Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni
ORL klinika

Dizertační práce

Rizikové faktory vzniku Reinkeho edému a možnosti jejich ovlivnění

Václav Pavelec

Obsah

1 Úvod
1.1 Funkce hrtanu
1.2 Anatomie
1.3 Histologie
1.3.1 Reinkeho prostor

2 Benigní onemocnění hrtanu
2.1 Hemangiom
2.2 Polyp hlasivky
2.3 Zpěvácké uzlíky
2.4 Papilom
2.5 Edém hrtanu

3 Reinkeho edém
3.1 Historie
3.2 Anatomické hranice
3.3 Etiologie
3.4 Patogeneze
3.5 Histologie
3.6 Léčba

4 Cíle práce

5 Rizikové faktory
5.1 Metodika
5.2 Výsledky
5.2.1 Kouření
5.2.2 Profesionální hlasová zátěž
5.2.3 Menopauza
5.2.4 Patologie cest dýchacích
5.2.5 Foniatrická péče
5.2.6 Thyreopatie
5.2.7 Gastroezofageální reflux
5.2.7.1 Patogeneze nemoci z gastroezofageálního refluxu

6 Gastroezofageální reflux a Reinkeho edém
6.1 Materiál a metodika
6.2 Výsledky

6.3 Diskuse
6.4 Závěr
6.5 Helicobacter pylori

7 Morfologická analýza: ethiopatogeneze a imunohistochemie
7.1 Materiál a metodika
7.2 Výsledky
7.3 Závěr

8 Diskuse

9 Závěr

10 Literatura

11 Seznam tabulek, obrázků a grafů

12 Seznam zkratek

13 Poděkování

1 Úvod

Řeč neboli dorozumívání pomocí slov je výsadním znakem homo sapiens. Jedním ze základních předpokladů vzniku řeči je produkce zvuku vibrací hlasivek. Hlas je dále formován artikulací v hlásky a samohlásky v oblasti hltanu, dutiny ústní a dutiny nosní. Složitý komplex těchto dějů je řízen korově. Mimo fonační funkci larynx plní svoji ochranou úlohu, je nezbytný pro dýchání a účastní se polykacího aktu.

1.1 Funkce hrtanu

Vlastní *fonace* probíhá na addukovaných hlasivkách. Existuje několik hypotéz osvětlujících mechanismus vzniku zvuku v hrtanu:
a) neuroaxonický princip založený na hlasivkové neuromuskulární aktivitě
b) aerodynamický princip ve změnách hypoglotického tlaku
c) myoelastická teorie opírající se o změny napětí elastických vláken v pravých hlasových vazech
d) mukoundulatorní Perreleho mechanismus spočívající ve vibracích slizničních řas pod vlivem respiračního tlaku (33)

Ochrannou funkci hrtanu pro dolní dýchací cesty zajišťují :
1) epiglotis ve spolupráci s okolními strukturami je schopna uzavřít hrtanový vchod při polykání a zvracení
2) vestibulární a vokální řasy, které se ve stejný moment k sobě přimykají do střední čáry. Tento mechanismus je nezbytný pro vznik kašle, zadržování dechu a podobně.
3) vestibulírní řasy jsou vyplněny lymfatikami a lymfatickou tkání (tonsila laryngea), stejně jako ostatní části Waldeyerova okruhu.

Hrtan při *respiraci* pomáhá purifikovat vdechovaný vzduch od mechanických částic, které jsou zachytávány na respiračním epitelu.

1.2 Anatomie

Skelet hrtanu tvoří jsou čtyři chrupavky: štítná, prstencová, párová arytenoidní a epiglotis. V ligamentech hrtanu se nacházejí drobnější variabilní chrupavky (c. sesamoidea, cuneiforme a corniculatum), které zpevňují aryepiglotické řasy. Skloubení arytenoidní chrupavky s prstencovou chrupavkou je pravým synoviálním kloubem. Toto spojení umožňuje rotaci a laterální posun arytenoidní chrupavky.

Existují tři skupiny vnitřních laryngálních svalů: abduktory, adduktory a tensory. Jediným abduktorem hrtanu je musculus cricoarytenoideus posterior, jenž je inervovaný nervus laryngeus recurrens. Skupinu adduktorů tvoří m. cricoarytenoideus

lateralis, interarytenoideus, arytenoideus obliquus a m. thyroarytenoideus. Adduktory jsou inervovány cestou zvratného nervu. Tensory tvoří m. cricothyroideus, který je inervován externí větví n. laryngeus superior a v menším rozsahu m. thyroarytenoideus.

N. vagus má tři jádra lokalizovaná v míše – nucleus ambiquus, nucleus dorsalis a nucleus tracti solitarii. Nuclaus ambiquus je motorickým jádrem vagu.

Nervus vagus opouští lebku ve foramen jugulare. V této oblasti jsou i jeho dvě ganglia, menší ganglion superior a větší ganglion inferior neboli nodózní. Vagus vypouští drobné meningeální větvičky k dura mater v zadní jámě lební a ramus auricularis inervující externí zvukovod, bubínek a retroaurikulární oblast kůže.

Na krku běží vagus za velkými cévami (v. jugularis interna a a. carotis) v karotické pochvě. N. laryngeus superior se od hlavního kmene odděluje bezprostředně při výstupu z foramen jugulare. Směřuje anteromediálně po thyrohyoidní membráně, kde se k němu připojují a. laryngea superior se svou vénou.

Přibližně v této úrovni se n. laryngeus superior rozděluje na dvě větve. Vnější inervuje m. cricothyroideus. Krikotyroidní sval je jediným svalem hrtanu, jenž není inervován prostřednictvím n. laryngeus recurrens.

Vpravo probíhá n. vagus před a. subclavia a jeho část podbíhá a obtáčí arteriální oblouk a v podobě n. laryngeus recurrens se vrací kraniálně. Jde dále v tracheoezofageálním žlábku. Proplétá se větvemi a. thyroidea inferior a do hrtanu vstupuje těsně za krikotyroidním skloubením. Z levého vagu zvratný nerv odstupuje až v oblasti thoraxu. Zde obtáčí oblouk aorty těsně za lig. arteriosum. Potom stoupá k hrtanu také v žlábku mezi průdušnicí a jícnem.

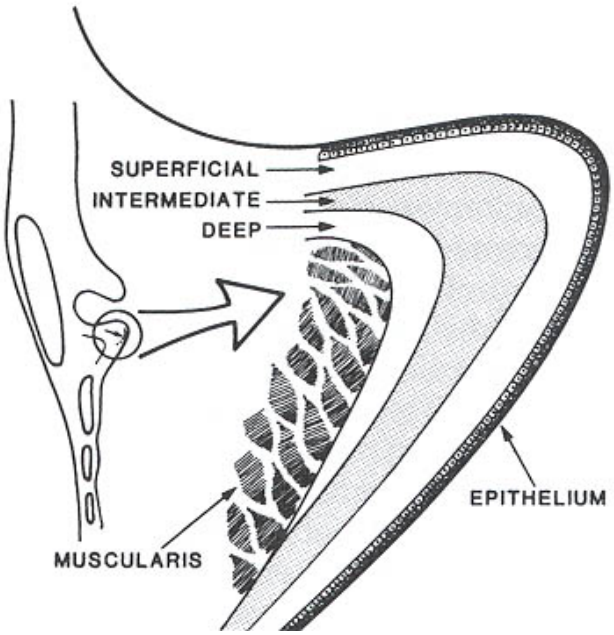
1.3 Histologie

Hlasivky jsou kryty sliznicí složenou z respiračního epitelu (cylindrický s řasinkami), který najdeme na horní a dolní ploše řasy a z epitelu dlaždicového bez rohovění, jenž kryje volnou hranu hlasivky. Subepiteliální tkáň je tvořena třemi vrstvami lamina propria. Jednotlivé vrstvy se od sebe liší množstvím elastických a kolagenních vláken.

1.3.1 Reinkeho prostor

Reinkeho prostor odpovídá lamina propria superficialis (obr. 1). Střední vrstva (lamina propria intermedia) obsahuje více elastinu. Hluboká vrstva (lamina propria profunda)

má naopak více kolagenních vláken a málo elestických. Střední a hluboká vrstva s vysokou koncentrací kolagenu formuje hlasový vaz, ligamentum vocale. Pod hlubokou vrstvou jsou svalová vlákna, která tvoří m. thyroarytenoideus a z něho derivované snopce m. vocalis. Reinkeho prostor a slizniční krytí jsou nezbytnými předpoklady vibrace plica vocalis.



Obr. 1.

Schéma uspořádání plica vocalis

Superficial…lamina propria superficialis (Reinkeho prostor), intermediate….lamina propria intermedia, deep…lamina propria profunda, epithelium…epitel, muscularis…svalová vrstva

2 Benigní onemocnění hrtanu

Existuje celá řada nezhoubných novotvarů hrtanu. Mnoho z nich vzniká na podkladě chronického zánětlivého procesu, jiné vznikají při nesprávném používání hlasu. Funkční přetížení vede tak ke vzniku řady nemocí hlasivek. Jsou to polyp hlasivky, zpěvácké uzlíky a Reinkeho edém (RE). Zvláštní skupinu tvoří hemangiom, fibrom a granulom. Setkáváme se hrtanovými cystami, které jsou nejastěji lokalizovány na hlasivkách (104).
Mezi pravé benigní nádory patří hemangiom, adenom, chondrom, dystopická štítná žláza a papilom.

2.1 Hemangiom

Makroskopicý obraz:
Hemangiom se jeví jako cévnatý hrbolatý prokrvený útvar hlasivky (obr. 2).

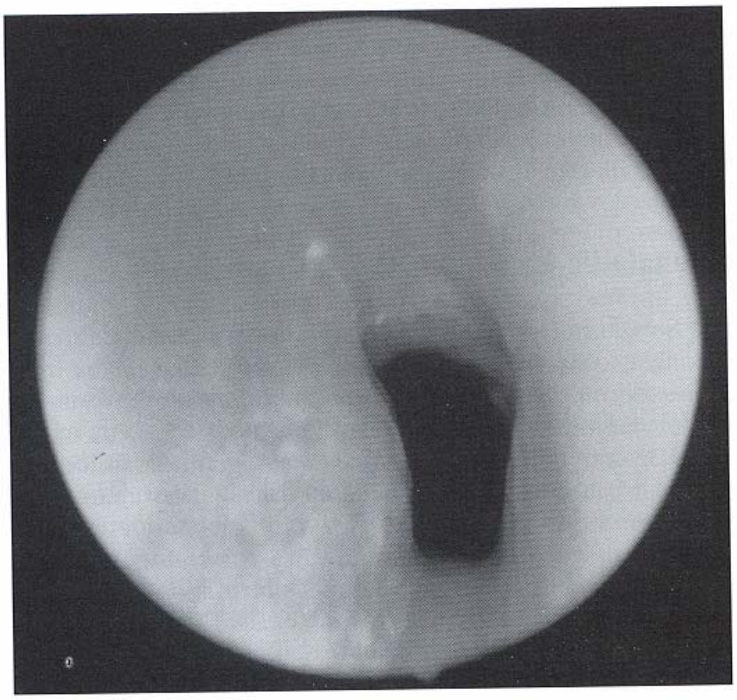
Výskyt:
Hemangiomy laryngu jsou dvojího typu:

1) dospělá forma
2) dětská forma

U dospělých je typický glotický či supraglotický typ, jenž je obvykle kavernózní. Dětský typ je kongenitální, subgloticky uložený a kapilární. Vrozené hemangiomy vykazují zvýšenou mitotickou aktivitu a rychlý růst. Posléze většinou involují během prvních 6 – 12 měsíců života. Benigní hemangiomy mohou ovšem vést k životu ohrožujícím komplikacím, jako je krvácení u dospělých a obstrukce dýchacích cest u dětí.

Histologie:
Dle charakteru vaskularizace a dle mikroskopického obrazu je dělíme tedy na kapilární a kavernózní.

Léčba:
Léčba je konzervativní nebo chirurgická, je možno užít laser či klasický studený nástroj.



Obr. 2.

Hemangiom

Subgloticky uložený hemangiom

2.2 Polyp hlasivky

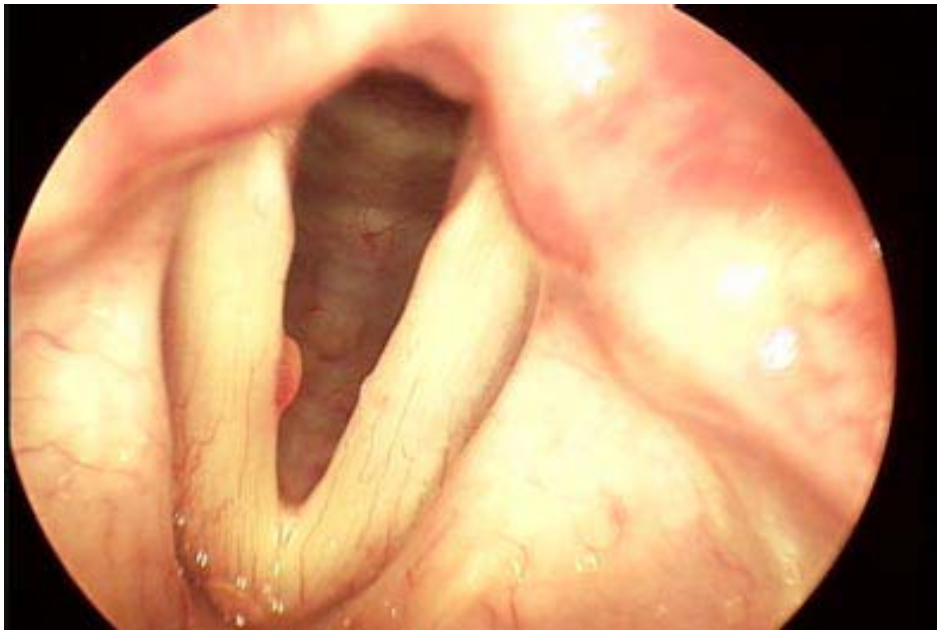
Makroskopicky:
Polypy mohou být přisedlé, stopkaté, protáhlé, nepravidelné nebo morušovité útvary vycházejí z volné hrany hlasivky nebo z její dolní části (obr. 3).
Oproti Reinkeho edému jsou polypy lokalizované a často unilaterální. Polypy se vyskytují nejčastěji v přední a střední třetině membranózní hlasivky.

Výskyt:
Jsou dvakrát častější u mužů než u žen a postihují všechny věkové skupiny od 20 do 60 let.

Etiologie:
Vznik polypů, stejně jako Reinkeho edému, je často spojován se zvýšenou permeabilitou cév. Mezi rizikové faktory jejich vzniku patří nadužívání hlasu a práce v hlučném prostředí. U některých pacientů lze v anamnéze vystopovat epizodu prudkého zakřičení s následnou ztrátou hlasu. Tento mechanismus, někdy nazývaný šlehnutí bičem, hraje dle některých hypotéz roli i při vzniku jiných benigních lézí hrtanu. Jiní užívali dlouhodobě antiagregační léky, což zvýšilo pravděpodobnost krvácení do hlasivky. Tabák není rizikovým faktorem vzniku polypů. Teorie patofyziologie jsou různé. Hemoragický jednostranný polyp nejspíše vzniká po ruptuře kapiláry s následným krvácením do Reinkeho prostoru, kde dojde k extravazaci a vazivové organizaci. Rozlišujeme světlý transparentní edematozní typ a rudý angiomatozní hemoragický typ.

Histologie:
Histologicky nalézáme edematozní gelatinozní obraz u světlého polypu. Tkáň je chudá na pojivová vlákna. Epitel bývá normální. Někdy je na řezu zachycena dilatace cév.
U teleangiektatického rudého typu polypu jsou přítomny kavernózní prostory. Fibrózní polyp je bohatý na fibrinová vlákna, někdy naházíme depozita amyloidu. Obvykle intaktní epitel může někdy procházet hyperplazií s rohověním. Proto snadno histopatolog zamění polyp za zpěváckýuzlík.
Diagnóza polypu je založena na anamnéze dysfonie a objektivního typického laryngoskopického nálezu.

Léčba:
Léčba je konzervativní a chirurgická. Po mikrolaryngochirurgickém zákroku je doporučován hlasový pooperační klid, který trvá 7-10 dní. Hlas se navrací do měsíce (6).



Obr. 3.

Polyp hlasivky

Hemorhagický přisedlý polyp pravé hlasivky

2.3 Zpěvácké uzlíky

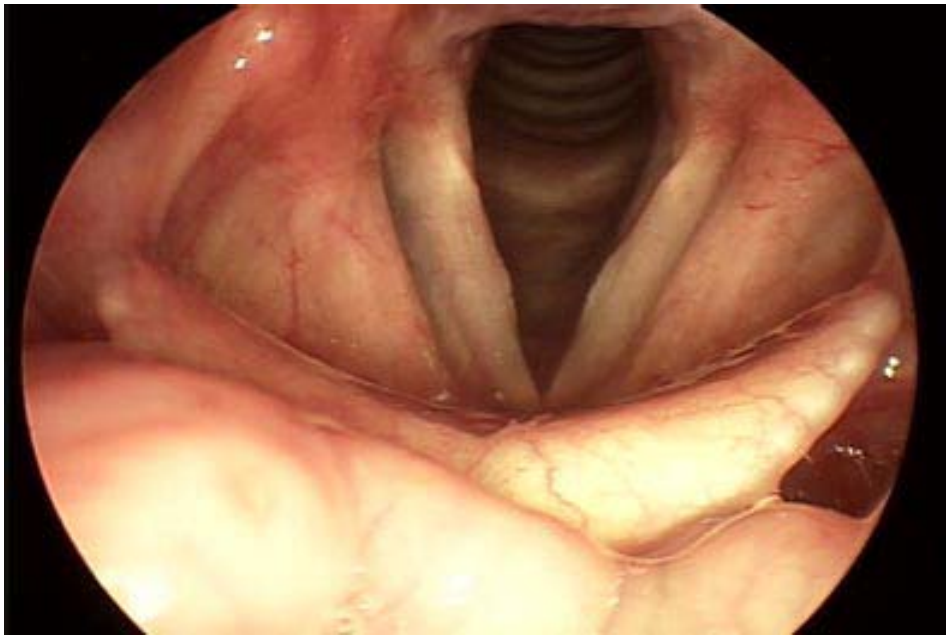
Makroskopicky:
Typická lokalizace uzlíků je na přechodu přední a střední třetiny hlasivky, v místě největší vibrace. Jsou světlé a obykle bilaterální (obr. 4).

Výskyt:
Zpěvácké uzlíky nacházíme v každém věku.

Etiologie:
V anamnéze je většinou zjišteno dlouhodobé nesprávné užívání hlasu.

Histologie:
Podkladem zpěváckého uzlíku je fibrózní tkáň s chudou vaskularizací.

Léčba:
Léčba je konzervativní a chirurgická.



Obr. 4.

Zpěvácké uzlíky

2.4 Papilom

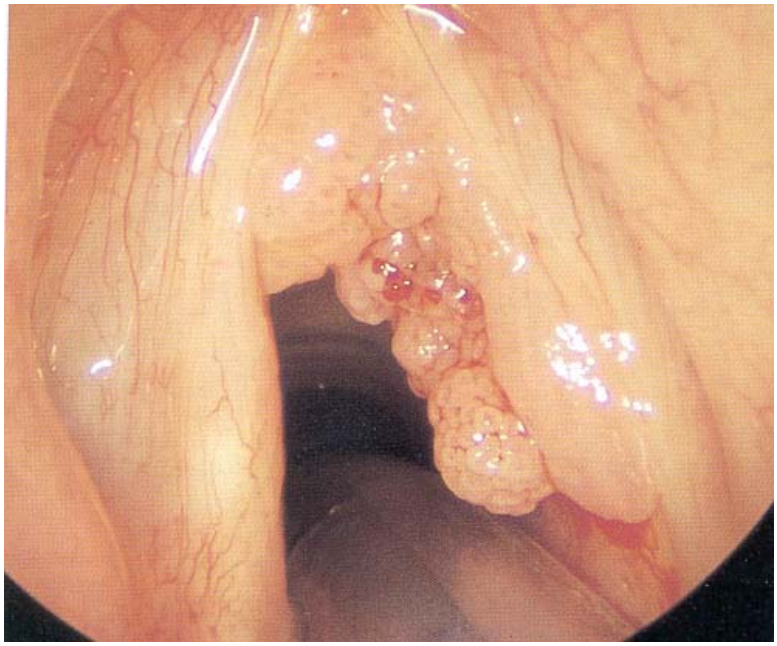
Makroskopicky:
V klinickém obraze se jeví papilomy jako květákovité až hroznovité, růžové nebo červené útvary. Někdy má papilom bělavou barvu (obr. 5).

Výskyt:
Vyskytuje s každém věku. Proto průběh tohoto onemocnění bývá recidivující, u dětí je navíc často multifokální. Virus je ovlivňován hormonálně a v pubertě dochází ke zmírnění onemocnění a řidšímu výskytu rekurencí. V klinickém obraze u dětí se jeví jako květákovité až hroznovité, růžové nebo červené útvary, vyrůstající nejdříve z gotické oblasti. Záhy se šíří do dalších lokalit hrtanu. Růst je překotný a rychlý. V dospělosti roste papilom častěji solitárně a pomalu, dochází k rohovění epitelu, a proto má bělavou barvu. Také recidivuje a v 10% malignizuje.

Etiologie:
V patogenezi se uplatňuje human papiloma virus (HPV 6 a 11). Obdobné typy HPV způsobují kondylomata a je zde jasná souvislost vzniku juvenilní papilomatozy s perinatální infekcí tímto virem.

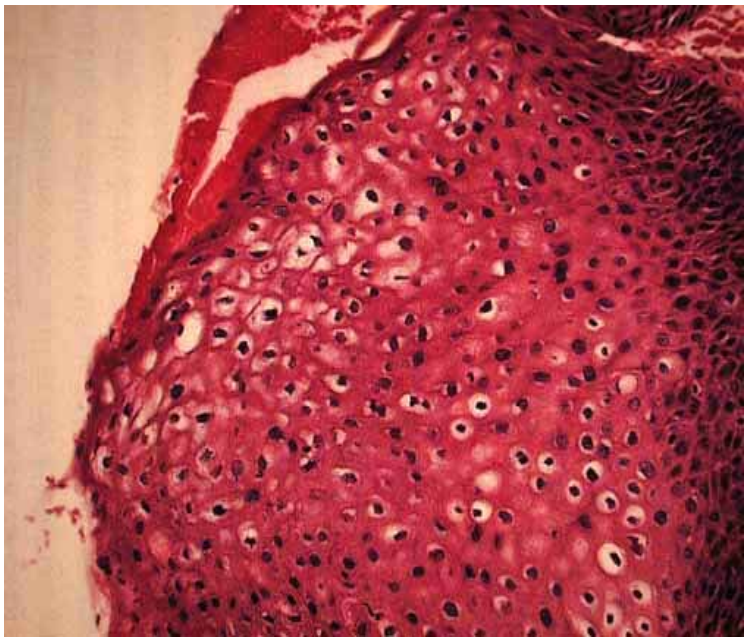
Hislologie:
Na obr. 6 je znázorněna histologická stavba s mírným stupněm atypických změn a koilocytózou.

Léčba:
Papilomatóza je jednou z mála jednoznačných indikací k užití výkonového laseru při mikrolaryngochirurgii.



Obr. 5.

Papilomatóza hrtanu



Obr. 6.

Histologický obraz laryngeální papilomatózy

2.5 Edém hrtanu

Jakýkoliv otok hrtanu obecně je typickou poruchou, která je podmíněna podslizničním edémem koria. Jeho projevy mohou být charakteru jen prosté dysfonie, ale i stridoru či dokonce dušení.
Rozlišujeme tři základní formy laryngeálního edému:

1. hereditární formy, dědičné autozomálně dominantně. Jsou způsobené kvalitativní nebo kvantitativní poruchou inhibičního faktoru C1 cholinesterázy. To vede k aktivaci komplementu.
2. primární formy edému způsobené léky, potravinovými přísadami nebo psychickou stimulací.
3. sekundární formy: infekční (bakteriální, virové, mykotické), autoimunní a nádorové.

Jedním z typů laryngeálního otoku je otok Reinkeho.
Reinkeho edém je především v angloamerickém písemnictví znám spíše jako polypoidní chorditida či polypoidní degenerace. Reinkeho edém je časté onemocnění hlasivek. Na rozdíl od jiných nemocí hrtanu, RE postihuje častěji ženy, většinou mezi 40. a 70. rokem věku.
Typicky bývají postiženy ženy hirsutické, s hrubým či hlubokým hlasem, nadváhou. RE trpí ale i muži. Kuřáci jsou postiženi častěji. Reinkeho edém je patologií s neznámou etiologií, nemocí, která má vysoké procento rekurencí.

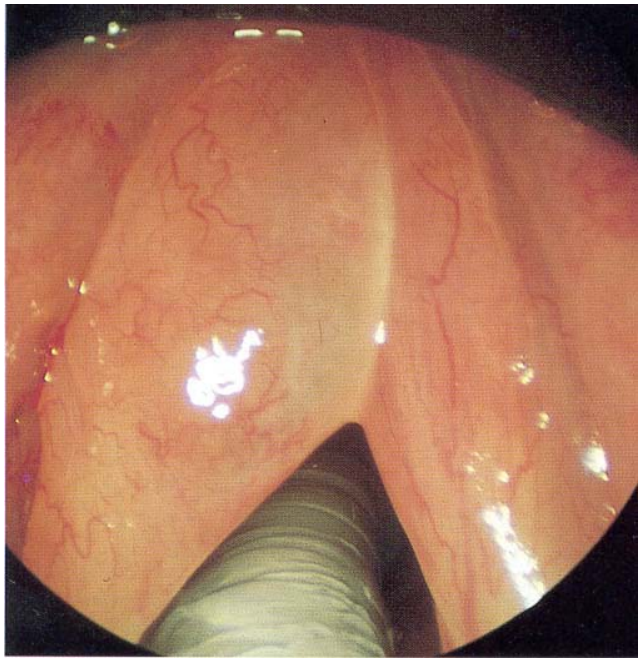
3 Reinkeho edém

3.1 Historie

První zmínky o RE nacházíme v Turckově (113) klinickém atlase z roku 1848, tehdy byl ovšem RE považován za projev chronické laryngitidy.
V 90. letech 19. století prováděli Hájek (41) a po něm Reinke (96) na preparátech laryngu pokusy, kterými chtěli simulovat slizniční edém vedoucí až k obstrukci dolních dýchacích cest. Při experimentech instilovali tekutinu do subepiteliálního pojiva hlasivek . Vymezili tak prostor, jenž byl později nazván po posledně jmenovaném lékaři.

3.2 Anatomické hranice

Anatomické hranice Reinkeho prostoru tvoří laterálně lamina propria media, mediálně sliznice, vpředu je limitován Broylesovým ligamentem, dorzálně jej ohraničuje processus vocalis arytenoidní chrupavky. Je to prostor, který odpovídá lamina propria superficialis (45), (obr. 1) a leží pod vibračním epitelem hlasivky (126). Po čase se otoku submukózy začalo v německé literatuře Reinkeho edém (obr. 7).



Obr. 7.

Laryngoskopický obraz Reinkeho edému

3.3 Etiologie

Mezi rizikové faktory vzniku RE patří kouření (82, 116). Nevíme ale, jaká konkrétní látka cigaretového kouře RE způsobuje. Nesprávné používání hlasu, jeho přetěžování (vocal abuse, muscular tension dysphonia)(49, 95), gastroezofageální reflux a laryngofaryngeální reflux (62) jsou dle některých autorů dalšími rizikovými faktory vzniku RE. RE postihuje častěji pacientky s nadváhou, hirsutismem, hrubým hlasem a v postklimakteriu (59).
Někteří autoři spekulují o endokrinním nebo metabolickém vlivu na vznik RE. Přímý vztah mezi hypotyreózou a RE však nebyl prokázán (118). Je však známo, že pacienti se sníženou funkcí štítné žlázy mají často vyšší subglotický aerodynamický tlak.
RE je dáván do souvislosti s alergií a chronickými záněty HCD (33).

3.4 Patogeneze

Patogeneze RE zůstává neznámou. Existuje několik teorií.
Obecně je přijímána myšlenka, že RE vzniká kombinací nesprávně používaného hlasu a kouření. Zvýšený aerodynamický tlak v subglotis vede k distenzi lamina propria superficialis a epitelu především v horních partiích hlasivky. Při inspiraci dochází vlivem Bernoulliho efektu k posunu otoku směrem do lumina hrtanu, a tak edém často pozorujeme na mediální straně hlasivky. Za normálních podmínek je Bernoulliho efekt fyziologický a nezbytný pro správnou fonaci. Při vzniku RE vede fonační tlak ke zvýšení permeability drobných krevních a lymfatických kapilár. Mechanismus je podobný jako při vzniku serózního zánětu středouší (126), kde potklak také vede ke svyšování propustnostni drobných cév.
Další tezí je princip mechanické traumatizace vlajících hlasivek. Nárazy epitelu vedou ke vzniku neoburzy, obdobným způsobem vznikají tíhové váčky šlach a kloubů (109). Teorii podporují stroboskopická pozorování, kdy při fonaci dochází k distenzi epitelu na povrchu hlasivky (126).
Výše uvedené patogenetické procesy mohou být spouštěny různými faktory. Například Hočevar-Boltežar tvrdí, že IgE dependentní i independentní alergie vede v součinnosti s dalšími faktory k hyperémii hlasových vazů (47). Jiní uvažují o teorii zvýšené nazální obstrukce, která je pozorována u pacientů s RE. Můžeme usuzovat, že záněty horních cest dýchacích či jiná onemocnění HCD předcházejí vzniku RE. Mechanismus zůstává nejasný (33).
Někdy vzniká circulus vitiosus, na jehož počátku je chronický zánět hlasivek vedoucí k anatomické alteraci a tudíž k obtížnější fonaci. To vede k vzestupu aerodynamického tlaku v subglotis a k dalšímu mechanickému zraňování plicae vocales.

3.5 Histologie

Hlasové vazy jsou jedním z mála míst dýchacího traktu, které je kryto dlaždicovým epitelem. Při RE bývá epitel nezměněn nebo je hyperplastický (59), někdy nacházíme hyper- či parakeratozu, v místech kontaktu může docházet k exulceracím.

V submukoze nacházíme hlenovitou hmotu bohatou na bílkovinu (126). Tato extracelulární matrix je bohatá na kolagen i elastin, fibronektin jí chybí zcela (114). Proto má stroma myxoidní charakter a nedostatek strukturálních proteinů vede k velké podajnosti lamina propria (39). Kleinsasser (59) popisuje fibrózní nebo angiektatické jádro. Bazální membrána (BM) je zesílená. Kolagenní vlákna jsou uspořádána do věnců těsně pod BM, mikrofilamenta jsou v ní ukotvená. Epitelie stratum basale jsou spojeny s BM hemidesmosomy jejichž počet je dán geneticky.

Typickým znakem jsou zhusta se větvící trhlinky subepiteliálního prostoru, které jsou vystlány 2-3 vrstvami plochých buněk s cytoplazmatickými výběžky. Buněčné kontakty chybí. Lze je rozlišit na tmavé a světlé. Někdy lze pozorovat hyalinozu pojivové tkáně nebo fibrinoidní depozita ve stěně cév (109). Volič (114) popisuje dva typy RE, z nichž v jednom (transparentní typ) najdeme stromální buňky s cytoplazmatickými mikrogranuly a ve druhém (lividní typ) lze prokázat součásti cévní stěny v submukóze.
Submukóza je infiltrována především T-lymfocyty, makrofágy, ojediněle eozinofily. B-lymfocyty nenajdeme vůbec. U alergiků se lymfocyty a makrofágy shlukují (cluster) (47). Byla prokázána přítomnost neuropeptidů a neuronových receptorů, které dokazují nespecifickou senzitivitu hlasových vazů a mohou se podílet na vasodilataci a transudaci plazmy do Reinkeho prostoru (33).

3.6 Léčba

Terapie Reinkeho edému spočívá převážně v chirurgické léčbě v kombinaci s konzervativními postupy. Základem je foniatrická péče a prevence rizikových faktorů. Zatím není stanoven přesný algoritmus terapie, zvláště rozhodování k chirurgické intervenci je obtížné, stejně tak jako rozsah prováděného výkonu. Domníváme se, že lamina propria superficialis je primární vrstvou,ve které se patologický proces odehrává. Přestože někteří autoři popisují atypický a hyperkeratotický epitel. Chirurgickým postupem bývá nejčastěji technika odsátí edematozní hmoty se snahou maximálně šetřit epitel plica vocalis. Snahou je neodsát příliš velký objem, aby nedošlo k případné adhezi bazální membrány a ligamenta vocalis. Taková adheze vede k poruše oscilačního hlasivkového systému a tím k poruše fonace. Případné iatrogenní jizvení epitelu má pro pacienty s RE vážné

důsledky. Vede totiž ke zvýšení subglotického fonačního tlaku u již předtím nesprávně fonujících nemocných. Prolongovaná postoperační dysfonie je vysvětlována kontaktem epitelu s lamina propria media (73). U některých pacientů může být proveden stripping nebo mikrodisekce ve snaze odstranit poškozený nebo suspektní epitel. I při dekortikaci (strippové technice) lze odstranit potřebnou vrstvu hlasivky bez větších rizik, neboť distendovaný submukozní prostor slouží jako bezpečné hnízdo a brání event. poškození povrchu plica vocalis v nežádoucím rozsahu (71).

4 Cíle práce

1) **Analyzovat soubor pacientů s Reinkeho edémem se zaměřením na rizikové faktory vedoucí k recidivám RE**

2) **Zjistit vliv zažívacího traktu na vývoj RE a porovnat význam dynamické scintigrafie jícnu a pH metrie v diagnostice nemoci z gastroezofageálního refluxu jako jednoho z možných rizikových faktorů vzniku RE**

3) **Provést imunohistochemickou analýzu hlasivek postižených RE a pokusit se najít morfologické známky osvětlující principy patogeneze RE**

5 Rizikové faktory

5.1 Metodika

Studovali jsme materiál ORL kliniky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Plzni. Do studie jsem zahrnuli 199 pacientů, kteří byli operováni na našem pracovišti v letech 1992 – 2002. Všichni byli vyšetřeni ORL chirurgem a foniatrem. Při shodě specialistů byli nemocní indikováni mikrolaryngochirurgickému zákroku dle Kleinsassera.

Chirurgický postup

Chirurgickým postupem byla technika odsátí edematozní hmoty. U některých byl proveden stripping (dekortikace). Iniciální incize byla vedena na horní ploše hlasové řasy a byla provedena nůžkami. Byl zdvižen mikrolalok a odsáta hmota edému. Jindy byl epitel stáhnut technikou stripu a stroma poté odsáto. V některých případech bylo stroma výrazně viskózní, nebylo ho možno odstranit odsavačem a muselo být excidováno ostře. Po redukci lamina propria superficialis na požadovaný objem, byl lalok přiložen zpět a sliznice excidována v potřebném rozsahu. Dekortikace byla provedena při leukoplakii, hyperkeratóze a suspektním tumorózním procesu. Hemostáza byla většinou spontánní. Vzácně byla

užita monopolární elektrokoagulace. V závěru procedury byl do nitra hrtanu instilován Xylokain sprej, abychom eliminovali riziko laryngospasmu při přechodu z celkové anestézie k vědomí.

Hlasový klid byl pacientům doporučen po dobu sedmi dní po operaci. Pacienti byli kontrolováni 3.-6. týden po operaci operatérem. Byla jim doporučena další foniatrická péče.
Všichni operovaní pacienti zkoumaného období byli písemně kontaktováni a pozváni na kontrolu. Toto kontrolní vyšetření bylo provedeno v odstupu od 1 do 13 let od operace.
Byli vyšetřeni třemi lékaři ORL. Byla provedena nepřímá laryngoskopie, laryngoskopie zvětšovací optikou, fibrolaryngoskopie a videostroboskopie. Pokud všichni tři odborníci konstatovali rozvoj Reinkeho edému, byl takový nález označen jako recidiva onemocnění. Dále bylo zjišťováno, byl-li pacient v péči foniatra před operací a po ní, množství vykouřených cigaret denně před zákrokem a po něm, anamnéza menopauzy a případná hormonální substituce. Ptali jsme se, zda je vyšetřovaný hlasovým profesionálem, jestli netrpí alergií a pokud ano, byl-li testován prick testem. Dotázali jsme se na opakované respirační infekty. Pokud byla jejich četnost nad šest za rok nebo čtyři za rok dva roky po sobě, bylo toto zjištění klasifikováno jako opakované infekce dýchacích cest. Dále byla zkoumána thyreopatie v anamnéze, byly provedeny krevní testy na fT3, fT4, thyreoglobulin a TSH. Pátrali jsme po projevech nemoci z gastroezofageálního refluxu. Pacienti byli podrobeni dynamické scintigrafii jícnu a 24 hodinové pH metrii. Provedli jsme serologické vyšetření protilátek proti Helicobacteru pylori ze séra a stolice. Na vizuální analogové škále hodnotili pacienti kvalitu hlasu od 1 do 5 před operací a v okamžiku kontroly. 1 = čistý jasný hlas, 5 = extrémní chrapot či afonie (obr. 8).

Statistická analýza (98) byla provedena pomocí softwaru SAS Institute Inc. Byla užita 8. verze SAS Institutu, Cary, NC..
PROC LOGISTIC – procedura pro logistickou regresi byla zvolena pro výběr faktorů ovlivňujících recidivu RE. Hladina významnosti byla nastavena na $P<0.05$. Chi-square test (součást PROC FREQ) byl použit pro zjištění faktoru způsobujících vznik RE.

1	2	3	4	5
Jasný čistý hlas				**Extrémní chrapot**

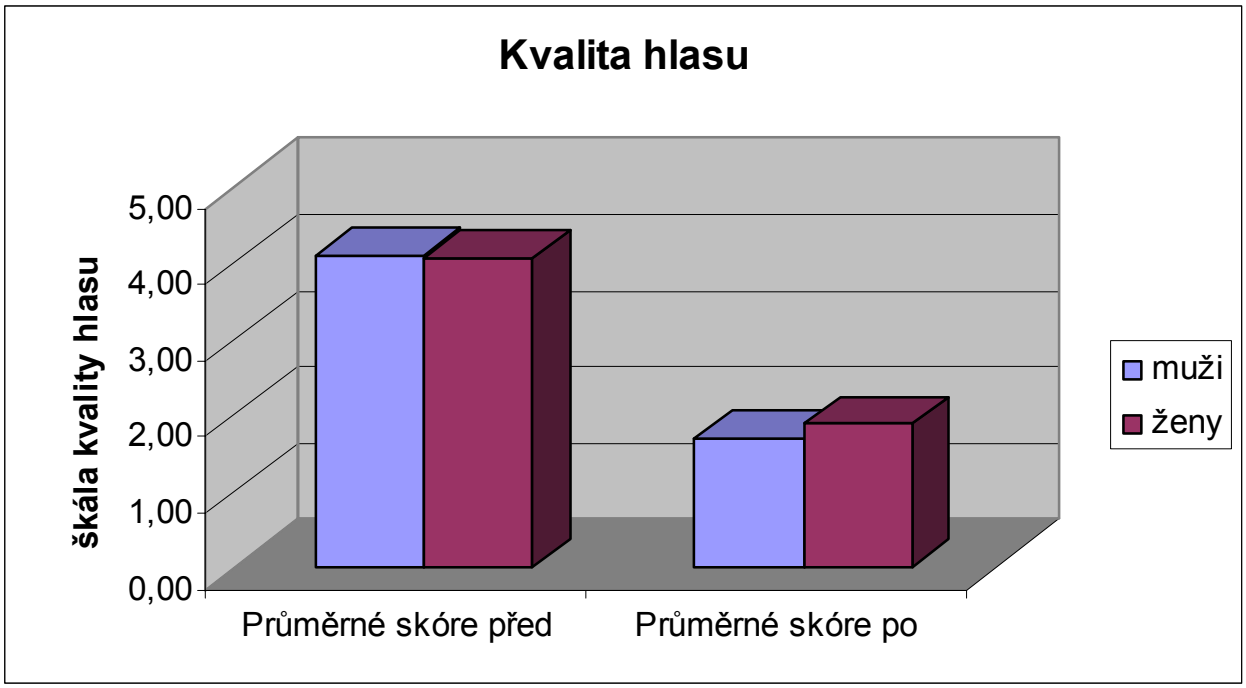
Obr. 8.

Vizuální analogová škála subjektivního hodnocení kvality hlasu

5.2 Výsledky

Kvalita hlasu

Pacientův subjektivní pohled na sebe a jeho hodnocení vlastní kvality života je stěžejní zpětnou vazbou pro laryngeálního chirurga a foniatra. Existuje mnoho způsobů jak zkoumat subjektivní vnímání. Nejužívanějším je analogové schéma. My jsme užili pětibodový systém. Výsledky jsou zobrazeny v grafu 1 a znázorňují výrazné zlepšení hlasu po operačním zákroku. Kvalitu hlasu hodnotili pacientky i pacienti na vizuální analogové škále od 1 do 5 (skóre před a po operaci, tabulka 3, 4).
Ženy hodnotily svůj hlas před operací průměrnou známkou 4,06 (SD=0,84), nejlepší známka byla 2, nejhorší 5. Po operaci ve stejném hodnocení známkovaly kvalitu svého hlasu průměrnou známkou 1,9 (SD=0,98) v rozpětí od 1 do 4.
Muži před operací uváděli v průměru známku 4,12 (SD=0,45) v rozpětí známek od 3 do 5. Po operaci byla známka kvality hlasu vylepšena na průměrnou hodnotu 1,7 (SD=0,72) v mezích od 1 do 3 (graf 1).



Graf 1.

Subjektivní hodnocení kvality hlasu před (průměrné skóre před) a po (průměrné skóre po) operaci

Zkoumali jsme 21 rizikových faktorů podílejících se na vzniku a recidivách RE u 110 žen a 42 mužů. U 56 žen a 10 mužů byla zjištěna recidiva edému (Tabulka 1, 2).

Faktor	% Ano	% Ne	signifikantní rozdíl
Kouření před	100	0	
Kouření po	85	15	*
Hlasový profesionál	33	67	
Menopauza	81	19	*
H. substituce	9	91	*
Alergie	44	56	
Respirační infekty	33	67	*
Thyreopatie	27	73	*
GER projevy	46	54	
Foniatrická péče před	38	62	*
Foniatrická péče po	29	71	*
HP ve stolici	38	62	*
HP v séru	41	59	

Tabulka 1.

Zkoumané rizikové faktory u 110 žen.

Hodoceno Chi-kvadrát testem (součást PROC FREQ).

Zkratky: Hlas. prof….hlasový profesionál, h. substutuce…hormonální substituce, GER…gastroezofageální reflux, HP…Helicobacter pylori, *…signifikantní rozdíl

	%		
Faktor	**Ano**	**Ne**	signifikantní rozdíl
Kouření před	88	12	*
Kouření po	88	12	*
Hlas. prof.	17	83	*
Alergie	5	95	*
Respirační infekty	26	74	*
Thyreopatie	0	100	
GER	60	40	
Foniatrická péče před	36	64	*
Foniatrická péče po	17	83	*
HP ve stolici	81	19	*
HP v séru	50	50	

Tabulka 2.

Rizikové faktory u 42 mužů.

Hodoceno Chi-kvadrát testem (součást PROC FREQ).

Zkratky: Hlas. prof….hlasový profesionál, GER…gastroezofageální reflux, HP…Helicobacter pylori, *…signifikantní rozdíl

5.2.1 Kouření

Všechny pacientky byly před operací kuřačky, 12% mužů nekouřilo. To odpovídá faktu, že kouření je rizikovým faktorem **vzniku** RE (tabulka 1 a tabulka 2).
Ženy vykouřily před operací průměrně 17,6 cigarety za den (SD=11,37). Nejméně kouřila jedna nemocná a to 5 cigaret denně, nejsilnější kuřačka 60 cigaret denně. Po zákroku došlo k redukci počtu cigaret za den na 12,7 (SD=9). Minimální počet byl 0, maximální 30 za den (tabulka 3).
Počet cigaret za den byl u mužů před operací 18,6 (SD=11,2). Po Kleinsasserově operaci byl počet cigaret 18 na den (SD=9,6), s minimem 0 a maximem 30.
Dle našich dat muži neredukovali kouření. Ostatní výsledky jsou uvedeny v tabulkách 4-9.
Párový t-test prokázal významný vliv vznik recidivy onemocnění (tabulka 5).

	průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
Počet cigaret před	17.59	11.37	5	60
Počet cigaret po	12.73	8.95	0	30

Tabulka 3.

Počet cigaret za den u 110 žen před zákrokem a po něm.

	průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
Počet cigaret před	18.57	11.22	0	30
Počet cigaret po	18.10	9.56	0	30

Tabulka 4.

Počet cigaret za den u 42 mužů.

The SAS System 7

The TTEST Procedure

Ženy:

T-Tests

Difference	DF	t Value	Pr > |t|
score_before - score_after	109	17.85	**<.0001**

Muži:

T-Tests

Difference	DF	t Value	Pr > |t|
score_before - score_after	41	26.66	**<.0001**

Tabulka 5.

Redukce kouření a její vliv na recidivy u mužů a žen, párový t-test

	průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
Počet cigaret před	15.19	5.49	5	20
Počet cigaret po	9.72	8.21	0	20

Tabulka 6.

Počet cigaret za den u 54 žen bez recidivy Reinkeho edému.

Průměr…průměrný počet cigaret za den, sm. odchylka…směrodatná odchylka, minimum…nejnižší počet vykouřených cigaret na osobu, maximum…nejvyšší počet vykouřených cigaret za den na osobu

	průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
Počet cigaret před	18.13	12.87	0	30
Počet cigaret po	17.81	10.92	0	30

Tabulka 7.

Počet cigaret za den u 32 mužů bez recidivy Reinkeho edému.

Průměr…průměrný počet cigaret za den, sm. odchylka…směrodatná odchylka, minimum…nejnižší počet vykouřených cigaret na osobu, maximum…nejvyšší počet vykouřených cigaret za den na osobu

	průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
Počet cigaret před	19.91	14.69	5	60
Počet cigaret po	15.63	8.74	5	30

Tabulka 8.

Počet cigaret za den u 56 žen s recidivou Reinkeho edému.

Průměr…průměrný počet cigaret za den, sm. odchylka…směrodatná odchylka, minimum…nejnižší počet vykouřených cigaret na osobu, maximun…nejvyšší počet vykouřených cigaret za den na osobu

	průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
Počet cigaret před	20.00	0.00	20	20
Počet cigaret po	19.00	2.11	15	20

Tabuka 9.

Počet cigaret za den u 10 mužů s recidivou Reinkeho edému.

Průměr…průměrný počet cigaret za den, sm. odchylka…směrodatná odchylka, minimum…nejnižší počet vykouřených cigaret na osobu, maximum…nejvyšší počet vykouřených cigaret za den na osobu

5.2.2 Profesionální hlasová zátěž

Ze statistického vyhodnocení našeho datového souboru **bylo zjištěno, že hlasová profesionalita nemá vliv na vývoj RE z pohledu recidiv** (tabulka 1 a 2). Výsledky z logistické regrese ukázaly, že neprofesionální řečníci mají až 8x vyšší pravděpodobnost recidivy (tabulka 10).

Logistická regrese

Logistic Regression of Forward 274

The LOGISTIC Procedure

Model Information

Data Set	WORK.C
Response Variable	relapse
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	199
Number of Observations Used	**193**

Response Profile

Ordered Value	relapse	Total Frequency
1	no	104
2	yes	89

Probability modeled is relapse='yes'.

NOTE: 6 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

Class Level Information

Class	Value	Design Variables
voice_profesional	no	1
	yes	-1
menopause	no	1
	yes	-1
allergy	no	1
	yes	-1
infects	no	1
	yes	-1
GER	no	1
	yes	-1
foniatr_after	no	1
	yes	-1

Logistic Regression of Forward 275

The LOGISTIC Procedure

Model Convergence Status

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Model Fit Statistics

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates
AIC	268.388	168.387
SC	271.651	191.226
-2 Log L	266.388	154.387

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	112.0006	6	<.0001
Score	82.0263	6	<.0001
Wald	49.5091	6	<.0001

Type 3 Analysis of Effects

Effect	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
foniatr_after	1	9.7417	0.0018
menopause	1	39.7787	<.0001
infects	1	18.0110	<.0001
voice_profesional	1	13.9454	0.0002
GER	1	6.3144	0.0120
allergy	1	5.1999	0.0226

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter		DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept		1	-2.5737	0.4648	30.6545	<.0001
foniatr_after	no	1	0.8757	0.2806	9.7417	0.0018
menopause	no	1	-1.8315	0.2904	39.7787	<.0001
infects	no	1	1.2342	0.2908	18.0110	<.0001
voice_prof.	no	1	1.0373	0.2778	13.9454	0.0002
GER	no	1	-0.5989	0.2383	6.3144	0.0120
allergy	no	1	0.5502	0.2413	5.1999	0.0226

Logistic Regression of Forward 276

The LOGISTIC Procedure

Odds Ratio Estimates

Effect			Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
foniatr_after	**no**	vs yes	**5.763**	1.919	17.310
menopause	no	vs yes	0.026	0.008	0.080
infects	**no**	vs yes	11.805	3.775	36.911
voice_prof	**no**	vs yes	7.961	2.680	23.652
GER	no	vs yes	0.302	0.119	0.768
allergy	**no**	vs yes	3.005	1.167	7.738

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	89.6	Somers' D	0.814
Percent Discordant	8.2	Gamma	0.832
Percent Tied	2.2	Tau-a	0.407
Pairs	9256	c	0.907

Efekt	**Průměr**	**95% Waldův konfidenční interval**	
Foniatr. péče po oper.	5.76	1.92	17.31
Menopauza	0.03	0.00	0.08
Infekty	11.81	3.78	36.91
Hlasový profesionál	7.97	2.68	23.65
GER	0.30	0.12	0.77
Alergie	3.00	1.12	7.74

Tabulka 10.

Logistická regrese I

Podíl pravděpodobnosti absence sledovaného efektu oproti jeho výskytu u 193 pacientů (89 s recidivou a 104 bez recidivy). Jde o soubor všech sledovaných pacientů, které bylo možno statisticky analyzovat.

5.2.3 Menopauza

Z našich dat, v nichž přes 77% byly ženy, jednoznačně vyplývá, že vznik RE je vázán na pohlaví a je hormonálně ovlivněn.
Postmenopauzálních žen je v našem souboru statisticky významně více. To také potvrzuje známý fakt vlivu menopauzy na vznik RE. Většina pacientek nebyla hormonálně substituována. 91% nesubstituovaných dospělo do recidivy, ale jen 19% žen s hormonální substitucí vykazovalo známky opětovného Reinkeho edému.

5.2.4 Patologie cest dýchacích

Patologiemi dýchacích cest v naší práci rozumíme sklon k opakovaným zánětům a projevy hypersenzitivity či alergie.
Výsledky našeho zkoumání ukazují, že pacienti s anamnézou **opakovaných infektů HCD** mají statisticky významně **menší sklon k recidivám RE** (tabulka 10). Na druhé straně, mají **alergičtí muži** našeho souboru **vysoké riziko recidiv RE** (tabulka 11).

5.2.5 Foniatrická péče

První pooperační foniatrická kontrola byla provedena kmenovým lékařem kliniky, někteří pacienti byli sledováni jinými spádovými foniatry. Průběh a postupy foniatrické péče nebyly předmětem našeho zkoumání.
Můžeme potvrdit důležitost foniatrické péče (tabulka 1, 2).
Model logistické regrese odhadl, že **pacienti, kteří neměli pooperační foniatrickou péči měli 6 x větší výskyt recidiv** (tabulka 10). **Ti, kterým chyběla důkladná hlasová edukace před zákrokem, měli 5x vyšší výskyt recidiv** (tabulka 11).

Logistická regrese

Logistic Regression of Forward 289

The LOGISTIC Procedure

Model Information

Data Set	WORK.B
Response Variable	relapse
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	99
Number of Observations Used	**99**

Response Profile

Ordered Value	relapse	Total Frequency
1	no	45
2	yes	54

Probability modeled is relapse='yes'.

Class Level Information

Class	Value	Design Variables
menopause	no	1
	yes	-1
infects	no	1
	yes	-1
GER	no	1
	yes	-1
foniatr_before	no	1
	yes	-1

Logistic Regression of Forward 290

The LOGISTIC Procedure

Model Fit Statistics

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates
AIC	138.424	75.366
SC	141.019	90.937
-2 Log L	136.424	63.366

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	73.0574	5	<.0001
Score	45.3685	5	<.0001
Wald	25.4105	5	0.0001

Type 3 Analysis of Effects

Effect	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
foniatr_before	1	3.9935	0.0457

menopause	1	9.9923	0.0016
infects	1	15.8199	<.0001
GER	1	7.2364	0.0071
fT3	1	13.6491	0.0002

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter		DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept		1	-14.7141	3.7322	15.5434	<.0001
foniatr_before	no	1	0.8034	0.4020	3.9935	0.0457
menopause	no	1	-1.3174	0.4168	9.9923	0.0016
infects	no	1	2.1927	0.5513	15.8199	<.0001
GER	no	1	-1.1310	0.4204	7.2364	0.0071
fT3		1	2.7210	0.7365	13.6491	0.0002

Odds Ratio Estimates

Effect			Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
foniatr_before	**no**	vs yes	4.987	1.031	24.115
menopause	no	vs yes	0.072	0.014	0.367
infects	**no**	vs yes	80.273	9.248	696.768
GER	no	vs yes	0.104	0.020	0.541
fT3			15.195	3.588	64.359

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	93.9	Somers' D	0.877
Percent Discordant	6.1	Gamma	0.877
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.439
Pairs	2430	c	0.939

Efekt	**Průměr**	**95% Waldův konfidenční interval**	
Foniatr. péče před oper.	4.99	1.03	24.12
Menopauza	0.07	0.01	0.37
Infekty	80.27	9.25	696.77
GER	0.10	0.02	0.54
ft3	15.20	3.59	64.36

Tabulka 11.

Logistická regrese II
Podíl pravděpodobnosti absence sledovaného efektu oproti jeho výskytu u 99 pacientů (54 s recidivou a 45 bez recidivy). Jde o soubor pacientů u nichž byl zjištěn záznam ve všech sledovaných aspektech.

5.2.6 Thyreopatie

Průměrná hodnota ženského thyreoglobulinu byla 12,97 (SD=8,71), TSH 1,93 (SD=1,54), fT4 15,25 (SD=3,84), fT3 5,48 (SD=2,3). Muži měli průměrné hodnoty thyreoglobulinu 10,56 (1,75), TSH 2,02 (SD=0,95), fT4 17,22 (1,35), fT3 (SD=0,65). Shrnutí včetně nejnižších a nejvyšších hodnot je v tabulkách 12 a 13.
V hodnotách volných frakcí hormonů štítné žlázy ve skupině recidiv i ve skupině bez recidiv jsme neshledali podstatných rozdílů. Tato data ukazují na nevýznamný vliv štítné žlázy na recidivy RE. U většiny pacientů s abnormální hladinou fT3 a fT4 došlo k relapsu onemocnění (tabulka 14 a 15). Naopak u pacientů s hladinami ve fyziologických mezích se recidiva onemocnění objevila jen u 42% respektive 40%. V souboru se vyskytuje malé procento hypotyreozních a hyperthyreozních nemocných, což také ukazuje na zanedbatelný vliv produktů glandula thyreoidea na RE. Pokud pacietni s poruchou funkce štítné žlázy nebyli v péči endokrinologa před naším vyšetření, byli k němu odesláni k další léčbě po ORL vyšetření.

	průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
thyreglobulin	12.97	8.71	0.32	39.8
TSH	1.93	1.54	0.01	6.9
fT4	15.25	3.84	4.4	21.9
fT3	5.48	2.30	4.11	13.6

Tabulka 12.

Hladiny hormonů štítné žlázy (thyreoglobulin, TSH, fT3 a fT4) u 56 žen s recidivou RE

Průměr…průměrná hodnota hladin hormonu v séru, sm. odchylka…směrodatná odchylka, minimum…nejnižší hodnota hladiny hormonu v séru, maximum…nejvyšší hodnota hladiny hormonu v séru

	průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
thyreglobulin	10.65	1.75	7.8	12.6
TSH	2.02	0.95	0.62	3
fT4	17.22	1.35	15	19.1
fT3	4.10	0.65	3.33	5.2

Tabulka 13.

Hladiny hormonů štítné žlázy (thyreoglobulin, TSH, fT3 a fT4) u mužů s recidivou RE

Průměr…průměrná hodnota hladin hormonu v séru, sm. odchylka…směrodatná odchylka, minimum…nejnižší hodnota hladiny hormonu v séru, maximum…nejvyšší hodnota hladiny hormonu v séru

FT3

The FREQ Procedure

Table of ft3c by relapse

ft3c	relapse		
Frequency, Percent, Row Pct, Col Pct	no	yes	Total
hype	0 0.00 0.00 0.00	4 2.63 100.00 6.06	4 2.63
hypo	1 0.66 50.00 1.16	1 0.66 50.00 1.52	2 1.32
norm	85 55.92 58.22 98.84	61 40.13 41.78 92.42	146 96.05
Total	86 56.58	66 43.42	152 100.00

Statistics for Table of ft3c by relapse

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	2	5.4072	0.0670
Likelihood Ratio Chi-Square	2	6.8691	0.0322
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	5.0589	0.0245
Phi Coefficient		0.1886	
Contingency Coefficient		0.1853	
Cramer's V		0.1886	

WARNING: 67% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.

Sample Size = 152

ft3c	relapse	COUNT	EXPECTED	PERCENT
hype	no	0	2.2632	0.0000
hype	yes	4	1.7368	2.6316
hypo	no	1	1.1316	0.6579
hypo	yes	1	0.8684	0.6579
norm	no	85	82.6053	55.9211
norm	yes	61	63.3947	40.1316

Tabulka 14.

Volný T3.

Statistická analýza vlivu fT3 na vývoj recidivy RE

FT4

The FREQ Procedure

Table of ft4c by relapse

ft4c	relapse		
Frequency, Percent, Row Pct, Col Pct	no	yes	Total
hype	0	5	5
	0.00	3.29	3.29
	0.00	100.00	
	0.00	7.58	
hypo	0	4	4
	0.00	2.63	2.63
	0.00	100.00	
	0.00	6.06	
norm	86	57	143
	56.58	37.50	94.08
	60.14	39.86	
	100.00	86.36	
Total	86	66	152
	56.58	43.42	100.00

Statistics for Table of ft4c by relapse

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	2	12.4654	0.0020
Likelihood Ratio Chi-Square	2	15.7595	0.0004
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	11.1716	0.0008
Phi Coefficient		0.2864	
Contingency Coefficient		0.2753	
Cramer's V		0.2864	

WARNING: 67% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.

Sample Size = 152

Logistic Regression of Forward 20

ft4c	relapse	COUNT	EXPECTED	PERCENT
hype	no	0	2.8289	0.0000
hype	yes	5	2.1711	3.2895
hypo	no	0	2.2632	0.0000
hypo	yes	4	1.7368	2.6316
norm	no	86	80.9079	56.5789
norm	yes	57	62.0921	37.5000

Tabulka 15.

Volný T4

Statistická analýza vlivu fT4 na vývoj recidivy RE

5.2.7 Gastroezofageální reflux (GER)

Dle našich dat, hraje GER a refluxní nemoc (GERD) zásadní roli při vývoji recidiv. Zjistili jsme, že **ženy mají 3 x vyšší riziko výskytu recidivy Reinkeho edému a muži 9x. U mužů je to dokonce zcela nejvýznamnější rizikový faktor vedoucí k recidivám** RE. Pořadí významnosti faktoru bylo stanoveno na základě AIC (Akaike Information Criterion), (graf 4, tabulka 16 a 17). GER jako rizikový faktor RE je často diskutován, ale také opomíjen.
Alarmující čísla logistické regrese nás donutila zaměřit se na GER detailněji. Při této příležitosti jsme se pokusili najít nezatěžující vyšetřovací metodu jeho průkazu.

GERD – literární přehled

Je pravděpodobné, že GERD byl znám již ve starověku. V roce 1618 popsal Fabricius gastroezofageální junkci a pojmenoval ji cardia podle zjištění Galena . Galen (129-200 před n.l.) popsal symptomy GERD, které se v mnohém podobají příznakům kardiálním. Přesný vztah mezi GER a jeho symptomatologií byl popsán až ve 20. století (44, 9, 123). Wilkensteinův článek v JAMA (119) popisuje esofagitidu jako novou klinickou jednotku s různými příčinami:

1. irritativní – mechanické, tepelné, chemické dráždění včetně alkoholu a tabáku
2. specifické – syfilis, tuberkulóza, aktinomykóza
3. sekundární – kardiospazmus, divertikl, nádor

Popsal detailně 5 pacientů s pálením žáhy, dysfagií a esofagitidou. Všichni tito pacienti reagovali na antirefluxní léčbu.
Během 40. a 50. let se pozornost obrací na hiátovou hernii a její chirurgicku léčbu (1). Brenberg (9) popsal stěžejní roli dolního jícnového svěrače. Se zavedením manomatrie Fyke a Ingelfinger začali rozkrývat neurofyziologický komplex dějů patogeneze GERD (36, 48). Dolní jícnový svěrač hraje dál kruciální úlohu, ale motilita a především dysmotilita jícnu jsou považovány za důležité faktory vzniku GERD. Ze zavedením flexibilní esogfagoskopie v 1962 (70, 69, 13) se část jícnových patologií přesunula z operačních sálů do rukou ezofagoskopistů. Přesto výzkum GER zůstal omezen v podstatě jen na zánět jícnu. V roce 1958 představili Bersteinstein s Bakerem (10) acidický perfuzní test, jenž se ukázal citlivějším než kontrastní RTG při diagnostice refluxní ezofagitidy.
V 60. letech byla zavedena dlouhodobá pH metrie. Spolu s manometrií pomohly tyto metody zlepšit znalost patofyzilogie GERD (74, 105, 21, 22, 23, 69).

5.2.7.1 Patogeneze nemoci z gastroezofageálního refluxu

Dolní jícnový svěrač *(LES)*

Hiátová kýla

Vztah mezi skluznou hernií a GERD zůstává kontroverzní. Manometricky lze pacienty rozdělit do 4 skupin:
1. pacienti s ezofagitidou bez hiátové hernie
2. pacienti s ezofagitidou a s hiátovou hernií
3. pacienti bez ezofagitidy s hiátovou hernií
4. pacienti bez ezofagitidy a bez hernie

Nemocní se zánětem jícnu (1. a 2. skupina) s hernií nebo bez ní mají tlak LES kolem 19 mm Hg. Pacienti bez známek ezofagitidy (3. a 4.) mají tlak LES 3-4 mm Hg bez ohledu na přítomnost kýly. Z toho vyplývá, že hiátová kýla nemá predispoziční vliv na GER (15).
Význam hiátové hernie je dál snížen faktem, že její incidence je dle Schatzkiho radiografických snímků 73,3% (102). Aby zjistil incidenci hernie u starších nemocných, zvyšoval intraabdominální tlak tím, je insufloval vzduchem jejich kolon. Navíc incidence roste s věkem.
Wright a Hurwitz stanovili statistický vztah hernie a esofagitidy. Studovali 293 pacientů ezofagoskopicky. Z těchto 64 mělo hiátovou hernii. Z nich 50% trpělo ezofagitidou. U 229 nebyla hernia prokázána. Z těchto jen 3% vykazovalo endoskopické známky ezofagitidy.

Dieta
Becker (5) zkoumal vliv tučné stravy na GER. Užil 24 hodinovou pH metrii. U 10 zdravých jedinců hodnotil pH metricky odezvu trávicího systému po snězení nízkotučného a vysoce tučného jídla ve dvou tělesných polohách v následujících dvou dnech. Nízkotučné jídlo bylo reprezentováno McDonald´s mlékem a horkými koláčky s máslem a marmeládou. Vysoce tučné jídlo byl párek v těstíčku s vejcem. Obě jídla měla téměř identické hodnoty obsahu bílkovin, kilojoulů a stejný objem. Ve dvou po sobě následujících dnech měli pacienti každé jídlo dvakrát, pak následovala 3 hodiny poloha v sedě či vleže. Acidický reflux byl zaznamenán, pokud sonda hlásila pH pod 4. Nízkotučné jídlo: pH<4 bylo 1. hodinu 1.8%, 2. hodinu 2,1% a 3: hodinu 0,5%.
Vysokotučné jídlo: 1. hodinu 7,4%, 2. hodinu 8,1%, 3. hodinu 2,9%. Rozdíly byly statisticky významné.
Jsou dobře známa i jiná jídla snižující tonus dolního jícnového svěrače, např. cola, čokoláda, pepermint, alkohol.

Inkompetence svěrače
Od 70. let bylo provedeno mnoho měření tonu LES stovkám pacientů s GERD i bez této nemoci. Ve studii srovnávající pacienty s Barretovým jícnem (nejtěžší formou ulcerativní refluxní ezofagitidy), pacienty s GERD a zcela zdravé pacienty, bylo prokázáno, že LES tonus je u zdravých nejvyšší, nižší u refluxu a nejmenší u Barretova jícnu (61). Tato data indikují, že tonus svěrače může být predikátorem závažnosti nemoci. Reflux se neobjevuje pokud LES tonus neklesá pod 3 mm Hg (84, 43).

Mechanismus refluxu
Dodds (25) zjistil, že reflux vzniká třemi mechanismy. V 65% na základě relaxace LES. V 17% je jeho vznik doprovázen zvýšením intraabdominálního tlaku a v 18% se objevuje spontánně. Ovšem ne každá relaxace sfinkteru vede ke gastroezofageálnímu refluxu.

Abnormální jícnová motilita
V patogenezi GERD hraje jícnová clearance důležitou úlohu. Pracuje jako antirefluxní bariéra. Clearance pracuje dvoukrokově. Po polknutí sousta nastává první fáze: peristaltická vlna. Poté druhá fáze: neutralizace bikarbonátem obsaženým ve slině.

Snížená slizniční rezistence
Tak jako keratin pokožky, obdobně mukus na sliznici jícnu chrání digestivní trakt. Pokud je snížena salivace, nebo produkce mucinu, nebo obojí, vede to k významnému snížení slizniční ochranné funkce (87).

Opožděné vyprazdňování žaludku
Objem žaludečního obsahu je dán rovnováhou mezi přísunem a odsunem stravy. Přísun (jídlo, slina, žaludeční sekret) a odsun jsou závislé na vyprazdňování žaludku. Bylo prokázáno, že kyselina regurgituje do jícnu pokud je do žaludku vpraveno více než 140 ml 1% HCl, pokud je LES tonus menší než 7,5 mm Hg (44).

Zvýšený intraabdominální tlak
Intragastrický tlak se nepřímo zvyšuje při růstu intraabdominálního tlaku, přímo při distenzi žaludku. Valsalvův manévr, těsné oblečení, přejídání, perlivé nápoje a obezita zvyšují intragastrický tlak. Denní pálení žáhy se vyskytuje u 25% těhotných.

Žaludeční hypersekrece
Regulační procesy řídící gastrickou sekreci jsou tři. Cefalická, gastrická a intestinální fáze. Pro vznik GERD hraje důležitou úlohu interdigestivní fáze.
Gastrická sekrece se zvyšuje změnou emocionálního rozpoložení, stresem (121, 94, 76).

Je zřejmé, že incidence GERD narůstá. Z pohledu gastroenterologa má své typické projevy, jako je pálení žáhy, dyspeptické potíže atd., a projevy ostatní-atypické. ORL specialista vnímá GERD opačně: to, co je pro internistu atypické, je pro ORL lékaře naopak charakteristickým projevem GERD (64). Mezi takové ORL nálezy patří i Reinkeho edém. Z výše uvedené literatury vyplývá, že by gastroenterolog pacienta s projevy laryngitidy, s chronickým kašlem, či pacienty s pocity cizího tělesa v krku měl odeslat k ORL vyšetření.

RE je problematickým onemocněním jak z hlediska chirurgické léčby, tak z hlediska recidiv. GERD se statisticky významně podílí na recidivách RE. **Všeobecně uznávaná pH metrie pro průkaz GERD je pacienty často odmítána. Proto jsme se pokusili použít komfortnější metodu průkazu a provedli jsme následující výzkum** (kapitoly 6.1 až 6.4).

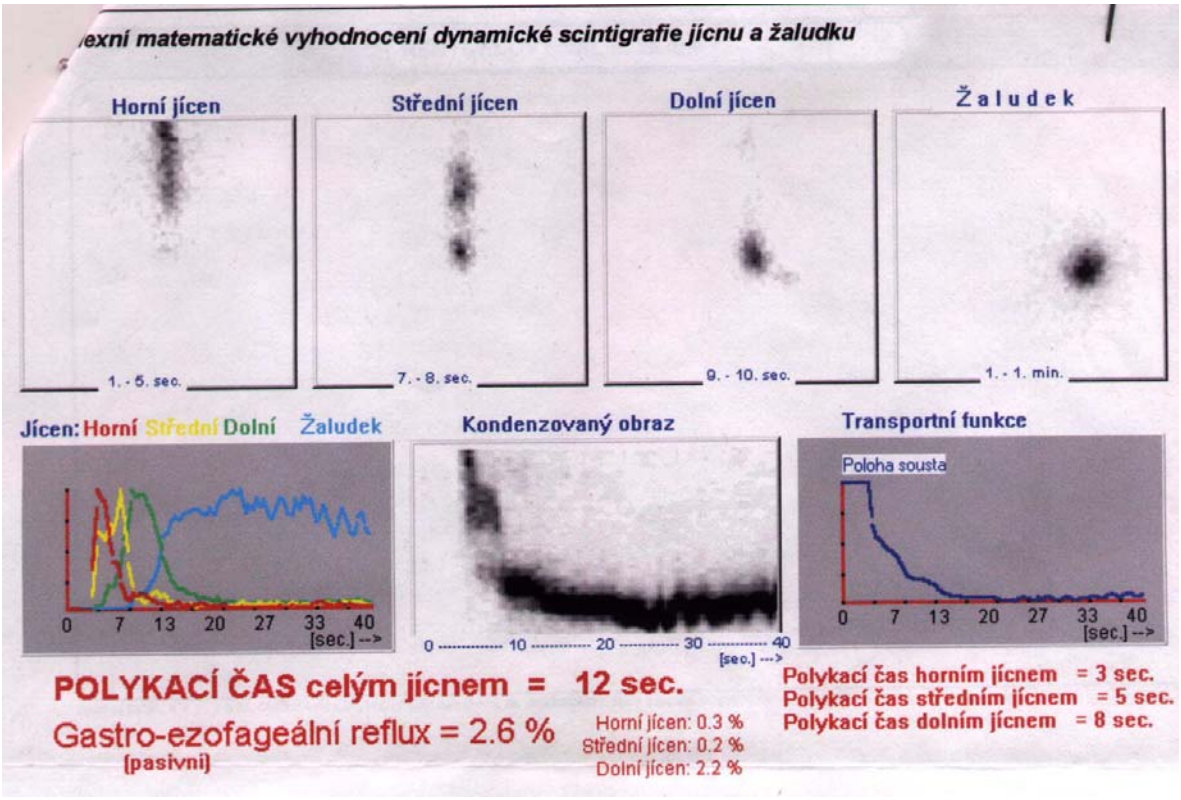
6 Gastroezofageální reflux a Reinkeho edém

Gastroezofageální reflux je definován jako zpětný návrat žaludečního obsahu do jícnu. Pokud se tak děje epizodicky a krátkodobě, pak se nejedná o děj patologický. Když se délka refluxu či jeho četnost zvyšuje, dochází k nemoci z gastroezofageálního refluxu (GERD) (60), jejímž charakteristickým příznakem je pyróza jako projev ezofagitidy. GERD ale často vede i k poruchám jiných orgánů než je jícen (93,46).
Extraezofageální refluxní nemoc, známá jako laryngofaryngeální reflux, může rezultovat v atypické projevy orální, faryngeální, laryngeální a plicní (96, 24, 62, 64, 75, 101). Laryngofaryngeální reflux je dáván do souvislosti se vznikem laryngitis posterior, Reinkeho edému, kontaktního vředu či granulomu, rakoviny hrtanu, chronického chrapotu, faryngitidy, bronchiálního astmatu, pneumonie, laryngospasmu a dentálních onemocnění (24, 62, 64, 75, 101, 112, 17, 120, 66). Laryngitis posterior je charakterizována projevy dysfagie horního typu (globus sensation).
V laryngoskopickém nálezu dominuje zarudnutí zadní komisury a arytenoidních hrbolů. Je často přehlížena.

Cílem práce bylo zjistit, zda pacienti s Reinkeho edémem trpí na GERD, osvětlit vztah mezi GERD a recidivami RE a pokusit se najít nezatěžující metodu průkazu GERD.

6.1 Materiál a metodika

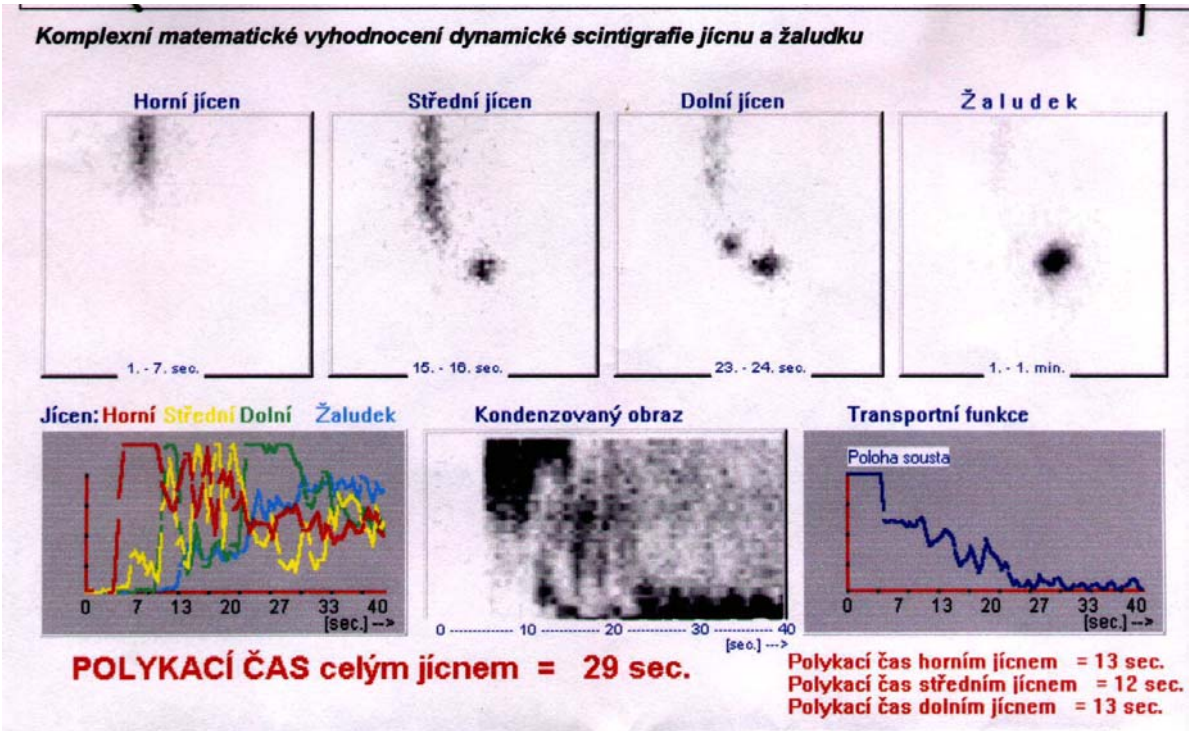
V této dílčí studii bylo vyšetřeno 39 nemocných. Zaměřili jsme se na rizikové faktory vzniku a recidiv RE, včetně dyspeptických potíží, a to v anamnéze i následných vyšetřeních. Provedli jsme dynamickou scintigrafii jícnu (DSJ) a 24 hodinovou pH metrii.
DSJ je metodou, při které pacient polyká radionuklidem (99mTc S koloid o aktivitě 50MBq) značenou tekutinu (džus) a scintilační kamerou je sledován průchod aktivního sousta jícnem. Záznam jsme hodnotili z digitálních obrazů, křivek změn aktivity jednotlivých třetin jícnu v čase a kondenzovaného obrazu. Sledovali jsme rychlost a plynulost průchodu sousta jícnem a případnou regurgitaci (obr. 9, 10). Při pH metrii je zavedena nazogastrická sonda s šesti čidly do jícnu. Po dobu 24 hodin jsme sledovali přítomnost acidického či alkalického obsahu v jícnu (obr. 11). Pokud byla zjištěna GERD, byli nemocní přeléčeni inhibitorem protonové pumpy ve spolupráci s gastroenterology.



Obr. 9.

Fyziologický záznam DSJ.

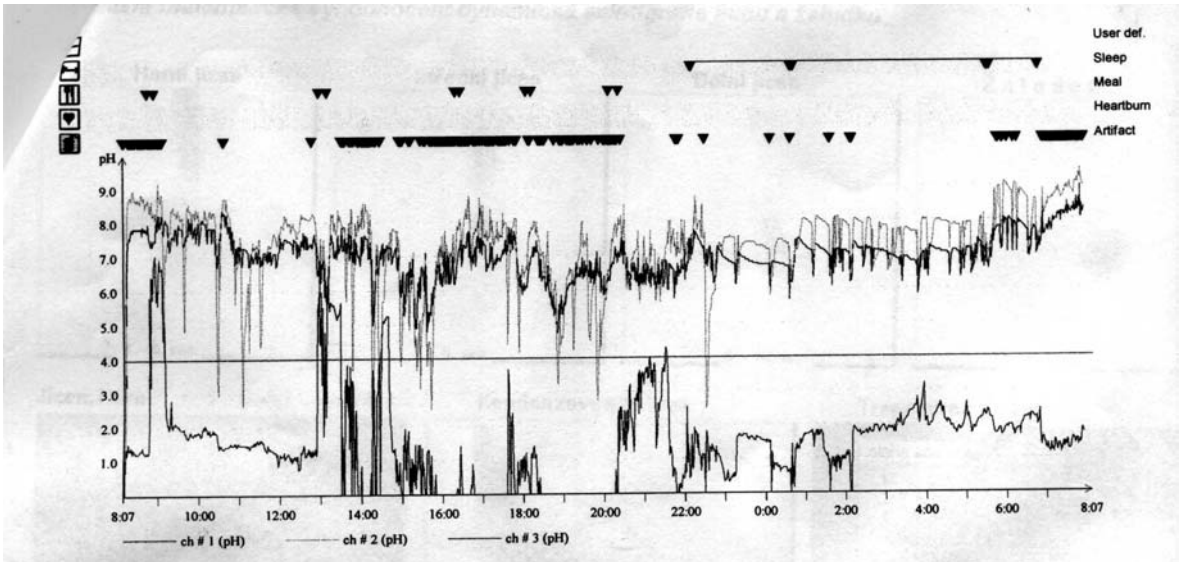
Horním, středním i dolním jícnem prochází sousto plynule, během 12 s se dostává do žaludku. Reflux není zachycen.
Provedeno na Oddělení nukleární medicíny Fakultní nemocnice v Plzni.



Obr. 10.

DSJ

Hrubá porucha motility jícnu. Radionuklid retinuje a regurgituje ve všech etážích jícnu. Celková doba polykání je 29 s.
Provedeno na Oddělení nukleární medicíny Fakultní nemocnice v Plzni.



pH Channel

Period Table

Item		Total	Upright	Supine	Meal	PostP
Duration of period	(HH:MM)	19:25	11:08	08:17	00:41	06:47
Number of acid refluxes	(#)	3	3	0	0	0
Number of long acid refluxes	(#)	0	0	0	0	0
Longest acid reflux	(min)	1	1	0	0	0
Total time pH below 4.00	(min)	1	1	0	0	0
Fraction time pH below 4.00	(%)	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0
Symptom Index	(%)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

DeMeester score

Total score = 0.8 DeMeester normals: <14.72 (95th percentile)

pH Channel

Period Table

Item		Total	Upright	Supine	Meal	PostP
Number of alkaline shifts	(#)	170	168	2	4	39
Number of long alkaline shifts	(#)	1	1	0	0	1
Longest alkaline shift	(min)	5	5	2	0	5
Total time pH above 8.00	(min)	70	67	3	0	41
Fraction time pH above 8.00	(%)	6.0	10.1	0.5	1.0	10.0

DeMeester score

Total score = 0.8 DeMeester normals: <14.72 (95th percentile)

Obr. 11.

Záznam 24-hodinové pH metrie

6.2 Výsledky

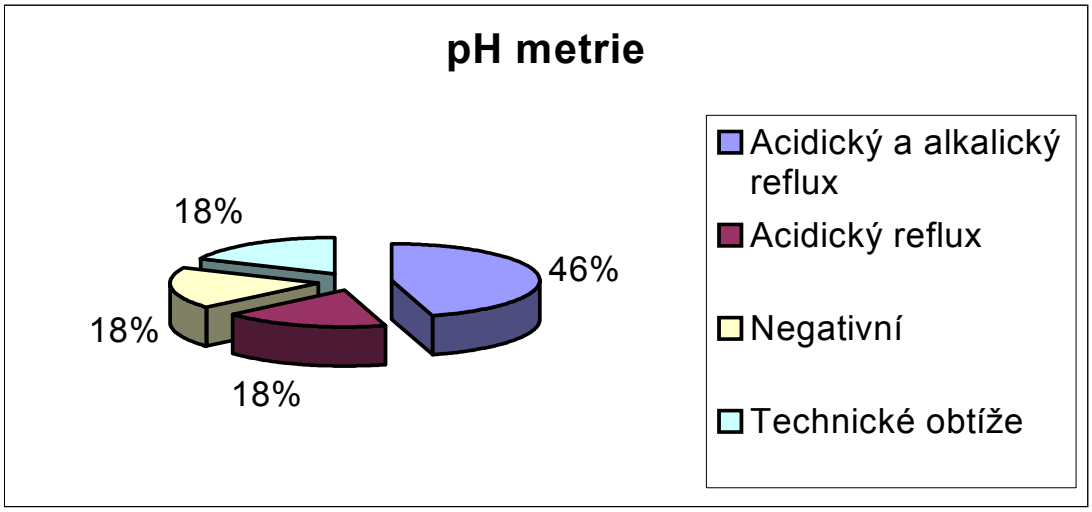
Scintigrafické vyšetření jícnu absolvovalo 21 nemocných. DSJ byla v 11 případech pozitivní, tj. odhalila nějaký patologický stav. U 3 pacientů byl zjištěn nevýrazný reflux, 3 nemocní vykazovali známky patologie dolního jícnu, 2 patologie středního a dolního jícnu, u 1 pacienta DSJ ukázala na poruchy jícnu horního. Hrubou poruchu motility jsme zjistili jednou. Ve dvou případech byl zaznamenán pasivní reflux (tabulka 16, graf 2).
PH metrické vyšetření prokázalo u 5 nemocných acidický i alkalický reflux a u 2 vyšetřovaných reflux čistě acidický. Ve 4 případech byla pH metrie negativní (tabulka 17, graf 3). Zajímavý je vztah obou vyšetření. Falešně negativní byla DSJ ve dvou případech ve srovnání s pH metrií. Jednou u nemocného s mírným zvýšením reflexů a podruhé u pacienta s alkalickými i acidickými refluxy denními DSJ nepotvrdila patologické pH metrické nálezy. Ovšem pokud
byla negativní pH metrie, pak i DSJ. V našem souboru bylo 44% pacientů s recidivou (hodnoceno zvětšovací laryngoskopií nebo laryngofibroskopií, z nichž pouze 4 (10%) z celkového počtu byly indikovány k reoperaci. **Všichni nemocní s recidivou RE prokazovali patologický nález jak při pH metrii tak i DSJ.** 71% pacientů
s pozitivní pH metrií mělo recidivu RE, kterou bylo nutno v jednom případě reoperovat. Scintigrafie byla pozitivní u 58% recidiv Reinkeho edému, z nichž jedna byla reoperována.

24-hodinová pH metrie

Acidický a alkalický reflux	46%
Acidický reflux	18%
Negativní	18%
Technické obtíže	18%
Celkem pozitivních nálezů	63%

Tabulka 16.

Percentuální rozložení pH metrických nálezů



Graf 2.

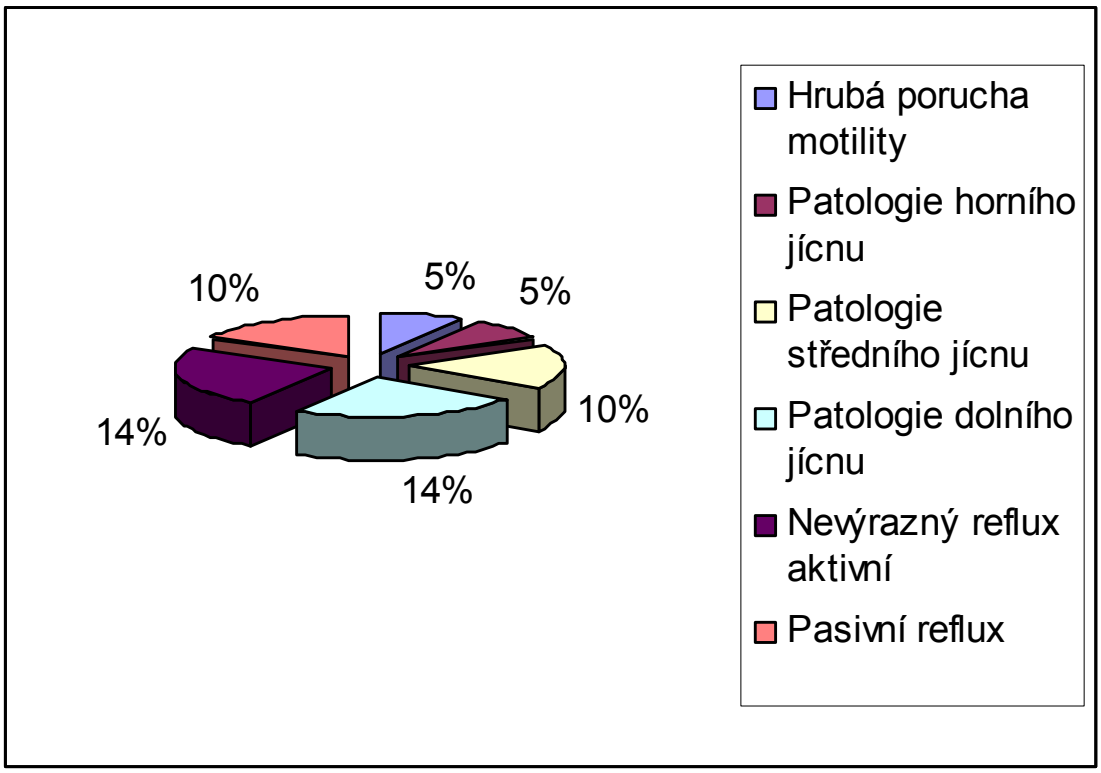
Percentuální rozložení pH metrických nálezů graficky

DSJ

Hrubá porucha motility	5%
Patologie horního jícnu	5%
Patologie středního jícnu	10%
Patologie dolního jícnu	14%
Nevýrazný reflux aktivní	14%
Pasivní reflux	10%
Negativní	18%
Celkem pozitivních nálezů	58%

Tabulka 17.

Percentuální rozložení scintigrafických nálezů polykacího aktu jícnu se zaměřením na reflux



Graf 3.

Percentuální rozložení scintigrafických nálezů polykacího aktu jícnu se zaměřením na reflux.

6.3 Diskuse

Je zřejmé, že incidence GERD narůstá.. RE je problematickým onemocněním jak z hlediska chirurgické léčby, tak z hlediska recidiv, což koresponduje i s naší zkušeností a vedlo nás k tomuto zkoumání.
Spekuluje se o celé řadě rizikových faktorů vzniku RE, jako je menopauza, hlasový abuzus, infekty dýchacích cest, kouření, alergie, thyropatie a také GERD (45, 126, 62, 116, 59, 118, 49, 92, 105, 110, 47, 33, 101, 122, 93, 124, 39, 113). V patogenezi GERD hraje důležitou roli několik faktorů. Na jeho vzniku se podílí snížení tlaku dolního jícnového svěrače (15).

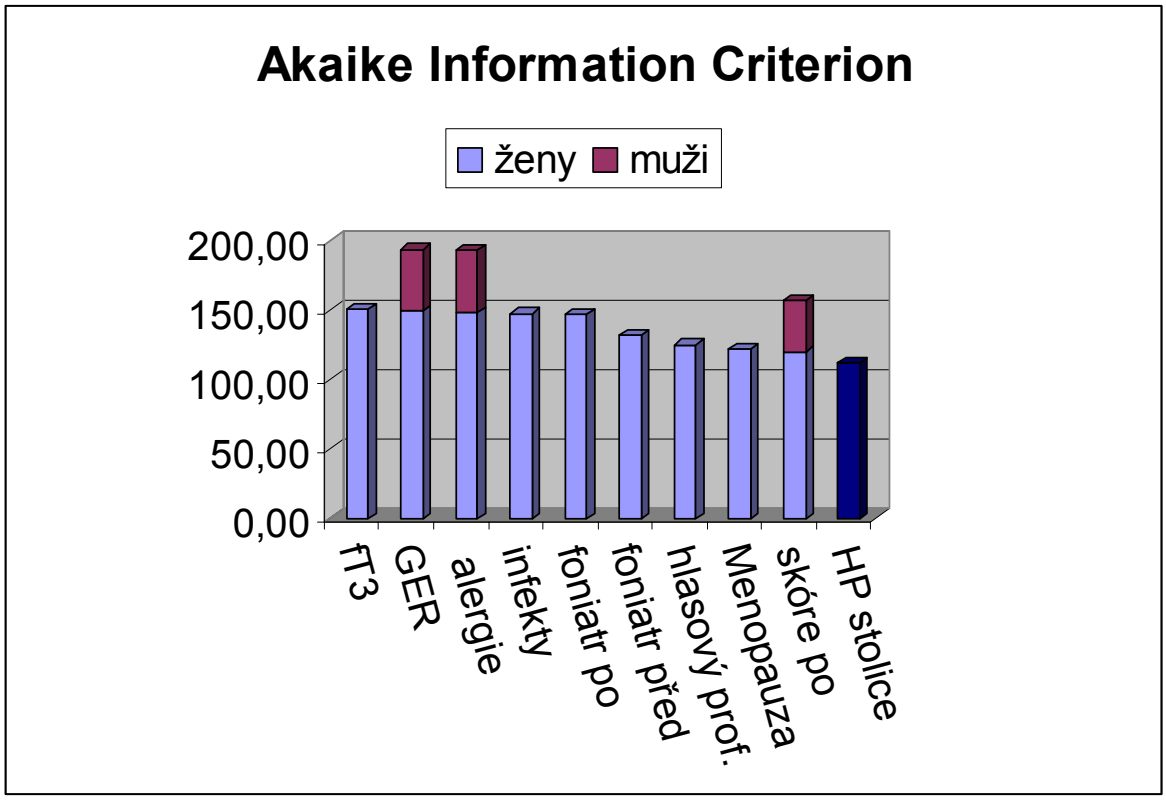
To může být způsobeno skluznou kýlou (15, 27, 16, 123) nebo dietními faktory (tučná jídla, čokoláda). Poruchy motility jícnu (neuromuskulární nemoci, stav po laryngektomii, alkohol) jsou v etiologii GERD dle některých autorů také významné (42, 103, 2, 56, 37, 38, 79, 29), takovou etiologii jsme ale nezachytili. Dalšími významnými etiopatogenetickými momenty jsou snížení slizniční rezistence při xerostomii (sicca-syndrom, aktinoterapie) (87, 97, 100, 106, 19), zpomalení vyprazdňování žaludku (vřed, neoplazma) (26, 108, 14, 68, 115), zvýšený intraabdominální tlak (korzet, přejídání, obezita, zácpa, těhotenství) (40, 83, 80) a žaludeční hypersekrece (stres, trauma) (31, 121, 76, 78, 67, 3). Celkově škodlivý vliv má kouření, alkohol a některé léky, které mohou ovlivněním jednoho či několika výše uvedených faktorů způsobit vznik GERD (5, 81). Reflux sám může vést ke vzniku GERD (28, 4, 58). Pokud reflux dosahuje proximálně, nebo dokonce dochází k regurgitaci do dutiny ústní, může žaludeční sekret přímo poškozovat sliznice hltanu a hrtanu. To vede k laryngofaryngeálním projevům a je možné, že i k RE. Přibývá však důkazů, že poruchy typu bronchospazmu, laryngospazmu či kašle, mohou být způsobeny tzv. dolním gastroezofageálním refluxem cestou vagového reflexu (11, 50, 52, 51, 86). K diagnostice GERD bylo a je používáno několik metod. Ty jsou podrobně probírány v závěrečné diskuzi.
Dynamická scintigrafie jícnu je sice známou, ale neužívanou metodou. Alespoň dle našich informací není v naší republice požívána ke zjišťování GERD
Radionuklidový scan (34, 88, 65) je jedinou metodou s malou zátěží pro vyšetřovaného, včetně zátěže radiační. Jeho jedinou kontraindikací je gravidita.
Indikace k provedení DSJ jsou mimo GERD také achalazie, systémové choroby (lupus erytematodes), porucha průchodnosti (nádory, zevní útlak), ezofagitida a stav po chirurgických výkonech na jícnu. DSJ, lépe než endoskopie, prokáže poruchy motility jícnu a gastroezofageální reflux. V souladu s tím jsou i naše zkušenosti.
Oprášení DSJ se v kontextu jejího reálného užívání jeví jako nová metoda. Z pohledu vyšetřování Reinkeho edému jako zcela nová.

6. 4 Závěr

Fakt, že u všech nemocných s recidivou Reinkeho edému v našem souboru byl prokázán patologický nález oběma metodami (pH metrie i DSJ), potvrzuje hypotézu, že GERD se podílí na vzniku RE. PH metrie je i nadále nejspolehlivější metodou průkazu GERD. Pacienti ji však často odmítají. DSJ je vhodnou metodou při průkazu GERD u pacientů s RE a má dobrou citlivost (65). Scintigrafické vyšetření jícnu prokáže lépe než endoskopie poruchy motility a gastroezofageální reflux, oproti pH metrii působí minimální diskomfort pro pacienta (viz. nižší počet vyšetřených pH metrií) (93). Hodnocení metod je příslibné, ale dlužno přiznat, že se vzhledem k velikosti souboru pohybujeme pod hladinou statistické významnosti. **Vliv GERD na recidivy byl prokázán na hladině významnosti p<0,01** dvojitou logistickou regresí. O úzké provázanosti trávicího a dýchacího traktu tedy nepochybujeme. Ale současné práce se zabývaly jen GER a GERD.

6. 5 **Helicobacter pylori** (HP)

HP serum pozitivní pacienti mají statisticky signifikantně vyšší výsky recidiv (5.4) oproti negativním pacientům (4.7).
Dle našich zjištění, přítomnost protilátek proti **HP** ve stolici **žen indikuje vyšší riziko recidivy** polypoidní degenerace hlasivky (AIC=111,8). U mužů je tomu naopak, tam rekurentní průběh ovlivňují ostatní faktory (graf 4, tabulka 17 a 18).



Graf 4.

Pořadí významnosti rizikových faktorů podílejících se na recidivujícím průběhu RE (AIC). Tmavomodrá barva sloupce HP stolice zdůrazňuje důležitost tohoto rizikového faktoru u žen.

Pořadí	Faktor	AIC
1	fT4	150.21
2	GER	149.127
3	alergie	148.173
4	infekty	147.415
5	foniatr po	146.85
6	foniatr před	131.714
7	hlasový prof.	124.734
8	menopauza	121.368
9	skóre po	119.865
10	HP stolice	111.776

Tabulka 18.

Pořadí významnosti rizikových faktorů podílejících se na recidivujícím průběhu RE u žen (AIC)

Pořadí	faktor	AIC
1	GER	44.277
2	alergie	44.032
3	s skóre po	37.146

Tabulka 19.

Pořadí významnosti rizikových faktorů podílejících se na recidivujícím průběhu RE u mužů (AIC)

7 Morfologická analýza: ethiopatogeneze a imunohistochemie

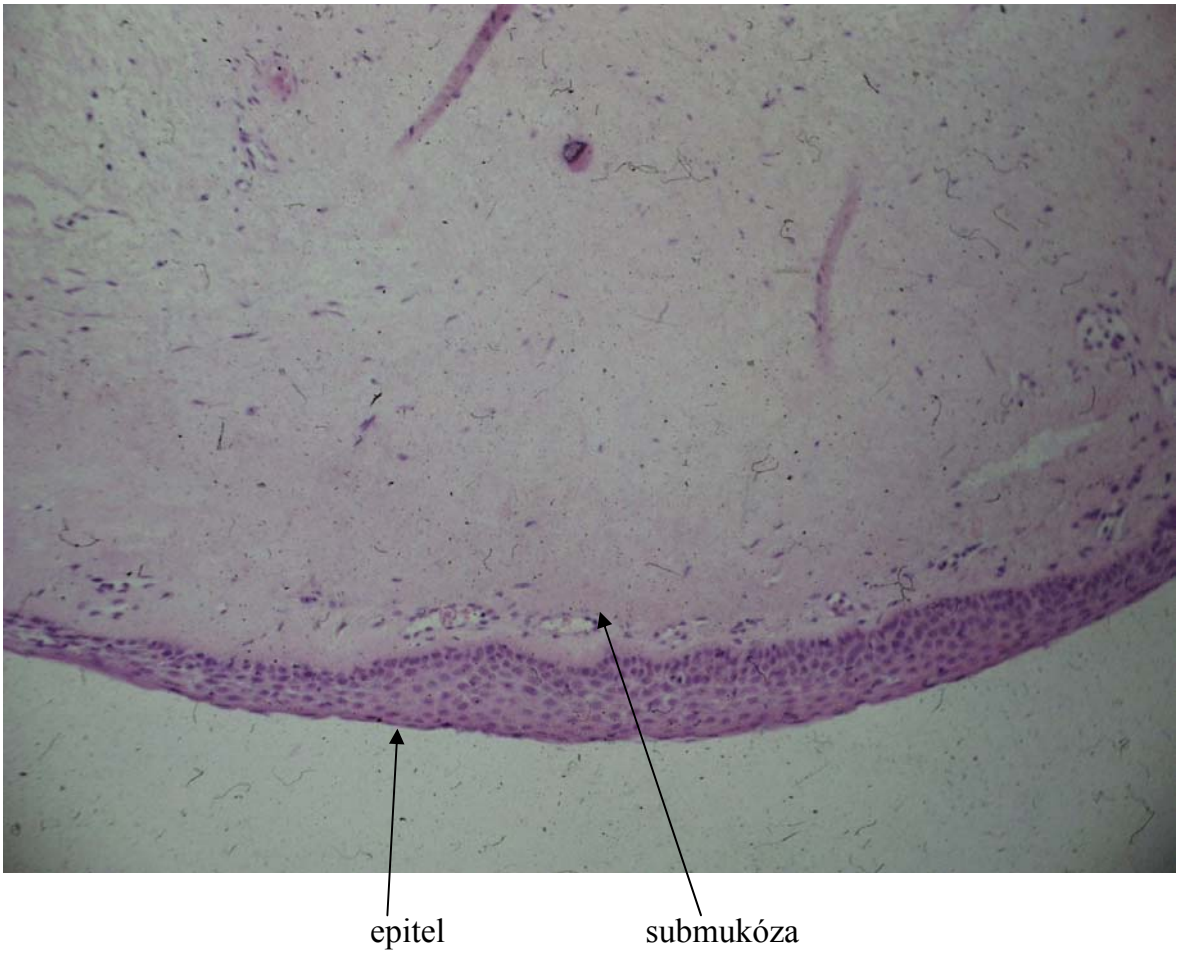
Morfologická studie byla provedena na náhodně vybraných vzorcích tkáně 10 pacientů v minulosti léčených na naší klinice.
Náhodně bylo vybráno 10 vzorků tkáně hlasivek odstraněné mikrolaryngeální chirurgií Kleinsasserovým instrumentariem .

7.1 Materiál a metodika

Materiál byl zpracován rutinní technikou z parafinových bloků barvením hematoxylin-eosinem.
Rovněž byla tkáň podrobena imunohistochemickému vyšetření za použití protilátek firmy DAKO. Endoteliální buňky jsme barvili faktorem VIII (von Willebrandův faktor), protilátku KP1 (CD 68) jsme použili na značení reaktivních makrofágů a vimentin na buňky mezenchymálního původu.
Imunohistochemické vyšetření bylo provedeno na Šiklově ústavu patologické anatomie Fakultní nemocnice v Plzni.

7.2 Výsledky

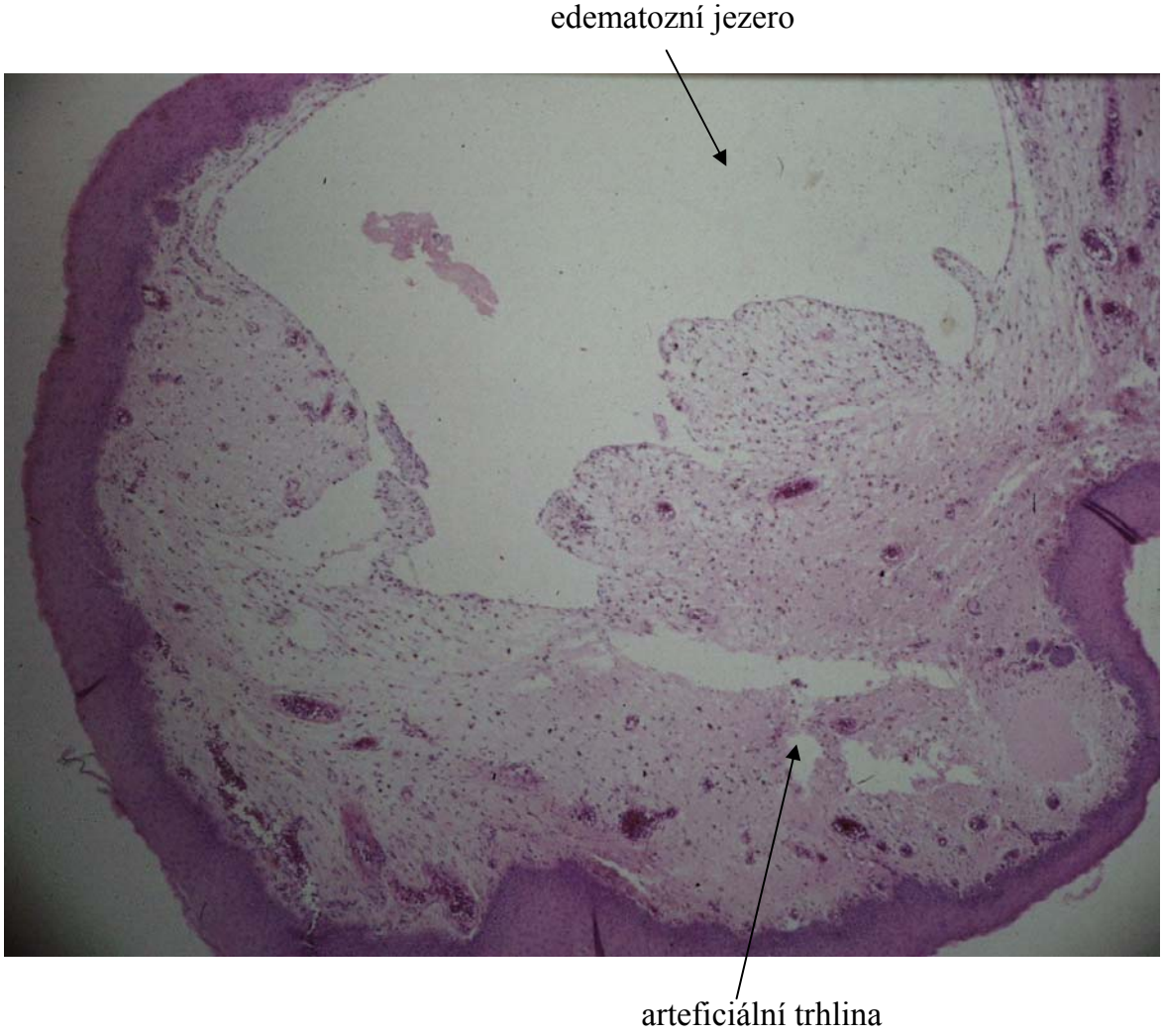
Reinkeho edém je charakteristický edémem lamina propria.
V našich vzorcích byl epitel hlasivek s RE bez patologie tj. bez známek hyperkeratotických či ulceračních. (obr. 13).
Typický histologický obraz RE, dokumentovaný na obr. 13, ukazuje edémem postiženou lamina propria superficialis a submukozní prostor s četnými trhlinkami. Na jednom řezu jsme objevili dilatovanou lymfatickou cévu. K její distenzi došlo ale nejspíše arteficiálně při odběru materiálu (obr. 15). Na znázornění krevních kapilár jsme použili protilátku F VIII. Krevní kapiláry jsou difúzně rozptýlené a jejich četnost není nikterak vyšší při hranicích edematozního prostoru (obr. 14).
Při použití protilátky KP 1 vidíme četné makrofágy, které rovnoměrně prostupují celou šíři submukozního vaziva (obr. 16). Cluster jsme nezaznamenali.
Na dalším obrázku (obr. 10) najdeme zřetelné ploché buňky vystýlající Reinkeho prostor (vimentin).



Obr. 12.

Fyziologický nález na hlasivce.

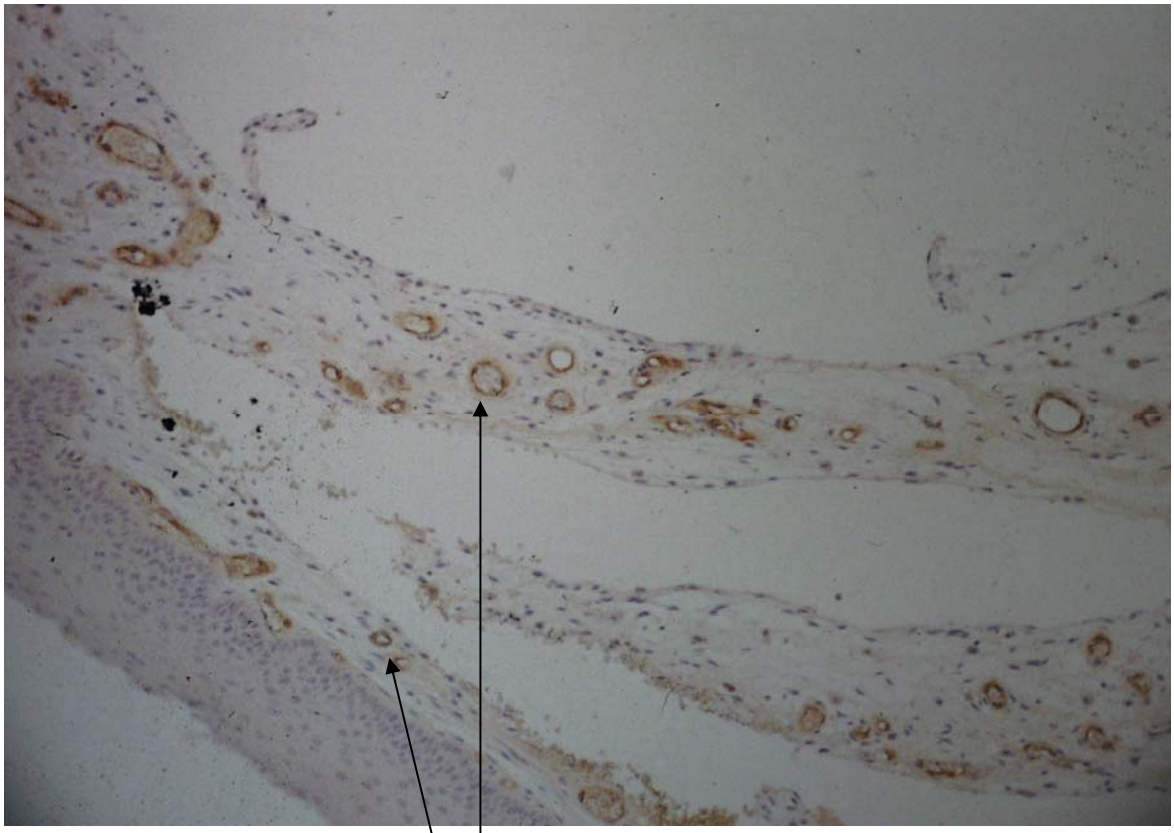
Sliznice je kryta intaktním víceřadým dlaždicovým nerohovějícím epitelem bez keratózy a ulcerací. Homogenní struktura submukózy s krevními kapilárami. Zvětšeno 400x, barveno HE



Obr. 13.

Sliznice hrtanu krytá dlaždicovým epitelem.

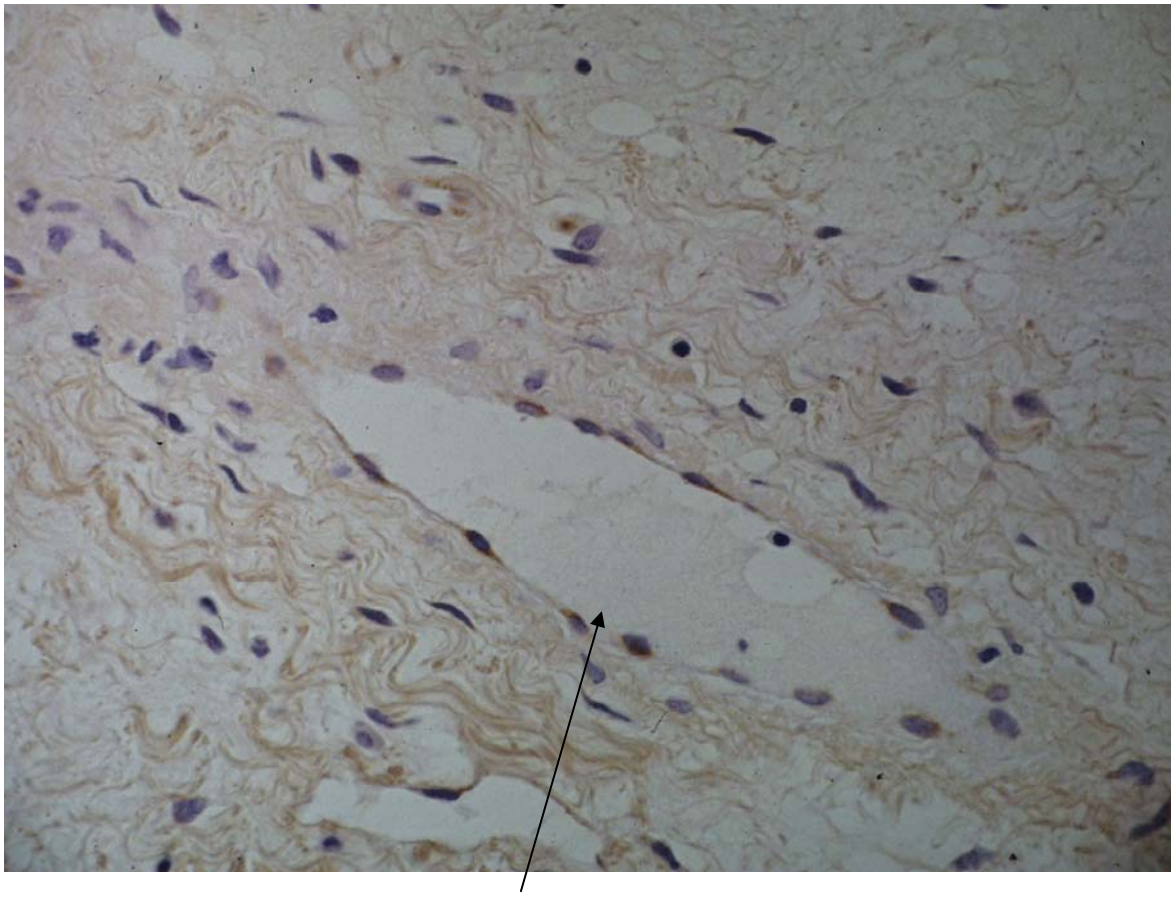
V lamina propria je patrný distendovaný prostor s četnými trhlinami. Zvětšeno 400x, barveno HE



Obr. 14.

Sliznice hrtanu s krevními kapilárami.

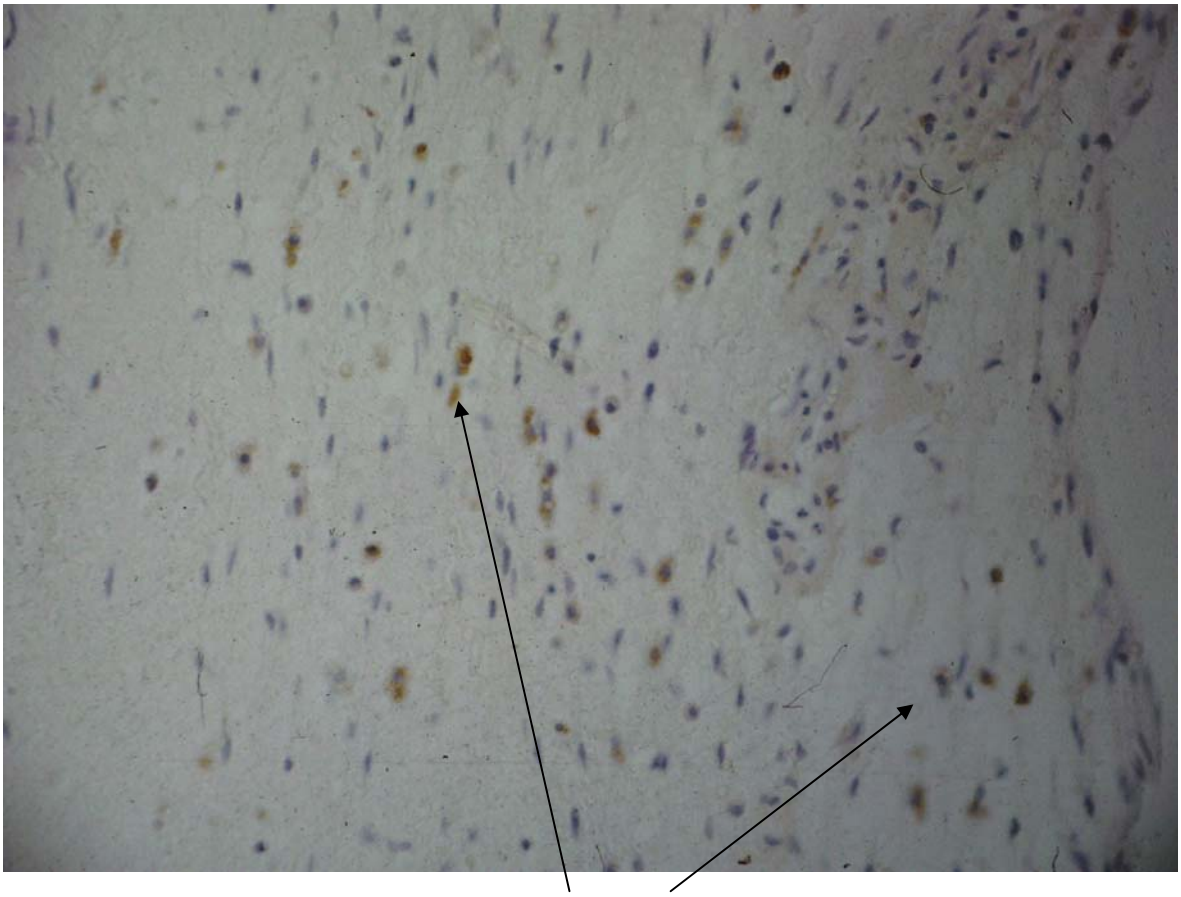
Jejich četnost není vyšší při hranici edématózního prostoru. Endotelie vykazují cytoplazmatickou pozitivitu při barvení proti F VIII. Zvětšeno 400x



lymfatická céva

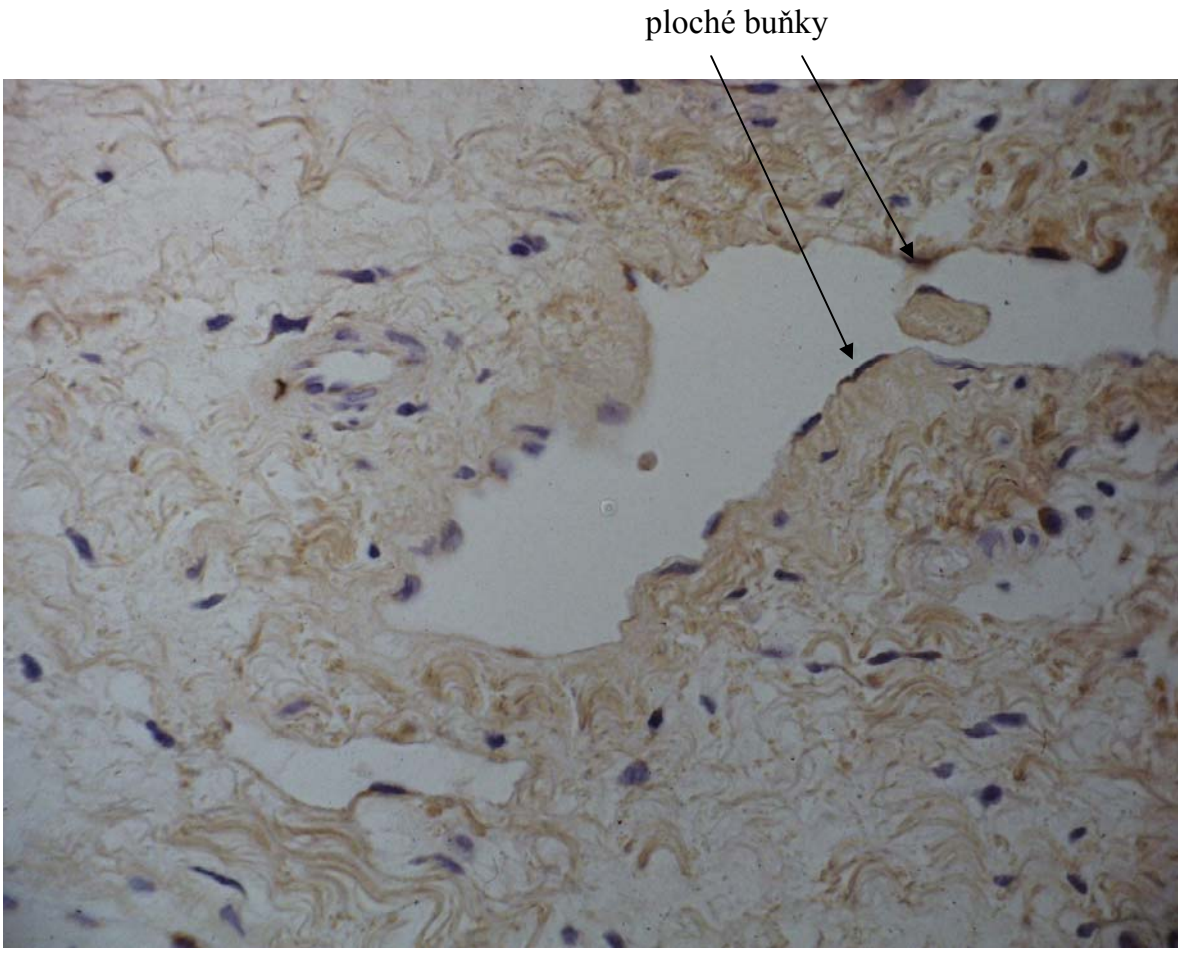
Obr. 15.

Distendovaná lymfatická céva vystlaná endoteliemi s cytoplazmatickou pozitivitou při reakci s protilátkou proti F VIII. K dilataci cévy došlo nejspíše při odběru vitální tkáně. Zvětšeno 400x.



Obr. 16.

Při použití protilátky KP1 vidíme cytoplazmatickou pozitivitu četných makrofágů, které rovnoměrně prostupují celou šíří submukozního vaziva. Zvětšeno 400x.



Obr. 17.

Cytoplazmatická pozitivita plochých buněk vystýlajících Reinkeho prostor při barvení protilátkou proti Vimentinu (16 kDa protein). Pozitivita svědčí pro přítomnost intermediálních filament v cytoskeletu. Zvětšeno 400x.

7.3 Závěr

Distendovaný Reinkeho prostor je vystlán mezenchymovými buňkami připomínajícími buňky synoviální.
To, že takové buňky najdeme v prostoru hlasivky, nás vede k domněnce o mechanické funkci těchto buněk. Výskyt vimentin pozitivních buněk může ukazovat na miktrotraumatický mechanismus vzniku RE (92).

8 Diskuse

Na vzniku Reinkeho edému se podílí významně **menopauza**. Postmenopauzálních žen je v našem souboru statisticky významně více. To potvrzuje hypotézu vlivu menopauzy na vznik RE. Většina pacientek nebyla hormonálně substituována. 91% nesubstituovaných dospělo do recidivy, ale jen 19% žen s hormonální substitucí vykazovalo známky opětovného Reinkeho edému. To je jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů. Naše data naznačují, že by se počet recidiv RE snížil, pokud by ženy v nemopauze byly hormonálně substituovány. Bohužel takových žen je málo nejen v našem souboru.

Druhým nejdůležitějším momentem pro recidivu RE jsou projevy g**astroezofageálního refluxu**. To je v souladu se zjištěními ostatních autorů (24, 62, 64, 75, 101, 112, 17, 120, 66), kteří upozorňují na významný vliv GERD i při vývoji jiných nemocí (laryngitis posterior, kontaktního vředu či granulomu, rakoviny hrtanu, chronického chrapotu, faryngitidy, bronchiálního astmatu, pneumonie, laryngospasmu a dentálních onemocnění). GERD může být doprovázen refluxem laryngofaryngeálním, ale nemusí. Zdá se, že jeho vliv může být i nepřímý, cestou vagové inervace (reflexní). Odhalit reflux a včas jej zaléčit blokátorem protonové pumpy je dle našeho názoru nezbytné. V tomto se s Koufmanem (64) shodujeme.

Helicobacter pylori způsobuje gastritidu a vede ke vzniku žaludečního či dvanáctníkového vředu ale jeho vztah k RE je nejasný.
Vyšetřením stolice jsme zjišťovali hladinu protilátek proti Helicobacteru pylori. Kontrolní vyšetření spočívalo ve stanovení hladin těchto protilátek v krvi. Protilátky proti **HP** ve stolici znamenají nutnost léčit helikobakteriózu bez ohledu na míru gastrointestinálních projevů. Eradikace HP lze dosáhnout užíváním blokátoru protonové pumpy. **HP** ve stolici **žen znamená vyšší riziko recidivy RE.** Dnes existuje pohodlnější vyšetřovací metoda, tj. inhalační test. Doporučujeme jeho užití u žen s RE a případné přeléčení helicobakteriózy blokátorem protonové pumpy a antibiotiky.

Už v 50. letech byl znám vliv kouření na dýchací cesty (82). Naše poznatky i zjištění jiných (82) ukazují, že kouření má na RE významný dopad.
Srovnání tabulek 6 , 7 a 8:
1) znázorňuje, že silnější kuřáci před a po zákroku tíhnou k recidivám
2) podtrhuje důležitost redukce kouření po operaci.
Pokud totiž pacient přestává kouřit, snižuje pravděpodobnost návratu edematozního procesu hlasivky statisticky významně. Nejzřetelnější rozdíl najdeme u žen bez recidiv. Tyto ženy snížily počet vykouřených cigaret v průměru o šest.
Domníváme se, že pokud pacient po operaci přestává kouřit, uniká recidivám s velkou nadějí. Nechceme na tomto místě přehnaně zdůrazňovat často skloňovanou nevhodnost užívání cigaret, ale dle našich zjištění je RE další z mnoha nemocí, které jsou vyvolávány **kouřením**. Boj proti kouření podporujeme.

Pro vznik Reinkeho edému je zásadní správné **používání hlasu**. Foniatrická pooperační péče významně sníží riziko rekurentního průběhu. Obdobně vidí postavení hlasového odborníka i jiní (8,35). Ne všichni nemocní po mikrolaryngeálním zákroku jsou doporučováni k hlasovým specialistům. Zde je určitě velká terapeutická rezerva.

Ze statistického vyhodnocení našeho datového souboru bylo zjištěno, že **hlasová profesionalita** nemá vliv na vývoj RE z pohledu recidiv (tabulka 1 a 2). K podobným závěrů došla Zalesska-Krecicka (125). Zkoumala hlasové patologie u 898 učitelek. Hlasovou nemoc z povolání potvrdila videostroboskopickým a foniatrickým vyšetřením u 33% probandů, u kterých zjistila nejčastěji zpěvácké uzlíky a chronickou hypertrofickou laryngitidu. Zdá se, že školená fonace po dohledem foniatra je tou nejlepší prevencí recidiv (tabulka 10).

Filiaci (13) provedl studii, ve které zkoumal pacienty s prokázaným Reinkeho edémem a se současnou hypertrofií dolních skořep nosních oboustranně. Šest z devíti subjektů mělo také deviaci nosní přepážky, u dvou byla zachycena chronická maxilární sinusitida. Laryngeální symptomy charakteru chrapotu byly uváděny v trvání od 1 roku do 10 let. Rhinomanometrické vyšetření bylo provedeno pro obě strany nosní a zprůměrováno. Toto bazální vyšetření prokázalo absenci nosní obstrukce u všech nemocných. Následně byla provedena oboustranná inhalační stimulace nosní sliznice histaminem. Kontrolní rinomanomatrie zaznamenala po třech minutách vzestup nosní rezistence od 62% do 100% (tj. po totální obstrukci). Počet následných kýchnutí se pohyboval od 1 do 15. Bronchiální provokační test ultrazvukově vytvořeným aerosolem prokázal vyšší rezistenci dolních cest dýchacích.
Filiaci říká, že nespecifická hypersensitivita nemá kauzální, nýbrž konkomitantní vztah k RE. Toto tvrzení zpochybňují výsledky našeho zkoumání, kde pacienti s anamnézou **opakovaných respiračních infekcí** mají statisticky významně výrazně menší sklon k recidivám RE. To je možno vysvětlit tím, že mnoho nemocných s chronickým respiračním onemocněním je odesíláno na vyšetření k ORL

specialistovi. Jeho odborná péče pak může zmírnit rozvoj RE do rozvinutých forem, jež by bylo nutno řešit chirurgicky. Je ovšem také možné, že vstupní anamnestická kriteria naší práce byla nastavena příliš přísně. Na druhé straně, ve shodě s Filiacim, mají **alergičtí** muži našeho souboru vysoké riziko recidiv RE.
Foniatrická péče hraje v léčbě Reinkeho edému vedle léčby chirurgické stěžejní úlohu (72, 107). Foniatr by měl definovat fonační charakteristiky RE. Z klinického pohledu je důležité srovnat takový hlas s normálním a s jinými typy hlasů, které jsou příznačné pro jiné léze laryngu. V přístupu k terapii léze hrají důležitou roli mechanické vlastnosti nemocné hlasivky, které se mění v závislosti na histologickém charakteru onemocnění (edém *vs* fibróza) a zároveň v závislosti na lokalizaci léze. U RE jde o lamina propria superficialis. Změny v této vrstvě vedou dle počítačových analýz (111, 110) ke změnám na fonační hlasivkové vlně s důsledky na charakter fonace. Primární vibrační strukturou plica vocalis (35, 30, 126) je slizniční kryt. Dle této teorie je frekvence vibrování závislá na rozsahu „ztuhlosti" slizniční vrstvy a ta závisí na míře napjetí hlasivky hrtanovými svaly. To potvrzují i Hiranovy (44) studie na kadaverech. Stanovení základní řečové frekvence (speaking fundamental frequency, SFF) je jednou z diagnostických pomůcek při zjišťování RE. Je totiž významně nižší než u nemocných s karcinomem hrtanu, s benigními lézemi hlasivek a s laryngitidou (8). I my můžeme potvrdit důležitost foniatrické péče (tabulka 1, 2). Navíc podstatou správné techniky je fonovat tak, aby nedocházelo k traumatizaci plicae vocales. Ta se zdá být patofyziologickým substrátem nemoci, jak je patrné z našich zjištění.
Model logistické regrese odhadl, že pacienti, kteří neměli pooperační foniatrickou péči měli 6 x větší výskyt recidiv (tabulka 9), ti kterým chyběla důkladná hlasová edukace před zákrokem měli 5x vyšší výskyt recidiv (tabulka 10)
Z těchto údajů lze usuzovat na traumatický podklad vzniku RE. V kapitole 7 jsou popsány naše histologické nálezy, které zcela korelují se statistickou analýzou a s významem správné fonace.

O **endokrinním vlivu** na vznik a vývoj laryngeálního edému se spekuluje. Výraznějším zastáncem ovlivnění Reinkeho edému hormony štítné žlázy je Zeitels (126). Udává, že hypothyreoza vede ke snižování subglotického fonačního tlaku , to pak rezultuje v polypoidní degeneraci hlasivek.
Velmi se diskutuje o tom, zda hypothyreoza není v příčinné souvislosti s RE. Existují práce, které přirovnávají Reinkeho edém k myxedému u hypofunkčích pacientů. Naše data tento názor vyvrací. V hodnotách volných frakcí hormonů štítné žlázy ve skupině recidiv i ve skupině bez recidiv jsme neshledali podstatných rozdílů. Tato data ukazují na nevýznamný vliv štítné žlázy na recidivy RE. U většiny pacientů s abnormální hladinou fT3 a fT4 sice došlo k relapsu onemocnění (tabulka 18 a 19), ale počty těchto nemocných nás neopravňují k jednoznačnému závěru.
Naopak u pacientů s hladinami ve fyziologických mezích se recidiva onemocnění objevila jen ve 42% a u pacientů se zvýšenou hladinou fT3 a fT4 ve 40%.

V souboru se vyskytuje malé procento hypotyreozních a hyperthyreozních nemocných, což také ukazuje na zanedbatelný vliv produktů glandula thyroidea na RE. Všichni thyreopati byli zaléčeni endokrinologem.

Na možnosti vzniku recidivy RE se mimo námi zkoumaných faktorů podílí i operatérova technika. My jsme užívali klasické instrumentarium Kleinsasserovo.
V současné době pronikají do otolaryngologie i nové laserové metody (91) , které zatím nebyly použity v hrtanu. V následujících studiích bude třeba probádat terapeutické využití těchto metod a to ErCr:YSGG laseru (Waterlase) s vlnovou délkou 2780 nm a Nd:YVO4 laseru (IDAS) o vlnové délce 532 nm. Současné výkonové lasery staršího typu (CO2, KTP, diodový) nepřináší lepší výsledky než klasická chirurgie. Laser o vlnové délce 2780 nm je zatím prověřen v oblasti orofaryngu. Waterlase a především IDAS by mohly obohatit rejstřík nabízených zákroků pro RE.
V rámci vyšetřování chrapotu a Reinkeho edému se široce uplatňují klasické vyšetřovací postupy ORL. Vedle indirektní laryngoskopie, zvětšovací laryngoskopie a stroboskopie, fibrolaryngoskopie a hlasové analýzy je třeba provést některé z možných vyšetření pro diagnostiku HP a GERD.

K diagnostice GERD bylo a je používáno několik metod. Dlouhodobá pH metrie (11, 52, 51, 85, 18, 34, 88, 65, 15, 102, 5), krátkodobá pH metrie(79) jsou hlavními metodami průkazu GERD, ale předpokládají zavedení jícnové sondy. Tento, pro pacienty nepříjemný fakt, vede často k odmítnutí takového vyšetření, což potvrzují i naše výsledky. Existuje celá řada dalších vyšetření jícnu, která nevyžadují mnohahodinovou spolupráci pacienta. Je možno provést RTG pasáž jícnem, která byla populární i při prokazování GERD ve 30. a 40. letech (89). Její citlivost je nízká (89) a navíc v porovnání s scintigrafií jícnu představuje pro pacienta několikrát vyšší zátěž. Bernsthein a Baker (10) zavedli tzv. acidický perfuzní test na ezofagitidu. Ukázalo se, že není dostatečně specifickým vyšetřením ani pro zánět jícnu ani pro GERD a je bohužel prováděn při zavedení nazogastrické sondy (7). Ezofagogastroskopické vyšetření flexibilní optikou je pro diagnostiku chorob jícnu a žaludku velmi přínosné, ale pro GERD nespolehlivé (50) a také nepříjemné. Jeho velkou výhodou je možnost bioptického odběru. Makrofágový test (85, 18), užívaný u dětí s plicními komplikacemi GERD, vyžaduje bronchoskopii.
Dynamická scintigrafie jícnu je sice známou, ale neužívanou metodou. Alespoň dle našich informací není v naší republice požívána ke zjišťování GERD
Radionuklidový scan (34, 88, 65) je jedinou metodou s malou zátěží pro vyšetřovaného, včetně zátěže radiační. Jeho jedinou kontraindikací je gravidita.
Indikace k provedení DSJ jsou mimo GERD také achalazie, systémové choroby (lupus erytematodes), porucha průchodnosti (nádory, zevní útlak), ezofagitida a stav po chirurgických výkonech na jícnu. DSJ, lépe než endoskopie, prokáže poruchy motility jícnu a gastroezofageální reflux. V souladu s tím jsou i naše zkušenosti.

Oprášení DSJ se v kontextu jejího reálného užívání jeví jako nová metoda. Z pohledu vyšetřování Reinkeho edému jako zcela nová.
V diagnostice helikobakteriózy se nám osvědčili testy protilátek ze stolice. Možný je inhalační test. Obě metody umožňují pohodlnou a přesnou diagnózu.
Pro průkaz GERD je suverénní metodou pH metrie. Toto vyšetření je však odmítáno pacientem pro svoji invazivitu. To jsou zjištění naše i ostatních otolaryngologů (64).
Dynamická scintigrafie jícnu dokáže pH metrii zastoupit a je mnohem šetrnější.

Plica vocalis je komplexní struktura zcela odlišná od ostatních částí hrtanu. Přední 2/3 hlasivky jsou vibrující porcí, jež tvoří při fonaci zvuk. Histologická skladba, vrstevnatý charakter a složení pojivové tkáně tvoří unikátní kryt ligamentum vocale. Vaskularizace je redukována na několik kapilár, které běží paralelně s volným okrajem hlasivky. Reinkeho prostor zcela chybí v oblasti přední komisury a v zadních částech hlasivky, tudíž nekomunikuje se svým protilehlým ekvivalentem. Nahoře končí na přechodu horní strany hlasivky a nejlaterálnějšího místa ventriculus Morgani. Dole je zóna adherence ne tak ostrá a zřetelná. Subglotické zahuštění pojiva brání subglotickému šíření edému.
Ligamentum vocale po narození chybí. Vytváří se později ze dvou fibrózních jader. Jádra jsou na každém konci plica vocalis. V jejím středu probíhá intenzivní proliferace elastických a kolagenních vláken: macula flava anterior et posterior (99).

Epitelové změny
Benigní patologie hlasivky mohou probíhat buď ve slizniční nebo podslizniční vrstvě. Iritační vlivy mohou působit na epitel, který je pak modifikován hyperplazií, akantózou, keratózou a dysplazií. Slizniční hyperplazie je prostým zmnožením epiteliálních buněk. Akantóza je definována jako zmnožení epitelových buněk bazální vrstvy epitelu, které proliferují do koria.
Keratinózu dělíme na orthokeratózu a parakeratózu. Orthokeratóza se vyznačuje tím, že bazální buňky jsou vyplněny keratinem a podléhají deskvamaci ztrátou svých jader. Při parakeratóze se buňky deskvamují bez ztráty jader
Dysplazie je dána mírou atypických změn na buňkách, jejich cytoplazmě a především jádrech.

Submukozní změny
Lamina propria může být postižena edémem, fibrózou nebo zánětlivou reakcí. Často bývají pozorovány angiektazie, proliferace cév nebo depozita hemosiderinu.

V diferenciální diagnóze mezi uzlíky, polypy a Reinkeho edémem nejsou změny na epitelu příliš podstatné. Zpěvácké uzlíky jsou doprovázeny dyskeratózou nebo hyperkeratózou. Zdá se že tyto změny se spíše vyvíjí u vyzrálých, starších nodulů. Bazální membrána uzlíků je často nepravidelně ztluštělá.
Signifikantnější změny jsou v Reinkeho prostoru.

Kambic (57) vyšetřil více než 600 polypů. Vedle různých epiteliálních změn ve smyslu atrofie či hyperplazie, systematicky zkoumal edém submukózy. Zkoumal stupeň fibrózy, dilatace cév, krvácení a hyalinní degeneraci. Své bádání uzavřel s tím, že polyp je původně edematozní léze, která evoluje individuálně do fibrózní, hyalinní nebo basofilní přestavby. Polypy jsou velmi variabilní a často histologicky obtížně odlišitelné od RE. Reinkeho edém je charakteristický edémem lamina propria.
V našich vzorcích byl epitel hlasivek s RE bez patologie tj. bez známek hyperkeratotických či ulceračních. (obr. 5,6).
V submukoze nacházíme hlenovitou hmotu bohatou na bílkovinu, velmi chudou na buňky (126). Tato extracelulární matrix je bohatá na kolagen i elastin, fibronektin jí ale chybí zcela (114). Proto má stroma myxoidní charakter a nedostatek strukturálních proteinů vede k velké deformabilitě lamina propria (22). Kleinsasser popisuje fibrózní nebo angiektatické jádro. Bazální membrána (BM) je dle většiny autorů ztluštělá. Kdybychom provedli vyšetření elektronovým mikroskopem ukázala by se kolagenní vlákna uspořádána do věnců těsně pod BM a mikrofilamenta v ní ukotvená. Epitelie stratum basale jsou spojeny s BM hemidesmosomy. Jinými autory byla prokázána přítomnost neuropeptidů a neuronových receptorů, které dokazují nespecifickou senzitivitu hlasových vazů a mohou se podílet na vasodilataci a transudaci plazmy do Reinkeho prostoru (33).
Charakteristický je nález větvících se trhlin submukozy, které jsou vystlány dvěma až třemi vrstvami plochých buněk s cytoplazmatickými výběžky. Buněčné kontakty těmto buňkám chybí. Lze je rozlišit na tmavé a světlé.
My jsme se namísto imunochemické analýzy či zkoumání ultrastruktury věnovali imuhistochemickému vyšetření buněčných elementů. Kleinsasser popisuje fibrózní či angiektatické jádro postižené hlasivky (59). Volič (114) hovoří o 2 typech Reinkeho edému, z nichž v jednom (transparentní typ) najdeme stromální buňky s cytoplazmatickými mikrogranuly a ve druhém (lividní typ) lze histochemicky prokázat součásti cévní stěny v submukóze. My jsme na jednom řezu objevili dilatovanou lymfatickou cévu. K její distenzi došlo ale nejspíše arteficiálně při krájení bloku (obr. 8). Na znázornění krevních kapilár jsme použili protilátku F VIII. Krevní kapiláry jsou difúzně rozptýlené a jejich četnost není nikterak vyšší při hranicích edematozního prostoru (obr. 7). Naše zjištění jsou v rozporu s Kleinsasserovým a Voličovým popisem cévních buněk v submukóze (59, 114).
Submukóza je infiltrovaná především T-lymfocyty, makrofágy a ojediněle eozinofily. B-lymfocyty nenajdeme vůbec (47). U alergiků se lymfocyty shlukují, „cluster“ .
Při použití protilátky KP 1 vidíme četné makrofágy, které rovnoměrně prostupují celou šíři submukozního vaziva (obr. 9). Cluster jsme nezaznamenali.
Na dalším obrázku (obr. 10) najdeme zřetelné ploché buňky vystýlající Reinkeho prostor (vimentin).
Domníváme se, že tento nález svědčí o výrazném podílu traumatizace hlasivek na vzniku Reinkeho edému.

Výsledky histologické analýzy prokazují Vimentin pozitivní buňky. Podobné buňky, ale ve více vrstvách popsal Tillman (109). Podle vzhledu usuzujeme na jejich podobnost s buňkami synoviálními, které nacházíme na povrchu synovie kloubních prostor (109). Nález synoviálním buňkám podobných buněk v Reinkeho prostoru naznačuje, že patofyziologická teorie mikrotraumatizace může být správná. Navíc naše data potvrzují význam správné fonace a význam foniatrické péče. Připomeňme statistickou analýzu (tabulka 1) naší práce a uvědomme si roli korektní fonace. Zdá se, že porušená mechanika tvorby hlasu je zdaleka nejdůležitějším substrátem vzniku RE.

9 Závěr

Cíle práce

1) **Analyzovat soubor pacientů s Reinkeho edémem se zaměřením na rizikové faktory vedoucí k recidivám RE**

2) **Zjistit vliv zažívacího traktu na vývoj RE a porovnat význam dynamické scintigrafie jícnu a pH metrie v diagnostice nemoci z gastroezofageálního refluxu jako jednoho z možných rizikových faktorů vzniku RE**

3) **Provést imunohistochemickou analýzu hlasivek postižených RE a pokusit se najít morfologické známky osvětlující principy patogeneze RE**

Jejich dosažení:

1)
Na vzniku Reinkeho edému se podílí významně menopauza. Je to jeden z nejdůležitějších faktorů. Naše data naznačují, že by tomu tak nemuselo být, pokud by byly ženy hormonálně substituovány.

Druhým nejdůležitějším momentem pro recidivu RE jsou projevy gastroezofageálního refluxu. Může být doprovázen refluxem laryngofaryngeálním, ale nemusí. Odhalit reflux a včas jej zaléčit blokátorem protonové pumpy, je nezbytné pro správnou léčbu.

Zásadní pro zahájení medikamentózní léčby Helicobactera pylori je nález Reinkeho edému, jako jednoho z extralaryngeálních projevů GERD. Eradikace HP lze obykle dosáhnout užíváním blokátoru protonové pumpy.

Kouření má na RE významný vliv, zejména pokud pacient po operaci přestává kouřit, uniká recidivám s velkou nadějí.

Pro vznik edému je zásadní správné používání hlasu. Foniatrická pooperační péče sníží riziko rekurentního průběhu významně. Výsadní postavení foniatra vedle operatéra je potvrzeno i našimi histologickými zjištěními.

2)
Vedle indirektní laryngoskopie, zvětšovací laryngoskopie a stroboskopie, fibrolaryngoskopie a hlasové analýzy je třeba provézt některé z vyšetření pro diagnostiku HP a GERD.
Nám se osvědčily v diagnostice helikobakteriózy testy protilátek ze stolice.
Pro průkaz GERD je suverénní metodou pH metrie. Dynamická scintigrafie jícnu dokáže pH metrii zastoupit a je mnohem šetrnější.

3)
Tíhový váček (burza) vystlaný synoviálními buňkami vzniká na namáhaných místech, kde brání poškození šlach tahem či tlakem. Pokud je hlasivka nesprávně používána a podobně mechanicky zatěžována, dochází ke vzniku RE. Nález synoviálním buňkám podobných buněk v Reinkeho prostoru naznačuje, že teorie mikrotraumatizace v patogenezi RE je oprávněná. Pro prevenci mechanického přetížení hlasivek je dle našich zjištění významaná správná fonace.

10 Literatura

1. Allison P. R.: Reflux Oesophagitis, Sliding Hiatal Hernia and the Anatomy of Repair. *Surg Gynecol Obstet.* 1951, 92:419-431
2. Arana J., Tovar J. A. and Garay J.: Abnormal Preoperative and Postoperative Esophageal Peristalsis in Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr Surg*, 1986, 21:711-714
3. Aylwin J. A.: The Physiological Basis of Reflux Oesophagitis in Sliding Hiatal Diaphragmatic Hernia. *Thorax,* 1953, 8:38-45
4. Baldi F., Ferrarini F., Longanesi A. et al.: Oesophageal Function Before, During, and After Healing of Erosive Oesophagitis. *Gut*, 1988, 29:157-160
5. Becker D. J., Sinclair J. W., Wu W.C. et al: Fatty Foods and Reflux: Evidence of Increased Esophageal Acid Exposure After a High Fat Meal. *Gastroenterology*, 1988, 94:A 29,. Abstract
6. Benjamin B.: Endolaryngeal Surgery, Martin Dunitz Ltd, 1998
7. Benjamin S. B., Gerhardt, D. C. and Castell D. O.: High Amplitude Peristaltic Esophageal Contractions Associated With Chest Pain and/or Dysphagia. *Gastroenterology*, 1979, 77:478-483
8. Bennet S., Bishop S., Lumpkin S. M. M, Baltimore.: Phonatory Characteristics Associated with Bilateral Difuse Polypoid Degeneration, *Laryngoscope,* 187, 97:446-450
9. Berenberg W., Neuhauser E. B. D.: Cardio-esophageal Relaxation (Chalasia) as a Cause of Vomiting in Infants. *Pediatrics*, 1950, 5:414-420
10. Bernstein L. M., Baker L.A.: A Clinical Test for Esophagitis. *Gastroenterology*, 1958, 34:760-781
11. Bianchi Porro G. and Pace F.: Comparison of Three Methods of Intraesophageal pH Recordings in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux. *Scand. J. Gastroenterol,* 1988, 23:743-750
12. Boesby S.: Gastro-oesophageal Acid Reflux and Sphincter Pressure in Normal Human Subjects. *Scand. J. Gastroenterol,* 1975, 10:731-736
13. Burnet W.: An Evaluation of the Gastroduodenal Fibrescope. *Gut*, 1962, 3:361-365
14. Castell D.O., Wu, W.C. and Ott, D. J. (Eds.): Gastro-esohageal Reflux Disease. Pathogenesis, Diagnosis, Therapy. Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, NY, 1985, 325
15. Cohen S., Harris L.D.: Does Hiatus Hernia Affect Competence of the Gastroesophageal Sphincter? *N. Eng. J. Med.*, 1971, 284:1053-1056
16. Conway-Hughes J. H. L.: Oesophageal reflux: An Analysis or 453 Consecutive Barium Meal Examinations. *Br.J.Radiol*., 29, 1956, s. 331-334

17. Cooper M.P., Smit C. F., Stanojcic L. D., Devriese P. P., Schouwenburg P. F., Mythus-Fliegen L. M. H.: High Incidence of Laryngopharyngeal Reflux in Patiens With Head and Neck Cancer. *Laryngoscope*, 2000, 110:1007-1011
18. Corwin R. W.. and Irwin, R. S.: The Lipid-laden Alveolar Macrophage as a Marker of Aspiration in Parenchymal Lung Disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 132:576-581
19. Dab I. and Malfroot A.: Gastroesophageal Reflux: A Primary Defect in Cystic Fibrosis? *Scand. J. Gastroenterol*., 1988, 23 (Suppl. 143):125-131
20. DeMeester T. R., Bonavina L. and Albertucci M.: Nissen Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease. Evaluation of Primary Repair in 100 Consecutive Patients. *Ann. Surg*., 1986, 204:9-20
21. DeMeester T. R, Johnson L. F.: The Evaluation of Objective Measurements of Gastroesophageal Reflux and Their Contribution to Patient Management. *Surg Clin Notrh Am*, 1976, 56(1):39-53
22. DeMeester T. R., Johnson L. F., Joseph G. J., et al.: Patterns of Gastroesophageal Reflux in Health and Disease. *Ann. Surg*., 1976, 184:459-470
23. Dent J., Holloway R.H., Toouli J.: Mechanisms of Lower Oesophageal Sphingter Incompetence in Patients With Symptomatic Gastroesophageal Reflux. *Gut*, 1988, 29:1020-1028
24. Deveney C. W., Banner K., Cohen J.: Gastroesophageal Reflux and Laryngeal Disease. *Arch. Surg*., 1993, 128:1021-1027
25. Dodds W. J., Dent J., Hogan W. J.: Mechanisms of Gastroesophageal Reflux in Patients with Reflux Esophagitis. *N Eng J Med*, 1982, 307: 1547-1552
26. Dubois A.: Clinical Relevance of Gastroduodenal Dysfunction in Reflux Esofagitis. *J. clin. Gastroenterol*., 1986, 8(Suppl. 1):17-25
27. Dyer N. H., Pridie, R.B.: Incidence of Hiatus Hernia in Asymptomatic Subjects. *Gut.,* 1968, 9:696-699
28. Eastwood, G.L., Castell D.O. and Higgs R.H.:Experimental Esophagitis in Cats Impairs Lower Esophageal Sphincter Pressure. *Gastroenterology*, 1975, 69:146-153
29. Eckardt V.F.: Does Healing of Esophagitis Improve Esophageal Motor Function? *Dig Dis Sci,* 1988, 33:161-165
30. Fairbanks G.: Voice and Articulation Drillbook, Harper and Row, 1960, New York
31. Feldman M. and Richardson C.T.: Role of Thought, Sight, Smell, and Taste of Food in the Cephalic Phase of Gastric Acid Secretion in Humans. *Gastroenterology,* 1986, 90:428-433
32. Ferguson, M. K., Ryan J.W., Little A.G., et al.: Esophageal Emptying and Acid Neutralization in Patients With Symptoms of Esophageal Reflux. *Ann Surg*, 1985, 201:728-735

33. Filiaci F., lo Vecchio A., Zambetti G., Luce M., Romeo R.: The Non-specific Hypersensitivity of the Upper and Lower Airways in Reinke's edema: Preliminary Results. *Allergol Immunopathol (Madr),* 1997 Jan, 25(1):18-22
34. Fisher R. S., Malmud L. S., Roberts G. S. et al.: Gastroesophageal (GE) Scintiscanning to Detect and Quantitate GE Reflux. *Gastroenterology*, 1976, 70:301-308
35. Fujimora O.: Body-Cover Tudory of Vocal Folds and its Phonetic Implications. *Vocal Fold Physiology. K. Stevens and M. Hirano,* 1981, University of Tokyo, Tokyo
36. Fyke F. E., Code C. F., Schegel J.F.: The Gastroesophageal Sphingter in Healthy Human Beings. *Gastroenterologia*, Basel, 1956, 86:135-150
37. Gerhadt D.C., Castell D.O., Windship D.H. et al.: Esophageal Dysfunction in Esophagealfaryngeal Regurgitation. *Gastroenterology* , 1980, 78:893-897
38. Gill R. C., Bowes K. L., Murphy, P. D. et al.: Esophageal Motor Abnormalities in Gastroesophageal Reflux and the Effect of Fundoplication. *Gastroenterology,* 1986, 91:364-369
39. Gray S. D., Hammond E., Hanson, D. F.: Benign Pathologic Responses of the Larynx. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*., 1995, 10:413-8.
40. Hagen J., Dietel M., Khanna R. K. et al.: Gastroesophageal Reflux in the Massievely Obese. *Int. Surg.,* 1987, 72:1-3
41. Hajek M.: Anatomische Untersuchungen über das Larynxoedem Langenbecks. *Arch.klin.Chir.,* 1891, 42:46-93
42. Helm J.F.: Oesophageal Acid Clearance. *J Clin Gastroenterol*, 1986, 8 (suppl 1):5-11
43. Helm J. F., Dodds W. J., Hogan W. J.: Acid Neutralizing Capacity of Human Saliva. *Gastroenterology*, 1982, 83:69-74
44. Henderson R. D.: The Esophagus: Reflux and Primary Motor Disorders. Williams and Wilkins, Baltimore, 1980, 279
45. Hirano M.: Phonosurgery: Basic and Clinical Investigations. *Otologia* (Fukuoka), 1975, 21:239-442
46. Hirano M.: Structure of the Vocal Fold in Normal and Disease States: Anatomical and Physial Studies. Proceedings of the Conference on the Assement of Vocal Patology
47. Hocevar-Boltezar I., Radsel Z., Zargi M.: The Role of Allergy in the Etiopathogenesis of Laryngeal Mucosal Lesions. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1997, 527:134-137
48. Ingelfinger F.J.: Esophageal Motility. *Physiol Rev*, 1958, 38:533-584
49. Jacson C., Jackson C. L.: The Larynx and Its Diseases. Philadelphia, PA: WB Souders, 1937:136-151, 315-42.
50. Jamieson G. G. and Duranceau A.(Eds.): Gastroesophageal Reflux. W. B. Saunders Co.,Philadelphia, 1988, 281

51. Johnson L. F.: 24- hour pH Monitoring in the Study of Gastroesophageal Reflux. *J. Clin. Gastroenterol*., 1980, 2:387-399
52. Johnson L. F.: New Concepts and Methods in the Study and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Med. Clin. North. Am.,* 1981, 65(6):1195-1222
53. Johnson L. F. and DeMeester T.R.: Twenty Four Hour pH Monitoring of the Distal Esophagus. A Quantitative Measure of Gastroesophageal Reflux. Am. J. Gastroenterol., 1974, 62:325-332
54. Johnson L. F., DeMeester T.R. and Haggit R.C.: Esophageal Epithelial Response to Gastroesophageal Reflux. A Quantitative Study. *Dig. Dis*, 1978, 23:498-509
55. Kahrilas P.J.: Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA*, 1996, 276:983-988
56. Kahrilas, P.J., Dodds W.J. and Hogan W. J.: Effect of Peristaltic Dysfunction of Esophageal Volume Clearance. *Gastroenterlogy*, 1988, 94:73-80
57. Kambic V., Radsel Z., Zargi M., Acko M.: Vocal Cord Polyps: Incidence, Histology and Pathogenesis. *J Laryngol Otol*, 1981, 95:609-618
58. Katz P. O., Knuff T. E., Benjamin S. B. et al: Abnormal Esophageal Pressures in Reflux Esophagitis: Cause of Effects ? *Am. J. Gastroenterol.,* 1986, 81:744-746
59. Kleinsasser O.: Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie. Stuttgart-New York. F.K. Schattauer-Verlag. 1976
60. Klenner P. et al.: Vnitřní lékařství, Galén, Praha, První vydání 1999, 443-446
61. Knuff T.E., Benjamin S.B., Worham G.F.: Histologic Evaluation of Chronic Gastroesophageal Reflux. An Evaluation of Biopsy Methods and Diagnostic Criteria. *Dig Dis Sci*, 1984, 29:194-201
62. Koufman J.A.: Gastroesophageal Reflux and Voice Disorders. In: Rubin JS, Sataloff RS, Korovin GS, Gould WJ, eds. Diagnosis and Treatment of Voice Disorders. New York, NY:Igaku-Shoin, 1995:161-75.
63. Koufman J.A.: The Otolaryngologic Manifestation of Gastroesophageal Reflux Disease. *Laryngoscope*, 1991, 10(Suppl 53):1-78
64. Koufman J.A., Armin M.R., Panetti M.: Prevalence of Reflux in 113 Consecutive Patiens with Laryngeal and Voice Disorders. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 2000, 385-388.
65. Kuriloff D. B., Chodosh P., Goldfarb R. et al.: Detection of Gastroesophageal Reflux in the Head and Neck: The Role of Scintigraphy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*., 1989, 98:74-80
66. Lazarchik D.A., Filler S.J.: Dental Erosion: Predominant Oral Lesion in Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol*., 2000, 95(Suppl 8):33-38
67. Lenz H. J., Ferrari-Taylor J. and Isenberg J. I.: Wine and Five Percent Ethanol Are Potent Stimulants of Gastric Acid Secretion in Humans. *Gastroenterology,* 1983, 85:1082-1087

68. Little A.G., Martinez, E. I., DeMeester T.R. et al.: Duodenogastric Reflux and Reflux Esophagitis. *Surgery,*1984, 96:447-454
69. LoPresti P.A., Hilmi A.M.: Clinical Experience with a New Foroblique Fiber Optic Esophagoscope. *Am J Dig Dis*, 1964, 9:690-697
70. LoPresti P., Scherl N. D., Greene L.: Clinical Experience with a Glass-Fiber Gastroskope. *Am J Dig Dis,* 1962, 7:95-101
71. Lore J. M.: Stripping of the vocal cords. *Laryngoscope,* 1934, 44:803-16
72. Lowenthal G.: The Ttreatment of Polypoid Laryngitis, *Laryngoscope,* 1958,8:1095-1104
73. Matsuo K., Kammimura M., Hirano M.: Phonosurgery: Basic and Cinical Ivestigations. *Auris Nasus Larynx* ,1983, 10(suppl):37-45
74. Miller F. A., DoVale J. and Gunther T.: Utilization of Inlying pH Probe for Evaluation of Acid Peptic Diathesis. *Arch Surg*, 1964, 89:199-203
75. Mittal R. K., Balabán D. H.: The Esophagogastric Junction. *N Eng J Med,* 1997, 336:924-932
76. Mittelmann B. and Wolff H. G.: Emotions and Gastroduodenal Function:Experimental Studies on Patients With Gastritis, Duodenitis and Peptic Ulcer. *Psychosom. Med*, 1942, 4:5-61
77. Moesgaard Nielsen V., Hojslet P.E.: Topical Treatment of Reinke‘s Oedema with Beclomethasone Dipropinate Inhalation Aerosol. *J Laryngol Otol* ,1987 Sep, 101:921-4
78. Moore J.G. and Wolfe M.: The Relation of Plasma Gastrin to the Circadian Rhythm of Gastric Acid Secretion in Man. *Digestion,* 1997, 9:97-105
79. Moses F. M.: Reversible Aperistalsis As a Complication of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* , 1987, 82:272-275
80. Motil K. J., Ostendorf J., Bricker J.T. et al.: Exercise-induced Gastroesophageal Reflux in an Athletic Child*. J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1987, 6:989-991
81. Murphy D. W. and Castell D. O.: Chocolate and Heartburn: Evidence of Increased Esophageal Acid Exposure After Chocolate Ingestion. *Am J Gastroenterol*, 1988, 83:633-636
82. Myerson M.C.: Smoker´s larynx. A Clinical Pathological Entity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1950, 59:541-543
83. Nebel O. T., Fornes M. F. and Castell D.O.: Symptomatic Gastroesophageal Reflux: Incidence and Precipitating Factors. *Am J Dig Dis*, 1976, 21:953-956
84. Nelson J. L., Castel D. O.: Reflux Esophagitis: An Update. *South Med J*, 1985, 78:452-457
85. Nussbaum E., Maggi J. C., Mathis R., et al.: Association of Lipid-laden Alveolar Macrophages and Gastroesophagel Reflux in Children. *J Pediatr*, 1987, 110:190-194
86. Olson N. R.: Effects of Stomach Acid on the Larynx. *Proc Am Laryngol Assoc*, 1983, 104:108-112

87. Orlando R.C.: Esophagal Epithelial Resistance. *J Clin Gastroenterlo*, 1986, 8(Suppl):12-16
88. Ott D. J., Cowan R. J., Gelfand D. W. et al.: The Role of Diagnostic Imaging in Evaluating Gastroesophageal Reflux Disease, 1986, 6:3-14
89. Ott D. J., Gelfand D. W. and Wu W. C.: Reflux Esophagitis: Radiographic and Endoscopic Correlation. *Radiology*, 1979, 130:583-588
90. Paterson W.G.: Extraesophageal Complications of Gastroesophageal Reflux Disease. *Can J Gastroenterol*, 1997, 11(Suppl):45B-50B
91. Pavelec V.: Uvulopalatoplasty with Waterlase in Comparison with Standard Lasers, *Papers of WCLI European Symposium*, 2004, Munic, Germany
92. Pavelec V, Hadravská Š.: Reinkeho edém– etiologie a imunohistochemie. *Otorinolaryngol a Foniat*, 2003, 52:142-144
93. Pavelec V, Slípková D.: Gastroezofageální reflux u pacientů s Reinkeho edémem, *Otorinolaryng a Foniat*, v tisku
94. Peters M. N and Richardson C. T.: Stressful Life Events, Acid Hypersecretion and Ulcer Disease. *Gatroenterology*, 1983, 84:114-119
95. Putney F.J., Clerf L.H.: Treatment of Chronic Hypertrophic Laryngitis. *Arch Otolaryngol,* 1940, 31:929-9
96. Reinke : Untwersuchungen ueber das menschliche Stimmband. Band 13 Fortschr. Med., 1895, 12:469-478
97. Rosman A. S., Goldberg H., Federman Q. et al.: Chronic Xerostomia Alters 23 Hour Esophageal pH and is Associated with Esophageal Inflammation. *Gastroenterology ,*1988, 94:abstract 397
98. *SAS Institute Inc.* SAS/STAT User's Guide, Version 8, Cary, NC: SAS Institute
99. Sato K., Hirano M.: Histologic Investigation of the Macula Flava of the Human Vocal Fold. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995, 104:138-143
100. Scobey M. W. and Castell D. O.: Esophageal Motility Effects of Collagen Vascular Diseases and Aging. *Soc gastrointes Assist*, (Spring): 1986, 16-21
101. Shaker R., Milbrath M., Ren J. et al.: Esophagopharyngeal Distribution of Refluxed Gastric Acid in Patiens with Laryngitis. *Gastroenterology*, 1995, 109:1575-1582
102. Schatzki R.: Die Beweglichkait von Oesophagus und Magen Innerhalb des zwerchschlizses Beim Alten Menschen. *Fortschr Geb Rongenstr Nukearmed Erganzungsband,* 1932, 45:177-187
103. Siegel C. I. and Hendrix T. R.: Esophageal Motor Abnormalities Induced by Acid Perfusion in Patients with Heartburn. *J Clin Invest*, 1963, 42:686-695
104. Slípka J.: Patogeneze hlasivkových cyst. *Plzeň Lék Sborn*, 1998, 65:37-40
105. Spencer J.: Prolonged pH Recording in the Study of Gastroesophageal Reflux. *Br. J. Surg.,* 56, 1969, s.: 912-914

106. Stringer D. A., Sprigg A., Juodis E. et al.: The Association of Cystic Fibrosis, Gastroephageal Reflux, and Reduced Pulmonary Function. *Can Assoc adiol J*., 1988, 39:100-102
107. Strong M., Vaughan C.: Vocal Cord Nodules and Polyps – The Role of Surgical Treatment. *Laryngoscope*, 1971,81:911-923
108. Sutphen J. L. and Dillard V.L.: Effect of Feeding Volume on Early Postcibal gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr Gastroeterol Nutr*, 1988, 7:185-188
109. Tillmann B., Rudert H., Schunke M., Werner J.A.: Morphological Studies on the Pathogenesis of Reinke's Edema. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995, 252(8):469-474
110. Titze I., Talkin D.: A theoterical Study of the Effects of Various Laryngeal Configurations on the Acoustic of Fonation. *J Acoust Soc Am*, 1979, 66:60-74
111. Titze I., Talkin D.: Simulation and Interpretation of Glottographic Wawforms. In: Proceedings of the Conference on the Assement of Vocal Patology. C. Ludlow, *ASHA Report 11*, 1981
112. Toohill R. J., Kunh J. C.: Role of Reflux Acid in Pathogenesis of Laryngeal Disorders. *Am J Med*, 1997, 103:100-106
113. Turck L.: Chronic Inflammatory Disease of the Vocal Cord. Wien: Wilhelm Bramuler, 1848
114. Vecrina Volic S., Kirincic A., Markov D.: Some Morfological, Histological, Cytological and Histochemical Aspects of Reinke‘s oedema. *Acta Otolaryngol (Stockh),* 1996 Mar, 116(2):322-324
115. Vitale G. C., Cheadle W. G., Patel B. et al.: The Effect of Alcohol on Nocturnal Gastroesophageal Reflux. *JAMA,* 1987, 258:2077-2079
116. Wallner L.: Smoker´s Larynx. *Laryngoscope*, 1954, 64:259-70
117. Ward B. W., Wu W. C., Richter J. E. et al.: Ambulatory 24- hour Esophageal pH Monitoring. Technology Searching for a Clinical Application. *J Clin Gastroenterol*, 1986, 8(Suppl 1):59-67
118. White A., Sim D. W., Maran A. G. D.: Reinke´s Oedema and Thyroid Function. *J Laryngol Otol* , 1991, 105:291-2
119. Wilkenstein A.: Peptic Esophagitis. A New Clinical Entity. *JAMA*, 1935, 104:906-909
120. Wilson J. A., White A., von Haacke N. P. et al.: Gastroesophageal Reflux and Posterior Laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1989, 98:405-410
121. Wolfe M. M. and Soll A. H.: The Physiology of Gastric Acid Secretion. *N Engl J Med*, 1988, 1707-1715
122. Wong R. K. H., Hanson P. J., Waring P. J., Shaw G.: ENT Manifestation of Gastroesophageal Reflux. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(Suppl 8):15-2229.
123. Wright R. A., Hurwitz A. L.: Relationship of Hiatal Hernia to Endoscopically Proved Reflux Esophagitis. *Dig Dis Sci* , 1979, 24:311-313

124. Yonekawa H.A.: Clinical Study of Reinke´s Oedema. *Auris Nasus Larynx*, 1988, 15:57-78
125. Zalesska-Krecicka M., Krecicki T., Cyganek P., Walulin P., Rozmiarek D.: Analysis of Voice Disorders in Teachers Treated in the Phoniatric Laboratory of the Otolaryngology Department AM in Wroclav. *Przegl Lek*, 1999, 56(2):139-143
126. Zeitels S. M., Hillman R. E., Bunting G. W., Vaughn T.: Reinke's Edema: Phonatory Mechanisms and Management Strategies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997 Jul,106(7 Pt 1):533-543

11 Seznam tabulek, obrázků a grafů

Tabulka 1. Zkoumané faktory u žen…28
Tabulka 2. Rizikové faktory u mužů…29
Tabulka 3. Kouření, 110 žen…31
Tabulka 4. Kouření, 42 mužů…32
Tabulka 5. Redukce kouření a její vliv na recidivy, párový t-test…33
Tabulka 6. Počet cigaret. 54 žen bez recidivy…34
Tabulka 7. Počet cigaret. 32 mužů bez recidivy…35
Tabulka 8. Počet cigaret. 56 žen s recidivou…36
Tabulka 9. Počet cigaret. 10 mužů s recidivou…37
Tabulka 10. Logistická regrese I...40
Tabulka 11. Logistická regrese II…43
Tabulka 12. Štítná žláza, ženy s recidivou RE…45
Tabulka 13. Štítná žláza, muži s recidivou…46
Tabulka 14. Vliv fT3 na recidivy RE…47
Tabulka 15. Vliv fT4 na recidivy RE…48
Tabulka 16. Percentuální rozložení pH-metrických nálezů…58
Tabulka 17. Percentuální rozložení scintirgrafických nálezů…60
Tabulka 18. Významnost faktorů u žen…66
Tabulka 19. Významnost faktorů u mužů…67
Tabulka 20. Kompletní soubor pacientů a dat…96

Obr. 1. Schéma uspořádání plica vocalis…7
Obr. 2. Hemangiom…9
Obr. 3. Polyp hlasivky…11
Obr. 4. Zpěvácké uzlíky…13
Obr. 5. Papilomatóza hrtanu …15
Obr. 6. Histologický obraz laryngeální papilomatózy…16
Obr. 7. Laryngoskopický obraz Reinkeho edému…19
Obr. 8. Vizuální analogová škála…24
Obr. 9. Fyziologický záznam digitální scintigrafie jícnu…54
Obr. 10. DSJ, hrubá porucha motility jícnu….55
Obr. 11. Záznam 24-hodinové pH-metrie…56
Obr. 12. Fyziologický nález na hlasivce…69
Obr. 13. Edémem postižená lamina propria superficialis…70
Obr. 14. Krevní kapiláry…71
Obr. 15. Distendovaná lymfatická kapilára…72
Obr. 16. Makrofágy…73
Obr. 17. Ploché buňky vystýlající Reinkeho prostor…74

Graf 1. Subjektivní hodnocení kvality hlasu před a po operaci …26
Graf 2. pH metrické nálezy graficky…59
Graf 3. Percentuální rozložení scintigrafických nálezů graficky…61
Graf 4. Pořadí významnosti faktoru (AIC)…65

12 Seznam zkratek

AIC….Akaike Information Criterion
BM…bazální membrána
DSJ…dynamická scintigrafie jícnu
F VIII…faktor VIII
fT3…volný T3 hormon
fT4…volný T4 hormon
GER…gastroezofageální reflux
GERD…nemoc z gastroezofageálního refluxu
HE…hematoxylin eozin
HP…helicobacter pylori
HPV…virus lidské papilomatózy
LES…dolní jícnový svěrač
RE…Reinkeho edém
SD…směrodatná odchylka
TSH…štítnou žlázu stimulující hormon

13 Poděkování

Děkuji svojí ženě Mirce za trpělivost a podporu.

Děkuji svému školiteli doc. MUDr. Jaroslavu Slípkovi, CSc za pomoc a vedení při práci na této problematice.

Děkuji MUDr. Hadravské z Šiklova ústavu patologické anatomie Fakultní nemocnice v Plzni za pomoc s histologickými preparáty, prim. MUDr. Dagmaře Slípkové z Oddělení nukleární medicíny Fakultní nemocnice v Plzni za provedení dynamické scintigrafie jícnu a ing. Jarmile Bohmanové, PhD z University of Georgia v USA za pomoc při zpracování dat pomocí SAS softwaru.

Děkuju doc. MUDr. Viktoru Chrobokovi, CSc, PhD za užitečné rady a všem kolegům za přínosné připomínky a podněty.

Václav Pavelec

Kompletní soubor pacientů a dat

ID	sex	year	sec_oper	relapse	neoperace	foniatr_before	foniatr_after	sc b	sc a	smoking_before	smoking_after	menopause	hormones	voice_profesional	allergy	infects	thyropatie	GER	thyreoglobulin	TSH	fT4	fT3	HP_stolice	HP_serum	acid reflux	alkalic reflux
1	f	98	.	yes	no	no	no	5	2	20	20	yes	yes	no	no	no	yes	yes	7,7	2,33	12,47	4,49	positive	negative	yes	yes
2	f	97	.	no	no	yes	no	5	1	20	0	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	14,8	1,11	17,14	4,32	negative	negative	yes	no
3	f	92	.	no	no	no	no	1	1	.	10	yes	no	no	yes	yes	yes	no	.	2,12	9,85	.	positive	positive	yes	yes
4	f	.	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	1,7	6,79	13,8	4,37	.	.	no	no
5	f	98	.	yes	no	no	no	5	2	20	20	yes	yes	no	no	no	yes	yes	7,7	2,33	12,47	4,2	positive	negative	yes	yes
6	f	97	.	no	no	yes	yes	5	1	20	0	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	14,8	1,11	17,14	3,8	negative	negative	yes	no
7	f	92	.	no	no	no	no	1	1	.	10	yes	no	no	yes	yes	yes	no	.	2,12	9,85	.	positive	positive	yes	yes
8	f	.	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	1,7	6,79	12,1	4,37	.	.	no	no
9	f	97	.	yes	yes	no	no	4	2	5	5	yes	no	no	yes	no	no	no	11,8	1,56	14,19	5,11	negative	negative	no	no
10	f	98	.	no	no	no	yes	4	1	5	15	.	.	no	no	no	no	yes	15,1	1,76	16,33	5,18	.	negative	no	no
11	m	96	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,8	2,05	18,47	3,84	positive	positive	yes	yes
12	f	99	.	no	no	yes	no	4	1	20	20	no	no	yes	yes	yes	no	no	16	1,54	15,03	4,9	negative	.	no	no
13	f	97	.	no	no	yes	yes	5	2	20	20	no	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
14	f	.	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	no	1,7	6,79	13,1	4,37	.	.	no	no
15	f	97	.	yes	yes	no	no	4	2	5	5	yes	no	no	yes	no	no	no	11,8	1,56	13,9	5,11	negative	negative	no	no
16	f	98	.	no	no	no	yes	4	1	5	15	.	.	no	no	no	no	yes	15,1	1,76	16,1	5,18	.	negative	no	no
17	m	96	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,8	2,05	18,47	3,84	positive	positive	yes	yes
18	f	99	.	no	no	yes	yes	4	1	20	20	no	no	yes	yes	yes	no	no	16	1,54	15,03	3,7	negative	.	no	no
19	f	94	.	yes	no	no	no	3	3	10	15	yes	no	yes	yes	no	yes	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
20	f	97	.	yes	yes	no	no	4	2	5	5	yes	no	no	yes	no	no	no	11,8	1,56	14,19	5,05	negative	negative	no	no
21	f	98	.	no	no	no	no	4	1	5	15	.	.	no	no	no	no	yes	15,1	1,76	16,1	5,18	.	negative	no	no
22	m	96	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,8	2,05	18,87	3,23	positive	positive	yes	yes
23	f	99	.	no	no	yes	no	4	1	20	20	no	no	yes	yes	yes	no	no	16	1,54	15,03	4,9	negative	.	no	no
24	f	97	98	no	no	yes	yes	5	2	20	20	no	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
25	f	.	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	1,7	6,79	13,8	4,36	.	.	no	no
26	f	97	.	yes	yes	no	no	4	2	5	5	yes	no	no	yes	no	no	no	11,7	1,56	14,3	5,11	positive	negative	no	no
27	f	98	.	no	no	no	yes	4	1	5	15	.	.	no	no	no	no	yes	15,1	1,76	16,33	5,18	.	negative	no	no
28	m	96	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,6	2,05	.	.	positive	positive	yes	yes
29	f	99	.	no	no	yes	no	4	1	20	20	no	no	yes	yes	yes	no	no	16,1	1,54	15	4,8	negative	.	no	no
30	f	98	1	yes	yes	no	yes	3	3	20	10	yes	no	no	no	no	no	yes	11	1,32	13,95	4,65	positive	positive	yes	yes
31	f	95	.	no	no	yes	yes	4	2	10	10	no	no	no	no	no	no	no	12,6	0,72	13,91	5,07	.	positive	no	no
32	f	93	.	yes	no	yes	no	5	2	20	20	yes	no	no	no	yes	yes	yes	7	0,01	18,16	4,41	.	.	no	no
33	f	99	.	no	no	yes	yes	5	1	20	0	yes	no	yes	yes	no	yes	no	7,4	0,61	18,51	5,51	.	positive	no	no
34	f	97	.	.	no	no	no	4	4	5	0	yes	yes	no	yes	yes	yes	no	2,34	8,22	16,18	4,6	negative	positive	no	no
35	f	93	.	yes	no	no	no	4	1	15	15	yes	no	no	yes	yes	no	yes	8,7	1,16	19,7	5,33	.	positive	no	yes
36	f	97	.	.	no	no	no	5	1	10	10	yes	no	no	no	yes	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
37	m	93	.	no	.	no	yes	4	2	0	0	.	.	no	no	no	no	yes	0,6	4,19	12,52	4,17	negative	negative	no	no
38	m	92	92	yes	yes	no	no	4	2	20	20	.	.	no	no	yes	no	yes	11,9	2,78	16,88	3,71	positive	negative	no	no
39	f	99	.	yes	no	no	no	5	2	25	25	yes	no	no	no	no	no	no	7	1,9	17,6	4,34	positive	positive	no	no
40	f	96	.	yes	no	no	no	3	1	15	10	yes	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	positive	no	yes
41	f	97	.	no	no	no	yes	3	1	10	10	yes	no	yes	yes	no	no	no	6,8	1,11	19,67	5,09	.	.	no	no
42	f	94	95	yes	no	no	no	4	4	20	20	yes	no	yes	no	no	no	yes	39,8	0,41	20,95	4,53	positive	positive	no	no
43	m	93	.	no	no	no	no	5	2	20	20	.	.	no	no	yes	no	yes	9,4	1,34	14,79	4,8	positive	positive	no	no
44	f	97	.	yes	no	no	no	2	1	10	10	yes	no	no	no	yes	no	yes	16,7	1,99	17,31	5,58	negative	negative	no	no
45	f	94	.	yes	no	yes	no	5	3	60	30	yes	no	no	yes	no	yes	yes	11,5	0,91	15,16	4,56	negative	negative	no	no
46	m	98	.	no	no	no	no	5	3	30	10	.	.	yes	no	yes	no	no	17,4	1,13	16,85	4,93	.	.	no	no
47	m	92	.	yes	no	no	no	5	3	20	20	.	.	no	no	no	no	yes	7,8	0,62	19,1	4,31	positive	negative	no	no
48	m	98	.	no	no	yes	no	4	4	20	0	.	.	no	yes	yes	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
49	f	96	.	no	no	yes	yes	5	1	5	0	yes	no	no	yes	no	no	yes	20,4	6,55	12,16	4,08	negative	negative	no	no
50	m	96	.	no	no	no	no	4	2	20	20	.	.	no	no	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
51	f	95	.	yes	no	no	no	5	1	30	30	yes	no	no	no	no	no	yes	0,32	6,9	4,9	13,53	positive	positive	no	no
52	f	97	.	no	no	no	no	4	4	15	0	yes	no	no	yes	yes	yes	yes	3,9	11,84	19,67	4,02	negative	negative	no	no
53	f	98	.	no	no	yes	yes	4	1	3	3	no	no	yes	no	no	no	no	18	2,14	17,34	5,24	negative	negative	no	yes
54	m	99	.	no	no	no	no	4	2	15	15	.	.	yes	no	no	no	yes	21,9	1,47	13,91	4,48	negative	negative	no	no
55	f	96	.	no	no	no	no	4	1	20	20	yes	no	no	yes	no	no	no	13,8	0,83	16,96	5,07	positive	negative	no	no
56	f	96	.	yes	no	no	no	4	2	10	10	yes	no	no	no	no	no	yes	20	4,14	18,45	5,03	positive	positive	no	no
57	f	97	.	no	no	yes	yes	3	1	15	15	no	no	no	no	no	no	yes	4	1,07	15,44	3,75	negative	negative	no	yes
58	m	99	.	yes	no	yes	yes	3	2	20	15	.	.	no	yes	no	no	yes	9,9	1,37	17,92	5,2	positive	positive	yes	yes
59	f	0	.	no	no	no	yes	4	2	10	10	yes	no	no	no	no	no	no	4,01	1,07	15,77	3,75	negative	negative	no	yes
60	f	95	.	yes	no	no	no	5	1	30	30	yes	no	no	no	no	no	yes	0,32	6,9	4,8	13,53	positive	positive	no	no
61	f	97	.	no	no	no	no	4	4	15	0	yes	no	no	yes	yes	yes	yes	3,9	11,87	19,2	4,3	negative	negative	no	no
62	f	98	.	no	no	yes	yes	4	1	3	3	no	no	yes	no	no	no	no	18,7	2,23	17,34	5,43	negative	negative	no	no
63	m	99	.	no	no	no	no	4	2	15	15	.	.	yes	no	no	no	yes	21,9	1,47	13,91	4,48	negative	negative	no	no
64	f	0	.	no	no	no	yes	4	2	10	10	yes	no	no	no	no	no	no	4	1,09	15,44	3,78	negative	negative	no	yes
65	f	95	.	yes	no	no	no	5	1	30	30	yes	no	no	no	no	no	yes	0,32	6,9	4,9	13,53	positive	positive	no	no
66	f	97	.	no	no	no	no	4	4	15	0	yes	no	no	yes	yes	yes	yes	3,8	11,84	16	4,02	negative	negative	no	no
67	f	98	.	no	no	yes	yes	4	1	3	3	no	no	yes	no	no	no	no	18	2,14	17,34	5,24	negative	negative	no	no
68	f	97	.	no	no	no	no	4	4	15	0	yes	no	no	yes	yes	yes	yes	3,8	11,84	19,4	4,02	negative	negative	no	no
69	f	98	.	no	no	yes	yes	4	1	3	3	no	no	yes	no	no	no	no	18,3	2,14	17,54	5,23	negative	negative	no	no

70	m	99	.	no	no	no	no	4	2	15	15	.	.	yes	no	no	no	yes	22	1,47	13,91	4,48	negative	negative	no	no
71	f	0	.	no	no	no	yes	4	2	10	10	yes	no	no	no	no	no	no	4	1,07	15,44	3,75	negative	negative	no	yes
72	f	95	.	yes	no	no	no	5	1	30	30	yes	no	no	no	no	no	yes	0,32	4	4,4	13,6	negative	positive	no	no
73	f	97	.	no	no	no	no	4	4	15	0	yes	no	no	yes	yes	yes	yes	3,78	11,84	17	4,01	negative	negative	no	no
74	f	96	.	no	no	no	no	4	1	20	20	yes	no	no	yes	no	no	no	13,8	0,83	16,96	5,07	positive	negative	no	no
75	f	96	.	yes	no	no	no	4	2	10	10	yes	no	no	no	no	no	yes	21	4,5	19	5,66	positive	positive	no	no
76	f	97	.	no	no	no	no	4	4	15	0	yes	no	no	yes	yes	yes	yes	3,7	10,9	18	4,3	negative	negative	no	no
77	f	98	.	no	no	yes	yes	4	1	3	3	no	no	yes	no	no	no	no	18,7	2,34	17,9	5,34	negative	negative	no	no
78	f	96	.	no	no	no	no	4	1	20	20	yes	no	no	yes	no	no	no	13,8	0,83	16,96	5,07	positive	negative	no	no
79	f	96	.	yes	no	no	no	4	2	10	10	yes	no	no	no	no	no	yes	20	4,14	18,36	5,03	positive	positive	no	no
80	f	97	.	no	no	yes	yes	3	1	15	15	no	no	no	no	no	no	yes	4	1,07	15,44	3,75	negative	negative	no	no
81	m	99	.	yes	no	yes	yes	3	2	20	15	.	.	no	yes	no	no	no	9,9	1,37	17,92	5,2	positive	positive	no	no
82	f	0	.	yes	no	no	no	4	4	20	20	yes	no	yes	no	no	no	yes	38,3	0,34	21,9	4,53	positive	positive	no	no
83	f	0	.	no	no	no	no	5	2	20	20	yes	no	no	no	yes	no	yes	9,7	1,23	14,78	4,94	positive	positive	no	no
84	f	0	.	yes	no	no	no	2	1	10	10	yes	no	no	no	yes	no	yes	16,78	.	17,43	5,67	negative	negative	no	no
85	f	0	.	yes	no	yes	no	5	3	60	30	yes	no	no	yes	no	yes	yes	11,56	0,87	15,35	4,67	negative	negative	no	no
86	f	0	.	yes	no	no	no	2	1	10	10	yes	no	no	no	yes	no	yes	17,9	1,77	17,66	5,58	negative	negative	no	no
87	f	0	.	yes	no	yes	no	5	3	60	30	yes	no	no	yes	no	yes	yes	11,3	0,87	15,4	4,78	negative	negative	no	no
88	m	0	.	no	no	no	no	5	3	30	10	.	.	yes	no	yes	no	no	17,4	1,13	16,85	4,93	.	.	no	no
89	f	0	.	yes	no	no	no	4	4	20	20	yes	no	yes	no	no	no	no	18,45	1	20,77	4,67	positive	positive	no	no
90	m	0	.	no	no	no	no	5	3	30	10	.	.	yes	no	yes	no	no	16	1,45	17	5	.	.	no	no
91	f	0	.	yes	no	no	no	4	4	20	20	yes	no	yes	no	no	no	no	39,77	0,34	20,67	4,54	positive	positive	no	no
92	f	0	.	no	no	no	no	5	2	20	20	yes	no	no	no	yes	no	yes	9,33	1,22	14,9	4,8	positive	positive	no	no
93	f	0	.	no	no	no	no	5	2	20	20	yes	no	no	no	yes	no	yes	9,56	1,23	15	4,77	positive	positive	no	no
94	f	0	.	yes	no	no	no	2	1	10	10	yes	no	no	no	yes	no	yes	17	1,77	17,88	5,99	negative	negative	no	no
95	f	0	.	yes	no	yes	no	5	3	60	30	yes	no	no	yes	no	yes	yes	12,67	0,77	15	4,56	negative	negative	no	no
96	f	0	.	yes	no	no	no	2	1	10	10	yes	no	no	no	yes	no	yes	16,7	1,99	17,31	5,58	negative	negative	no	no
97	f	0	.	yes	no	yes	no	5	3	60	30	yes	no	no	yes	no	yes	yes	11,5	0,91	15,16	4,56	negative	negative	no	no
98	m	0	.	no	no	yes	no	5	3	30	10	.	.	yes	no	yes	no	no	17,4	1,13	16,85	4,93	.	.	no	no
99	f	0	.	yes	no	no	no	4	4	20	20	yes	no	yes	no	no	no	no	39,8	0,41	20,95	4,53	positive	positive	no	no
100	f	0	.	no	no	yes	no	5	2	20	20	yes	no	no	no	yes	no	yes	9,6	1,35	14,79	4,9	positive	positive	no	no
101	f	0	.	yes	no	no	no	2	1	10	10	yes	no	no	no	yes	no	yes	16,7	1,99	17,31	5,58	negative	negative	no	no
102	m	0	.	yes	no	no	no	5	3	20	20	.	.	no	no	no	no	yes	7,8	0,62	19,1	4,31	positive	negative	no	no
103	m	0	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,8	2,05	18,47	3,84	.	.	no	no
104	f	0	.	no	no	yes	no	4	1	20	20	no	no	yes	yes	yes	no	no	16	1,54	15,03	4,9	.	.	no	no
105	f	0	.	no	no	yes	yes	5	2	20	20	no	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
106	m	1	.	yes	yes	no	no	4	2	20	20	.	.	no	no	yes	no	yes	11,9	2,81	16,77	3,71	.	.	no	no
107	f	1	.	yes	no	no	no	5	2	25	25	yes	no	no	no	no	no	no	7,7	1,96	17,03	4,32	.	.	no	no
108	f	1	.	yes	no	no	no	3	1	15	10	yes	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
109	f	1	.	no	no	no	no	3	1	10	10	yes	no	yes	yes	no	no	no	6,9	1,22	19,27	5,08	.	.	no	no
110	f	1	.	yes	yes	no	yes	3	3	20	10	yes	no	no	no	no	no	no	11	1,32	13,95	4,65	positive	positive	no	no
111	m	1	.	no	.	no	yes	4	2	0	0	.	.	no	no	no	no	yes	0,6	4,19	12,52	4,17	.	.	no	no
112	m	1	.	yes	yes	no	no	4	2	20	20	.	.	no	no	yes	no	yes	10,8	3	15	3,76	.	.	no	no
113	f	1	.	yes	no	no	no	3	1	15	10	yes	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
114	f	1	.	no	no	no	no	3	1	10	10	yes	no	yes	yes	no	no	no	6,9	1,22	19,27	5,08	.	.	no	no
115	f	1	.	yes	yes	no	yes	3	3	20	10	yes	no	no	no	no	no	yes	11	1,32	13,95	4,65	positive	positive	no	no
116	f	1	.	yes	yes	no	yes	3	3	20	10	yes	no	no	no	no	no	no	11,3	1,6	14,76	5,6	positive	positive	no	no
117	m	1	.	no	.	no	yes	4	2	0	0	.	.	no	no	no	no	yes	0,7	4,3	13	3,9	.	.	no	no
118	m	1	.	yes	yes	no	no	4	2	20	20	.	.	no	no	yes	no	yes	11,98	2	15,5	3,8	.	.	no	no
119	f	1	.	yes	no	no	no	3	1	15	10	yes	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
120	f	1	.	no	no	no	no	3	1	10	10	yes	no	yes	yes	no	no	no	6,8	1,88	19,2	6,01	.	.	no	no
121	f	1	.	yes	yes	no	yes	3	3	20	10	yes	no	no	no	no	no	no	10,8	1,76	13,98	4,8	positive	positive	no	no
122	f	1	.	yes	yes	no	yes	3	3	20	10	yes	no	no	no	no	no	no	11	1,33	13,12	4,44	positive	positive	no	no
123	m	1	.	no	.	no	yes	4	2	0	0	.	.	no	no	no	no	yes	0,6	4,19	12,52	4,17	.	.	no	no
124	m	1	.	yes	yes	no	no	4	2	20	20	.	.	no	no	yes	no	yes	11,9	2,87	16,88	3,71	.	.	no	no
125	f	1	.	yes	no	no	no	3	1	15	10	yes	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
126	f	1	.	no	no	no	no	3	1	10	10	yes	no	yes	yes	no	no	no	6,8	1,21	19,9	5,9	.	.	no	no
127	m	1	.	no	.	no	yes	4	2	0	0	.	.	no	no	no	no	yes	1,1	4,21	12,32	4,25	.	.	no	no
128	m	1	.	yes	yes	no	no	4	2	20	20	.	.	no	no	yes	no	yes	12,6	2,76	17,08	3,33	.	.	no	no
129	f	1	.	yes	no	no	no	5	2	25	25	yes	no	no	no	no	no	no	7,7	1,89	16,99	4,11	.	.	no	no
130	f	1	.	yes	no	no	no	3	1	15	10	yes	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
131	f	1	.	no	no	no	no	3	1	10	10	yes	no	yes	yes	no	no	no	6,8	1,21	19,66	5,98	.	.	no	no
132	f	1	.	yes	yes	no	yes	3	3	20	10	yes	no	no	no	no	no	no	11,8	1,22	13,99	4,85	positive	positive	no	no
133	f	1	.	no	no	yes	yes	4	2	10	10	no	no	no	no	no	no	no	12,78	0,89	13,91	5,02	.	positive	no	no
134	f	2	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	no	1,7	6,87	13,9	4,76	.	.	no	no
135	f	2	.	yes	yes	no	no	4	2	5	5	yes	no	no	yes	no	no	yes	11,8	1,56	14,19	5,11	positive	negative	no	no
136	m	2	.	no	no	no	no	4	1	5	15	.	.	no	no	no	no	yes	15,1	1,76	16,33	5,18	.	negative	no	no
137	m	2	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,8	2,05	18,47	3,84	positive	positive	no	no
138	f	2	.	no	no	yes	no	4	1	20	20	no	no	yes	yes	yes	no	no	16	1,54	15,03	4,9	negative	.	no	no
139	f	2	.	no	no	yes	yes	5	2	20	20	no	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
140	f	2	.	no	no	yes	no	4	1	20	20	no	no	yes	yes	yes	no	no	16,5	1,67	15,9	4,99	negative	.	no	no
141	f	2	.	no	no	yes	yes	5	2	20	20	no	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
142	f	2	.	yes	no	yes	no	5	2	20	20	yes	no	no	no	yes	yes	yes	7	.	18,16	4,41	.	.	no	no
143	f	2	.	no	no	yes	yes	5	1	20	0	yes	no	yes	yes	no	yes	no	7,4	0,61	18,51	5,51	.	positive	no	no
144	f	2	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	no	1,7	6,79	13,8	4,37	.	.	no	no
145	m	2	.	no	no	no	no	4	1	5	15	.	.	no	no	no	no	yes	15,11	1,89	15,1	4,98	.	negative	no	no
146	m	2	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,9	2,08	17,94	3,88	positive	positive	no	no

147	f	2	.	no	no	yes	no	4	1	20	20	no	no	yes	yes	yes	no	no	15,95	1,65	15,7	4,91	negative	.	no	no
148	f	2	.	yes	no	yes	no	5	2	20	20	yes	no	no	no	yes	yes	yes	7,5	.	18,98	4,43	.	.	no	no
149	f	2	.	no	no	yes	yes	5	1	20	0	yes	no	yes	yes	no	yes	no	7,43	0,87	18,51	5,55	.	positive	no	no
150	f	2	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	1,77	6,79	13,8	4,37	.	.	no	no
151	f	2	.	yes	yes	no	no	4	2	5	5	yes	no	no	yes	no	no	no	11,98	1,78	14,2	5,11	positive	negative	no	no
152	m	2	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,8	2,05	18,47	3,84	positive	positive	no	no
153	f	2	.	no	no	yes	yes	5	1	20	0	yes	no	yes	yes	no	yes	no	7	0,8	18,5	5,51	.	positive	no	no
154	f	2	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	no	1,7	6,79	13,8	4,37	.	.	no	no
155	f	2	.	yes	yes	no	no	4	2	5	5	yes	no	no	yes	no	no	no	11,3	1,7	15,99	5,12	negative	negative	no	no
156	f	2	.	no	no	yes	no	4	1	20	20	no	no	yes	yes	yes	no	no	16	1,54	15,03	4,9	negative	.	no	no
157	f	2	.	no	no	yes	yes	5	2	20	20	no	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
158	f	2	.	yes	no	yes	no	5	2	20	20	yes	no	no	no	yes	yes	yes	7	0,01	18,16	4,41	.	.	no	no
159	f	2	.	no	no	yes	yes	5	1	20	0	yes	no	yes	yes	no	yes	no	7,4	0,61	18,51	5,51	.	positive	no	no
160	f	2	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	no	1,7	6,79	13,8	4,37	.	.	no	no
161	m	2	.	no	no	no	no	4	1	5	15	.	.	no	no	no	no	yes	15,1	1,76	16,33	5,18	.	negative	no	no
162	m	2	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,8	2,05	18,47	3,84	positive	positive	no	no
163	f	2	.	no	no	yes	no	4	1	20	20	no	no	yes	yes	yes	no	no	16	1,67	16	5	negative	.	no	no
164	f	2	.	no	no	yes	yes	5	2	20	20	no	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
165	f	2	.	yes	no	no	no	5	2	20	20	yes	yes	no	no	no	yes	yes	7,7	2,33	12,47	4,49	negative	negative	no	no
166	f	3	.	no	no	yes	no	5	1	20	0	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	14,8	1,11	17,14	4,32	negative	negative	no	no
167	f	3	.	no	no	no	no	1	1	.	10	yes	no	no	yes	yes	yes	no	.	2,12	9,85	.	positive	positive	no	no
168	f	3	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	1,7	6,79	13,8	4,37	.	.	no	no
169	f	3	.	yes	yes	no	no	4	2	5	5	yes	no	no	yes	no	no	no	11,8	1,56	14,19	5,11	negative	negative	no	no
170	m	3	.	no	no	no	no	4	1	5	15	.	.	no	no	no	no	yes	15,1	1,76	16,33	5,18	.	negative	no	no
171	m	3	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,8	2,05	18,47	3,84	positive	positive	no	no
172	f	3	.	yes	no	no	no	3	3	10	15	yes	no	yes	yes	no	yes	no	.	.	.	.	.	.	no	no
173	f	3	.	yes	yes	no	yes	3	3	20	10	yes	no	no	no	no	no	no	11	1,32	13,95	4,65	positive	positive	no	no
174	f	3	.	no	no	yes	yes	4	2	10	10	no	no	no	no	no	no	no	12,6	0,72	13,91	5,07	.	positive	no	no
175	f	3	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	no	1,7	6,79	13,8	4,37	.	.	no	no
176	f	3	.	no	no	no	no	1	1	.	10	yes	no	no	yes	yes	yes	no	.	2,12	9,85	.	positive	positive	no	no
177	f	3	.	yes	no	no	no	3	3	10	15	yes	no	yes	yes	no	yes	no	.	.	.	.	.	.	no	no
178	f	3	.	yes	yes	no	yes	3	3	20	10	yes	no	no	no	no	no	no	11	1,32	13,95	4,65	positive	positive	no	no
179	f	2	.	no	no	yes	yes	5	2	20	20	no	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
180	f	2	.	yes	no	no	no	5	2	20	20	yes	yes	no	no	no	yes	yes	7,7	2,33	12,47	4,49	negative	negative	no	no
181	f	3	.	no	no	yes	no	5	1	20	0	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	14,8	1,11	17,14	4,32	negative	negative	no	no
182	f	3	.	no	no	no	no	1	1	.	10	yes	no	no	yes	yes	yes	no	.	2,12	9,85	.	positive	positive	no	no
183	f	3	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	no	1,7	6,99	14,01	4,45	.	.	no	no
184	f	3	.	yes	yes	no	no	4	2	5	5	yes	no	no	yes	no	no	no	11,81	1,58	15,8	5,13	negative	negative	no	no
185	m	3	.	no	no	no	no	4	1	5	15	.	.	no	no	no	no	yes	15,2	1,78	16,88	5,19	.	negative	no	no
186	m	3	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,9	2,8	18,99	3,98	positive	positive	no	no
187	f	3	.	no	no	yes	yes	4	2	10	10	no	no	no	no	no	no	no	12,34	0,78	13,93	5,7	.	positive	no	no
188	f	3	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	no	1,9	6,91	14	5	.	.	no	no
189	f	2	.	no	no	yes	yes	5	2	20	20	no	no	no	yes	no	no	yes	.	.	.	.	.	.	no	no
190	f	2	.	yes	no	no	no	5	2	20	20	yes	yes	no	no	no	yes	yes	7,77	2,32	12,67	4,51	negative	negative	no	no
191	f	3	.	no	no	yes	no	5	1	20	0	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	14,8	1,11	17,14	4,32	negative	negative	no	no
192	f	3	.	no	no	no	no	1	1	.	10	yes	no	no	yes	yes	yes	no	.	2,12	9,85	.	positive	positive	no	no
193	f	3	.	yes	no	no	no	4	1	.	6	yes	yes	no	yes	no	yes	no	1,7	6,9	13,3	4,3	.	.	no	no
194	f	3	.	yes	yes	no	no	4	2	5	5	yes	no	no	yes	no	no	no	11,96	1,65	14,91	5,12	negative	negative	no	no
195	m	3	.	no	no	no	no	4	1	5	15	.	.	no	no	no	no	yes	15,1	1,76	16,33	5,18	.	negative	no	no
196	m	3	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,8	2,05	18,47	3,84	positive	positive	no	no
197	f	3	.	yes	yes	no	no	4	2	5	5	yes	no	no	yes	no	no	no	11,8	1,56	14,19	5,11	negative	negative	no	no
198	m	3	.	no	no	no	no	4	1	5	15	.	.	no	no	no	no	yes	15,9	1,67	16,98	5,12	.	negative	no	no
199	m	3	.	no	no	yes	no	4	1	30	30	.	.	no	no	no	no	no	4,8	2,05	18,47	3,84	positive	positive	no	no

Tabulka 20.

Kompletní soubor pacientů a dat

Svoluji s půjčováním této práce.

MUDr. Václav Pavelec