podklade samoexpandibilného kovového stentu;
2. experimentálne a klinicky overiť možnosť endovaskulárnej liečby juxtarenálnych aneurýzm tj. kotviť stent graft cez odstupy renálnych tepien v prípade krátkeho subrenálneho krčku, čo doposiaľ nepatrí k indikáciám endovaskulárnej liečby;

V prvej časti experimentu sme sledovali dlhodobú priechodnosť renálnych tepien. Šiestim psom sme implantovali špirálový Z stent do natívnej aorty tak, že sme premostili odstupy renálnych a mezenterických tepien. Pokusné zvieratá sme sledovali 36 mesiacov po operácii, pomocou angiografie. Po ukončení experimentu pokusné zvieratá boli utratené a stentovaná aorta a ľadviny boli vyšetrené mikroskopicky. V priebehu 36 mesiacov po implantácii stentu sme angiograficky ani mikroskopicky nepozorovali oklúziu alebo stenózu renálnych tepien a nepozorovali sme ani embolizáciu do parenchýmu ľadviny. V druhej časti experimentu psom (n=6) sme chirurgicky namodelovali aneuryzmu infrarenálnej aorty. 14 dní po operácii sme psom liečili endovaskulárne. Stent graft sme implatovali do aorty, pomocou katétru, cez a. femoralis pod skiaskopickou kontrolou. Pokusné zvieratá sme sledovali po dobu 12 mesiacov, pomocou angiografie a ultrasonografie. Stent graft-špirálový Z stent poťahovaný špeciálnym tenkostým polyesterom sme úspešne implantovali u všetkých pokusných jedincov. U jedného pokusného jedinca došlo k infekcii protézy a u jedného psa sme pozorovali distálnu netesnosť endoprotézy. Na základe experimentálnych výsledkov sme pristúpili k prvým endovaskulárnym výkonom v klinickej praxi. Od mája 1995 sme endovaskulárne liečili 11 pacientov s aneuryzmou abdominálnej aorty. U pacientov s infrarenálnou aneuryzmou (n=8) bol stent graft kotvený pod odstupmi renálnych tepien. U pacientov s aneuryzmou juxtarenálnou (n=3) bol stent graft kotvený cez odstupy renálnych tepien. Endovaskulárne sme liečili i pacienta s aneuryzmou hrudnej aorty (n=1). U jedného pacienta s infrarenálnou aneuryzmou došlo k dislokácii stent graftu v priebehu implantácie. U ostatných pacientov sa podarilo aneuryzmu úspešne liečiť. Jeden pacient s juxtarenálnou aneuryzmou exitoval 6

dní po operačnom výkone. Príčina smrti nesúvisela s aneuryzmou alebo s operačným výkonom. U pacientov s juxtarenálnou aneuryzmou v priebehu 12-tich mesiacov nebola pozorovaná zmena renálnych funkcií alebo oklúzia renálnej tepny.

Název výzkumného projektu:

VHODNOST A ÚČINNOST VYBRANÝCH FOREM TĚLESNÉ AKTIVITY V OZDRAVNÝCH PREVENTIVNÍCH PROGRAMECH, II. ETAPA.

Grantová agentura: MZ ČR

Číslo úkolu: 43/98

Řešitel: Ing. Zdenek Fiala, CSc.

Spoluřešitelé: PaedDr. D. Fialová, MUDr. V. Soulek

Doba řešení: 1 rok

Přidělené fin. prostředky: 120 000,- Kč

Souhrn dosažených výsledků:

Byl sledován dopad pětiměsíčního cvičení vybraných rekreačních pohybových aktivit na zdravotní stav cvičících osob. Sledované soubory byly tvořeny ženami středního věku, které dvakrát týdně cvičily aerobik a kondiční kulturistiku v městských Fit centrech. Cvičební lekce byly šedesátiminutové a měly klasické členění.

Na začátku a na konci cvičební periody byly cvičenky komplexně vyšetřeny na klinice tělovýchovného lékařství a otestovány souborem kontrolních cviků a motorických testů. Vybrané fyziologické parametry byly sledovány v průběhu cvičebních lekcí.

Z výsledků fyziologických vyšetření vyplývá řada změn ve smyslu zlepšení kardiorepirační zdatnosti cvičících osob. Některé z těchto změn jsou na úrovni statistické významnosti.

Klinická vyšetření odhalila posuny řady biochemických parametrů, některých i na hladině statistické významnosti (glukóza, AST, HDL cholesterol).

Pro celkové zhodnocení významu uvedených biochemických a fyziologických změn je však ještě nezbytná jejich komparace s výsledky provedené dotazníkové akce zaměřené na životní styl cvičenek.

Z výsledků kontrolních cviků vyplývá, že dané dávky pohybové aktivity nezpůsobily změny v protažení vybraných svalových skupin cvičících osob. Výsledky motorických testů naproti tomu ukazují výrazné zlepšení silových schopností a běžecké rychlosti cvičenek.



**Název výzkumného projektu:**

Infekce *Helicobacter pylori* a žaludeční autoimunita - společné etiopatogenetické mechanismy

u chronické gastritidy?

**Grantová agentura:** IGA MZ

**Číslo úkolu:** 2667-2

**Řešitel:** prof. MUDr. Bohumil Fixa, DrSc.

**Spoluřešitelé:** MUDr. O. Komárková, prof. MUDr. Z. Nožička, DrSc.

**Doba řešení:** 1995-1996

**Přidělené fin. prostředky:** 271 000,- Kč

**Souhrn dosažených výsledků:**

U 133 nemocných s endoskopicky a histologicky definovaným stavem žaludeční sliznice podle Sydneyského systému klasifikace bylo provedeno vyšetření na přítomnost *Helicobacter pylori* (Hp) v žaludeční sliznici (histologie, CLO-test), protilátek proti Hp (HpAb) v séru a proti parietálním buňkám (PCAb), hladiny sérového gastrinu, sérového pepsinogenu I a II (PGI a PGII) a stanovení kvocientu PGI/PGII. PCAb byly zjištěny u 7 nemocných (5,5 %), u všech byly současně prokázány i HpAb, u 2 z nich nebyly Hp prokazatelné v žaludeční sliznici. Nemocní s PCAb a současně s HpAb měli tendenci k nižší aktivitě gastritidy v žaludečním těle a k atrofii žaludeční sliznice v celém žaludku, a k vyšším hodnotám PGII a nižšímu kvocientu PGI/PGII. Předpokládáme, že primární roli při rozvoji gastritidy hraje v těchto případech infekce Hp a autoimunitní mechanismy se podílejí na udržování zánětu, vzniku atrofie žaludeční sliznice a snad i na clearance Hp.

**Název výzkumného projektu:**

Protilátky proti kartáčovému lemu (ABBA) a proti cytoplazmě neutrofilů (pANCA) u nespecifických střevních zánětů

**Grantová agentura:** IGA MZ

**Číslo úkolu:** 2666-2

**Řešitel:** prof. MUDr. Bohumil Fixa, DrSc.

**Spoluřešitelé:** MUDr. O. Komárková, prof. MUDr. Z. Nožička, DrSc.

**Doba řešení:** 1995-1996

**Přidělené fin. prostředky:** 385 000,- Kč

**Souhrn dosažených výsledků:**

**Cíl práce:** posoudit význam paralelního stanovení protilátek proti perinukleární zóně cytoplazmy neutrofilů (pANCA) a proti kartáčovému lemu (ABBA) v diferenciální diagnostice ulcerózní kolitidy (UC) a Crohnovy choroby (MC). Současně zhodnotit vztah pozitivitu obou protilátek k rozsahu střevního poškození, aktivitě onemocnění, současnému poškození jaterní buňky (vyšší ALT) a incipientní sklerózující cholangitidě (vyšší GMT a AF).

**Nemocní a metody:** K průkazu pANCA i ABBA bylo užito metody nepřímé imunofluorescence. Diagnóza UC a MC byla stanovena na základě kompletního klinického vyšetření včetně endoskopických, bioptických a rentgenologických metod.

Celkem šlo o 57 nemocných s UC a 134 nemocných s MC s různým rozsahem poškození a různou aktivitou onemocnění.

**Výsledky:** pANCA byly prokázány v 26,3 % s UC. Nemocní s výraznou pozitivitou měli sklon k rozsáhlejšímu postižení tlustého střeva. Nebyla vazba na aktivitu onemocnění. Sedm ze 13 nemocných s vyšší hodnotou AF mělo pANCA. Výskyt pANCA u MC (6,0 %) byl významně nižší než u UC.

ABBA byly prokázány ve 38,6 % nemocných UC. Nebyl vztah k rozsahu poškození, aktivitě onemocnění, vyšším hodnotám GMT, AF a ALT. U nemocných s MC byly ABBA nalezeny v 52,2 %. Slabá a výrazná pozitivita byla nacházena jak při malém, tak rozsáhlém střevním postižení. Operativní odstranění poškozeného střeva neovlivňovalo pozitivitu ABBA. Současný výskyt pANCA a ABBA byl zaznamenán jenom u 2 nemocných s UC (pANCA slabě +, ABBA výrazně +) a u 4 nemocných s MC (pANCA slabě +, ABBA 3x slabě, 1x výrazně +).

**Závěry:** Současné stanovení pANCA a ABBA u nemocných s UC a MC zlepšuje diferenciálně diagnostické uvažování u obou onemocnění, zejména v rozlišování UC a MC s postižením tlustého střeva.

Název výzkumného projektu:

Zavedení kursu "Biologicko-toxikologické aspekty mikroelementů" do výuky preklinických lékařských oborů

Grantová agentura: FRVŠ

Číslo úkolu: 1014

Řešitel: doc. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Spoluřešitelé: doc. MUDr. Z. Červinková, CSc., doc. MUDr. RNDr. M. Červinka, CSc.

Doba řešení: 1996

Přidělené fin. prostředky: 140 000,- Kč

Souhrn dosažených výsledků:

Úkol byl orientován na výuku problematiky účinků mikroelementů (zejména z hlediska jejich významu biologického, fyziologického a farmakologicko-toxikologického) ve třech preklinických oborech s pomocí využití alternativních metod a formou kursu "Biologicko-toxikologické aspekty mikroelementů".

Projekt byl realizován následujícím způsobem:

- 1) Zpracování programu kursu "Biologicko-toxikologické aspekty mikroelementů" pro studenty 3.- 5. ročníku všeobecného i stomatologického směru. Navrhovaný rozsah kursu (v rámci jednoho semestru) je 9 h přednášek a 6 h praktických cvičení. V rámci přednášek bude věnována pozornost účinkům mikroelementů na buněčné úrovni, jejich biologii a významu pro normální funkce a výživu organismu, farmakologickým i toxikologickým aspektům mikroelementů a stomatologickým materiálům jako zdroji mikroelementů.
- 2) Příprava manuálu dvou praktických cvičení, a to: - "Vliv mikroelementů na viabilitu HEP2 buněk pěstovaných in vitro" (v rámci cvičení bude testován stomatologický materiál) a - "Význam mikroelementů ve výživě - změny v množství přijatých mikroelementů v závislosti na extrémních typech výživy a jejich dopady na organismus".
- 3) Zpracování syllabů přednášek (s možností další realizace formou skript) zahrnujících následující vybrané mikroelementy: arsen, baryum, cín, měď, molybden, platina, rtuť, stříbro, titan, zinek, zlato. Jednotlivé kapitoly jsou členěny zejména na obecnou charakteristiku prvku, jeho absorpci a vylučování, biologický a farmakologický význam, toxikologický význam, jakož i terapii otrav a otázku případné karcinogenity, mutagenity a teratogenity prvku.

Název výzkumného projektu:

Vliv chelátotvorných látek s kombinovaným mechanismem účinku na kardiotoxicitu antitumorosních antracyklinových farmak.

Grantová agentura: GA UK

Číslo úkolu: 256/1994

Řešitel: doc. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Spoluřešitelé: MUDr. R. Hrdina, CSc.

Doba řešení: 1994 - 1996

Přidělené fin. prostředky: 669 400,- Kč

Souhrn dosažených výsledků:

Úkol byl zaměřen na problematiku účinků opakovaného podání chelátotvorné látky 2,3-dimerkaptopropan-1-sulfonátu (DMPS) na organismus (zejména z hlediska kardiovaskulárního systému) a na otázku případného vlivu látky na kardiotoxické působení antracyklinových cytostatik u králíků *in vivo*. Vliv farmak na organismus byl hodnocen na podkladě sledování parametrů funkce srdce (polygrafické měření systolických časových intervalů, zejména indexu PEP:LVET), biochemických, hematologických a histologických parametrů. Látky byly podávány opakovaně, 1x týdně, 10 aplikací u těchto skupin zvířat: 1/ kontrolní skupina (n=15, fyziologický roztok, 1 ml/kg *i.v.*), 2/ daunorubicinová skupina (n=16, daunorubicin, 50 mg/m<sup>2</sup> *i.v.*), 3/ DMPS skupina (n=12, DMPS, 50 mg/kg *i.v.*), 4/ DRZX-D skupina (n=5, kombinace kardioprotektiva dexrazoxanu, 60 mg/kg *i.p.* a daunorubicinu, 50 mg/m<sup>2</sup> *i.v.*), 5/ DMPS-D skupina (n=10, kombinace DMPS, 50 mg/kg *i.v.* a daunorubicinu, 50 mg/m<sup>2</sup> *i.v.*). Lze konstatovat, že:

- 1) Výsledky získané u referenční skupiny chronické kardiomyopatie navozené opakovaným podáváním daunorubicinu potvrdily kardiotoxické působení daunorubicinu i adekvátnost zvoleného modelu a metod (1).
- 2) Preventivní podávání dexrazoxanu při opakované aplikaci daunorubicinu potvrdilo protektivní účinek látky v užitém modelu kardiomyopatie.
- 3) Opakované podání 2,3-dimerkaptopropan-1-sulfonátu (50 mg/kg *i.v.*) převážně nevedlo k významným změnám polygrafických, biochemických, hematologických a histologických ukazatelů. Účinky látky se většinou významně nelišily od kontrolních zvířat. Toto pozorování lze považovat za významné z hlediska možnosti opakovaného užití látky v humánní medicíně.
- 4) Preventivní podávání DMPS (50 mg/kg *i.v.*) při opakované aplikaci daunorubicinu nemělo výrazný vliv z hlediska protektivního působení při daunorubicinové kardiomyopatii.

1. Geršl, V. et al.: Lack of cardiotoxicity of a new antineoplastic agent, a synthetic derivative of indenoisochinoline: comparison with daunorubicin in rabbits. Arch. Toxicol., 70, 1996, 645-651.

**Název výzkumného projektu:**

VÝVOJ POČÍTAČEM ŘÍZENÉ MULTITERMOČLÁNKOVÉ SOUPRAVY PRO ÚČELY MĚŘENÍ TEPLoty V HYPERTERMII

**Grantová agentura:** IGA MZ

**Číslo úkolu:** 3771-3

**Řešitel:** Ing. Josef Hanuš, CSc.

**Spoluřešitelé:** RNDr. K. Volenec, CSc., Mgr. J. Záhora

**Doba řešení:** 1996 - 1998

**Přidělené fin. prostředky:** 330 000,- Kč

### **S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů:**

Cílem grantu je komplexní vývoj počítačem řízené soupravy pro invazivní měření rozložení teploty v biologické tkáni. Jako teplotní snímače jsou použity originální miniaturní sondy s více měřicími body, které jsou založeny na principu termočlánu. Souprava je určena zejména pro aplikaci v hypertermii. Projekt zahrnuje vývoj a testování multitermočlánekových snímačů a modelování jejich vlastností v interakci s tkání, dále vývoj měřicí soupravy připojené k PC a programu pro její řízení a zpracování naměřených dat. V prvním roce řešení grantu jsme se zaměřili v souladu s předloženým časovým harmonogramem na tyto hlavní úkoly:

- Navrhli jsme a měřením ověřili vlastnosti čtyř prototypů sedmibodových multitermočlánekových snímačů, a to měď-konstantan se společným měděným vodičem, měď-konstantan se společným konstantanovým vodičem, manganin-konstantan se společným konstantanovým vodičem a manganin-konstantan se společným manganinovým vodičem. Zjistili jsme, že kalibrační konstanty jednotlivých měřicích bodů sondy popisující závislost termonapětí na teplotě jsou stejné, přesněji řečeno, chyba způsobená volbou stejné průměrné kalibrační konstanty pro všechny body sondy je o řád nižší než vlastní chyba měření teploty. Měření byla provedena pro rozsah teplot 29 - 52 °C, což zahrnuje hypertermické rozmezí. Míra lineární závislosti termonapětí na teplotě u jednotlivých typů sond je velmi vysoká, korelační koeficienty po zaokrouhlení na čtyři desetinná místa se rovnají jedné. Identifikací parametrů modelu jsme zjistili, že časové konstanty jednotlivých typů sond dosahují hodnot v rozsahu 0,22 až 0,34 s. Z toho vyplývá mimo jiné, že tepelné vlastnosti sondy jsou dány zejména vlastnostmi obalové teflonové vrstvy, která je pro všechny typy sond jednotná. Závislost tepelné kapacity sondy na materiálu použitých vodičů není významná. Dále platí, že tepelná kapacita snímačů je zanedbatelná vzhledem k tepelné kapacitě měřeného systému, a tudíž nelze očekávat, že by snímač ovlivňoval tepelné vlastnosti měřené tkáně. Časová konstanta byla měřena pomocí přechodové charakteristiky sondy s využitím exponenciální regrese. Tepelná interakce mezi jednotlivými měřicími body snímače vzdálenými 1 cm nebyla v teplotním rozhraní mezi studenou (27 °C) a teplou lázní (47 °C) pro tento typ sondy naměřena, resp. byla srovnatelná s rozdíly teplot mezi jednotlivými měřicími body sondy umístěnými v lázni o konstantní teplotě. Tyto závěry budou ještě předmětem dalšího zkoumání a na jejich základě verifikujeme model sondy pro studium její tepelné interakce s okolní tkání.

- Navržená souprava pro testování multitermočlánekových snímačů zajišťuje rovnoměrné rozložení teplot ve vodních lázních, jejichž teplota je měřena teploměry s rozlišením 0,05 K.

- Testovali jsme vlastnosti platinových teplotních čidel PT 3000, které využíváme k průběžnému měření teploty společného referenčního spoje („studeného konce“) termočlánků jednotlivých snímačů. Experimenty prokázaly, že umístění tohoto čidla přímo do konektoru snímače bez dalších úprav negativně ovlivňuje přesnost měření teploty. Tato otázka bude ještě předmětem dalších experimentů.

**Název výzkumného projektu:**  
METROPOLITNÍ SÍŤ HKNET

**Grantová agentura:** INFRA

**Číslo úkolu:** IF96035

**Řešitel:** Mgr. Miroslav Hartmann

Spoluřešitelé: Ing. J. Andrš, Ing. L. Rudišar

**Doba řešení:** 1996

**Přidělené fin. prostředky:** 2 240 000,- Kč

### **S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů :**

Hlavním cílem projektu IF 96035 bylo zprovoznění prvního segmentu budované vysokorychlostní akademické metropolitní sítě mezi Lékařskou a Farmaceutickou fakultou Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Navazuje se tak na projekt INFRA z loňského roku IF 95010, řešený na FaF UK, v jehož rámci byl vybudován mezi těmito fakultami spoj na bázi optických vláken, a tím umožněno nasazení moderní síťové technologie ATM.

Na obou fakultách byla v tomto roce realizována rekonstrukce lokálních počítačových sítí na bázi strukturované kabeláže. Obě sítě byly budovány již s patřičným technologickým výhledem. Mají zabudovány optické páteřní okruhy FDDI, a je tedy možno využívat mnohonásobně vyšší kapacitu datových přenosů mezi těmito sítěmi. Vytvořily se tak podmínky pro sdílené využívání některých síťových zdrojů, např. databází, síťových aplikací, cache serverů a podobně, což přispěje v budoucnosti k úspoře finančních prostředků obou fakult.

Dalším cílem byla příprava podmínek pro napojení dalších vysokoškolských subjektů do metropolitní sítě, především Vysoké školy pedagogické, Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně a Fakultní nemocnice, kde působí též řada kateder LF UK. Realizací grantu se podařilo vytvořit dva hlavní uzly sítě v protilehlých lokalitách města a propojit je do páteřní trasy. Vzdálenosti, které bude nutno překlenout při dobudování zbývajících optických segmentů sítě, tak budou maximálně do 1000 až 1500 m. Na řešení navazuje rozvojový projekt VŠP, která prostřednictvím metropolitní sítě propojí nově budovaný Objekt společné výuky VŠP a Fakultu řízení a informačních technologií.

Výstavba akademické metropolitní sítě úzce souvisí s projektem TEN-34 CZ, který vyhlásilo MŠMT a jehož realizaci pověřilo nově založenou organizaci CESNET, z.s.p.o. Členy sdružení a spoluřešiteli projektu jsou všechny vysoké školy zainteresované do výstavby metropolitní sítě HKNet. Projekt TEN-34 CZ zajistí nové propojení všech významnějších akademických sítí v ČR vysokorychlostními datovými spoji a připojení do infrastruktury celoevropské sítě TEN-34, budované v rámci mezinárodního projektu EU na podporu vědy a výzkumu. Pro pilotní aplikace, přihlášené do těchto projektů, jako jsou telekonference, multimediální přenosy, distanční výuka, využití superpočítačů atd., je existence vysokorychlostní sítě základním předpokladem. Časový souběh úkolů INFRA a TEN-34 CZ umožnil vzájemnou koordinaci použitých technických řešení, a metropolitní síť je tak pro napojení do infrastruktury TEN-34 plně připravena.

V současné době je metropolitní síť napojena do stávající akademické sítě CESNET a jejím prostřednictvím do Internetu datovým kanálem o přenosové kapacitě 10 Mbit/s.

**Název výzkumného projektu:**  
REGULACE SYNTÉZY A ROZPADU PROTEINŮ

**Grantová agentura:** IGA MZ  
**Číslo úkolu:** 3772-3

**Řešitel:** doc. MUDr. Milan Holeček, CSc.

**Spoluřešitelé:** Ing. L. Šprongl, RNDr. Ing. F. Skopec, CSc.

**Doba řešení:** 1996 - 1998  
**Přidělené fin. prostředky:** 485 000,- Kč

### **S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů:**

Cílem projektu je analyzovat účinek hladovění, hormonů a dalších humorálních faktorů na metabolismus proteinů a nalézt nutriční či farmakologické možnosti ovlivnění rozvoje proteokatabolismu u některých onemocnění (sepsy, jaterní cirhóza, nádorová onemocnění, diabetes mellitus apod). Pokusy jsou prováděny na laboratorních potkanech, hlavní metody jsou založeny na využití radioizotopů. V současné době jsou řešeny následující okruhy:

**Vliv malnutrice na metabolismus proteinů a aminokyselin**

Byly realizovány dvě studie zaměřené na posouzení účinku krátkodobého hladovění (3 dny) a sníženého příjmu potravy (70 a 50 % spontánního příjmu po dobu 8 týdnů) na metabolismus proteinů a aminokyselin. Předběžné výsledky ukazují na odlišné ovlivnění proteosyntézy, proteolýzy a oxidace leucinu v jednotlivých orgánech, zejména ve vztahu k celotělovému obratu aminokyselin.

**Vliv resekce jater na metabolismus proteinů**

Po 65% resekci jsme pozorovali vzestup oxidace leucinu, zatímco jeho využití v proteosyntéze bylo výrazně sníženo (zejména v kosterním svalstvu a v tenkém střevu). Výsledky podávají obraz o úloze jater v rámci celotělového obratu proteinů a mohou přispět k pochopení některých metabolických změn u poškození jater (pokles hladiny aminokyselin s rozvětveným řetězcem).

**Zavedení nové metodiky**

Podařilo se zavést novou, dosud nepublikovanou, modifikaci metody studia metabolismu aminokyselin izolovaným perfundovaným kosterním svalem laboratorního potkana pomocí radioizotopů. Uvedená modifikace nevyžaduje použití erytrocytů a albuminu jako součástí perfuzního roztoku. K zavedení metodiky významnou měrou přispěl F. Musil (student 5. ročníku LF UK, který pracuje na katedře fyziologie v HK jako „studentská vědecká síla“).



**Název výzkumného projektu:**

METABOLISMUS AMINOKYSELIN S ROZVĚTVENÝM ŘETĚZCEM U KACHEXIE  
NAVOZENÉ APLIKACÍ FAKTORU NEKROTIZUJÍCÍHO TUMORY A LADOVĚNÍM

**Grantová agentura:** GA ČR

**Číslo úkolu:** 306/94/1873

**Řešitel:** doc. MUDr. Milan Holeček, CSc.

**Spoluřešitelé:** MUDr. I. Tilšer, CSc., RNDr. Ing. F. Skopec, CSc.

**Doba řešení:** 1994 - 1996

**Přidělené fin. prostředky:** 630 000,- Kč

**S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů:**

Cílem projektu je posoudit vliv hladovění a TNF $\alpha$  (kachektin) na využití aminokyselin s rozvětveným řetězcem (BCAA, tj. valinu, leucinu a isoleucinu) v proteosyntéze a v energetickém metabolismu u laboratorního potkana.

Hlavní výsledky:

Aplikace endotoxinu (aktivátor tvorby řady cytokinů, včetně TNF $\alpha$ ) vedla k odlišnému ovlivnění proteosyntézy a proteolýzy v jednotlivých tkáních. Na změnách se částečně podílel snížený příjem potravy (1).

Prosté hladovění vedlo ke snížení celotělového obrátu a oxidované frakce leucinu, zatímco po aplikaci TNF $\alpha$  byl pozorován jak vyšší obrát leucinu, tak zvýšení jeho oxidované frakce. Zvýšení oxidované frakce leucinu po TNF $\alpha$  bylo způsobeno vyšším nárůstem oxidace leucinu než proteosyntézy (2).

Za 2 hodiny po aplikaci TNF $\alpha$  potkanům byl pozorován pokles oxidace kyseliny ketoisokapronové izolovanou perfundovanou jaterní tkání (2).

Po přidání endotoxinu nebo TNF $\alpha$  do perfuzního média byl pozorován pokles oxidace kyseliny ketoisokapronové a zvýšená utilizace BCAA izolovanou perfundovanou jaterní tkání (nebylo dosud publikováno).

Řadu metabolických změn provázejících cirhózu jater (např. pokles BCAA v krevní plazmě a sníženou proteosyntézu v kosterním svalstvu) nelze vysvětlit malnutricí.

Uvažuje se o úloze cytokinů, jejichž tvorba je u jaterní cirhózy zvýšena (3).

Publikační výstupy:

Holeček a spol. Physiol. Res. 1995, 44, 399-406.

Holeček M. Clinical Nutrition 1996, 15, 91-93.

Holeček a spol. Ann. Nutr. Metab. 1995, 39, 346-354.

Grant byl řešen v těsné návaznosti na grant Interní grantové agentury UK, č. 258/94 a grant Evropské společnosti parenterální a enterální výživy.

**Název výzkumného projektu:**

KACHEXIE A METABOLISMUS AMINOKYSELIN S ROZVĚTVENÝM ŘETĚZCEM.

**Grantová agentura:** GA UK

**Číslo úkolu:** 258/94

**Řešitel:** doc. MUDr. Milan Holeček, CSc.

**Spoluřešitelé:** MUDr. I. Tilšer, CSc., MUDr. J. Mráz, CSc., RNDr. Ing. F. Skopec, CSc.

**Doba řešení:** 1994 - 1996

**Přidělené fin. prostředky:** 320 000,- Kč

**S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů:**

Aminokyseliny s rozvětveným řetězcem (BCAA), tj. valin, leucin a isoleucin, mají zásadní postavení v metabolismu proteinů. Změny aktivity enzymů regulujících oxidaci BCAA jsou těsně spjaty se změnami v proteosyntéze a proteolýze. Cílem projektu bylo posoudit ovlivnění metabolismu BCAA u kachexie odlišné etiologie (prosté hladovění, septická onemocnění, chronická onemocnění jater apod.). Všechny pokusy byly provedeny na laboratorních potkanech. Za modelovou aminokyselinu byl zvolen leucin.

Hlavní výsledky projektu:

Aplikace endotoxinu vedla k odlišnému ovlivnění proteosyntézy a proteolýzy v jednotlivých tkáních. Na změnách se částečně podílel snížený příjem potravy (1). Prosté hladovění vedlo ke snížení celotělového obratu a oxidované frakce leucinu, zatímco po aplikaci endotoxinu byl pozorován jak vyšší obrat leucinu, tak zvýšení jeho oxidované frakce. Zvýšení oxidované frakce leucinu po endotoxinu bylo způsobeno vyšším nárůstem oxidace leucinu než proteosyntézy (nebylo dosud publikováno). Po aplikaci endotoxinu byl pozorován pokles oxidace kyseliny ketoisokapronové izolovanou perfundovanou jaterní tkání (nebylo dosud publikováno). Pokles tělesné hmotnosti a pokles rozpadu proteinů v kosterním svalstvu a v tenkém střevu u experimentální cirhózy jater jsou částečně způsobeny sníženým příjmem potravy. Řadu dalších metabolických změn provázejících cirhózu jater (např. pokles BCAA v krevní plazmě a sníženou proteosyntézu v kosterním svalstvu) však nelze vysvětlit malnutricí (2).

Publikační výstupy:

Holeček a spol. *Physiol. Res.* 1995, 44, 399-406.

Holeček a spol. *Ann. Nutr. Metab.* 1995, 39, 346-354.

Grant byl řešen v těsné návaznosti na grant GA ČR, č. 306/94/1873 a grant Evropské společnosti parenterální a enterální výživy.

**Název výzkumného projektu:**

HEMODYNAMICKÉ, KLINICKÉ A BIOCHEMICKÉ SLEDOVÁNÍ NEMOCNÝCH PŘED A PO INTRAHEPATÁLNÍM PORTOSYSTÉMOVÉM ZKRATU (TIPS)

**Grantová agentura:** IGA MZ

**Číslo úkolu:** 1952-3 (93-43 FN)

**Řešitel:** MUDr. Petr Hůlek, CSc.

**Spoluřešitelé:** MUDr. A. Krajina, CSc., prof. MUDr. J. Kvasnička, CSc., MUDr. P. Eliáš, CSc., MUDr. A. Herman

**Doba řešení:** 1994 - 1996

**Přidělené fin. prostředky:** 1 047 000,- Kč

**Souhrn dosažených výsledků:**

V období od září 1992 do listopadu 1996 bylo ve FN HK provedeno 135 transjugulárních intrahepatických portosystémových zkratů (TIPS). Průměrný věk ošetřených pacientů byl  $52 \pm 15$  let a jednalo se v 1/3 o ženy a ve 2/3 o muže. 90 % pacientů bylo v souvislosti s výkonem hospitalizováno na I. interní klinice FN, z nichž většina byla na této klinice dále dispenzarizována. Indikací k výkonu bylo v 80,5 % řešení či prevence krvácení do gastrointestinálního traktu v důsledku portální hypertenze (PHT), z čehož v 1 případě šlo o krvácení z vnitřních hemoroidů a jednou o krvácení z kolostomie. V 19,5 % bylo indikací řešení konzervativně obtížně ovlivnitelného výpotku v peritoneální či pohrudniční dutině rovněž v souvislosti s PHT. Příčinou PHT bylo v 45,4 % chronické alkoholické poškození jater, v 26,2 % cirhóza na podkladě chronické aktivní hepatitidy virové či autoimunitní, v 18,5 % cirhóza nejasné etiologie, v 3,1 % primární biliární cirhóza, v téměř procentu cystická fibróza, dále 2,3 % Budd-Chiariho syndrom a 1 pacient měl congenitální fibrózu jater. Pokud jde o rozsah jaterní léze, dle Childovy klasifikace zahrnovala třída A 36,3 %, třída B 48,0 % a třída C 15,7 % pacientů s jaterní cirhózou. K založení zkratu byl použit v 78,5 % spirální Z stent, v 19,3 % Wallstent a ve 3 případech (2,2 %) stent-graft. Průměr zkratového intrahepatického kanálu byl v 26,8 % od 8,5 do 10 mm, v 83,2 % od 10,5 do 12 mm. V časové souvislosti s výkonem zemřelo 7 pacientů, z toho 4 z důvodu technických komplikací výkonu (lacerace portální žíly, hemomediastinum) a 3 na nezvratitelný průběh komplikací základního onemocnění; další 3 pacienti zemřeli v časovém odstupu 6-12 dnů zejména v důsledku akcelerace základního či preexistujícího onemocnění po TIPS. Angiografickou revizi zkratu vyžadovalo do 10 dnů 8,4 % pacientů, do 6 měsíců 37 %, do 1 roku 37 %, do 2 let 37,9 % a do 3 let 70 % přežívajících pacientů.

Za účelem sledování efektu TIPS na díje v organismu pacientů bylo před a po TIPS z hlediska portosystémové encefalopatie provedeno vyšetření EEG a evokovaných zrakových potenciálů u 28 pacientů, z hlediska systémových změn hemodynamiky pravostranné katetrizací vyšetření oběhových parametrů u 37 pacientů, z hlediska změn farmakokinetiky vyšetření farmakokinetiky verapamilu u 15 pacientů a z hlediska ovlivnění regulace vnitřního prostředí vyšetření plazmatických koncentrací reninu, aldosteronu, C-peptidu, inzulinu a endothelinu 1 v systémovém i portálním řečišti.

Název výzkumného projektu:

Význam hladin sérového interleukinu 1 beta u vlasatobuněčné leukemie, korelace s nádorovou masou a hladinami sIL-2R

Grantová agentura: IGA MZ

Číslo úkolu: 3690-2

Řešitel: prof. MUDr. Ladislav Chrobák, CSc.

Spoluřešitelé:

MUDr. K. Podzimek, MUDr. P. Žák, MUDr. J. Voglová, MUDr. L. Plíšková, doc. MUDr. J. Špaček, DrSc., doc. MUDr. V. Palička, CSc.

Doba řešení: 1996 - 1997

Přidělené fin. prostředky: 125 000,- Kč

Souhrn dosažených výsledků:

Byla zavedena metoda stanovení sérového interleukinu beta. Pokud jde o hladiny IL-1 beta, ukázaly se velmi málo citlivé pro sledování nádorové masy, relapsu a remise u vlasatobuněčné leukemie, a proto nepokládáme za vhodné ve sledování hladin IL-1 beta pokračovat v roce 1997.

Na druhé straně dlouhodobé sledování sIL-2R u 24 nemocných se ukázalo citlivým indikátorem pro určení nádorové masy, remise a relapsu. U 9 nemocných léčených 2-CdA došlo k rychlému poklesu hladin sIL-2R (medián před léčbou 1200 pM/l, po léčbě 84 pM/l) a s odstupem 12-33 měsíců všichni nemocní zůstávají v remisi. Ze 14 nemocných dříve splenektomovaných došlo u 2 k relapsu onemocnění (sIL-2R 8780 a 7760 pM/l) s úpravou sIL-2R hodnot po terapii 2CdA, u druhých dvou nemocných zvýšení hodnot na 2020 pM/l a 3400 pM/l předcházelo vzniku hematologického relapsu.

V průběhu výzkumu jsme zjistili v literatuře dosud nepublikovaný údaj.

1. Že dekompenzovaná vlasatobuněčná leukemie má zvýšenou hodnotu RdW (red cell distribution width) jako výraz anizocytózy:

Medián RDW u 5 nemocných před terapií alfa-IFN byl 19,2 % (18,8 %-28,7 %) a za 6 měsíců po léčbě 13,85% (13,4 %-14,1 %) a u 10 nemocných léčených 2CdA před léčbou medián 18,35 % a po léčbě medián 13,9 % (prezentováno na kongresu ISH v Singapuru 1996 (příloha 2). Zvýšená hodnota RdW je dalším jednoduchým neinvazivním markerem aktivity vlasatobuněčné leukemie.

2. Při pátrání po příčině anizocytózy a zvýšené hodnoty RdW zjištěna u některých nemocných ve dření dyserythropoéza, která po úspěšné terapii vymizela (prezentováno na mezinárodní konferenci "The Chronic Leukemias", Praha 3.-5.10.1996 (příloha 3). Těto otázky rovněž nebyla u vlasatobuněčné leukemie věnována pozornost. Anémie se přičítala infiltraci dřeně nádorovými buňkami a poolingem ve slezině.

Žádost: Vycházejí z výše uvedených skutečností, žádám o rozšíření výzkumného tématu v roce 1997 o sledování RdW a dyserythropoézy v kostní dřeni a jejich korelaci s hladinami sIL-2R. Zjistit zda změna RdW předchází hematologickému relapsu.

Úkol v roce 1997 skončí.

**Název výzkumného projektu:**

**VYUŽITÍ ENDOSKOPIE V NEUROCHIRURGII PŘI CT-STEREOTAXI**

**Grantová agentura:** IGA MZ

**Číslo úkolu:** 2369-3 FN 93-51

**Řešitel:** MUDr. Josef Jakubec, CSc.

**Spoluřešitelé:**

prof. MUDr. R. Malec, CSc., MUDr. Ing. J. Vižďa, MUDr. M. Šercl, CSc., MUDr. V. Hobza

**Doba řešení:** 1994 - 1996

**Přidělené fin. prostředky:** 790 000,- Kč

***Souhrn dosažených výsledků:***

Endoskopická neurochirurgie je moderní metoda, kterou jsme na našem pracovišti zcela nově a v ČR poprvé zavedli v r. 1993. Umožňuje invazivní diagnostiku nebo léčbu hluboko uložených patologických struktur s minimálním poškozením nervové tkáně. Neuroendoskopii s CT-stereotaxí indikujeme pro specifické intrakraniální léze.

Od ledna 1994 do října 1996 jsme neuroendoskopicky operovali 51 pacienta (29 mužů a 22 žen ve věku od 1 měsíce do 68 let). Stereotakticky jsme endoskopovali 20 pacientů, metodou "z volné ruky" 9 pacientů. Použili jsme rovněž CT-stereotaktickou navigaci s následnou volnou manipulací endoskopu u 22 případů. Dále jsme u 5 pacientů endoskopu využili při otevřené operaci mikrochirurgické nebo stereotaktické. Vypracovali jsme metodu impedančního měření nitrolebních struktur v CT-vytýčené trajektorii, ve které endoskop zanořujeme. Nejvíce využíváme rigidní endoskopy, flexibilní fibroskop jen v omezeném počtu. Diodový laser Diomed 25 s přenosem energie pomocí optického vlákna se v neuroendoskopii jeví velmi užitečný.

Naše hlavní neuroendoskopické indikace: para- nebo intraventriculární cystické tumory (23x); arachnoidální, ependymální nebo koloidní cysty (10x) a hydrocefaly (10x). Zaznamenali jsme 7 peroperačních komplikací, z nich 1x přechodnou lézi fornixu. Význačnou úspěšnost endoskopických operací uvádíme u provedených velkých fenestrací a evakuací cystických procesů s přidruženým sekundárním obstrukčním hydrocefalem (14 případů) a u paraventriculárních cyst (10x). Dobrých výsledků jsme dosáhli u dalších 7 hydrocefalů, z toho byly dva multilokulární, tři při stenóze Sylviova akveduktu a dva s neprůchodným intrakraniálním drenážním katétrem, který jsme endoskopicky zprůchodnili. Výťažnost histopatologických diagnóz ze 36 endoskopických biopsií byla 91,7%.

Cílem neuroendoskopie je velká fenestrace a evakuace cystických procesů s následným snížením zvýšeného intrakraniálního tlaku. Pokud cystické útvary zapříčiňují hydrocefalus, při endoskopické fenestraci tohoto můžeme dosáhnout pouze za předpokladu, že resorpční kapacity nad mozkovými konvexitami jsou normální. V opačném případě by endoskopické fenestraci měla předcházet extrakraniální drenážní operace. Doménou endoskopické neurochirurgie jsou cystické tumory, arachnoidální, ependymální nebo koloidní cysty a multilokulární hydrocefaly.

Závěrem konstatujeme, že neuroendoskopie je dobře zavedená neurochirurgická operační technika, určená pro vymezené indikace.

*Název výzkumného projektu:*

**VISUAL PROCESSING OF MOTION AND IMPAIRMENT  
OF MOTION PERCEPTION**

*Grantová agentura:* James S. McDonnell Foundation for  
Cognitive Neurosciences (USA)

*Číslo úkolu:* No. 93-44

*Řešitel:* doc. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.

*Spoluřešitelé:* Ing. F. Vít, Ing. J. Kremláček, doc. MUDr. Z. Kubová, CSc.

*Doba řešení:* 1994 - 1996

*Přidělené fin. prostředky:* 61,880 USD

*Souhrn dosažených výsledků:*

- **Electrophysiological investigation of Haidinger's (1844) entoptic polarization brushes of the macula (1)** - While no retinal potentials (ERG) were seen during rotation of the polarizer, cortical visual evoked potentials (VEPs) closely related to the appearance of Haidinger's brushes in response to rotation onset of blue polarized light. Thus the VEPs recording permits the comparison of entoptic and extrinsic excitation of the macula.
- **Retinal and cerebral potentials evoked by rotation of a radial pattern (windmill) (2)** Whereas the retinal potentials recorded to onset rotation of an isoluminant sectorized disc closely resembled the electroretinogram to a checkerboard or stripe pattern, the VEPs changed from a fast positive wave at high contrasts, velocities and number of windmill segments to a later negative component at low contrast, velocities and windmill segments.
- **Motion perception in amblyopia (3,6)** - VEPs produced by pattern reversal were compared with those elicited by onset of motion in 37 amblyopic children. Regardless of the type of amblyopia, the amplitude of the pattern-reversal VEP was significantly smaller and its latency significantly longer through the amblyopic eye. In contrast, the motion-onset VEPs did not differ between amblyopic and non-amblyopic eyes. These results suggest that the motion pathway, presumably deriving mainly from the magnocellular layers of the lateral geniculate nucleus, may be relatively spared in amblyopia.
- **Dyslexia detection with the use of motion-onset VEPs (4,5)** - The motion specific negative peak of motion-onset VEPs was delayed in 70% of the tested dyslexics. Our results confirm a selective magnocellular pathway disorder in many dyslexics and indicate that the motion-onset VEPs might serve as an objective method for early diagnosis of dyslexia.
- **"Second-order" motion stimulations** - The obtained VEPs are comparable with VEPs to standard kinds of moving stimuli. However, their maximum seems to be shifted towards the central cortex (around the Cz electrode location), where the higher cognitive functions can be tested.

**Publications:**

1. Dodt, E., Tsuyama, Y., Kuba, M.: Sensorische und elektrische Antworten bei Reizung der Makula im kurzwelligen (407-527 nm) linear polarisierten Licht (Haidinger-Polarisationsbüschel). *Ophthalmologie*, 91, 1994, p. 169 - 175.
2. Dodt, E., Kuba, M.: Simultaneously recorded retinal and cerebral potentials to windmill stimulation. *Doc. Ophthalmol.*, 89, 1995, p. 287 - 298.
3. Kubová, Z., Kuba, M., Blakemore, C.: The magnocellular visual pathway is relatively spared in amblyopia - evidence from visual evoked potentials. *Supplement Europ. J. Ophthalmol.*, 5/No 2A, 1995, p. 32.
4. Kubová, Z., Kuba, M., Svěrák, J., Hrochová, J.: Magnocellular visual deficit in dyslexia - Evidence from motion specific visual evoked potentials. *Vision Res.* 35, Suppl., 1995, p. S166.



5. Kubová, Z., Kuba, M., Peregrin, J., Nováková, V.: Visual evoked potential evidence for magnocellular system deficit in dyslexia. *Physiol. Res.*, 44, 1995, pp. 87 - 89.
6. Kubová, Z., Kuba, M., Juran, J., Blakemore, C.: Is the motion system relatively spared in amblyopia? - Evidence from cortical evoked responses. *Vision Res.*, 36, 1996, pp. 181 - 190.

*Název výzkumného projektu:*

**MOTION RELATED VISUAL EVOKED POTENTIALS (VEPs) AND THEIR DIAGNOSTIC APPLICATION**

*Grantová agentura:* EC Brusel - program COST      *Číslo úkolu:* Nr. ERB 3510 PL 92 4816

*Řešitel:* doc. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.

*Spoluřešitelé:* Ing. F. Vít, Ing. J.Kremláček, doc. MUDr. Z. Kubová, CSc.

*Doba řešení:* 1994 - 1997      *Přidělené fin. prostředky:* 62,000 ECU

*Souhrn dosažených výsledků:*

- **Specification of the pattern and motion specific components in VEPs (1)** - The motion-onset related VEPs are characterised in 94% of the population by a dominant negative peak with latency in the range of 135 - 180 ms.
- **Description of diagnostic possibilities of motion-related VEPs based on the definition of their specific properties (2,5)** - Motion specific VEPs provide new diagnostic possibilities because in comparison with any other VEPs they predominantly test the magnocellular system. The following profits can be achieved from their examination: higher sensitivity for visual pathway demyelination; better differential diagnosis of retrobulbar neuritis; early detection of subclinical optic nerve changes in glaucoma; peripheral visual field defects verification; objective testing of amblyopic eyes.
- **Contrast sensitivity of motion-onset visual evoked potentials (VEPs) (3)** was examined up to the contrast of 0.3% (the lowest accessible contrast with the available VGA computer monitor). Simultaneously the dependence of the magnocellular contrast sensitivity on spatial frequency of moving pattern (checkerboard) was tested. The finding that only larger check sizes provide detectable responses up to the minimum contrast gives still more evidence that the motion related negative peak of the VEPs represents magnocellular system activity.
- **Mathematical description of the high contrast sensitivity of the magnocellular system (4,6)** - Models of motion-onset VEP latency and amplitude dependence on contrast and spatial frequency were developed. They allow to predict parameters of the motion-onset VEPs in a wide range of stimulus conditions and to estimate an optimum stimulus for a particular subject (patient).

**Publications:**

1. Kubová, Z., Kuba, M., Spekreijse, H.: Pattern and motion specific components in pattern-reversal and motion-onset VEPs. *Proceedings of the XXXIInd ISCEV Symposium, Banff (Canada), June 19 - 23, 1994, p. 62.*
2. Kuba, M., Kubová, Z.: Progress in neuro-ophthalmological diagnostics achieved by motion-onset VEP examination. *Proceedings of the XXXIInd ISCEV Symposium, Banff (Canada), June 19 - 23, 1994, p. 63.*
3. Kubová, Z., Kuba, M., Spekreijse, H., Blakemore, C.: Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Research*, 35, 1995, pp. 197 - 205.
4. Kremláček, J., Kuba, M., Kubová, Z.: Model of motion-onset VEPs dependence on stimulus

contrast and spatial frequency. Vision Res. 35, Suppl., 1995, S238.

5. Kubová, Z., Kuba, M., Spekreijse, H.: VEP evidence for predominant parvocellular pathway impairment in retrobulbar neuritis. Invest. Ophthalmol. Visual Sci., 35, 1995, p. 197.
6. Kremláček, J., Holěík, J., Kuba, M., Kubová, Z., Vít, F.: Model of contrast sensitivity in visual perception of motion. Bridging Disciplines for Biomedicine - Conf. Proc., IEEE Engineering in Medicine, ISBN 90-9010009-9 (CD-ROM), 1996.

**Název výzkumného projektu:**

**NOVÁ ELEKTROFYZIOLOGICKÁ VYŠETŘENÍ PRO  
NEUROOFTALMOLOGICKOU DIAGNOSTIKU**

**Grantová agentura:** IGA MZ

**Číslo úkolu:** 3230-3

**Řešitel:** doc. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.

**Spoluřešitelé:** Ing. F. Vít, Ing. J. Kremláček, doc. MUDr. Z. Kubová, CSc.

**Doba řešení:** 1995 - 1997

**Přidělené fin. prostředky:** 459 000,- Kč

***Souhrn dosažených výsledků :***

- Vytvoření nových zrakových podnětů pro vyšetřování korových zrakových evokovaných potenciálů (ZEP) při stimulaci pohybem na monitoru počítače (1).
- Zvýšení citlivosti vyšetření ZEP při roztroušené skleróze mozkomíšni a diferenciaci těchto nálezů od retrobulbární neuritidy (2).
- Průkaz časných změn ve funkci zrakové dráhy u pacientů se suspektním glaukomem (4).
- Realizace metody objektivní perimetrie pomocí ZEP při stimulaci pohybem (3,5) - Registrace ZEP při stimulaci perifernějších oblastí zorného pole je možná v současné době jen s použitím námi vyvíjených pohybových podnětů.
- Stanovení odpovídající lokalizace referenční elektrody při vyšetření reakcí asociačních korových zrakových center (6) - Analýza unipolárních ZEP při různých druzích pohybu (včetně tzv. "second order motion") ukázala, že aktivace sekundárních zrakových center a asociačních oblastí mozku, včetně frontální kůry, vylučuje použití referenční elektrody nad kteroukoliv mozkovou částí a vyžaduje její umístění např. na ušních lalůčkách nebo zygomatickém oblouku.
- Rozšiřování vyvíjených vyšetřovacích metod pro neurooftalmologii - Na letošním sympoziu ISCEV v Tübingenu jsme přednesli vyžádanou úvodní přednášku na téma "Theoretical and clinical aspects of motion-related visual evoked potentials". Plenární zasedání této společnosti určilo, že hlavním tématem celosvětového sympozia v roce 1998 (byli jsme pověřeni jeho uspořádáním v Hradci Králové) budou právě diagnostické přínosy ZEP při stimulaci pohybem.
- Vlastní diagnostické aplikace vyvíjených metod - Za dva roky trvání grantu jsme pro diagnostické účely vyšetřili v naší laboratoři 470 pacientů s neurooftalmologickými poruchami. Nejčastější byly následující diagnózy: Neuritis retrobulbaris, Sclerosis multiplex, Glaucom, ischemická a degenerativní postižení zrakového nervu, poruchy vízu a perimetru nejasné etiologie.

**Publikace:**

1. Kuba, M., Kubová, Z.: Convenient stimuli for motion-onset VEPs. Proceedings of the XXXIIIrd ISCEV Symposium, Athens, June 16 - 20, 1995, s. 92
2. Kubová, Z., Kuba, M.: Motion-onset VEPs improve the diagnostics of multiple sclerosis and optic neuritis. Sbor. věd. prací LF UK v Hradci Král., 38, 1995, s. 89 - 93.

3. Kuba, M., Kubová, Z., Kremláček, J., Svěrák, J.: Visual field examination via motion-onset VEPs. Vision Res. 35, Suppl., 1995, S166.
4. Kubová, Z., Kuba, M., Svěrák, J., Hrochová, J.: Motion-onset visual evoked potentials improve the diagnostics of glaucoma. Doc. Ophthalmol. 1996 - v tisku.
5. Kremláček, J., Kuba, M., Kubová Z.: Objective perimetry based on motion-onset VEP examination. Proceedings of the XXXIVth Symposium ISCEV, Tübingen, July 20-24, 1996, Poster Nr. 70.
6. Kuba, M., Kubová, Z., Kremláček, J.: Relevant reference electrode for motion-onset VEP recordings. Proceedings of the XXXIVth ISCEV Symposium, Tübingen, July 20-24, 1996, Poster Nr. 71.

*Název výzkumného projektu:*

**POČÍTAČOVÉ ZPRACOVÁNÍ ELEKTRICKÉ AKTIVITY MOZKU PRO  
HODNOCENÍ FUNKCÍ CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU**

*Grantová agentura:* GA ČR

*Číslo úkolu:* 309/96/0959

*Řešitel:* doc. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.

*Spoluřešitelé:* Ing. F. Vít, Ing. J. Kremláček, doc. MUDr. Z. Kubová, CSc.

*Doba řešení:* 1996 - 1998

*Přidělené fin. prostředky:* 100 000,- Kč v r. 1996

### *Souhrn dosažených výsledků:*

- **Zrakové evokované potenciály (ZEP) při barevné stimulaci pohybem (1)** - Ověřovali jsme hypotézu o necitlivosti magnocelulárního systému na barvy. V celém rozsahu použitých jasů při centrálních i periferních barevných podnětech jsme získali zřetelné ZEP na začátek pohybu. Tyto potenciály nevykazovaly při izoluminantní stimulaci makulární oblasti (5°) žádné významné změny. Při periferní (10 - 20°) izoluminantní stimulaci však měly výrazně prodloužené latence ( $p < 0.001$ ) a redukovanou amplitudu ( $p < 0.05$ ). Tyto změny byly menší než u černo-bílé stimulace s odpovídajícím velmi nízkým kontrastem ( $< 1\%$ ). Naše výsledky nasvědčují, že zrakové vnímání pohybu může být citlivé na barvy. Pohyb struktury s izoluminantními barvami je však hůře registrován při zamaskování centrální oblasti sítnice.
- **Elektrofyzilogická vyšetření CNS u encefalopatií (2)**  
U pacientů s hepatální nebo porto-systémovou encefalopatií byly vyšetřovány námi vyvinuté varianty pohybem vyvolaných ZEP společně se standardně používanými "reverzačními" ZEP, spektrální analýzou EEG a "Number Connection Test". ZEP na začátek pohybu vykazovaly nejvyšší citlivost (prodloužení latencí) pro detekci subklinické encefalopatie. Ukazuje se, že pohybem vyvolané ZEP poskytují informace o funkcích sekundárních a asociačních korových sensorických oblastí, které jsou časněji postižovány u začínající encefalopatie než funkce primárních smyslových oblastí mozku. Na základě provedené studie lze ZEP vyvolané pohybem struktury v zorném poli doporučit pro objektivní klasifikaci encefalopatií v kombinaci s frekvenční analýzou EEG. Toto kombinované neinvazivní a nenáročné elektrofyziologické vyšetření mnohem přesněji popisuje stav CNS než běžně používané orientační testy.
- **Vytvoření metody synchronizace pro snímání evokovaných potenciálů se sekvencí různých podnětů (3)** - Vyvinuli jsme nový způsob "triggeru", který je zakódován přímo do videosignálu v průběhu animační stimulace. Různé kódy umožňují selektivně snímat prakticky neomezený počet rozdílných druhů evokovaných potenciálů současně.

#### **Publikace:**

1. Kubová, Z., Kuba, M., Kremláček, J.: Motion-onset VEPs to isoluminant chromatic stimuli. XXXIV Symposium ISCEV, Tübingen, July 20 - 24, 1996 - Abstract.
2. Kuba, M., Kremláček, J., Hůlek, P., Kubová, Z., Vít, F.: Advanced electrophysiological diagnostics of hepatic and portosystemic encephalopathy. Acta Medica (Hradec Králové), 39, 1996, s. 21 - 26.
3. Vít, F., Kuba, M., Kremláček, J., Kubová, Z., Horeváj, M.: Video-signal synchronizes registration of visual evoked responses. Acta Medica (Hradec Králové), 1996 - v tisku.

**Název výzkumného úkolu:**  
PSYCHOLOGICKÝ PŘÍSTUP K BOLESTI U DĚTÍ

**Grantová agentura: GA ČR**  
**Číslo úkolu: 406/94/1339**

**Řešitel: doc. PhDr. Jiří Mareš, CSc.**

**Spoluřešitelé:**

**doc. MUDr. V. Hubková, CSc., doc. MUDr. Z. Červinková, CSc., prim. MUDr. M. Králová, MUDr. V. Tošnerová, CSc., PhDr. M. Rybářová, MUDr. L. Hodačová, MUDr. O. Procházková, PhDr. J. Bavor, MUDr. J. Marešová, MUDr. P. Kuliaček, J. Pečenková, PhDr. E. Otterová, PhDr. I. Semrádová, CSc., RNDr. H. Skalská, CSc.**

**Doba řešení: 1994 - 1996**

**Přidělené fin. prostředky: 587 000,- Kč**

#### **S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů:**

Šlo o mezioborový výzkum prováděný ve spolupráci pracovišť LF UK a FN v Hradci Králové. Probíhal ve třech rovinách: rovině **teoretické** (konfrontování přežívajících mýtů o dětské bolesti se současnými bio-psycho-sociálními modely bolesti a výsledky zahraničních výzkumů, zkoumání dětského pojetí zdraví a nemoci), **metodické** (shromáždění nejběžnějších zahraničních metod pro diagnostiku dětské bolesti, jejich modifikace a ověření v rutinním provozu, návržení a ověření originální metody) a konečně rovině **klinické** (výzkumy na dětské chirurgii, dětské stomatologii, dětské rehabilitaci).

Na **dětské chirurgii** bylo sledováno 65 dětí ve věku 6-18 let (8 hrudních operací, 45 břišních, 7 urologických, 3 plastické, 2 traumatologické). Pooperační bolest byla zjišťována pomocí subjektivního hodnocení ze strany dítěte a nezávisle se zjišťovaly též objektivní parametry. S oporou o údaje nového typu byla bolest individuálně tlumena. Ověřili jsme, že i v našich podmínkách lze úspěšně použít u dětí školního věku pacientem řízenou analgezií. Děti dokáží dobře bolest lokalizovat, posoudit její kvalitu i intenzitu, včetně proměn dimenzí bolesti během dne (3-4 měření) i během celé pooperační péče.

Na **dětské stomatologii** byly sledovány dva soubory dětí. Nejprve 109 dětí ve věku 6-12 let (84 jednoploškových výplní na stálém zubu, 6 extrakcí zubu v povrchové anestezii, 19 kombinovaných ošetření). Významné rozdíly v prožívání bolesti byly zjištěny, pokud jde o pohlaví (chlapci uvádějí vyšší bolest), počet výkonů a délku ošetrovací doby (distres). Druhý soubor zahrnul 69 dětí ve věku 6-14 let. Studie zjišťovala subjektivní prožívání stomatologických výkonů dětmi. Autoři postulovali 4 typy výkonů podle bolestivosti, empiricky se potvrdily jen 2 - méně bolestivé (např. pečetění fissur, dostavba frangovaného zubu) a bolestivější (zhotovování výplní, extrakce). Oba typy výkonů se lišily podle intenzity bolesti, věku dětí, aktérů, kteří výkon prováděli (medici-lékaři), časové náročnosti. Dětské očekávání bolesti bylo nepřiměřené realitě (50 % dětí bolest přeceňovalo, 12 % podceňovalo).

Na **dětské rehabilitaci** probíhaly pilotní studie dětských bolestí hlavy. Cílem bylo mj. vypracování standardního postupu a standardní dokumentace.

Velká pozornost byla věnována též spontánním strategiím, jichž děti používají, aby se vyrovnaly s medicínskými zátěžovými situacemi. Výzkum podrobněji zmapoval nejen psychosociální souvislosti vybraných nemocí, ale také bolestivých lékařských zákroků.

Z metodického hlediska byla vytvořena a zavedena do praxe nová dokumentace o dětské bolesti (zjišťování její intenzity, kvality, časového průběhu, psychických stavů dítěte, sociální opory, zvládacích strategií), originální kresebně-verbální metoda. Teoretické i klinické studie vyústí v první domácí publikaci o dětské bolesti, kterou vydá v r.1997 nakladatelství Grada.

<b>Název výzkumného projektu:</b>	
VYHLEDÁVÁNÍ A PRŮKAZ NOVÝCH MARKERŮ GENETICKY PODMÍNĚNÝCH CHOROB (NEW MARKERS OF GENETIC DISEASES: SCREENING AND DETERMINATION)	
<b>Grantová agentura:</b> IGA MZ	<b>Číslo úkolu:</b> 1959-3
<b>Řešitel:</b> MUDr. Eliška Marklová, CSc.	
<b>Spoluřešitelé:</b> doc. MUDr. E. Pařízková, CSc., RNDr. PharmDr. M. Brátová, MUDr. I. Bělobrádková, doc. MUDr. P. Morávek, CSc.	
<b>Doba řešení:</b> 1994 - 1996	<b>Přidělené fin. prostředky:</b> 1 140 000,- Kč
<b>Souhrn dosažených výsledků:</b>	
<p>Úkoly výzkumného projektu se týkaly několika oblastí:</p> <p><b>1) Katabolismus tryptofanu:</b> Vypracovali a zavedli jsme dvě různé metody stanovení některých katabolitů tryptofanu v moči a v plazmě. Navržené postupy spočívají v extrakci sledovaných metabolitů z moče pomocí kolonek SepPak C18 (za různých podmínek) a RP-HPLC* s UV detektorem a izokratickou elucí. První skupinu látek tvoří indolylakryloylglycin, konečný produkt odbourávání tryptofanu „cestou kyseliny indolylakrylové“, tryptofan, 5-hydroxytryptofan, kyseliny indolylmléčná, indolylactová a indolylakrylová; metoda publikována v J. Chromatogr. A, 730 (1996) 133-137. Druhý postup je určen ke sledování hladin kynureninu, 3-hydroxykynureninu a kyselin kynurenové, anthranilové, xanthurenové, 3-hydroxyanthranilové a 5-hydroxyindolyl-octové; Chem. Listy 90 /9/ (1996) 732-733. Obě metody doplňují první, tj. TLC*-fázi navrženého vyšetřovacího postupu při vyhledávání dědičných poruch metabolismu tryptofanu.</p> <p><b>2) Screening poruch metabolismu purinů a pyrimidinů:</b> Stanovení aktivity dvou enzymů (adenosindeaminasy a purinnukleotidfosforylasy) při vyšetřování dětí s poruchami imunity jsme doplnili dvourozměrnou HPTLC* hlavních purinových a pyrimidinových bází a nukleosidů v moči. Vyšetřovací postup jsme dále rozšířili o screening deficitu dalších enzymů stanovením SAICAR a succinylpurinribosidů v moči. Vypracovali jsme HPLC* screeningovou metodu některých dědičných poruch této skupiny.</p> <p><b>3) Screening deficitu biotinidasy</b> jsme zařadili mezi metody prováděné pravidelně u každého vzorku krve, zasláného na metabolické vyšetření. Screening provádíme také u pacientů kožní kliniky s ekzémy a zvl. s různými typy alopecie. Přechodně nízká aktivita enzymu byla zjištěna u několika kojenců, u 5 dětí a 12 dospělých byly hodnoty hraniční (heterozygoti).</p> <p><b>4) Organické kyseliny:</b> Zavedli jsme třífázové vyšetřování dědičných poruch metabolismu organických kyselin (I.-HPTLC*, II.-GC*, III.-GC-MS*), upravili jsme analytický postup při extrakci a TLC* a doplnili densitometrickým, tj. kvantitativním hodnocením 1. fáze vyšetřování (<i>Chromatographia</i>, 1997 - v tisku). Rozšířili jsme databázi referenčních látek pro GC* otestováním dalších standardů. Správnost hodnocení výsledků první fáze jsme ověřili paralelním vyšetřením vzorků moče 56 dětských pacientů metodou HPTLC* a GC*.</p>	
* <i>Vysvětlivky:</i> (HP)TLC - (vysokoučinná) tenkovrstvá chromatografie; RP-HPLC - vysokoučinná kapalinová	

*chromatografie, reverzní fáze; GC - plynová chromatografie; MS - hmotová spektroskopie.*



Název výzkumného úkolu:

## KOMPOZITNÍ DERMOEPIDERMÁLNÍ ŠTĚP PRO LÉČBU POPÁLENÝCH

Grantová agentura: IGA MZ

Číslo úkolu: 3696 - 3

Řešitel: MUDr. Pavel Měříčka

Spoluřešitelé: RNDr. H. Straková, MUDr. L. Klein, CSc., doc. MUDr. D. Šubrtová, CSc., doc. MUDr. RNDr. M. Červinka, CSc., MUDr. J. Mokrý, CSc.

Doba řešení: 1996 - 1998

Přidělené fin. prostředky: 600 000,- Kč

Souhrn dosažených výsledků:

Cílem této etapy výzkumu bylo připravit jednak alogenní dermální štěp vhodný ke klinické transplantaci, jednak kompozitní dermoepidermální štěp in vitro. K přípravě dermální i ke kultivaci epidermální komponenty byly použity dermoepidermální štěpy získané od zemřelých dárců. Připravený dermální štěp, kultivované keratinocytární blány a kompozitní štěpy byly podrobeny histologickému a elektronmikroskopickému vyšetření. Bylo zjištěno, že použitý způsob přípravy dermálního štěpu jej prakticky zbavuje buněčných elementů, přičemž není narušena fibrilární struktura štěpu. Na povrchu štěpu jsou zachovány zbytky struktur bazální membrány. Přetrvávají rovněž laminae densae větších dermálních cév. Štěp svým charakterem odpovídá tzv. acelulární deepidermizované dermis, která je na zahraničních pracovištích používána ke klinické transplantaci.

Kompozitní štěp byl vypěstován výsevem keratinocytů na alogenní dermální štěp a následnou kultivací v tzv. air-liquid interface kultuře. Tímto způsobem byl na dermální komponentě získán vícevrstevný epitel. Imunohistochemicky jsme v něm detegovali cytokeratinová intermediální filamenta a přítomnost proliferujících buněk. V oblasti spojení epitelu s dermis byla elektronmikroskopicky prokázána nesouvislá lamina densa a kotvící fibrily.

Nevýhodou dosavadního způsobu přípravy kompozitních štěpů je dlouhá kultivační doba. Další práce se zaměří na její zkrácení.

Název výzkumného úkolu:

Kultivace nervových kmenových buněk a jejich transplantace do mozku příjemce

Grantová agentura: IGA MZ

Číslo úkolu: 3233-3

Řešitel: MUDr. Jaroslav Mokry, CSc.

Spoluřešitelé:

prof. MUDr. S. Němeček, DrSc., doc. MUDr. D. Šubrtová, CSc., doc. MUDr. J. Náhlovský, CSc.

Doba řešení: 1995 - 1997

Přidělené fin. prostředky: 882 000,- Kč

Souhrn dosažených výsledků:

Zavedli jsme metodu umožňující izolaci a kultivaci neurálních prekursorových buněk (NPCs) v médiu obsahujícím analog EGF. Pod mitogenním vlivem tohoto faktoru NPCs proliferují a tvoří trojrozměrné útvary, tzv. neurosféry. Reprodukovali jsme experimenty dokládající schopnost NPCs vycestovávat z neurosfér po přesazení do média obsahujícího sérum a diferencovat.

Histologickým vyšetřením neurosfér jsme získali zcela původní nálezy o vnitřní struktuře neurosfér. Z našich nálezů vyplývá, že neurosféry jsou solidní mnohobuněčné útvary, které obsahují heterogenní populaci buněk. Neurosféry tedy vedle prekursorů nervových buněk obsahují i diferencované elementy. Imunohistochemická fenotypizace odhalila na parafinových řezech, že většina buněk uvnitř neurosféry exprimuje vimentin, který se normálně nachází v nezralých neurálních buňkách. Většina diferencovaných buněk exprimovala kyselý gliální fibrilární protein (GFAP), který je považován za specifický marker astrocytů. Naproti tomu myelinový bazický protein (MBP), marker oligodendroglie, se našel pouze v ojedinělých gliových buňkách. Některé buňky v neurosférách morfologicky připomínaly neurony. V těchto buňkách jsme imunohistochemicky prokázali neuronální markery 210 kDa neurofilamenta (NF), protein-2 asociovaný s mikrotubuly (MAP-2) vyskytující se v dendritech a synaptophysin, membránový glykoprotein synaptických váčků. Náš elektronově mikroskopický nález morfologicky normálních interneuronálních synapsí a myelinové pochvy obalující axony dokládá, že k terminální diferenciaci potomků NPCs dochází uvnitř neurosfér pěstovaných v médiu obsahujícím EGF. Tento nález upozorňuje, že EGF se v neurogenezi neuplatňuje pouze jako mitogen, ale může participovat i na diferenciaci neurálních buněk.

Neurosféry představují jedinečný *in vitro* model pro studium neurogeneze - jejich vývoj napodobuje jednotlivé fáze neurogeneze včetně proliferace, migrace, diferenciaci, synaptogeneze i buněčné smrti. Na rozdíl od monolayerových kultur neurosféry uchovávají trojrozměrné vztahy jednotlivých neurálních populací a umožňují dlouhodobou kultivaci neurálních buněk (v našem případě přes 8 měsíců).

**Název výzkumného projektu:**

CHIRURGICKÁ LÉČBA A DIAGNOSTIKA ENDOKRINNĚ AKTIVNÍCH ADENOMŮ HYPOFÝZY

**Grantová agentura:**

IGA MZ

**Číslo úkolu:**

1951-3

**Řešitel:**

doc. MUDr. J. Náhlovský, CSc.

**Spoluřešitelé:**

MUDr. J. Cerman, CSc., MUDr. A. Krajina, CSc., MUDr. J. Čáp, CSc., prof. MUDr. S. Němeček, DrSc., MUDr. I. Látr

**Doba řešení:** 1994-1996**Přidělené fin. prostředky:** 935 000,- Kč.***Souhrn dosažených výsledků:***

V letech 1987-96 bylo operováno 26 nemocných s centrálním m. Cushing. Pooperační remise bylo dosaženo v 65,4 %. Z této skupiny jsme v posledních 3 letech vyšetřili pomocí bilaterálních odběrů krve z dolního petrosálního splavu (zavedení této techniky bylo hlavním úkolem práce) po stimulaci CRH 8 nemocných, z nichž 6 bylo operováno. Ve 3 případech šlo o nemocné s typickým m. Cushing, po operaci došlo vždy k remisi onemocnění. Všechna vyšetření (odběry z dolního petrosálního splavu, výsledek klasické histologie, imunocytochemické vyšetření) byla s chirurgickým nálezem ve shodě jen jednou, v dalších dvou případech jsme našli jen částečnou stranovou shodu chirurgického s ostatními nálezy. Další dvě nemocné měly Nelsonův syndrom, u jedné byla výrazná lateralizace v petrosálních odběrech a adenom byl prokázán bilaterálně, u druhé nemocné svědčily odběry jenom pro lehkou stranovou převahu - také tento tumor byl v sedle bilaterálně. V tomto druhém případě bylo dosaženo výrazné remise (pokles ACTH z 1553 pg/ml na 12 pg/ml), u první nemocné je po přechodném poklesu patrné nové zvýšení hodnot ACTH. U poslední takto vyšetřené a operované nemocné byl histologem diagnostikován vzácný choristom hypofýzy, který sám nebyl endokrinně aktivní. Gradient mezi centrální a periferní krví přitom jednoznačně svědčil pro centrální původ onemocnění.

I když jsou odběry krve z petrosálních splavů na hladinu ACTH po podání CRH výraznou pomocí v diagnostice centrálního m. Cushing, stále zůstává definitivní rozhodnutí, kterou tkáň ze sedla odebrat, v rukou chirurga. Obtížnost interpretace je způsobena nepravidelnostmi v konfiguraci splavů, parakrinní sekrecí jiných hormonů (PRL), či možností obrácení stranového gradientu po stimulaci (Zovickian, Miller, Strack).

Ve stejném období jsme operovali 47 nemocných pro akromegalii - úspěšnost chirurgického zákroku (úplná remise) je 29,8% a 27 prolaktinomů s 37% úspěšností zákroku, jak to odpovídá i literárním údajům (Melmed, Molitch, Davis, Fusek, Lüdecke).

Název výzkumného projektu:

NOVÁ CYTOSTATIKA A IMUNOSUPRESIVA

Grantová agentura: GA UK

Číslo úkolu: 69/1996

Řešitel: doc. MUDr. RNDr. Milan Mělka

Spoluřešitelé: doc. MUDr. V. Geršl, CSc., doc. MUDr. Y. Mazurová, CSc., PharmDr. M. Niang, Ing. L. Šišpera, CSc.

Doba řešení: 1996-1998

Přidělené fin. prostředky: 224 000,- Kč

Souhrn dosažených výsledků:

Programem HyperChem 2.0 Autodesk, Inc. byla simulována redukce 6-[(2-hydroxyethyl)aminoethyl]-5,11-dioxo-5,6-dihydro-11H-indeno[1,2-c]isochinolinu, originálního potenciálního cytostatika (ORACIN VÚFB).

Optimalizace struktury ORACINU\*, jeho potenciálního redukovaného metabolitu a cytostatika mitoxantronu byla udělána metodami molekulárního modelování MM+ a semiempirickými metodami CNDO/2 a AM1.

Semiempirickou metodou AM1 byly vypočteny energie molekulových orbitalů HOMO a LUMO pro oracin a jeho redukovaný potenciální metabolit.

Metodou MM+ a AM1 byly vypočteny celkové energie hypotetických intermediátů při redukci oxoskupiny oracinu v poloze 11. Obě metody nasvědčují existenci energetické bariéry v průběhu redukce, a to AM1 při protonizaci oxoskupiny a MM+ v průběhu přesunu vodíku do polohy 11 před přeskupením dvojně vazby a ztrátou aromatického charakteru vnitřních cyklů fundamentální struktury.

K redukci je teoreticky nutný nízký redukční potenciál. Je možná snadná redukce ORACINU (a také zpětná reoxidace na mateřskou látku). Je nutno připustit, že redukce i reoxidace probíhají bez vzniku volných radikálů, poškozujících myokard.

\*Český patent č. 281 473/96, Evropský patent č. 0643699/96

*Název výzkumného projektu: Stanovení chemotakticky aktivních látek v oční komorové vodě*

**Grantová agentura: IGA MZ**

**Číslo úkolu: 2956-1**

**Řešitel: MUDr. Jan Novák, CSc.**

**Spoluřešitelé: RNDr. Jan Krejsek, CSc.**

**Mgr. Miroslava Toušková**

**Doba řešení: 1995 - 1996**

**Přidělené fin. prostředky: 354 000,- Kč**

***Souhrn dosažených výsledků :***

**Úvod a cíle práce:** Nízký počet hemopoetických buněk v očním komorovém moku (KM), specifický průběh očních zánětů a experimenty prováděné in vitro nastiňují hypotézu

o přítomnosti nespecifického humorálního systému v oku ovlivňujícího buněčnou aktivitu monocytů/makrofágů. Cílem práce bylo stanovení některých biologicky aktivních látek v KM.

**Soubor a metodika:** Po odebrání více než 400 vzorků KM v průběhu očních operací byly v 355 vzorcích KM metodou ELISA stanoveny ve skupinách podle diagnóz koncentrace cytokinů: MIP-1alfa, RANTES, IFN gama, IL-1 beta, IL-2,IL-4,TGF beta, IL-6.

**Výsledky:** Hladiny MIP-1 alfa, RANTES, IFN gama, IL-1 beta, IL-2,IL-4, TGF beta se v KM nacházely pod hladinou detekovatelnosti použitými firemními sety. Hladiny IL6 se pohybovaly

v části vzorků nad maximální hladinou detekovatelnosti. Hodnotitelné koncentrace IL-6 (n=81) kolísaly mezi 2,9 až 1348 pg/ml ( $\phi = 135,87$  pg/ml).

**Diskuse:** Zatímco většina cytokinů neprochází hematookulární bariérou, mohou se některé cytokiny, mezi něž patří dle našich poznatků IL-6, tvořit i za normálního stavu přímo v oku.

U cytokinu IL-6 existuje vysoká interindividuální variabilita u jedinců bez klinické manifestace zánětlivých očních příznaků. Kolísání koncentrace IL-6 lze jen částečně vysvětlit oční diagnózou katarakty či glaukomu. IL-6 by tak mohl patřit k biologicky aktivním látkám podílejících se

na specifitách imunologické reaktivity přední komory oka.

**Závěr:** Jedním z cytokinů přítomných v oční komorové vodě, jejichž koncentrace lze stanovit běžně dostupnými metodikami, je IL-6. I za relativně fyziologického stavu mají koncentrace IL-6 v KM značnou interindividuální variabilitu. Vysoké koncentrace IL-6 v KM ve srovnání se sérovými hladinami svědčí pro jeho aktivní tvorbu uvnitř kompartmentu uzavřeného hematookulární bariérou.

Název výzkumného úkolu:

**Modulace hojení rány při filtrujících antiglaukomových operacích**

Grantová agentura: **GA UK**

Číslo úkolu: **260/94**

Řešitel: **prof. MUDr. Pavel Rozsival CSc.**

Spoluřešitelé: **MUDr. M. Váša, MUDr. V. Kaňa**

Doba řešení: 1994 - 1995

Přidělené fin. prostředky: 195 000,- Kč

**Souhrn dosažených výsledků:**

Na oční klinice v Hradci Králové bylo v období od září 1993 do června 1996 operováno za použití mitomycinu C celkem 67 pacientů se závažným glaukomovým onemocněním, z toho u 8 z nich obě oči - celkem tedy 75 očí. Soubor tvořili pacienti ve věkovém rozmezí od 15 do 80 let věku, z toho 29 žen a 38 mužů. Pro zpracování byli vyřazeni 4 pacienti, kteří nejsou od operace dále sledováni.

Nejzávažnější komplikací byla časná endoftalmitida ve 2 případech se ztrátou zbytku zorného pole a vizu, 1x hemoftalmus s následným rozvojem trakční amoce sítnice, 1x hypotonická makulopatie, 1x trakční amoce na podkladě progresivní proliferativní vitreoretinopatie diabetické při neovaskulárním glaukomu.

Zhoršení vizu jsme zaznamenali ve 26 případech, 13x na podkladě progresivní katarakty, 2x amoce sítnice, 2x časná endoftalmitida, 1x progresivní myopických degenerací, 4x progresivní změn zorného pole, 1x dekompenzace rohovky při Chandlerově sy, 1x hypotonická makulopatie, 1x infiltráty po KCE. Zlepšení vizu zaznamenáno ve 3 případech o I řádek na Snellenových optotypech.

Kompenzace nitroočního tlaku do 20 mm Hg dosaženo ve 32 případech bez další antiglaukomové terapie, tj. 45,1 %, ve 28 případech s antiglaukomovou terapií, tj. 39,6 %, dekompenzace nitroočního tlaku nad 20 mm Hg v 11 případech, tj. 15,4 %.

Údaje nejsou známy ve 4 případech, tj. 5,4 %. Celková úspěšnost kompenzace nitroočního tlaku po aplikaci mitomycinu C byla 84,7%.





*Název výzkumného projektu:*

DEKOMPRESSE OBALŮ ZRAKOVÉHO NERVU

*Grantová agentura:* GA ČR

*Číslo úkolu:* 308/96/0756

*Řešitel:* prof. MUDr. Pavel ROZSÍVAL, CSc.

*Spoluřešitelé:* MUDr. N. JIRÁSKOVÁ

*Doba řešení:* 1994 - 1996

*Přidělené fin. prostředky:* 333 000,- Kč

*Souhrn dosažených výsledků:*

Autoři referují o výsledcích dekompresních operací u 44 očí. Indikací k provedení dekompresse optiku byly diagnózy: přední ischemická neuropatie optiku (AION) 18x, AION + okluze centr. ret.vény lx, drúzy terče optiku llx, chronický edém terče optiku při nitrolební hypertenzi 3x, amiodaronová neuropatie optiku lx. U každého pacienta byly vyšetřeny zrková ostrost a zorné pole, v závislosti na specifikách jednotlivých diagnóz jsme pak dále indikovali tato vyšetření: ultrazvuk, CT, evokované potenciály zrkové, fluorescenční angiografie.

Z pooperačních komplikací jsme v 5 případech pozorovali přechodnou diplopii, jiné závažnější komplikace jsme nezaznamenali.

Naše výsledky jsou povzbuzující: u diagnózy pseudotumor mozku se zrkové funkce zlepšily po operaci u všech tří očí, ve skupině AION došlo ke zlepšení u 9 očí, u dg. drúzy terče optiku u 8 očí, AION + okluze centr. ret. vény u 2 očí, u glaukomu nízké tenze u 3 očí.

Naše výsledky nás opravňují provádět tuto operaci v přísně indikovaných případech zrak ohrožujících onemocnění zrkového nervu.

Název výzkumného úkolu:

Vyšetření výživového stavu a životního stylu důchodců

Grantová agentura: GA UK

Číslo úkolu: 262

Řešitel: doc. MUDr. Jindra Šmejkalová, CSc.

Spoluřešitelé: prof. RNDr. V. Srb, DrSc., doc. PhDr. J. Mareš, CSc., MUDr. J. Tejral, CSc., RNDr. H. Skalská, CSc.

Doba řešení: 1994 - 1996

Přidělené fin. prostředky: 301 600,- Kč

Souhrn dosažených výsledků:

V rámci řešení projektu byl sledován výživový stav a životní styl (včetně zdravotního stavu, stravovacích zvyklostí, denního režimu a sociálních podmínek) reprezentativního vzorku 134 osob poproduktivního věku žijících v domově důchodců (59), resp. osaměle v domácnostech (75). Z této pilotní studie vyplynulo, že osoby důchodového věku jsou ohroženy především **nadváhou** (spíše obyvatelé DD) a **hypercholesterolemii** (nejvíce ženy, které si vaří samy). Příčinu spatřujeme ve stravovacích zvyklostech české populace a v životním stylu osob důchodového věku. Spolu s ošetřujícími lékaři jsme zvážili možná **nápravná opatření** a zapojení našeho pracoviště do jejich realizace. Vzhledem k tomu, že se jedná o významné rizikové faktory kardiovaskulárních chorob, považujeme jakékoli pozitivní ovlivnění za společensky vysoce prospěšné. Nejvhodnější z hlediska intervenčních zásahů jsou osoby důchodového věku, žijící v domácnostech. Nápravná opatření spatřujeme ve změně stravovacích návyků, podpoře soběstačnosti starých lidí a v **možnosti pravidelné kontroly**, tzn. objektivizaci dosažených pozitivních změn. Zapojení našeho pracoviště do tohoto úkolu jsme se rozhodli realizovat formou **komunitní prevence a individuálního poradenství**. Hodnocení efektu bude provedeno ze dvou hledisek. Z hlediska **kvantitativního** (počet vyšetření) a **kvalitativního** - posun v jednotlivých antropometrických a biochemických ukazatelích (BMI, TK, cholesterol, HDL cholesterol, triacylglyceroly, glykemie). Poradenská péče realizovaná katedrou z grantu UK byla orientována na preventivně screeningové vyšetření rizikových faktorů ICHS obyvatel Hradce Králové v rámci akcí MEDREGION (185 vyšetřených v r. 95 a 163 osob v r. 96) a na individuální poradenskou péči o zdravotně hendikepované občany (celkem 75 vyšetření nevidomých a slabozrakých osob během r. 95 a 96; kontroly 2x ročně). Na základě výsledků screeningového vyšetření poskytujeme individuální konzultace v otázkách výživy a životního stylu, cíleně zaměřené na jednotlivé rizikové faktory, kontrolní vyšetření u nás či u praktického lékaře, ev. podáváme návrh na sledování v metabolické poradně.

U obyvatel DD, u nichž se jedná především o problematiku nadváhy, považujeme za podstatnější dosáhnout spíše změny kvality života, než prosazovat násilné zásahy do stravovacích zvyklostí. Nápravná opatření se nám zde však jeví jako těžko realizovatelná, vzhledem k tomu, že jejich uskutečnění je limitováno jak zdravotním stavem obyvatel DD, tak finančními možnostmi.

**Název výzkumného projektu:**

VLIV TUKOVÝCH EMULZÍ NA RYCHLOST UTILIZACE GLUKÓZY BĚHEM PARENTERÁLNÍ VÝŽIVY

**Grantová agentura:** IGA MZ**Číslo úkolu:** 2964-3**Řešitel:** doc. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.**Spoluřešitelé:** prof. MUDr. Z. Zadák, CSc., doc. MUDr. J. Chaloupka, CSc., MUDr. P. Živný, CSc., M. Šlemrová, RNDr. M. Brátová**Doba řešení:** 1995 - 1996**Přidělené fin. prostředky:** 267 000,- Kč

Cílem výzkumného projektu bylo sledování změn energetického metabolismu u pacientů živěných kompletní parenterální výživou. Energetické substráty byly podávány intravenózně pomocí přesné infuzní pumpy. Energetický metabolismus byl sledován indirektní kalorimetrií (MMC Horizon, Sensor Medics, CA USA). Bílkovinný katabolismus byl sledován přesným měřením odpadu urey s využitím kontinuální infuze inulinu.

V první části byla testována metoda přesného sledování diurézy pomocí odpadu exogenně infundovaného inulinu. Prvotní výsledky byly získány u 6 nemocných, kterým byl inulin podáván během 24 hodin. Sledováním odpadu inulinu do moči a retence inulinu v extracelulární tekutině bylo možno detegovat  $97,6 \pm 5$  % infundovaného inulinu. Vzhledem k tomu, že koncentrace inulinu v séru byla stabilní, bylo možno uvedenou metodu použít k přesnému stanovení katabolismu bílkovin.

V další fázi byl sledován termický efekt jednoduchých živin. Během podávání glukózy v dávce 6 až 7 mg/kg/min. došlo k signifikantnímu vzestupu klidového energetického výdeje až o 20 %. Množství utilizovaných sacharidů se zvyšovalo o 50 % a oxidace lipidů poklesla na 18 % výchozích hodnot získaných na lačno. Energetická bilance byla pozitivní v případě lipidů, což značilo stimulaci lipogeneze. Podávání tukové emulze společně s aminokyselinami vedlo k vzestupu energetického výdeje o 11,41 %. Podstatné bylo zjištění, že termický efekt vypočítaný jako procento infundované energie narůstal s časem. To potvrzuje naše předchozí nálezy (Sobotka, L., Chaloupka, J., Farmacy World & Science 1995), v nichž jsme pozorovali závislost termického efektu smíšené výživy na bazálním metabolickém stavu organismu.

Oxidace sacharidů nebyla při současném podávání tukové emulze signifikantně snížena. To svědčí o rozhodující úloze podávaného množství glukózy na oxidaci základních energetických substrátů.

Název výzkumného úkolu:

Ke stavu životního prostředí a zdraví člověka

Grantová agentura: GA UK

Číslo úkolu: 70/96

Řešitel: prof. RNDr. Vladimír Srb, DrSc.

Spoluřešitelé: -

Doba řešení: 1996 - 1997

Přidělené fin. prostředky: 54 000,- Kč

Souhrn dosažených výsledků:

Vázným úkolem dneška, akcentovaným především v postkomunistických zemích střední a východní Evropy, je úsilí člověka unést znovu nabytou svobodu a uvědomit si v přemíře aktuálních povinností společenskou a individuální odpovědnost za komplex veřejného zdraví v podmínkách trvale udržitelného života na Zemi.

Smyslem řešeného projektu je poskytnout především vysokoškolským studentům Univerzity Karlovy (a nejen jim) vstupní informace pro snazší zvládnání nové myšlenkové i skutkové orientace v komplexu tzv. **environmentálního zdraví**, to vše s cílem průběžného naplňování tělesného, duševního a sociálního zdraví (občanského zdraví).

V dílčí fázi roku 1996 byl připraven zhruba stostránkový text, týkající se šesti konkrétních tematických celků: globální strategie zdraví a životního prostředí člověka, člověka a jeho vztahu k životnímu prostředí, chemických rizik v životním prostředí, právní úpravy životního prostředí v ČR, současného stavu životního prostředí člověka v ČR a současného stavu lidského zdraví v ČR.

V další fázi roku 1997 bude dokončena problematika environmentálního zdraví a budou rozpracovány problémy **environmentálního lékařství**.

Název výzkumného projektu:

**Objektivní a subjektivní vyšetřovací metody v oftalmologii**

Grantová agentura : IGA MZ

Číslo úkolu 23 24-3

Řešitel: prof. MUDr. Jaromír Svěrák, DrSc.

Spoluřešitelé: prof. MUDr. Jaroslav Peregrin, DrSc.

doc. MUDr. Dagmar Hejčmanová, CSc.

doc. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.

doc. RNDr. Jaroslav Peregrin, CSc.

MUDr. Hana Langrová,

doc. MUDr. Josef Juran.

Doba řešení: 1994-1996

Přidělené finance 350 000,- Kč

S o u h r n d o s a ž e n ý c h v ý s l e d k ů :

**1. Elektrofyziologie**

1.1. Dokončili jsme přístrojové vybavení laboratoře (Ganzfeld fotosimulátor s neutrálními šedými filtry, anglické zesilovače, fotometr, paměťový osciloskop).

1.2. Byl vypracován počítačový program pro záznam ERG křivek a jejich hodnocení včetně spektrální analýzy pro identifikaci oscilačních potenciálů.

1.3. V počátečních stadiích glaukomu se významně zmenšuje vlna b PERG křivky.

1.4. Potvrdili jsme stacionární charakter kongenitální benigní šerosleposti a zjistili, že její dvě formy mají rozdílnou ERG symptomatologii.

1.5. Korové evokované potenciály na pohyb struktury objektivizují subjektivně udávané výpady zorných polí.

**2. Subjektivní vyšetřovací metody**

2.1. Nový americký počítačem ovládaný přístroj na zjišťování citlivosti na kontrast výrazně zlepšuje vyšetřovací podmínky.

2.2. Počínající katarakta je i při normálním vízu provázena významným snížením citlivosti na kontrast.

**3. Skleroplastické operace**

Pro hodnocení jsou k dispozici výsledky operačních zákroků na 491 očích u 251 pacientů.

9 sdělení v odborném tisku a 7 přednášek.

*Název výzkumného projektu:*

**Ke zdravotnímu riziku azbestu a jiných vláknitých materiálů  
v pracovním prostředí**

*Grantová agentura:* IGA MZ

*Číslo úkolu:* 51/122

*Řešitel:* MUDr. Jaroslav Tejral, CSc.

*Spoluřešitelé:* doc. MUDr. J. Šmejkalová, CSc., prof. MUDr. V. Srb, DrSc., Ing. Z. Fiala, CSc., MUDr. M. Musil, RNDr. I. Hanovcová, CSc., doc. MUDr. O. Ryšková, CSc., MUDr. P. Bednarčík

*Doba řešení:* 1996 - 1997

*Přidělené fin. prostředky:* 200 000,- Kč

*Souhrn dosažených výsledků:*

Práce je věnována studiu účinků azbestu a jeho náhrady (umělých vláken) na zdravotní stav člověka především v pracovním prostředí. Význam studia je násobený skutečností, že jde o agens s prokázaným karcinogenním působením.

Konkrétně byly sledovány ukazatele zdravotního stavu u tří skupin pracovníků, kteří pracují s vláknitými materiály, a jedné kontrolní skupiny neexponovaných osob. Původní azbestové materiály byly postupně nahrazeny neazbestovými vlákny, např. (skleněnými a čedičovými).

Pracovníci exponovaní azbestu bez prokázané azbestózy byli starší než v kontrolní skupině, měli o něco vyšší hodnoty krevního tlaku, v krevním obraze a biochemických markerech se však nelišili, počet aberovaných buněk měli nevýznamně vyšší.

Osoby s prokázanou azbestózou byly rovněž starší než osoby kontrolní, neměly významné změny v krevním obraze, v biochemických ukazatelích měly vyšší hodnoty glukózy, cholesterolu a TAG, při nižších hladinách HDLC cholesterolu. Cytogenetické nálezy byly nevýznamně lepší než u kontrolní skupiny.

Skupina pracovníků s MMMF vlákny (Man Made Mineral Fibers) byla zřetelně mladší než skupina kontrolní, proto byly lepší hodnoty TK. V krevním obraze nebyly významné rozdíly, glykemie a cholesterolemie byla nižší, při lepším

**poměru HDL cholesterolu. Zřetelně byly horší počty aberovaných buněk u pracovníků s MMMF vlákny, těsně pod hladinou statistické významnosti.**

**Z á v ě r :**

- 1. Standardní lékařské vyšetření neposkytlo žádné patrné rozdíly mezi osobami námi vyšetřovaných skupin.**
- 2. Zatímco u prokázaných azbestóz se výsledky aberací periferních lymfocytů zlepšily, u osob pracujících s umělými vlákny (tzv. MMMF) byly nálezy ve srovnání s kontrolní skupinou horší.**