

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biologických a lékařských věd**



**ZMĚNY C-REAKTIVNÍHO PROTEINU VE ZDRAVÍ A NEMOCI
The changes of C-reactive protein in health and illness**

Bakalářská práce

Hradec Králové, 2007

Martina Neradilová

Děkuji mému školiteli PharmDr. Petru Jílkovi, CSc. za ochotné poskytnutí odborné rady, literatury a provedení korektury. Stejně tak i Prof. RNDr. Miloši Tichému, CSc. za poskytnutí odborné literatury.

OBSAH

1 Úvod	5
---------------------	---

TEORETICKÁ ČÁST

2 Akutní fáze zánětové odpovědi	7
2.1. Zánět.....	7
2.2. Proteiny akutní fáze.....	8
3 CRP- základní charakteristika	9
3.1. Struktura a syntéza CRP.....	10
3.2. Funkce CRP.....	11
4 Význam CRP v patogenezi	12
5 Význam CRP v diagnostice	12
5.1. Dynamika CRP z pohledu času a koncentrace.....	13
5.2. Infekce.....	14
5.3. Ateroskleróza.....	15
5.4. Systémová zánětová onemocnění-revmatoidní artritida.....	16
5.5. Pooperační stavy.....	17
5.6. Malignity.....	17

PRAKTICKÁ ČÁST

6 Metody stanovení CRP	18
6.1. Stanovení CRP systémem QuikRead® Orion Diagnostica.....	18

7 Statistika vyšetření CRP v naší laboratoři za rok 2006	20
7.1. Srovnání počtu vyšetření parametru CRP a FW.....	21
7.2. Hodnocení skupiny CRP a FW nad fyziologickým rozmezím.....	22
7.3. Hodnocení skupiny CRP muži versus ženy.....	23
7.4. Hodnocení skupiny oddělení ordinujících CRP.....	24
7.5. Hodnocení skupiny nejčastěji ordinovaných diagnóz v souvislosti s vyšetřením CRP.....	26
7.6. Některá zajímavá srovnání dynamiky hodnot CRP a FW v konkrétních případech při léčbě pacienta.....	27
8 Závěr	32
9 Literatura	34
10 Souhrn	36
11 Summary	38
12 Příloha č. 1- Základní data	40

1 ÚVOD

Reakce akutní fáze znamená adaptační odpověď organismu na narušení jeho integrity. Zahrnuje fyziologické děje obranné a reparační povahy, jež doprovázejí tkáňové poškození, infekční a další typy podnětů, jako může být úraz, popálení, hemolýza, excesivní fyzická námaha a řada dalších. Jedná se tedy o soubor změn iniciovaných humorálními faktory, které mají imunitní povahu a jejichž důsledkem je zvýšená syntéza proteinů akutní fáze v hepatocytech. Je časově i rozsahem limitovaná a jejím hlavním cílem je návrat ke stabilitě vnitřního prostředí, homeostázy.

V tomto duchu můžeme za nejstaršího a jednoho z nejvýznamnějších představitelů považovat C-reaktivní protein (CRP). Již 20 let zaujímá významné postavení mezi diagnostickými parametry jako ukazatel systémové zánětové odpovědi. Zatímco některé proteiny akutní fáze zaznamenávají působením zánětového stimulu nárůst svých výchozích hladin na několiknásobek, je indukce CRP řádově výraznější. Jeho hladiny mohou v průběhu intenzivní zánětové reakce dosahovat až na tisícinásobek výchozí úrovně. Není to ovšem pouze zánět, u něhož má monitorování CRP význam. Poslední léta jasně prokázala jeho aktivní účast v patogenezi aterosklerózy, určitý vztah zaujímá také k nervovým onemocněním včetně Alzheimerovy choroby. Vyšetření CRP se ukázalo být užitečným i v případě sledování pooperačního stavu pacienta, kdy stoupající hladina velmi brzy upozorní na případnou infekci.

Praktická část této práce přináší jednak statistické hodnocení vyšetření CRP provedených naší laboratoří v uplynulém roce a současně má ambici poukázat na některé zajímavé souvislosti mezi tímto parametrem a parametrem sedimentace erytrocytů, který se pomalu, ale jistě jeví být méně přínosným typem vyšetření. Zároveň se chceme zabývat interpretací naměřených hodnot, jejich dynamikou v čase a provázaností s některými konkrétními onemocněními. Vyšetření CRP v séru pacienta dnes patří ke standardně požadovaným biochemickým parametrům napříč všemi lékařskými obory a stalo se důležitým diagnostickým nástrojem.

V duchu této charakteristiky je kvantitativní stanovení CRP součástí péče o pacienta v první linii kontaktu a provádí se na analytických systémech k tomuto účelu zařízených. Do této skupiny patří rovněž systém QuikRead® firmy Orion Diagnostica využívaný na našem pracovišti. Poskytuje nám rychlý a spolehlivý výsledek stanovení CRP, zároveň je velmi nenáročný na obsluhu i údržbu.

TEORETICKÁ ČÁST

2 AKUTNÍ FÁZE ZÁNĚTOVÉ ODPOVĚDI

Akutní fázi chápeme jako stav organismu, který nastává v rámci zánětlivého onemocnění. Odpovědí na tento proces mohou být rozsáhlé fyziologické změny, zahrnující v první řadě imunitní, dále pak kardiovaskulární, endokrinní i nervový systém. Důležitým aspektem reakce akutní fáze je výrazná změna profilu jaterní proteosyntézy.(1)

2.1. Zánět

Zánět je odpovědí na škodlivé agens. Tím jsou nejen viry, bakterie a další mikroorganismy, ale i fyzikální nebo chemické poškození, případně nádorové bujení. První obrana organismu spočívá v ohraničení postižené lokality zánětovým valem, následuje rozrušení a rozbití mikroorganismů, porušených tkáňových buněk apod., na to navazuje start opravných mechanismů, které umožní návrat k funkční schopnosti zasažené tkáně. U zánětlivé reakce rozlišujeme lokální a celkovou formu. Účinkem škodliviny dochází nejprve k agregaci a k rozpadu trombocytů, což způsobí vyplavení chemotaktických faktorů a současnou migraci leukocytů do místa postižení. Makrofágy a monocyty prostřednictvím své degranulace uvolní histamin, serotonin, kininy, prostaglandiny. Další pokračování zánětlivé reakce vede ke změně syntetických pochodů v hepatocytu.(2)

Játra jsou místem tvorby řady strukturních, transportních a jiných proteinů, jejichž koncentrace je v klidovém stavu udržena systémem zpětných vazeb na stabilní úrovni. Změna nastává právě v okamžiku nástupu zánětu, kdy hepatocyt reaguje na novou situaci zvýšenou expresí proteinů potřebných pro adekvátní průběh obranné reakce a pro udržení hemostázy. Dochází tak k vyplavování celé řady buněčných hormonů, cytokinů, zejména interleukinu IL-1,6 a tumorového

nekrotizujícího faktoru alfa.

Recipročně k těmto stimulovaným proteinům klesá syntéza několika jiných, zejména transportních plazmatických proteinů.(1) Následuje účinek lokální i systémový. Buňky stromatu, tedy fibroblasty a endotelie, uvolní druhou dávku cytokinů, také IL-8 s chemotaktickým účinkem na neutrofilů, monocytový chemoatraktivní protein, který přitahuje monocyty na zánětlivou lokalitu apod. Pronikání z krevní cirkulace napomáhají adhezní a integrinové molekuly, na něž se zachytí leukocyty a prostoupí do intersticia.

Toto všechno vede k postupné vasodilataci, současně nastává lokální edém, oteplení a zčervenání postiženého místa, tedy projevy lokální zánětlivé reakce. Celková odpověď je představována horečkou, navozením syntézy proteinů akutní fáze v hepatocytech a leukocytózou.(2)

2.2. Proteiny akutní fáze

Původní definice zahrnovala do skupiny proteinů akutní fáze ty plazmatické bílkoviny, jejichž koncentrace stoupala o více než 25% v prvních 7 dnech po začátku zánětlivého procesu. Dnes je tato definice poněkud upravena a promítá regulační vztahy proteinů akutní fáze k ostatním mediátorům zánětlivé odpovědi. Hovoříme proto o skupině sekrečních proteinů jaterních buněk, jejichž tvorba a uvolnění do cirkulace je regulována prozánětlivými cytokiny.

Na základě odpovědi jaterních buněk na stimul cytokiny dělíme proteiny akutní fáze na pozitivní, negativní a neutrální .

U **pozitivních** dochází ke zvyšování koncentrace. To do jisté míry koreluje s aktivitou onemocnění a koncentrací prozánětlivých cytokinů. Tyto proteiny jsou rychleji syntetizovány, než odbourávány. Hlavním představitelem je námi diskutované CRP, dále pak serum amyloid A protein (SAA), kyselý alfa-1 glykoprotein. Rovněž sem řadíme inhibitor proteáz alfa-1 antitrypsin, transportní proteiny haptoglobin, ceruloplazmin nebo protein koagulace fibrinogen.

Negativní proteiny akutní fáze naopak zaznamenávají snížení produkce v zátěžových stavech, což je obrazem vystupňované proteosyntézy pozitivních akutních proteinů a určitou roli zde sehrává i nastartovaný katabolismus. V takovém případě může být jejich syntéza v obvyklém měřítku, ale jejich odbourávání probíhá rychleji. Proteiny zahrnuté do této skupiny mají dominantní úlohu v klidovém období, často patří mezi strukturní či transportní bílkoviny, jako je transferin, transthyretin a albumin.

Neutrální proteiny akutní fáze svou plazmatickou hladinu v konkrétní zánětové situaci nemění. Je to podmíněno částečně antagonistickým efektem jednotlivých stimulantů. Jsou produkovány stejnou rychlostí, jakou jsou odbourávány. Do této skupiny spadají např. alfa-2 makroglobulin, C3 složka komplementu.

Fyziologický význam proteinů akutní fáze, i přes velkou různorodost jejich jednotlivých zástupců, sledujeme v protektivním, ochranném vlivu na tkáň. Většina z nich není zaměřena antibakteriálně, naopak svými účinky limitují rozsah zánětu, omezují tkáňové poškození volnými leukocytárními proteázami a oxidačním stresem a současně připravují podmínky pro reparační fázi zánětu čili vykazují adaptabilní schopnost.

V běžném klinickém významu patří mezi proteiny akutní fáze dvě desítky plazmatických proteinů majících buď diagnostickou nebo známou patogenetickou roli. Rutinní diagnostika současnosti se soustřeďuje především na ty zástupce, jejichž význam v patogenezi závažných stavů byl jednoznačně prokázán a které se uplatňují v terapii.(1)

3 CRP- ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA

CRP byl poprvé popsán v roce 1930 Tillem a Francisem na Rockefellerově univerzitě v USA. Sérový faktor, který způsoboval precipitaci kapsulárního C-polysacharidu bakterie *Streptococcus pneumoniae* u pacientů s akutní pneumokokovou infekcí byl později označen jako C-reaktivní protein.

CRP řadíme mezi nespecifické proteiny akutní fáze. Jeho zvýšené sérové hladiny považujeme za dobrý diagnostický ukazatel, který nám pomáhá rozlišit infekční onemocnění bakteriálního a virového původu. Hodnocení tohoto proteinu výrazně ovlivňuje úvahy o nasazení a době léčby antibiotiky. To je rovněž důvod, proč je CRP stále častěji využíváno především v bed-side (u lůžka pacienta) ambulantní diagnostice.(3) Zvýšené koncentrace jsou prokázány nejen při akutních, ale i chronických zánětech a u řady dalších onemocnění. Důvodem nově vzniklé odpovědi akutní fáze jsou nejčastěji infekce, úrazy, operace, popáleniny, infarkty, imunologicky i neimunologicky podmíněné zánětlivé procesy a pokročilá nádorová onemocnění.(4)

3.1. Struktura a syntéza CRP

Molekula CRP se skládá z pěti identických polypeptidických podjednotek a jeho celková molekulová hmotnost je kolem 120 kDa. CRP řadíme mezi tzv. pentaxiny, u kterých je název skupiny odvozen od typického pentagonálního tvaru molekuly, daného nekovalentní vazbou pěti globulárních podjednotek. Do stejné skupiny proteinů patří rovněž sérový amyloid P protein (SAP), oba jsou to reaktanty akutní fáze (4).

Syntéza CRP je v těle soustředěna do hepatocytů, kde jeho stimulaci navozuje především interleukin-6 (IL-6). Játra jako klíčový a tradiční orgán v tvorbě jak prozánětlivých, tak i protizánětlivých působků i mediátorů byla donedávna pokládána za jediný zdroj CRP. Dnes už je však prokázáno, že tuto schopnost má i cévní endotel. To také vysvětluje, proč se setkáváme se zvýšenou hladinou tohoto parametru u pacientů s aterosklerózou a cévními riziky. (3)

3.2. Funkce CRP

C-reaktivní protein se vyznačuje řadou kalcium dependentních aktivit souvisejících s nespecifickou imunitní odpovědí. Působí jako opsonizující faktor pro fagocytózu bakterií, parazitů a imunokomplexů. Podobně jako molekuly IgG aktivuje CRP klasickou cestu kaskády komplementu. Navíc váže chromatin, histony a malé částice jaderných nukleoproteinů. Plný rozsah biologických účinků CRP není dosud znám, avšak konzervace tohoto proteinu během fylogeneze i rychlost a rozsah vzestupu jeho hladiny při zánětu svědčí pro významnou biologickou roli.

Za nejzásadnější a nejlépe poznanou funkci CRP lze považovat jeho účast na opsonizaci. Prostřednictvím kalcium dependentní vazby se váže na fosfatidylcholin bakteriální stěny a na buněčné membrány vyšších organismů. Dva volné ionty Ca^{2+} představují ligandy, které se naváží na podjednotku CRP, a způsobí tak změnu alosterické konfigurace CRP. Ta umožní vazbu na cílové struktury. Molekula CRP se pak váže na nukleární chromatin a membránové struktury nekrotických a poškozených buněk, ne však buněk zdravých. Tato vazba a následná eliminace makromolekul z rozpadajících se buněčných jader v nekrotické tkáni představuje důležitou preventivní funkci, která zabraňuje autoimunní reakci proti vlastním nukleárním antigenům.

Přímý imunomodulační efekt CRP a jeho aktivních fragmentů vzniklých účinkem proteáz, spočívá ve vazbě specifických receptorů (CRP-R) na membránu neutrofilů, monocytů a NK buněk. V kontextu s dalšími faktory stimulují nebo inhibují jejich fagocytární aktivitu, chemotaxi a další funkce. V souvislosti s inhibicí je třeba zmínit pozitivní vliv CRP na zamezení tvorby kyslíkových radikálů v neutrofilní buňce. Molekuly receptorů CRP-R dovolují vazbu s protilátkami třídy IgG, a představují tak důležité spojení mezi humorální a buněčnou imunitou. Mezi CRP a IgG existuje z funkčního hlediska nápadná podobnost ve více směrech, v konečném důsledku pak může nadbytek IgG způsobit vytěsnění CRP z receptorů a inhibovat tím jeho imunomodulační efekty.

Za ne zcela prozkoumané považujeme účinky C-reaktivního proteinu na funkci trombocytů a lymfocytů. Zároveň víme, že je schopen indukce apoptózy

prostřednictvím svého začlenění do membrány buněk označovaných jako přirození zabíječi (NK buňky). Diskutovaná je rovněž schopnost CRP zamezit růstu některých nádorů kumulací mikrofágů v místě tumoru a přímá antioxidační aktivita.(1)

4 VÝZNAM CRP V PATOGENEZI

CRP neprochází placentou z krve matky do krve plodu, ale vyskytuje se v poměrně velkém množství ve všech tělních tekutinách, jako jsou peritoneální, pleurální a synoviální. Je nutné si uvědomit, že molekula CRP může působit i jako **činitel negativní**, tedy jako účastník patologických jevů, které makroorganismus poškozují.(5) Prospěšný je rozsahem a intenzitou omezenou reakcí akutní fáze, naproti tomu vykazuje nepříznivé důsledky v případě chronického zánětu.

V posledních letech mu byla jasně prokázána účast v patogenezi aterosklerózy, jejíž subklinická a manifestní forma je doprovázena zvýšením plazmatických koncentrací CRP. Tvorbou komplexu s LDL a VLDL cholesterolem totiž proces aterosklerózy významně urychluje. U určitých infekčních onemocnění spojených se zvýšenou hladinou CRP, jako je např. vaskulitida, může molekula CRP přispívat k pokračujícím tkáňovým poškozením. Reálně je zvažován jeho přímý patogenetický vztah k nervovým onemocněním včetně Alzheimerovy choroby.(1)

5 VÝZNAM CRP V DIAGNOSTICE

Změny v dynamice CRP v průběhu reakce akutní fáze odráží v určitém časovém odstupu aktivaci cytokinové kaskády a vzestup hladiny cytokinů. To představuje přínos v diagnostice a pohledu na terapii hned několika typů onemocnění a klinických stavů pacienta. Dokonce ani se zavedením nových specifických ukazatelů zánětové odpovědi, jako je v posledních letech například

prokalcitonin nebo IL-6, není diagnostický význam CRP zpochybňován. Naopak, široká škála plazmatických hladin CRP závisících na typu a intenzitě zánětu ho staví do popředí v monitorování závažných zánětových stavů.(6)

Svou roli zde hraje i relativní snadnost a dostupnost stanovení tohoto proteinu v porovnání s jinými prozánětovými cytokiny, které mnohdy vyžadují náročnou instrumentaci, současně je jejich vyšetření většinou ekonomicky mnohem náročnější. Mezi nesporné výhody stanovení CRP patří rovněž vysoká citlivost a vysoká negativní prediktivní hodnota.(7)

5.1. Dynamika CRP z pohledu času a koncentrace

CRP jako reaktant akutní fáze zánětu je charakteristický svým neobyčejně rychlým vzestupem. Jeho koncentrace v plazmě významně stoupá během 6 - 10 hodin, maxima dosahuje za 24 - 48 hodin. Návrat k normálním hladinám zaznamenává během 4 dnů po odeznění zánětu. Biologický poločas cirkulujícího CRP je 19 hodin.

U zdravých osob je koncentrace CRP v plazmě nepatrná, **fyziologické hodnoty** se pohybují v rozmezí **0 - 13 mg/l** v případě stanovení běžnou turbidimetrickou metodou a **0 - 5 mg/l** pokud se jedná o výsledky získané použitím metod pro vysoce citlivé stanovení hs-CRP (high sensitivity-CRP).

V průběhu odezvy, kdy je vystupňována činnost obranných mechanismů nemocného, se mohou hladiny CRP zvýšit 100 – 1000x. Zajímavá je skutečnost, že literatura neuvádí žádný případ s deficitní syntézou tohoto proteinu.(2)

Pokud bychom chtěli srovnat rychlost nástupu a vrcholové hodnoty dalších reaktantů akutní fáze, jako jsou alfa 1-antichymotrypsin, alfa 1-antitrypsin, haptoglobin či fibrinogen, musíme konstatovat, že jejich zvýšení nastává za 12 - 24 hodin, vrcholí za 72 - 96 hodin a maximální vzestup je na dvou až čtyřnásobek fyziologických hodnot.(8)

5.2. Infekce

Infekce virového, mykobakteriálního a parazitárního původu vedou pouze k mírnému vzestupu hladin CRP. Konkrétně nebakteriální virózy jsou doprovázeny hladinami CRP v rozmezí 20 - 50 mg/l a je zajímavé, že až u 50% pacientů k nárůstu nedochází. Naproti tomu v případě bakteriální infekce zaznamenáváme diskutovaný protein významné zvýšení, především u akutního typu. Zde se setkáváme s hodnotami CRP v séru okolo 100 - 300 i více mg/l. Tyto skutečnosti považujeme za užitečné kritérium při rozlišování virové pneumonie od bakteriální.

Výtěžnost stanovení CRP se zvyšuje, pokud provádíme sériové vyšetření, případná progresivní vzestup v časovém horizontu 48 hodin svědčí pro počínající bakteriální infekci.(1)

Při stanovení diagnózy a v léčbě těžkých infekcí zaujímá vedoucí postavení vyšetření hemokultury, svou specificitou je hodnocena jako 100%, avšak ne vždy se podaří efektivní odběr krve ke kultivaci. Teplota je specifickou nejvýše z 83% a je známo, že až 10% pacientů se sepsí je afebrilních nebo dokonce hypotermních.

Sedimentaci erytrocytů (FW) ovlivňuje řada faktorů, a proto je specificita tohoto vyšetření pouze 55%. Důležitost vyšetření CRP, kde specificita dosahuje 69%, významně násobí možnost rozlišit jeho prostřednictvím typ infekce.

Tam, kde je hemokultivace neproveditelná, případně kde nepatří ke standardně prováděným vyšetřením, se stává parametr CRP prvořadým informátorem pro průkaz bakteriální infekce.(2)

Význam hodnocení CRP můžeme v duchu předešlých skutečností spatřovat rovněž v předcházení rizika vzniku rezistentních bakteriálních kmenů, což je příčinou nadužívání antibiotických preparátů. Nezanedbatelným se jeví být i ekonomický přínos v souvislosti se snížením antibiotické preskripce.(3)

Je však nutné nezapomínat na již výše zmíněnou nespecificitu CRP, se kterou souvisí některé příklady bakteriální infekce s limitovanou lokalizací, kde tento protein dosahuje nízkých nebo normálních hodnot. Na druhou stranu adenovirus či některé herpetické viry jsou schopny vyvolat tak masivní poškození tkání, že současně spustí produkci CRP.

I přes tuto skutečnost si CRP zachovává výsadní postavení v diagnostickém přínosu za skupinu akutních proteinů.

5.3. Ateroskleróza

Výsledky prospektivních studií zdravých jedinců, stejně jako výsledky studií u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, ukazují na přímé spojení mezi CRP a budoucí koronární příhodou. Byl prokázán těsný vztah mezi zvýšenými hodnotami CRP v plazmě a dysfunkcí endotelu. Zánět, který jak známo hraje důležitou roli při ateroskleróze a zjišťování markeru zánětu, jako je vysoce citlivé hs-CRP, nás tedy může informovat o riziku ruptury aterosklerotického plátu.(4)

Stanovení hs-CRP u aterosklerózy, resp. koronárního onemocnění srdce, má význam pro předpověď koronárního rizika u osob bez prokázané aterosklerózy, u nemocných s prokázaným koronárním onemocněním varuje před případnou další koronární příhodou a je i důležitým ukazatelem prognózy akutních koronárních syndromů.(9)

Běžně používané soupravy na stanovení CRP mají detekční limit od 3 mg/l, což znamená, že neobsáhnou celé koncentrační rozmezí hs-CRP a nejsou tedy vhodné v případě prognostických hodnot srdečních komplikací. K tomuto účelu slouží kromě nově vyvinutých turbidimetrických a nefelometrických měření i metody latexové nebo luminometrické.(4)

V současnosti by měla být dostupná možnost měřit hs-CRP v koncentracích okolo 0,15 mg/l při odpovídající analytické účinnosti. Je však nutno poznamenat, že ne všechny soupravy dosahují obdobné citlivosti a limitu detekce. Při interpretaci výsledků hs-CRP se vychází z rozdělení hodnot do kvintilů vytvořených pro danou metodu a populaci.(10)

Spojení mezi mírným zvýšením CRP a budoucími kardiovaskulárními příhodami, v souvislosti s americkou populací, vedlo k doporučení Center pro kontrolu nemocí a Americké Srdeční Asociace, monitorovat pacientům ve středně pokročilém riziku srdečních onemocnění hs-CRP, protože by to mělo být

diagnosticky prospěšné. Ačkoliv 2/3 amerického obyvatelstva má úroveň plazmatického CRP pod hranicí 3 mg/l, byly hladiny CRP pod 10 mg/l donedávna považovány za klinicky nevýznamné. V posledních letech došlo ovšem k znatelnému obratu a plazmatické hladiny CRP v rozmezí 3 - 10 mg/l jsou považovány za hrozbu kardiovaskulárního onemocnění, metabolického syndromu a rakoviny tlustého střeva. Zároveň se v případě menšího nárůstu hladiny CRP uvažuje i o možném genetickém polymorfismu, či různých stravovacích návycích nebo o obezitě.(11)

Mimo to se otevírají možnosti dalšího použití, především v oblasti pediatrie, pro včasný záchyt novorozeneckých infekcí. Referenční hodnota horní hranice CRP pro novorozence je **0,5 mg/l**, vyšší hodnoty již signalizují nástup infekce.(10)

Stanovení hs-CRP má pro klinickou interpretaci některá závažná omezení. Jde o nespecifický zánětový marker, který nejčastěji indikuje akutní infekci nebo trauma, a vyžaduje tak stanovení mimo období infekcí. U osob se známým systémovým zánětlivým onemocněním má jen omezený význam. Čas zatím nedozrál pro populační testování hs-CRP, protože výsledky nejsou univerzálně aplikovatelné a vyžadují více poznatků z celkové populace, ovšem existuje nesporný klinický význam stanovení hs-CRP zejména při individuálním hodnocení rizika koronární příhody u jednotlivých nemocných.(4)

5.4. Systémová zánětová onemocnění- revmatoidní artritida

S výjimkou systémového lupusu (SLE) a skupiny blízkých onemocnění, kde je minimální odpověď akutní fáze, dochází u zánětových onemocnění pojiva k signifikantnímu vzestupu CRP. Tento protein je pokládán za protein akutní fáze první volby u revmatických onemocnění. CRP je jedním z nejcitlivějších a nejpřesnějších ukazatelů aktivity zánětu pojiva. Reflektuje odpověď na léčbu dříve než změny hodnot sedimentace erytrocytů (FW).(1)

Tuto skutečnost potvrzují také odborné studie týkající se revmatoidní artritidy, které rovněž hovoří ve prospěch CRP. Zatímco FW bývá ovlivněno koncentrací

imunoglobulinů, revmatoidního faktoru, či hemoglobinu více než samotnou reakcí akutní fáze, je CRP pro tento typ onemocnění považován za vhodnější diagnostický marker.(12)

5.5. Pooperační stavy

CRP jako časný reaktant zvyšuje po operaci svou plazmatickou koncentraci a maxima dosahuje zhruba 2. - 3. den po zákroku, kdy je možné zaznamenat hodnoty 20 - 250 mg/l. Za 1 - 2 týdny se předpokládá návrat k normálu. Selhání v očekávaném poklesu k fyziologickým hodnotám registrujeme jako pooperační komplikace, např. může jít o zánět způsobený bakteriálním kmenem, jako je pneumokok, nebo dochází k zanícení rány. V takovém případě se doporučuje každodenní monitorování plazmatické hladiny CRP a sledování dynamiky změn v jeho koncentraci.

Kvantitativní stanovení CRP je s úspěchem využíváno také po transplantaci, kde dokáže odhalit hrozbu odmítnutí tkáňového štěpu o 2 - 4 dny dříve, než by tomu nasvědčovaly klinické příznaky.

Vzestup CRP je zaznamenán také u normálních porodů, případně porodů vedených císařským řezem.(13)

5.6. Malignity

CRP je možno použít jako prognostický parametr při léčbě maligních onemocnění, avšak spíše doplňkově. S výhodou se používá u neutropenních pacientů v průběhu nebo po léčbě chemoterapií nebo ozařováním. Někdy je doporučováno jeho každodenní měření, které v případě pozitivních hodnot usnadňuje detekci počínající bakteriální infekce. V současné době je v souvislosti s maligními onemocněními upřednostňováno některými pracovišti stanovení interleukinů před CRP. Je třeba však uvážit dostupnost a rychlost vyšetření.(12)

6 METODY STANOVENÍ CRP

Stanovení CRP je založeno na principu imunochemické reakce a je nejčastěji realizováno metodou imunoturbidimetrie nebo imunonefelometrie. Tyto precipitační reakce v roztoku patří k rutinně prováděným metodám pro stanovení bílkovinných složek. Kromě daných způsobů měření se používají i metody latexové nebo luminometrické.

Soupravy běžně používané na stanovení CRP mají detekční limit od 3 mg/l do 8 mg/l a rozsah měření do 250 mg/l.(4)

Pro měření velmi nízkých koncentrací v souvislosti se stanovením hs-CRP nejsou klasické soupravy použitelné. Pro tyto účely existují speciální pracovní soupravy obsahující kvalitní antiséra s vysokým titrem protilátek, speciálně čištěná pro nefelometrii. Ta nesou označení Q- antiséra a práce s nimi vyžaduje použití kvalitního fotometru.(14)

6.1. Stanovení CRP systémem QuikRead® (Orion Diagnostica)

Systém QuikRead® firmy Orion Diagnostica patří mezi 3 v současné době nejběžněji dostupné analytické systémy, určené pro stanovení v oblasti POCT (Point of Care Testing System).

Důležitým faktorem této oblasti je rychlost a jednoduchost vlastního provedení. Značně se tak zvyšuje dostupnost pro zdravotnický personál i mimo laboratoř, na klinických jednotkách a v terénu. To vše za současného zachování garantované standardní spolehlivosti stanovení.

Principem stanovení je tvorba komplexu mezi lidskou CRP protilátkou navázanou na mikročástice latexu (lyofilizát) a CRP-antigenem z krevního vzorku pacienta.

Výhodou systému je možnost pracovat s plnou krví stejně jako s krevním sérem či plazmou.

Nejprve je stanovovaný vzorek v reakční kyvetě hemolyzován pomocí pufovacího roztoku o speciálním složení. Následně je do reakční nádoby přidána protilátka, což se děje zmáčknutím kapsle nastavené na její vrchní části. Poté se roztok intenzivně promíchá, přičemž dochází ke tvorbě imunokomplexu, který se měří imunoturbidimetry.

Systém QuikRead® obsahuje jednorúčelově rozměrově malý turbidimetr, který má možnost pracovat jak pomocí baterií, tak i z el.rozvodové sítě.

Kalibrace i nastavení je prováděno zabudovaným softwarem pomocí magnetické karty, která je součástí každé diagnostické soupravy. Tento způsob eliminuje chyby způsobené pipetováním a další chyby, které by mohli nastat při případné kalibraci uživatelem. (15)

Přístroj používá dvě vlnové délky (654 nm a 950 nm), výhodou je větší měřicí rozmezí: 8 – 160 mg/l, lepší citlivost a přesnější výsledky. Během měření pak provádí několik automatických kontrol, což zvyšuje jeho spolehlivost.(7)

QuikRead® Orion Diagnostica je rychlým a účelným analytickým systémem pro kvantitativní stanovení CRP a své uplatnění nachází především v linii prvního kontaktu s pacienty nebo jako přístroj do statimového provozu. V tomto smyslu je používán i na našem pracovišti.

7 STATISTIKA VYŠETŘENÍ CRP V NAŠÍ LABORATOŘI ZA ROK 2006

V naší laboratoři Klinické biochemie a hematologie Železniční poliklinika Olomouc pracoviště Přerov provádíme spektrum základních vyšetření, mezi která patří rovněž parametr CRP.

Praktickou část této bakalářské práce tvoří jednotlivá data shromážděná za uplynulý rok, která jsou zařazena v příloze č.1: „Základní data“. Souvislosti zde uváděné se opírají o zkušenosti z každodenního provozu konkrétního zdravotnického zařízení a jsou logicky ovlivněna skladbou ordinujících lékařů a počtem vyšetřovaných pacientů.

V současné době je ohodnoceno vyšetření CRP zdravotní pojišťovnou na 142 bodů, což při stávajícím sazebníku, kde je 1 bod ohodnocen 0,86 Kč, v praxi znamená utržení 122,12 Kč za každé jedno provedené stanovení.

Naše laboratoř k měření CRP, po nedávné restrukturalizaci pracoviště, využívá analytický systém QuikRead® firmy Orion Diagnostica, kde je uvažovaná kalkulace na jedno stanovení 40 Kč. Jedná se o uzavřený analytický systém, v němž není možné průběžně měnit typ pracovní soupravy chemikálií.

V naší další laboratoři na pracovišti Olomouc, která má stejné pracovní zaměření, ale svým rozsahem i počtem zpracovávaných vzorků je větší, se používá v rutinním provozu ke stanovení CRP analytický systém Olympus AU 400. Tento je otevřeným systémem umožňujícím měnit používaný typ chemikálií na základě rozdílné nabídky konkurenčních firem, a tím i do jisté míry ovlivňovat výši zisku z daného vyšetření.

Stanovení tímto způsobem vychází zhruba na 7,00 - 12,00 Kč za provedený test CRP. Momentálně používaná pracovní souprava firmy LabMark má přesnou kalkulaci jednoho vyšetření 7,50 Kč. Cena se samozřejmě odvíjí i od počtu odebraného zboží v podobě analytických souprav a od dalších případných závazků.

Je nutné předeslat, že tato kalkulace nezahrnuje náklady spojené s kalibrací metody či kontrolním cyklem, jež je nedílnou součástí každé analytické metody.

Stanovení CRP se tím stává o něco dražším, neboť spadá do oblasti imunoanalýz, které jsou obecně cenově náročnější.

Všechny ekonomické aspekty daného vyšetření byly vedením našeho zdravotnického zařízení pečlivě zváženy a následně vyhodnoceny. Na jejich základě došlo k již zmiňovanému rozložení analytických systémů na jednotlivých pracovištích. V současné době je tedy přístroj QuikRead® využíván pouze ke statimovým vyšetřením a rutinní měření je zajišťováno analyzátozem Olympus AU 400.

Statistika uvedená v rámci této bakalářské práce je uvažována na základě údajů, které byly zaznamenány ještě před zmíněnou restrukturalizací pracoviště, a není tedy ovlivněna současnou situací na pracovišti. Dnes totiž významně klesl počet zpracovávaných vzorků séra na stanovení CRP naší laboratoří, což vychází z faktu, že zde odbavujeme pouze statimové požadavky.

Výsledky stanovení CRP, které jsou souborně uvedeny v příloze č.1 „Základní data“ byly naměřeny analytickým systémem Koneb 30 firmy Vian Diagnostika. Princip stanovení tímto systémem se plně shoduje s principem imunochemického stanovení systémem QuikRead® firmy Orion Diagnostica, liší se pouze v konkrétní instrumentaci.

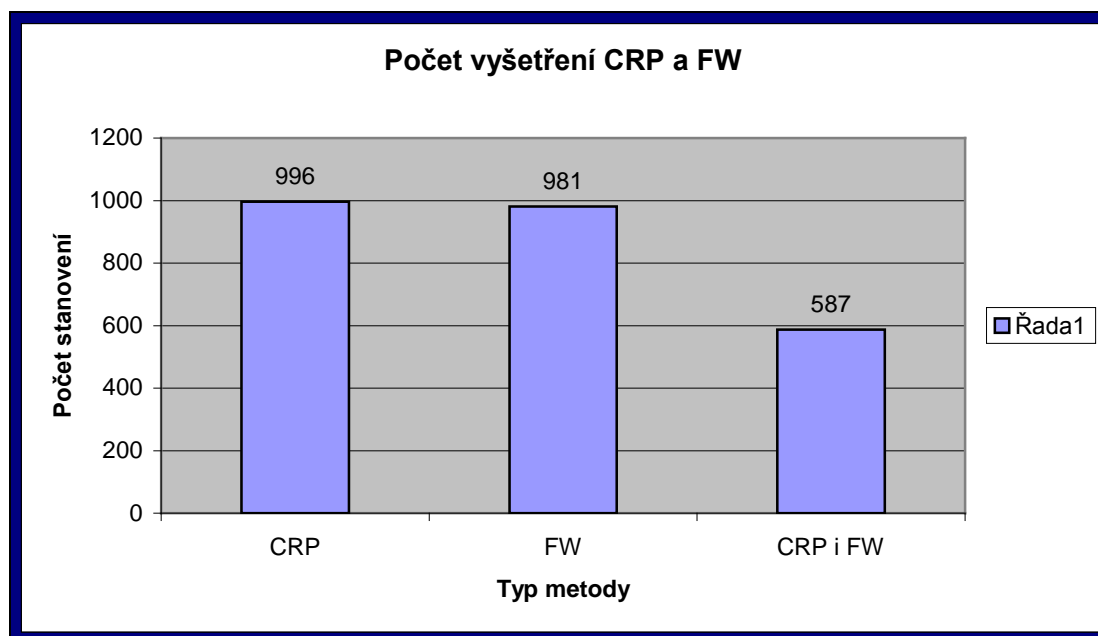
Výsledky stanovení sedimentace erytrocytů (FW), které jsou rovněž součástí statistického hodnocení v praktické části této bakalářské práce pocházejí z měření přístrojem Sediplus® S 200 firmy Sarstedt.

7.1. Srovnání počtu vyšetření parametru CRP a FW

Celkový počet vyšetření parametru CRP naší laboratoří za uplynulý rok 2006 činí 996 provedených testů. V souvislosti s vyšetřením FW, kterých bylo provedeno celkem 981, se jedná o vyrovnanou bilanci. Současně CRP i FW bylo požadováno v 587 případech.

Pomyslné soupeření o četnost ordinovaných vyšetření CRP a FW vychází tedy jako zcela jasná remíza a je dokladem toho, že jsme zatím, alespoň v našem zdravotnickém zařízení, nepotvrdili nový trend. Ten se opírá o řadu vědeckých studií, které hovoří ve prospěch CRP a upřednostňují ho jako metodu první volby v diagnostice mnohých onemocnění. Tam, kde FW zdaleka není schopna tak rychle reflektovat změny v zánětlivé aktivitě, je CRP mnohem pružnějším parametrem. Současně tyto studie říkají, že výsledky analytického stanovení CRP lze pokládat, vzhledem k mezinárodně standardizovaným imunometrickým metodám, za spolehlivější než výsledky FW.

Graf č.1 Počet vyšetření CRP a FW



7.2. Hodnocení skupiny CRP a FW nad fyziologickým rozmezím

Za horní hranici fyziologického rozmezí pro CRP v séru námi použitou metodou považujeme koncentraci 13 mg/l a té dosáhlo ze sledovaného souboru všech stanovení CRP celkem 152 testů.

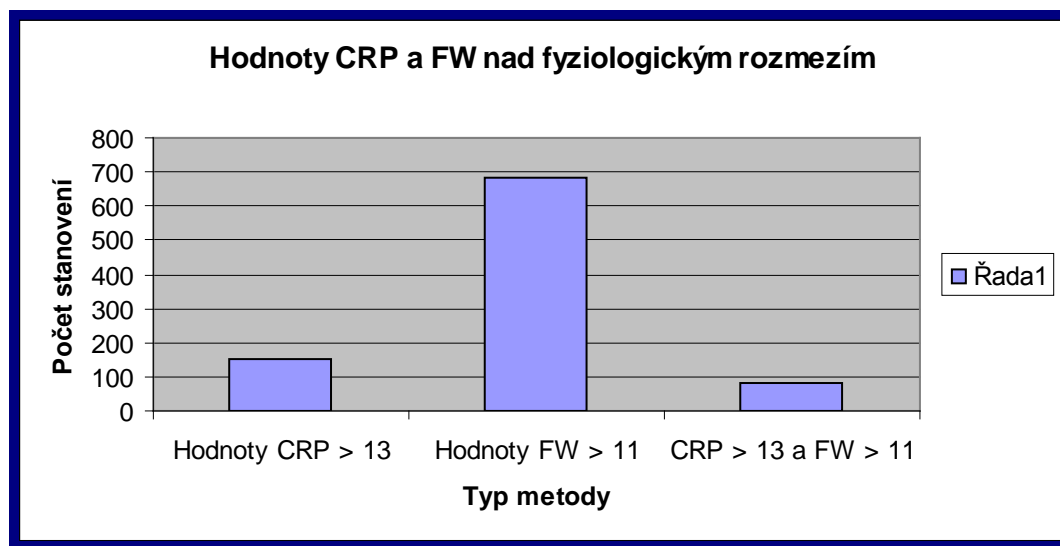
U rychlosti sedimentace erytrocytů je nejvyšší fyziologickou hodnotou 11 za 1 hodinu. Toho bylo dosaženo u 682 vzorků krve vyšetřených naší laboratoří v roce 2006.

Jednotlivé hladiny hodnot považovaných za normu v souvislosti s těmito vyšetřeními jsou shodné jak pro muže, tak pro ženy.

V 80 případech z celkového počtu pacientů, jimž byl současně kontrolován parametr CRP i FW, byla překročena fyziologická mez.

I na tomto místě si dovolíme konstatovat, že stanovení CRP si zaslouží upřednostnit před stanovením FW. Domněnku nás nutí vyslovit výrazně vyšší soubor hodnot FW překračujících fyziologické rozmezí. Zjištěná skutečnost podle nás dokládá lepší výpovědní hodnotu u parametru CRP, který vykazuje pozitivní hodnotu v nižším počtu případů a jeví se tak do jisté míry jako specifitější, tedy i vhodnější parametr. Také proto bychom při úvaze, zda volit raději CRP nebo FW jako diagnostický marker, pokládali za vhodnější volbu CRP.

Graf č. 2 Hodnoty CRP a FW nad fyziologickým rozmezím



7.3. Hodnocení počtu vyšetření CRP muži versus ženy

Celkový počet vyšetření CRP v naší laboratoři za rok 2006 činí **996** testů. 440 testů připadá na stanovení u mužů a 556 testů na stanovení u žen. Z toho vyplývá procentuelní zastoupení mezi pohlavími 44% muži a 56% ženy.

Graf č.3 Počet vyšetření muži versus ženy



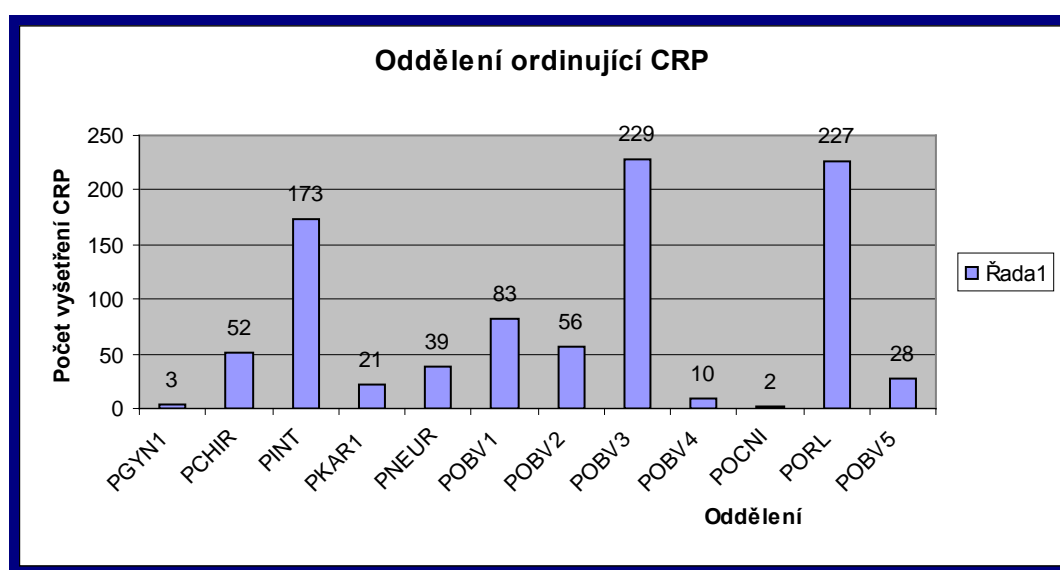
7.4. Hodnocení skupiny oddělení ordinujících CRP

CRP bylo při stávajícím rozložení lékařských oborů v rámci vyhodnocovaného zdravotnického zařízení nejčastěji požadováno ordinací praktického lékaře, oddělením otorinolaryngologie a interním oddělením. Tato skladba plně koresponduje se skutečnostmi uvedenými v předchozím teoretickém sdělení.

Poněkud nižší, než původně očekávaný, je počet naordinovaných vyšetření CRP oddělením kardiologie. Toto můžeme považovat za zklamání s ohledem na možnosti, které nám přináší pravidelné vyšetřování proteinu považovaného za

prediktivního ukazatele pozdější koronární příhody u nemocných anginou pectoris. Skupina pacientů trpících touto chorobou tvoří jistě nezanedbatelnou část nemocných léčených právě lékařem kardiologem. Předpokládáme, že v rámci své praxe je vystaven každodenní konfrontaci s komplikacemi aterosklerózy, pro než je CRP hodnotným diagnostickým markerem.

Graf č.4 Oddělení ordinující CRP



Vysvětlivky: PGYN1- oddělení gynekologie

PCHIR- oddělení chirurgie

PINT- oddělení interní

PKAR1- oddělení kardiologické

PNEUR- oddělení neurologické

POBV1-5- oddělení praktického lékaře

POCNI- oddělení oční

PORL- oddělení otorinolaryngologie

7.5. Hodnocení skupiny nejčastěji ordinovaných diagnóz v souvislosti s vyšetřením CRP

Pokud se týká vyhodnocení, která lékařská diagnóza byla nejčastěji uváděna lékařem na průvodce, s níž přichází pacient k odběru krve, a je tedy pravděpodobným důvodem požadavku vyšetření CRP, konstatujeme, že nejpočetnější zastoupení tvoří skupina diagnóz s kódem J068, I10, R104, J038, J010 a K30.

J068 označuje akutní infekci horních cest dýchacích, I10 primární hypertenzi, R104 neurčenou břišní bolest, J010 akutní zánět čelistní dutiny a K30 dyspepsii. Všechny uvažované choroby mají souvislost s případným zánětlivým procesem, a tudíž je v těchto případech v podstatě očekávané vyšetření CRP a zároveň snaha sledovat dynamiku změn plazmatických hladin u vyšetřovaného pacienta.

Graf č.5 Nejčastější diagnózy pro CRP



7.6. Některá zajímavá srovnání dynamiky hodnot CRP a FW v konkrétních případech při léčbě pacienta

Kasuistika č. 1 (viz graf č.6)

Jedná se o přímo ukázkovou demonstraci toho, jak CRP dokáže mnohem pružněji reagovat na změny aktivity zánětlivé reakce.

Je zde nahlíženo na hodnoty vyšetření muže (47 let), který byl léčen praktickým lékařem na infekci horních a dolních cest dýchacích, respektive lékař uvedl jako průvodní uvažovanou diagnózu zánět hltanu, vedlejších nosních dutin a průdušek.

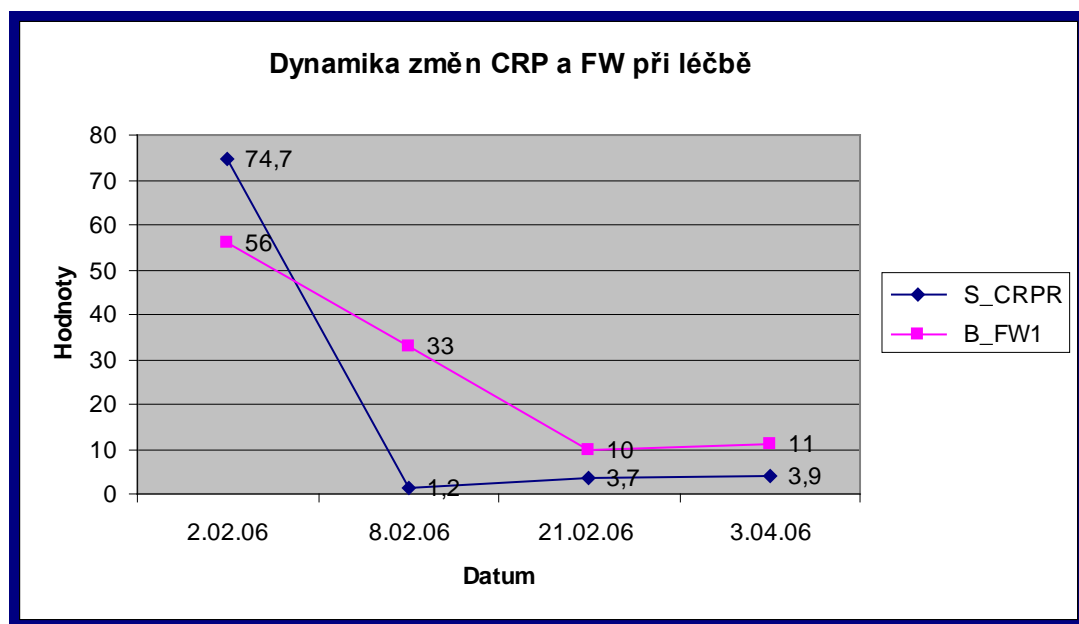
První hodnota zaznamenává několikanásobné zvýšení hladin u testu CRP i FW. Za necelý týden, přesněji za 6 kalendářních dnů, lékař opakovaně požadoval vyšetření obou těchto parametrů. Zde už se informace získané danými testy zásadně rozcházejí. Zatímco FW zaznamenala pokles, ale stále poměrně vysokou hodnotu, CRP klesl z původně naměřené hladiny 74,7 mg/l na 1,2 mg/l, tedy z jasně pozitivní hodnoty klesl na normální fyziologickou, téměř nulovou, hodnotu. Toto zjištění dokládá, že byl v samém začátku onemocnění správně diagnostikován typ onemocnění a následně, zřejmě díky farmakoterapii, došlo k úspěšné léčbě.

Lékař v rámci kontroly stavu pacienta ještě 2x zopakoval daná vyšetření. Nejprve po zhruba 14 dnech. To už se hodnota CRP nijak zásadně nelišila od poslední zjištěné, naproti tomu hodnota FW teprve teď svým znatelným poklesem zaregistrovala návrat organismu do normálu, a tedy fázi uzdravování se.

Poslední kontrolní odběr v rámci léčby daného pacienta v souvislosti s tímto konkrétním onemocněním proběhl po více než měsíci. Hladiny obou porovnávaných parametrů byly na stejné úrovni jako při posledním měření. Konstatujeme tedy, že nedošlo k recidivě a pacient dosáhl uzdravení.

Tento případ dokládá prostřednictvím změn v dynamice hodnot CRP, které byly zaznamenány během léčby pacienta, účelnost upřednostnění stanovení CRP před stanovením FW.

Graf č. 6 Dynamika změn CRP a FW při léčbě, kasuistika č.1



Muž
 47 let
 Diagnóza J312, J32, J40
 Ordinace - praktický lékař

Datum	S_CRPR (mg/l)	B_FW1 (mm/hod)
2.02.06	74,7	56
8.02.06	1,2	33
21.02.06	3,7	10
3.04.06	3,9	11

Kasuistika č.2 (viz graf č.7)

Jako další diagnosticky zajímavé jsme hodnotily změny hladiny CRP u pacienta, muže (51 let), léčeného na interní ambulanci pro ulcerózní kolitidu, tedy zánět tlustého střeva provázený tvorbou vředů.

Opět máme k dispozici v určitém časovém rozptylu hodnoty parametrů CRP a FW. U parametru FW nemůžeme hovořit o nějaké výrazné dynamice, i když určitý pohyb je zde registrován, ten však nepovažujeme za statisticky významný.

Naproti tomu výrazný vzestup hladiny CRP jako upozornění na probíhající zánětlivý proces a následný pokles k normálu se jeví být zajímavým.

Zde nemůžeme s jistotou říci, zda hodnota č.2 byla známkou začátku nebo již probíhajícího onemocnění, protože časový odstup téměř dvou měsíců mezi prvními dvěma vyšetřeními nám nedovoluje dát jednoznačnou odpověď. Faktem zůstává, že si lékař sériovým vyšetřením po zhruba 3 týdnech léčby a následně po měsíci ověřil, že terapie byla úspěšná a stav pacienta se stabilizoval, alespoň co se týká zánětlivého procesu.

Graf č. 7 Dynamika změn CRP a FW při léčbě pacienta, kasuistika č.2



Muž
51 let
Diagnóza K519
Ordinace - interní oddělení

Datum	S_CRPR (mg/l)	B_FW (mm/hod)
14.02.06	7,5	29
5.04.06	39,9	16
25.04.06	6,6	23
25.05.06	2,5	9

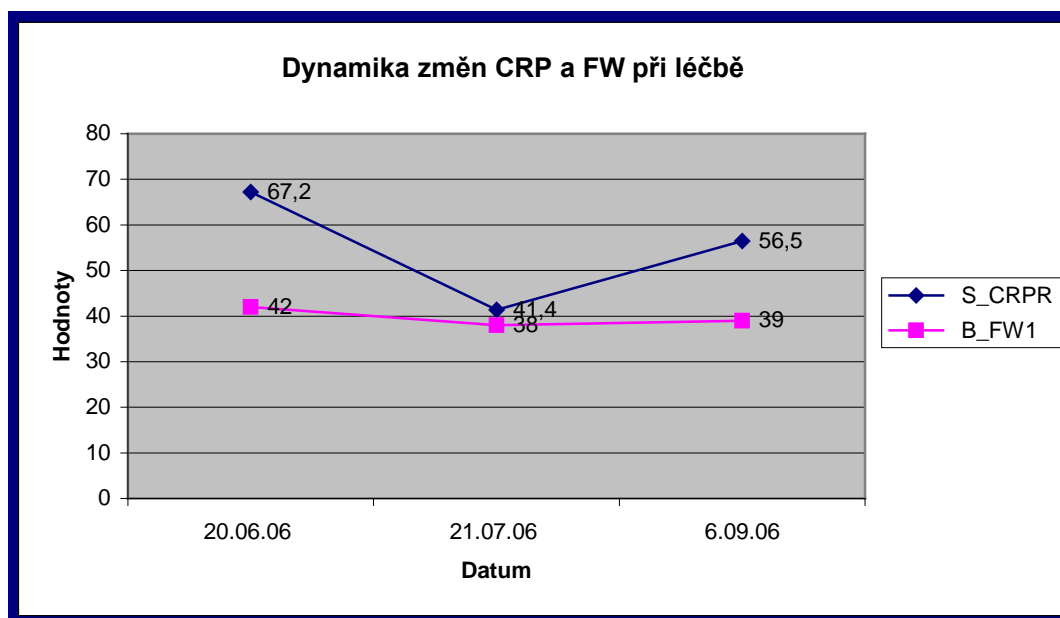
Kasuistika č.3 (viz graf č.8)

Jako poslední si dovoluujeme uvést případ pacientky (56 let), jejíž zdravotní stav je pravděpodobně dlouhodobě monitorován oddělením revmatologie pro revmatickou artritidu chronického rázu.

Toto si dovolíme tvrdit nejen na základě příslušné diagnózy, která je uvedena lékařem a při každém dalším požadavku na laboratorní vyšetření se opakuje, ale rovněž podle dynamiky hodnot vyšetření CRP a FW.

Slovo dynamika je v tomto konkrétním případě poněkud nadsazené, neboť chronicitu jejího systémového onemocnění dokládá především neměnný stav hodnot FW a velmi malé kolísání v hladinách CRP, které ovšem vyhodnocujeme jako nevýznamné, respektive charakteristické pro tento typ onemocnění.

Graf č.8 Dynamika změn CRP a FW, kasuistika č.3



Žena
 56 let
 Diagnóza M069
 Ordinace - revmatologie

Datum	S_CRPR (mg/l)	B_FW1 (mm/hod)
20.06.06	67,2	42
21.07.06	41,4	38
6.09.06	56,5	39

8 ZÁVĚR

Bakalářská práce „Změny C-reaktivního proteinu ve zdraví a nemoci“ se zabývá problematikou proteinů akutní fáze a hlavní pozornost pak zaměřuje na jeho nejstaršího představitele, C-reaktivní protein. Charakteristice této látky bílkovinné povahy je věnována teoretická část práce.

Zde je mimo jiné řečeno, že CRP dokáže velmi citlivě reagovat na patologické změny v organismu a je kvantitativně stanovitelný moderními vyšetřovacími metodami. Jako reaktant akutní fáze zánětu zaujímá dominantní postavení v diagnostice onemocnění zánětlivého typu a současně indikuje a monitoruje správnost antibiotické léčby. To jsou předpoklady, které řadí CRP mezi důležité parametry požadované jako součást vyšetření v první linii kontaktu s pacientem, dnes často soustředěné přímo do ordinace praktického lékaře. S přibývajícím počtem odborných studií je upevňováno postavení CRP i na poli kardiologie, kde figuruje jako prediktivní ukazatel pozdější koronární příhody u pacientů s anginou pectoris nebo také u pacientů s dosud neprokázanou aterosklerózou. Zde už si kvantitativní stanovení vyžaduje poněkud citlivější metody a náročnější instrumentaci. Své uplatnění nachází rovněž v souvislosti s pooperačním obdobím, systémovými zánětovými onemocněními nebo malignitami.

Praktická část této bakalářské práce pracuje se souborem dat získaných činností laboratoře, která je součástí zdravotnického zařízení zaměřeného na ambulantní péči. Statisticky vyhodnocuje četnost požadavků na stanovení CRP a sedimentace erytrocytů (FW), rovněž počet stanovení, u nichž tyto parametry zaznamenaly překročení fyziologické meze. Dále jsou zde vyhodnocena oddělení, která nejčastěji požadovala vyšetření CRP a také diagnózy, které tyto požadavky provázely.

Zatímco srovnání četnosti CRP a FW ukázalo jasnou vyrovnanost, hodnocení počtu stanovení nad fyziologické rozmezí zaznamenalo podstatně vyšší číslo u parametru FW. Toto zjištění nás vede k vyslovení domněnky, že stanovení CRP má větší výpovědní hodnotu, a je proto o něco specifitější a tak snad i vhodnějším parametrem pro hodnocení řady onemocnění.

Nejčastěji bylo CRP požadováno odděleními praktického lékaře, internisty a otorinolaryngologa, s diagnózami typu akutní zánět horních cest dýchacích, primární hypertenze či dyspepsie. Na tomto místě nezbývá než konstatovat, že daná zjištění jsou v souladu se všemi fakty uvedenými v souvislosti s parametrem CRP. Snad bychom mohli pouze poznamenat, že vyšší počet požadavků na stanovení CRP byl, vzhledem k výše popsáným skutečnostem, očekáván ze strany kardiologa.

Následuje kasuistika dynamiky změn sérových hladin CRP a FW, respektive jejich srovnání v čase, dokladuje možnost rozdílné interpretace výsledků vyšetření těchto parametrů u různých klinických stavů a ukazuje tak na důležitost sériového stanovení.

Závěrem si dovoluji konstatovat, že stanovení CRP má co říci i v dnešní době, přestože v posledních letech jsme zaznamenali na poli proteinů akutní fáze značný posun dopředu. Praktická část této bakalářské práce se zaměřuje na hodnocení postavení CRP v oblasti ambulantní péče a je zřejmé, že zde se s tímto proteinem počítá jako s rychlým diagnostickým nástrojem. Za přínosné je třeba pokládat i menší nákladovost v souvislosti s jeho stanovením. U ostatních zástupců skupiny proteinů akutní fáze je zcela určitě cena za test vyšší. Účelné je vyšetřování CRP i z hlediska ekonomického, pomáhá totiž snižovat antibiotickou preskripci a upozorňuje na případné komplikace aterosklerotického procesu. Nové imunometrické metody a dobrá úroveň instrumentace prověřily jeho kvantitativní stanovení jako standardně spolehlivé.

ZMĚNY C- REAKTIVNÍHO PROTEINU VE ZDRAVÍ A NEMOCI pokládáme za nedílnou součást diagnostiky a terapie moderní medicíny.

9 LITERATURA

1. MARUNA P.: Proteiny akutní fáze. Fyziologie, diagnostika, klinika, Maxdorf 2004, s.10, 13-15, 43, 48-55.
2. JANEČKOVÁ J.: C-reaktivní protein v diagnostice a léčbě, Bulletin 4, *Orion Diagnostica* březen 1999, s.2-4.
3. HLADÍK M.: C-reaktivní protein, Ambulantná terapia , roč. 3. I/2006, s.22-24.
4. TICHÝ M., GREGOR J., HOLEČKOVÁ M., PUDIL R.: C-reaktivní protein, Labor Aktuell CS 2/02, *Roche* 2002, s.8-12.
5. VOJÁČKOVÁ Š.: Stanovení CRP a jeho diagnostický význam, Bulletin 4, *Orion Diagnostika* březen 1999, s.5-6.
6. MARUNA P., GÜRLICH R., FRAŠKO R., CHACHKHIANI I.: Proteiny akutní fáze v urgentní medicíně, *Trendy V Med* 2000.
7. ORION DIAGNOSTICA, C-reaktivní protein (CRP)- klinická příručka, (originál: P.Suominen et all., CRP guide, *Espoo* 2002)
8. MASOPUST J.: Klinická biochemie: Požadování a hodnocení biochemických vyšetření, *Karolinum* 1998
9. RACEK J.: Některé méně známé rizikové faktory aterogeneze- C-reaktivní protein, lipoprotein (A) a homocystein, Bulletin speciál 2002, *Orion Dgiagnostica* 2002, s.5.
10. ŠPRONGL L., RADINA M.: Vysoce citlivé stanovení CRP- teorie a možnosti, Labor Aktuel CS 1/03, *Roche* 2003, s.5 – 7.
11. BLACK S., KUSHNER I., SAMOLS D.: C-reactive Protein, *The Journal of Biological Chemistry*, No.47, *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology* 2004, s. 48487-48490.
12. ARNOŠTOVÁ L., ADAM P.: CRP- krátký pohled na některé častěji diskutované souvislosti, Bulletin 4, *Orion Diagnostica* březen 1999, s.7-8.
13. LORENZ R.: Clinical significance of C-reactive protein- diagnostics and course monitoring, Mannheim, *Boehringer* 1990, s.13.
14. DOLEŽALOVÁ V., BREINEK P., FISCHER J., KRÁLOVÁ E., KOVAŘÍKOVÁ I., NOVOTNÁ H.: Principy biochemických vyšetřovacích metod I.část, *Institut pro další*

vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví Brno 1995, s.4

15. KRATOCHVÍLA J., HEJCMAN Z., WOLDEOVÁ V.: Stanovení C-reaktivního proteinu systémem QuikRead® (Orion), Bulletin 4, *Orion Diagnostica* březen 1999, s.10-15.

10 SOUHRN

Tato bakalářská práce má název „Změny C-reaktivního proteinu ve zdraví a nemoci“. Zabývá se problematikou klasického proteinu akutní fáze označovaného CRP, který je za fyziologického stavu přítomen v krevním séru zdravých lidí v nízkých koncentracích. V důsledku obecně infekčního či neinfekčního zánětlivého procesu se koncentrační hodnoty CRP zvyšují. Svým charakterem tento protein splňuje vlastnosti ukazatele systémové zánětové odpovědi, a řadí se tak mezi významné diagnostické parametry. Současně je poměrně novým markerem při určení rizika kardiovaskulárních a maligních onemocnění.

Stanovení CRP slouží k monitorování léčby bakteriálních infekcí, pooperační rekonvalescence či revmatické artritidy. Slouží jako částečná nebo úplná náhrada stanovení sedimentace erytrocytů. Pevné postavení zaujímá především v první linii kontaktu s pacienty, kdy je nutné rychle a spolehlivě odlišit bakteriální, virový nebo kombinovaný původ akutního zánětlivého procesu. Přínos v této souvislosti přináší možnost předcházení rizika vzniku rezistentních bakteriálních kmenů, což je příčinou nadužívání antibiotických preparátů. Nezanedbatelným je i ekonomický efekt, tedy snížení antibiotické preskripce.

V praxi k tomuto účelu slouží nabídka POCTS (Point of Care Testing System) analytických systémů, do které řadíme i přístroj QuikRead® firmy Orion Diagnostica užívaný na našem pracovišti. Kvantitativní stanovení CRP tímto analytickým systémem patří mezi klasické imunometrické metody. Principem je tvorba komplexu mezi lidskou CRP protilátkou navázanou na mikročástice latexu a CRP antigenem z krevního vzorku pacienta.

Dynamika změn koncentrací CRP v průběhu akutní fáze, kterou se zabývá praktická část této bakalářské práce, se jeví být vhodným diagnostickým nástrojem při léčbě několika typů onemocnění a klinických stavů pacienta. Za tímto účelem je stanovení CRP běžně požadováno ze strany hned několika lékařských oborů a tvoří nedílnou součást panelu základních biochemických parametrů.

Závěrem lze říci, že přestože je dnes nabídka proteinů akutní fáze široká a CRP v tomto smyslu patří k nejstarším zástupcům celé skupiny, zaujímá mezi nimi i nadále významné postavení v běžné ambulantní péči dokonce hlavní. Je to nejen v charakteru CRP, ale i v dostupnosti a standardní spolehlivosti jeho kvantitativního stanovení.

11 SUMMARY

This bachelor's work is called „The changes of C - reactive protein in health and illness“. It deals with problems of classical protein in acute phase designated as CRP, which is at physiologic stage present in blood serum of healthy people in low concentration. As a result of generally infectious or non-infectious inflammatory process, the concentration values of CRP are increasing. By its character this protein meets the qualities of indicator of systemic inflammatory response and so it ranks among important diagnostic parameters. At the same time, it is quite new marker for determination of risk of cardiovascular and malign diseases.

Setting-up of CRP serves for monitoring of treatment of bacterial infections, surgical convalescence or rheumatoid arthritis. It also serves as a partial or total substitution of setting erythrocyte sedimentation rate. It takes up fixed position first of all in the first line of contact with patients, when it is necessary to discriminate bacterial, viral or combined origin of acute inflammatory process quickly and reliably. Contribution in this connection brings the possibility to anticipate the risk of formation resistant bacterial stems, which is the reason of overusing of antibiotic dissections. The economic effect production of antibiotic prescription isn't inconsiderable.

In practise, the offer of POCTS (Point of Care Trstiny Systém) analytic systéme where we rank also i Quick Read Systém by Orion Diagnostica used in our workplace serves to this purpose. The quantitative assesment of CRP by this analytic systém belongs among classical immunometric Metod. The principle is forming of complex between human CRP antidote linked-up to microelements of latex and CRP antigen from blood sample of the patient.

Dynamics of changing concentration CRP during the acute phase, which the practical part of this work deals with, seems to be convenient diagnostic device while treatment several types of diseases and clinical stages of the patiens. For this purpose, the setting-up of CRP is commonly required from several branches

of medicíně and it forms the Essentials part of panel of basic biochemical parameters.

In conclusion it can be said, although the offer of proteins in acute phases is very wide nowadays and CRP belongs to the oldest one in this group, it has been still playing an important position among them, in ambulatory treatment even plays the most important role. It depends not only in the character of CRP, but in accessibility and standard reliability of its quantitative setting as well.

12 PŘÍLOHA č.1- Základní data

Vek	P	Datum	Dg.	Prac.	S_CRPR	B_FW1		Vek	P	Datum	Dg.	Prac.	S_CRPR	B_FW1
87	m	25.04.06	J06	POBV2		12		51	z	3.07.06	M45	VZON	2,2	
86	z	11.10.06	I151	PINT	5,0	38		51	z	25.04.06	R42	PORO	3,1	36
86	z	27.04.06	J20	POBV2		30		51	z	30.10.06	J04	POBV2		18
84	m	3.01.06	I259	POBV3	1,5	3		51	z	26.09.06	W570	POBV3	3,1	
83	m	31.03.06	Z008	POBV4	4,4			51	z	20.12.06	R103	VHRO		12
82	m	11.09.06	J189	SNOV	15,6			51	z	3.10.06	J00	PORO	2,8	
82	z	27.10.06	I119	SNOV	2,4			51	z	17.08.06	M171	POBV3	50,8	57
81	z	20.04.06	Z008	POBV4		36		51	z	16.10.06	J03	POBV2		17
80	m	5.04.06	H251	PKAR1	22,2	46		51	z	10.10.06	J111	POBV4		33
80	m	1.06.06	Z951	PKAR1		21		51	z	30.08.06	M198	POBV1	2,7	
80	z	22.06.06	J010	PORO	10,6			51	z	5.01.06	G629	PNEUR	0,7	4
80	z	20.02.06	I10	POBV1	1,6	16		51	z	6.10.06	R101	POBV1	24,3	21
79	m	31.10.06	I498	PKAR1		14		51	z	22.02.06	K112	PORO	2,8	
79	m	15.05.06	I10	PINT	4,0	25		51	z	14.04.06	I10	PKAR1		23
79	z	6.11.06	M259	PINT	1,7			51	z	26.06.06	M544	PNEUR		9
78	m	24.07.06	I452	PKAR1	2,2	8		51	z	18.08.06	M659	SNOV	2,6	
78	z	23.03.06	I10	SSKO	5,9			50	m	8.06.06	N19	PINT	1,8	5
78	z	25.08.06	I10	PINT	2,5	6		50	m	24.02.06	J04	POBV3	2,9	5
78	z	21.04.06	Z951	PKAR1	15,0	69		50	m	8.11.06	K85	SNOV	1,8	
78	z	8.03.06	K929	SNOV	3,2			50	m	20.02.06	M05	POBV2	20,1	
78	z	2.10.06	I119	PINT	11,6	59		50	m	7.04.06	I10	PINT	3,9	9
78	z	26.04.06	E890	PINT	2,6			50	m	23.03.06	J04	POBV1	3,7	
78	z	9.08.06	G629	PNEUR	2,1	53		50	m	27.02.06	J02	POBV2		32
78	z	4.08.06	I119	SNOV	7,3			50	m	5.01.06	J180	POBV4	1,9	2
77	m	13.03.06	N30	POBV2		42		50	m	11.04.06	J068	PORO	52,8	
77	z	19.06.06	I259	POBV3	2,8	25		50	m	24.03.06	R104	PCHIR	81,9	
77	z	22.09.06	K929	SNOV	1,5			50	m	28.03.06	R104	PCHIR	4,7	
76	m	3.07.06	R104	PCHIR	38,1			50	m	7.04.06	J370	PORO	4,4	
76	m	24.04.06	M059	VRUZ	22,0	26		50	m	9.10.06	A46	POBV2		12
76	m	2.05.06	M17	POBV2	3,8	11		50	z	30.01.06	E063	PINT	2,5	15
76	z	4.04.06	E119	PINT	4,3	6		50	z	16.06.06	M779	POBV3	1,7	11
76	z	12.06.06	I259	PKAR1		9		50	z	16.06.06	J03	POBV2		28
76	z	20.01.06	I259	PKAR1		12		50	z	3.05.06	J040	POBV1	3,0	
75	m	20.09.06	I498	PKAR1		5		50	z	25.04.06	K591	PINT	2,5	14
75	m	16.01.06	K210	PINT	1,1	47		50	z	14.04.06	M544	POBV3	2,5	6
75	m	15.05.06	J010	PORO	62,2			50	z	27.04.06	R55	PINT	2,4	18
75	m	22.05.06	J010	PORO	3,3			50	z	6.09.06	N30	POBV1	12,9	
75	z	13.12.06	I10	PKAR1		23		50	z	30.08.06	J111	POBV1	173,1	
75	z	17.01.06	I119	PINT	1,5	36		50	z	17.07.06	R53	PINT	3,0	
75	z	11.05.06	M160	POBV1	11,1			50	z	25.10.06	J068	PORO	2,1	
75	z	19.10.06	M169	PINT	55,2	41		50	z	24.08.06	N63	POBV3	2,1	28
75	z	25.10.06	R70	PINT	13,7	32		50	z	13.03.06	I10	POBV3	3,4	16
75	z	14.04.06	G629	PNEUR	2,5	12		50	z	18.04.06	J06	POBV2		71
74	m	1.11.06	Z951	PKAR1		16		50	z	25.04.06	J06	POBV2		67

74	m	17.07.06	I259	PINT	10,4	22		50	z	25.05.06	J06	POBV2		22
74	z	18.07.06	I119	PKAR1		12		50	z	10.03.06	K759	POBV3	3,0	16
73	m	9.01.06	I10	PKAR1		16		50	z	3.01.06	J04	POBV1	4,5	54
73	m	12.12.06	I10	PKAR1		17		50	z	12.01.06	D50	POBV1	1,8	11
73	m	2.01.06	H251	POBV3	1,4	4		50	z	21.03.06	M159	PINT	3,9	11
73	m	31.10.06	H103	POBV3	2,6	2		50	z	24.01.06	E063	PINT	1,6	13
73	m	25.04.06	M549	PNEUR	3,2			50	z	19.10.06	E04	POBV2		6
73	z	27.11.06	Z951	PKAR1		75		50	z	27.07.06	J040	POBV1	2,0	18
73	z	3.05.06	J03	POBV1		25		50	z	25.04.06	M544	POBV1	2,5	16
73	z	18.05.06	J03	POBV1		21		50	z	4.04.06	N711	VHRO		18
72	m	22.03.06	K759	POBV3	3,5	17		50	z	7.04.06	M759	POBV3	3,4	18
72	m	26.04.06	J42	POBV3	2,2	17		50	z	4.01.06	K519	PINT	4,1	26
72	m	16.10.06	Z951	PKAR1	1,7	16		50	z	7.06.06	I10	PINT	3,9	19
72	m	1.02.06	E115	POBV3	2,4	33		50	z	13.04.06	J42	POBV3	1,5	2
72	m	11.04.06	I259	POBV3	2,4	57		50	z	6.11.06	J039	POBV4		30
72	m	24.04.06	I80	POBV3	3,0	13		50	z	30.10.06	J039	POBV4		67
72	m	2.02.06	J06	POBV4		8		49	m	23.02.06	K519	PINT	1,3	5
72	z	15.11.06	J03	POBV2		25		49	m	26.10.06	K519	PINT	2,0	4
72	z	12.06.06	M069	VAVRA	13,9	39		49	m	2.03.06	M232	ORT	212,7	
72	z	16.02.06	Z951	PKAR1	2,0	11		49	m	8.02.06	K808	PINT	1,8	9
72	z	26.06.06	I10	PINT	2,2	17		49	m	13.04.06	R600	POBV1	1,9	7
71	m	17.10.06	J42	PKAR1		13		49	m	10.07.06	E119	PINT	2,5	7
71	m	13.02.06	J04	POBV1		17		49	m	4.07.06	J069	POBV3	2,7	6
71	m	4.10.06	J12	POBV2		32		49	z	2.08.06	J03	POBV2		25
71	m	22.09.06	J20	POBV2		59		49	z	13.02.06	M779	POBV3	2,7	26
71	z	12.01.06	I119	PKAR1	1,1	33		49	z	17.10.06	G629	PNEUR	1,7	22
71	z	27.07.06	E104	PNEUR	1,4	14		49	z	1.08.06	K30	POBV1	2,2	
71	z	25.09.06	H931	PNEUR	2,9	16		49	z	11.07.06	M05	POBV2	2,6	
71	z	19.06.06	I498	PKAR1		13		49	z	11.07.06	E780	PINT	3,5	28
70	m	19.09.06	I259	PKAR1		19		49	z	27.10.06	M544	PNEUR	1,5	4
70	m	5.04.06	D649	PINT	8,4	30		49	z	15.09.06	R70	PINT	59,7	61
70	m	23.08.06	K839	PINT	3,1	23		49	z	17.08.06	J03	POBV1		57
70	m	4.09.06	I10	POBV3	7,5	8		49	z	25.09.06	J038	PORO	7,1	
70	m	14.11.06	W570	POBV3		6		49	z	28.08.06	J11	POBV1		39
70	m	20.10.06	M10	POBV3	1,5			49	z	14.03.06	J042	MACHA		21
70	m	25.10.06	I119	PINT	17,8	17		49	z	20.07.06	M069	OVAV	1,5	23
70	m	13.06.06	G248	PNEUR	2,0	7		49	z	21.02.06	J040	MACHA	2,2	46
70	m	21.09.06	J068	PORO	64,8			49	z	20.09.06	H605	PORO	1,3	
70	m	26.09.06	J068	PORO	37,0			49	z	24.07.06	I10	POBV3	2,0	4
70	m	6.12.06	I498	PKAR1		13		49	z	30.11.06	M54	POBV4		12
70	z	21.09.06	R05	PORO	1,7			49	z	9.01.06	J06	POBV2		22
70	z	31.05.06	H605	PORO	2,5			49	z	27.02.06	J06	POBV4		22
70	z	15.09.06	M159	POBV1	1,4	16		49	z	10.03.06	J00	POBV4		21
70	z	20.10.06	I10	PINT	2,2	12		49	z	13.09.06	M05	POBV2	18,7	28
70	z	5.06.06	R70	PINT		17		49	z	29.09.06	J11	POBV2	1,7	22
69	m	20.09.06	J12	POBV2		26		48	m	15.03.06	M05	POBV2	3,8	
69	m	27.09.06	J12	POBV2		22		48	m	29.06.06	J111	POBV1	10,0	16
69	z	20.01.06	J069	PINT	2,0	17		48	m	6.06.06	J040	POBV1	6,4	16
69	z	28.08.06	E063	PINT	2,2	8		48	m	20.06.06	J040	POBV1	2,8	12

69	z	2.02.06	Z014	VHRO		25		48	m	20.12.06	J111	POBV4		41
69	z	21.09.06	N832	VHRO		32		48	m	14.09.06	I10	POBV3	1,6	14
69	z	18.04.06	J069	PORO	2,5			48	m	24.02.06	J069	POBV3	26,8	28
68	m	19.09.06	N300	POBV3	76,2	7		48	m	5.04.06	K861	SVEC	37,1	
68	m	25.09.06	I10	POBV3	16,8	18		48	z	9.10.06	J03	POBV2		56
68	m	2.02.06	J04	POBV1	2,6			48	z	18.10.06	N30	POBV2		25
68	m	15.09.06	M169	PINT	1,6	30		48	z	4.01.06	J06	POBV4		56
68	m	25.10.06	I48	PKAR1		4		48	z	9.01.06	J06	POBV4		71
68	m	27.02.06	I119	PINT	3,1	2		48	z	12.01.06	J201	POBV4		61
68	m	20.09.06	K30	POBV4		13		48	z	10.01.06	E042	PINT	1,7	4
68	m	1.06.06	J20	POBV2	3,0	26		48	z	5.04.06	M05	POBV2	3,6	
68	m	10.07.06	I10	PINT	2,3	5		48	z	27.06.06	M05	POBV2	2,6	
68	m	14.02.06	M19	POBV2	27,6	35		48	z	6.03.06	J028	PORO	3,3	
68	m	19.01.06	Z00	POBV2	80,6	65		48	z	17.02.06	Z100	POBV3	1,9	7
68	m	10.10.06	I259	PKAR1		6		48	z	10.02.06	J45	POBV3	21,2	18
68	z	14.11.06	I10	PKAR1		21		48	z	29.11.06	J06	POBV2		94
68	z	16.05.06	I10	PKAR1		21		48	z	31.08.06	J111	POBV4		16
68	z	18.08.06	N850	POBV3	2,7	36		47	m	2.02.06	J312	POBV3	74,7	56
68	z	20.06.06	R70	PINT		73		47	m	3.04.06	J32	POBV3	3,9	11
68	z	19.04.06	M531	PNEUR	192,2	85		47	m	8.02.06	J40	POBV3	1,2	33
68	z	20.02.06	R103	VHRO		35		47	m	21.02.06	J40	POBV3	3,7	10
68	z	27.02.06	R103	VHRO		25		47	m	25.05.06	J02	POBV3	20,1	26
68	z	3.11.06	J06	POBV4		33		47	m	4.07.06	K30	POBV3	2,8	7
68	z	8.11.06	G729	PNEUR	146,7	105		47	m	23.10.06	R074	POBV1	2,0	13
68	z	27.12.06	I498	PKAR1		18		47	m	6.04.06	M171	POBV1	4,2	
67	m	28.04.06	R101	POBV1	2,6			47	m	6.03.06	J068	PORO	0,9	
67	m	23.01.06	I10	PKAR1		8		47	m	29.05.06	J03	POBV1		28
67	m	12.07.06	Z008	POBV4		61		47	m	9.08.06	M05	POBV2	2,6	
67	m	13.07.06	L080	POBV4		59		47	z	11.09.06	R104	PCHIR	2,3	
67	m	9.03.06	M45	VBI	13,8	23		47	z	31.01.06	J201	POBV4		4
67	m	12.05.06	I259	PKAR1		13		47	z	17.01.06	J028	PORO	2,7	
67	m	1.06.06	I10	PKAR1		7		47	z	7.08.06	J06	POBV2		19
67	m	14.11.06	R104	POBV3	8,0			47	z	13.03.06	J304	PORO	3,6	
67	m	15.03.06	E789	POBV3	4,3	4		47	z	14.03.06	J069	PORO	3,4	
67	m	25.10.06	Z952	PKAR1	2,5	11		47	z	27.02.06	N838	POBV3	3,7	63
67	m	16.10.06	K30	POBV1	2,3	20		47	z	1.06.06	Z039	PINT	3,0	8
67	m	17.03.06	M255	VZON	3,4	9		46	m	14.06.06	M255	SVEC	1,8	
67	m	18.09.06	M069	VZON	1,3	5		46	m	21.07.06	M109	POBV3	1,6	2
67	z	19.06.06	E612	PNEUR	2,1	7		46	m	24.07.06	S900	PCHIR	1,6	2
67	z	27.07.06	E039	PINT		29		46	m	11.04.06	K85	POBV3	2,5	13
67	z	20.10.06	M069	PINT	1,5	9		46	m	13.04.06	E789	POBV3	1,8	
67	z	24.04.06	H251	POBV3	3,1	8		46	m	9.08.06	K769	SNOV	2,9	
67	z	26.01.06	M060	PINT	1,5	8		46	m	4.09.06	M778	POBV3	2,9	4
67	z	30.10.06	K808	PINT	2,4	22		46	m	2.11.06	D235	PCHIR	27,9	
67	z	20.04.06	J06	POBV2		29		46	m	3.10.06	J06	POBV4		16
67	z	27.09.06	I10	POBV3	1,9	44		46	m	15.09.06	J200	POBV4		79
67	z	17.05.06	I259	PKAR1		9		46	m	22.09.06	J200	POBV4		49
67	z	4.01.06	I051	PKAR1	6,1	11		46	m	7.09.06	M544	PNEUR	2,4	5
66	m	6.09.06	R73	PINT	2,3	16		46	m	24.01.06	H114	POBV3	2,5	12

66	m	22.08.06	J069	PINT	36,1	47		46	m	26.09.06	M45	OWEI	16,6	32
66	m	10.02.06	K629	PINT	3,1	28		46	z	14.03.06	J069	PORO	4,2	
66	m	11.10.06	I452	PKAR1		8		46	z	19.01.06	C502	POBV2	2,3	19
66	m	6.06.06	R104	PCHIR	3,0	11		46	z	5.12.06	N830	VHRO		23
66	m	31.03.06	D509	SNOV	3,6			46	z	16.06.06	J028	PORO	1,8	
66	m	21.08.06	H258	POBV3	2,8	4		46	z	16.06.06	J02	POBV2		22
66	m	19.05.06	I10	PKAR1		30		46	z	15.06.06	K759	POBV3	30,0	38
66	m	25.09.06	I10	SSKO	1,1			46	z	19.10.06	M05	POBV2	1,0	
66	m	21.04.06	M544	POBV3	135,0	14		46	z	25.04.06	K30	POBV3	2,6	
66	m	30.06.06	K519	PINT	2,6	5		46	z	8.12.06	J04	POBV1		41
66	z	15.05.06	M069	OVAV	22,6	36		46	z	30.11.06	J03	POBV1		49
66	z	26.07.06	M069	OVAV	32,6	49		46	z	10.03.06	E040	PINT	3,2	25
66	z	26.04.06	R13	PORO	2,3			46	z	27.03.06	J068	PORO	4,7	
66	z	26.06.06	I10	PINT		30		46	z	19.10.06	M059	SZUR	1,4	8
66	z	13.01.06	I10	PKAR1		12		46	z	27.07.06	M059	SZUR	1,8	8
66	z	27.03.06	K929	SNOV	3,8			45	m	16.06.06	M706	POBV3	2,4	14
66	z	10.04.06	J04	POBV1	2,1			45	m	1.12.06	A02	POBV2		8
66	z	24.03.06	K30	POBV3	166,8	75		45	m	11.09.06	I10	PKAR1		9
66	z	29.03.06	K30	POBV1	52,7			45	m	18.04.06	J06	POBV2		11
66	z	25.05.06	I10	PINT	2,5	16		45	m	11.04.06	J129	POBV2	2,7	12
66	z	4.05.06	M061	OVAV	2,1	14		45	z	9.06.06	R103	PCHIR	19,0	
66	z	18.05.06	I259	PKAR1		30		45	z	31.10.06	E890	PINT	1,8	11
66	z	10.10.06	I119	PKAR1	2,5	14		45	z	22.03.06	H332	POBV1	3,5	5
65	m	31.10.06	J068	PORO	2,3			45	z	4.01.06	M79	POBV2	24,8	
65	m	11.09.06	J209	POBV1	2,2	9		45	z	11.01.06	M79	POBV2	2,1	
65	m	9.01.06	K709	PINT	1,5	13		45	z	11.07.06	M79	POBV2		12
65	m	21.08.06	Z00	SNOV	16,3			45	z	15.06.06	M549	PNEUR	2,3	8
65	m	20.11.06	I10	PKAR1		16		45	z	4.10.06	M544	POBV3	2,8	13
65	m	11.10.06	M549	PNEUR	2,5	7		45	z	15.02.06	R103	VHRO		18
65	m	30.01.06	J069	POBV3	2,1	6		45	z	2.03.06	J111	POBV1	3,1	21
65	z	11.05.06	I10	PINT	2,6	16		45	z	8.02.06	J209	POBV1	1,7	14
65	z	11.10.06	J010	PORO	2,3			45	z	13.02.06	K759	POBV3	2,4	16
65	z	4.05.06	I10	PINT	2,5	23		44	m	2.10.06	E789	POBV3	5,1	5
65	z	9.05.06	E063	PINT	31,3	59		44	m	23.02.06	S468	POBV3	1,5	12
65	z	23.05.06	R70	PINT	3,2	29		44	m	9.02.06	I10	PINT	1,9	4
65	z	18.04.06	E063	PINT	8,3	21		44	m	10.02.06	J209	POBV1	0,7	
65	z	12.09.06	J11	POBV2	1,4	12		44	m	27.01.06	I10	POBV3	1,9	7
65	z	30.05.06	J06	POBV2		9		44	m	5.05.06	E040	PINT	2,5	6
64	m	3.07.06	I10	POBV3	2,1	14		44	m	10.03.06	J04	POBV1	2,8	2
64	m	1.11.06	I10	PINT	2,7	11		44	m	2.06.06	Z008	POBV4		12
64	m	15.02.06	K519	PINT	1,6	19		44	m	6.04.06	E14	VSUS	3,4	
64	m	8.06.06	Z00	POBV2		8		44	z	29.05.06	J068	PORO	19,6	
64	m	21.09.06	M545	VMAR	1,3			44	z	28.06.06	J042	POBV3	3,1	29
64	m	15.02.06	K82	POBV3	0,9	11		44	z	13.04.06	G629	PNEUR	1,8	19
64	m	15.12.06	M160	POBV3		4		44	z	5.01.06	Z00	POBV2	2,3	7
64	m	23.01.06	R509	SNOV	2,8			44	z	16.01.06	J040	POBV1	15,4	28
64	m	21.09.06	J068	PORO	1,7			44	z	26.04.06	M54	POBV1	4,6	
64	m	29.08.06	M531	PNEUR	2,9	13		44	z	21.03.06	M214	POBV2		12
64	m	25.04.06	K30	PINT	3,5	6		44	z	18.07.06	J068	PORO	3,3	

64	m	25.10.06	J111	POBV4		86		44	z	8.08.06	M542	PNEUR	1,5	8
64	m	19.09.06	M255	ORT	1,7			44	z	19.10.06	R103	VHRO		5
64	m	22.08.06	I119	PINT	20,9	19		44	z	4.04.06	J038	PORO	3,5	
64	m	28.07.06	I800	PINT	54,7	46		44	z	11.04.06	R103	VHRO		5
64	z	15.05.06	I10	POBV3	2,4	12		43	m	10.01.06	K760	PINT	13,6	17
64	z	25.09.06	K819	PINT	2,2	41		43	m	13.09.06	K760	PINT	13,0	17
64	z	19.10.06	I10	POBV3	1,8	9		43	m	21.03.06	J069	POBV3	3,5	8
64	z	9.05.06	R104	PINT	2,5	17		43	m	26.04.06	Z00	POBV2	2,2	7
64	z	20.10.06	J03	POBV1	1,6			43	m	13.07.06	J042	POBV3	8,9	41
64	z	15.06.06	R05	PORO	3,8			43	m	29.03.06	M544	PNEUR	4,1	4
64	z	1.03.06	Z008	POBV4		41		43	m	10.11.06	J042	POBV3		18
64	z	2.08.06	M19	POBV4	2,4			43	m	20.10.06	K861	PINT	1,7	19
64	z	1.11.06	I269	PKAR1	2,0	19		43	m	23.11.06	J00	POBV4		6
64	z	3.10.06	I10	PINT	1,8	9		43	m	15.06.06	K118	PORO	2,8	12
64	z	10.05.06	I10	PINT	4,2	38		43	m	9.10.06	E069	PINT	3,2	9
64	z	13.03.06	N298	PINT	3,6	67		43	m	24.08.06	M16	POBV1	3,0	
64	z	17.02.06	R70	PINT	10,5	94		43	m	3.02.06	R05	PORO	40,1	
64	z	26.07.06	M05	POBV2	2,1			43	m	14.04.06	J06	POBV2		33
64	z	23.01.06	Z955	PKAR1		11		43	m	21.04.06	J06	POBV2		12
64	z	14.03.06	I10	PINT	3,8	40		43	m	22.09.06	J040	POBV3	1,6	9
64	z	24.10.06	K829	POBV3	1,7			43	m	26.06.06	J12	POBV2		7
64	z	24.04.06	J00	POBV2		38		43	z	1.02.06	Z008	POBV4		17
64	z	31.01.06	J02	POBV2		41		43	z	24.03.06	Z00	PLAB		9
64	z	15.09.06	J03	POBV2		13		43	z	6.11.06	J010	PORO	23,0	
64	z	10.01.06	H251	POBV3	1,2	11		43	z	30.10.06	J068	PORO	31,2	
64	z	24.01.06	R101	SVEC	2,8			43	z	26.09.06	J11	POBV2		7
63	m	27.10.06	M05	POBV2	2,0			43	z	3.01.06	J01	POBV2		39
63	m	2.11.06	I119	PINT	1,8	7		43	z	16.01.06	J01	POBV2		23
63	m	3.04.06	K519	PINT	3,9	11		43	z	9.01.06	K519	PINT	1,6	5
63	m	12.01.06	J028	PORO	1,0			43	z	24.07.06	K519	PINT	1,3	9
63	m	15.09.06	E780	PINT	21,3	12		43	z	1.06.06	J028	PORO	3,2	
63	m	23.05.06	I10	PINT	10,4	13		43	z	1.03.06	Q213	PINT	31,2	2
63	m	7.06.06	K509	PINT	3,1	9		42	m	16.01.06	J068	PORO	1,4	
63	m	2.10.06	J111	POBV4		9		42	m	23.08.06	J068	PORO	6,0	
63	m	2.06.06	I10	PKAR1		14		42	m	24.07.06	J029	POBV3	22,2	12
63	m	14.09.06	K759	POBV3	1,6	6		42	m	21.03.06	I10	PINT	4,6	16
63	z	14.04.06	J311	PORO	1,9			42	m	23.10.06	J350	PORO	1,7	
63	z	21.04.06	J311	PORO	2,9			42	m	28.02.06	J06	POBV4		8
63	z	1.06.06	J039	POBV1		16		42	m	28.08.06	N300	POBV3	2,3	2
63	z	10.02.06	I10	PINT	0,4	11		42	m	16.08.06	J209	POBV1		42
63	z	10.02.06	J06	POBV2		18		42	m	23.08.06	J20	POBV1	2,4	23
63	z	8.03.06	J11	POBV2		36		42	z	9.01.06	J068	PORO	1,9	
63	z	17.10.06	J03	POBV1		9		42	z	25.04.06	J06	POBV2		14
63	z	15.12.06	I259	PKAR1		30		42	z	2.03.06	J010	PORO	3,0	
63	z	17.01.06	Z008	POBV4		49		42	z	9.08.06	J03	POBV1		69
63	z	26.10.06	K519	PINT	2,3	11		42	z	14.08.06	J03	POBV1		46
63	z	9.02.06	E119	PINT	2,2	6		42	z	25.08.06	R51	PORO	2,4	
63	z	10.08.06	I050	PKAR1	14,1	17		42	z	30.10.06	J028	PORO	2,0	
62	m	11.12.06	E119	PINT		28		42	z	14.03.06	J068	PORO	3,1	7

62	m	27.10.06	R074	PINT	30,9			42	z	30.06.06	E789	POBV3	1,7	8
62	m	8.09.06	I10	POBV3	67,5	22		42	z	6.01.06	Z00	POBV2		22
62	m	20.10.06	I10	PINT	1,7			42	z	9.06.06	R104	PCHIR	2,1	
62	m	25.09.06	I10	POBV1	2,3			42	z	10.04.06	J038	PORO	2,5	
62	m	31.08.06	M170	ORT	9,5			42	z	11.05.06	J03	POBV1		6
62	m	17.01.06	I420	PKAR1	2,2	14		42	z	31.01.06	M05	POBV2	1,2	4
62	m	8.06.06	M544	POBV3	2,2	12		42	z	4.05.06	K30	POBV4		17
62	m	24.10.06	I48	PKAR1		2		42	z	20.01.06	J068	PORO	1,4	
62	m	15.02.06	M109	POBV3	14,4	24		42	z	15.03.06	K30	POBV4		44
62	m	22.08.06	E78	POBV2	3,2			42	z	23.03.06	J06	POBV4		47
62	m	11.04.06	G629	PNEUR	8,3	14		42	z	25.10.06	J20	POBV2		28
62	m	19.07.06	J068	PORO	1,6			42	z	26.09.06	J06	POBV2		35
62	m	23.01.06	K579	PINT	2,5	21		41	m	26.09.06	J03	POBV2		29
62	m	4.01.06	J06	POBV2		14		41	m	2.08.06	J03	POBV2		11
62	m	22.02.06	Z955	PKAR1		25		41	m	25.05.06	Z00	POBV2	33,0	12
62	m	22.11.06	I452	PKAR1		16		41	m	23.06.06	J028	PORO	2,2	
62	m	4.08.06	K30	POBV1	39,0	52		41	m	19.09.06	R05	PORO	18,4	
62	m	4.10.06	K861	PINT	11,9	50		41	m	5.10.06	I10	PKAR1		6
62	m	12.07.06	K861	PINT	57,9	67		41	m	13.11.06	J111	POBV4		7
62	m	17.08.06	K861	PINT	146,4	79		41	m	24.02.06	J03	POBV1		1
62	m	15.05.06	I10	PKAR1		2		41	m	29.05.06	R53	POBV2	11,4	32
62	m	13.02.06	I10	POBV3	4,0	5		41	m	16.03.06	J068	PORO	5,3	
62	m	16.06.06	J04	POBV3	2,4	5		41	z	6.06.06	J010	POBV2	8,7	
62	m	18.08.06	I10	POBV1	2,2	7		41	z	30.05.06	J010	PORO	28,3	
62	m	16.10.06	J06	POBV2		7		41	z	31.07.06	J03	POBV2		17
62	m	13.03.06	H663	POBV3	3,6	18		41	z	7.02.06	D509	POBV3	1,3	12
62	m	21.09.06	J038	PORO	8,9			41	z	13.01.06	J069	POBV3	1,7	24
62	m	25.09.06	M109	POBV3	2,8			41	z	20.01.06	Z008	POBV4	2,0	
62	m	10.10.06	J02	POBV2		18		41	z	30.03.06	E789	POBV4	3,9	
62	z	13.06.06	M549	PINT	1,9	19		41	z	16.05.06	N95	POBV3	1,7	5
62	z	5.01.06	J06	POBV4		36		41	z	17.10.06	J111	POBV4		9
62	z	1.06.06	J206	POBV4		35		41	z	16.10.06	Z000	VSED	1,5	9
62	z	24.05.06	J06	POBV4		61		40	m	2.03.06	Z10	POBV3	2,7	12
62	z	29.05.06	J206	POBV4		75		40	m	16.10.06	J039	POBV4		39
62	z	15.09.06	I10	PKAR1		32		40	m	23.10.06	Z008	POBV4		22
62	z	8.03.06	E789	POBV3	10,0	18		40	m	11.10.06	M232	POBV3	26,4	13
62	z	16.06.06	R074	PINT	2,6	25		40	m	20.06.06	L023	PCHIR	55,5	
62	z	19.06.06	I10	PINT	5,9	16		40	m	3.04.06	Z10	POBV3	4,0	5
62	z	9.10.06	I252	PKAR1		12		40	m	28.02.06	J06	POBV4		7
62	z	30.03.06	J02	POBV2		33		40	m	20.03.06	J06	POBV4		12
62	z	5.06.06	M05	POBV2	2,3			40	m	31.07.06	J00	POBV2		32
62	z	10.04.06	I151	PINT	2,9	11		40	m	13.04.06	J311	PORO	2,3	
62	z	31.07.06	C501	PCHIR	82,4			40	z	7.08.06	J03	POBV1		33
62	z	19.06.06	J06	POBV2		30		40	z	14.06.06	M542	POBV1	2,6	9
61	m	14.03.06	M109	POBV3	20,7	14		40	z	14.08.06	J03	POBV1	1,9	
61	m	17.03.06	K30	PINT	3,8			40	z	31.07.06	J111	POBV1	190,2	81
61	m	5.12.06	Z955	PKAR1		22		40	z	4.04.06	J350	PORO	6,1	
61	m	17.03.06	J311	PORO	4,1			40	z	2.03.06	J028	PORO	0,7	
61	m	27.09.06	K802	POBV3	238,4			40	z	3.04.06	J068	PORO	4,1	

61	m	18.12.06	Z955	PKAR1		5		40	z	3.01.06	R05	POBV1	1,3	14
61	m	11.10.06	I10	PKAR1		5		40	z	8.02.06	J068	PORO	7,4	
61	m	20.11.06	I10	PKAR1		7		40	z	2.01.06	R104	PCHIR	5,9	
61	m	6.02.06	M819	VSKAC	1,8	2		40	z	8.03.06	J04	POBV2		19
61	m	16.11.06	I10	PKAR1		8		39	m	24.10.06	J04	POBV1	1,8	
61	z	10.05.06	Z108	VHRO		12		39	m	8.02.06	Z00	POBV2	1,8	17
61	z	5.05.06	R70	PINT	3,8	41		39	m	28.07.06	R13	PORO	16,2	
61	z	11.09.06	I10	PINT	4,8	42		39	m	23.10.06	J02	POBV2		7
61	z	5.01.06	I10	PKAR1		12		39	m	25.01.06	K30	PINT	2,0	4
61	z	24.01.06	J068	PORO	1,8			39	m	28.06.06	I10	PINT	2,9	4
61	z	30.06.06	I10	PINT	2,1	57		39	m	30.05.06	J03	POBV2		5
61	z	27.12.06	M199	POBV4		33		39	z	19.04.06	N710	VHRO		21
61	z	12.10.06	E781	PINT	3,9	35		39	z	26.04.06	R103	VHRO		16
61	z	10.01.06	I48	PKAR1		10		39	z	4.04.06	L405	VZON	3,4	11
61	z	15.02.06	M511	POBV3	0,7	14		39	z	12.07.06	L405	OZON	2,4	7
61	z	26.07.06	I10	POBV3	2,0	22		39	z	20.01.06	M255	VZON	1,8	6
61	z	28.03.06	R104	PCHIR	1,1			39	z	18.09.06	E079	PINT	1,7	5
61	z	11.10.06	E780	PINT	2,3	25		39	z	8.02.06	J010	PORO	2,0	
61	z	2.06.06	I10	PKAR1		13		39	z	17.10.06	J06	POBV2		17
61	z	3.05.06	E789	POBV3	2,4	11		39	z	20.10.06	Z00	SNOV	2,0	
60	m	6.01.06	C672	POBV3	1,7	5		39	z	15.09.06	I493	PINT	1,6	7
60	m	28.03.06	J028	PORO	1,6			39	z	27.10.06	J03	POBV1		23
60	m	13.12.06	E119	PINT		39		39	z	31.03.06	J040	POBV1	4,0	18
60	m	3.04.06	J068	PORO	4,4			39	z	18.04.06	J010	PORO	2,6	
60	m	20.01.06	R072	PINT	1,8	6		39	z	30.08.06	I10	POBV4	3,0	
60	m	16.10.06	M069	OVAV	16,6	21		39	z	20.02.06	J068	PORO	2,7	
60	m	17.08.06	I151	PINT	37,7	30		39	z	5.12.06	J06	POBV4		28
60	m	20.02.06	I151	PINT	5,8	15		39	z	6.06.06	J02	POBV2		9
60	m	28.03.06	J010	PORO	3,7			38	m	19.04.06	J03	POBV1		19
60	m	20.12.06	I10	PKAR2		12		38	m	4.12.06	J189	POBV4		33
60	m	26.07.06	I10	PKAR1		5		38	m	12.04.06	J06	POBV4		6
60	m	2.01.06	K402	PINT	3,1	2		38	m	23.11.06	M255	PCHIR	37,0	
60	m	16.02.06	K402	PINT	1,9	7		38	m	19.10.06	I062	PKAR1	2,2	5
60	m	8.02.06	Z00	POBV2	1,7	5		38	m	24.01.06	J042	POBV3	2,1	13
60	m	10.07.06	S430	POBV3	2,5	9		38	z	20.02.06	J11	POBV2		25
60	m	9.01.06	K112	PORO	1,8			38	z	13.04.06	J068	PORO	1,9	
60	m	13.07.06	K400	POBV3	2,5	8		38	z	5.04.06	M771	POBV3	3,5	11
60	m	26.09.06	R42	POBV3	1,9	5		38	z	4.04.06	J11	POBV2		26
60	z	17.01.06	J010	PORO	69,0			38	z	1.03.06	J00	POBV4		22
60	z	23.01.06	J010	PORO	2,6			38	z	12.10.06	E660	PNEUR	2,5	23
60	z	16.10.06	I64	POBV1	58,4	33		38	z	3.01.06	M069	OVAV	0,7	14
60	z	9.01.06	I079	PINT	1,4	32		37	m	25.10.06	Z008	PNEUR	2,9	8
60	z	9.05.06	G20	PNEUR	39,2	84		37	m	10.04.06	K30	POBV1	2,7	
60	z	19.04.06	J350	PORO	2,8	6		37	m	19.06.06	J068	PORO	38,0	
60	z	26.07.06	M171	POBV1	2,0	14		37	m	9.03.06	J029	POBV3	2,9	4
60	z	1.11.06	I151	PINT	8,9	30		37	m	19.07.06	M758	ORT	8,4	
60	z	25.09.06	J068	PORO	1,8			37	m	13.09.06	J11	POBV2		21
60	z	24.01.06	J039	POBV4		36		37	m	12.10.06	J111	POBV4		17
60	z	28.07.06	I10	PINT	1,9	21		37	m	17.08.06	J03	POBV1		9

60	z	15.08.06	M530	PNEUR	1,3	23		37	m	12.12.06	J04	POBV1		9
60	z	21.11.06	I359	VSUS	8,0			37	m	22.02.06	J06	POBV4		4
60	z	25.05.06	M16	POBV1	2,4			37	m	25.04.06	M199	POBV4	0,5	
60	z	27.11.06	I10	PKAR1		28		37	m	16.02.06	J03	POBV1		16
60	z	1.06.06	G510	PNEUR	2,7	14		37	z	23.05.06	M549	PNEUR	1,8	
60	z	21.07.06	G512	PNEUR	2,2	30		37	z	24.07.06	J038	PORO	1,9	
60	z	20.06.06	J068	PORO	2,2			37	z	7.09.06	J010	PORO	2,2	
60	z	13.02.06	I10	PINT	3,3	19		37	z	8.02.06	K30	ORT	1,8	7
60	z	2.01.06	M069	OVAV	0,2	22		37	z	23.02.06	E063	PINT	1,3	11
60	z	7.08.06	M069	OVAV	1,5	21		37	z	8.09.06	J038	PORO	2,1	
60	z	13.04.06	M069	OVAV	2,2	16		37	z	6.09.06	J03	POBV1		26
59	m	12.01.06	J010	PORO	2,4			37	z	13.01.06	R104	PCHIR	1,9	13
59	m	4.04.06	R104	PCHIR	4,2			36	m	10.04.06	M255	PCHIR	67,6	
59	m	11.09.06	E789	POBV3	1,5	5		36	m	17.02.06	K30	POBV3	2,5	9
59	m	11.08.06	R51	POBV1	1,5	2		36	m	31.01.06	Z00	POBV2	2,8	12
59	m	21.06.06	I10	POBV3	2,3	23		36	z	13.11.06	J03	POBV1		26
59	m	5.01.06	K30	PINT	3,3	22		36	z	27.11.06	J201	POBV4		48
59	m	10.02.06	I252	PKAR1		16		36	z	25.09.06	J039	PORO	1,8	
59	m	4.01.06	I48	POBV3	10,4	10		36	z	1.11.06	J068	PORO	5,8	
59	m	5.05.06	M778	POBV1	2,4			36	z	21.03.06	J06	POBV2		9
59	m	17.10.06	H605	PORO	0,9			36	z	8.02.06	J02	POBV2	1,6	
59	m	7.03.06	M059	VSKAC	4,2	7		36	z	7.03.06	J04	POBV1	3,4	8
59	m	11.09.06	J06	POBV2		19		36	z	29.08.06	J350	PORO	2,3	
59	m	12.07.06	M059	VSKAC	40,2	29		36	z	11.08.06	J04	POBV2	5,5	6
59	m	9.02.06	J32	POBV3	2,4	12		36	z	2.02.06	J068	PORO	15,7	
59	m	19.07.06	I10	POBV3	1,9	1		36	z	7.04.06	J06	POBV2	1,8	10
59	m	9.06.06	E119	PKAR1		36		36	z	20.01.06	R53	PINT	2,0	9
59	m	22.09.06	M531	PNEUR	1,8	13		36	z	30.08.06	I872	PINT	2,6	11
59	m	6.04.06	Z008	POBV4		18		36	z	22.03.06	J038	PORO	3,4	
59	m	4.08.06	Z951	PKAR1		2		35	m	20.03.06	K30	PINT	3,4	11
59	m	30.10.06	J010	PORO	2,8			35	m	10.03.06	J010	PORO	6,1	
59	m	1.03.06	R104	PCHIR	124,2			35	m	17.10.06	J068	PORO	2,2	
59	m	18.05.06	E789	VVOS	2,0			35	m	2.05.06	J04	POBV3	2,1	4
59	z	20.07.06	M774	POBV1	2,2	16		35	m	20.02.06	J06	POBV2	1,7	
59	z	4.04.06	E789	POBV3	4,6	11		35	m	22.02.06	J03	POBV1		19
59	z	23.08.06	I10	POBV3	2,3	12		35	m	12.04.06	Z008	POBV4		3
59	z	26.05.06	R740	PINT	2,0	38		35	m	3.01.06	Z008	POBV4	1,4	
59	z	31.05.06	J20	POBV3	2,8	5		35	m	28.07.06	K589	PINT	1,8	2
59	z	7.07.06	J039	POBV3	2,3	42		35	m	23.08.06	J06	POBV4		8
59	z	10.04.06	J068	PORO	21,2			35	m	8.11.06	I11	SNOV	1,9	
59	z	11.07.06	E780	PINT	2,5			35	m	9.01.06	J068	PORO	1,3	
59	z	5.10.06	J42	POBV3	2,3			35	z	2.08.06	J030	PORO	5,6	
59	z	11.09.06	I10	PKAR1		23		35	z	31.03.06	J068	PORO	4,5	
59	z	28.04.06	I10	PINT	3,5	30		35	z	28.03.06	R102	PGYN1	4,3	9
59	z	14.06.06	J068	PORO	2,6			35	z	7.08.06	M796	POBV1	2,1	6
59	z	12.04.06	R590	PORO	2,4	16		35	z	11.01.06	K760	PINT	1,7	6
59	z	10.04.06	J208	PINT	2,3	32		35	z	6.04.06	J03	POBV1		23
59	z	14.12.06	R700	PINT		35		35	z	23.03.06	J03	POBV1		38
59	z	21.08.06	I10	PINT	3,1	18		35	z	13.10.06	J00	POBV4		5

59	z	31.10.06	J068	PORO	2,0			35	z	1.09.06	J038	PORO	2,6	
59	z	12.10.06	M130	VSKAC	2,9	13		35	z	7.04.06	R05	PORO	69,3	
59	z	25.10.06	E780	PINT	1,3	16		35	z	13.04.06	J068	PORO	2,6	
59	z	6.06.06	I10	PINT		28		35	z	14.06.06	J038	PORO	2,6	
59	z	20.03.06	E063	PINT	3,7	22		35	z	11.12.06	J06	POBV2		14
59	z	12.05.06	M05	POBV2	39,9			35	z	12.04.06	E834	POBV3	3,2	8
59	z	23.05.06	M05	POBV2	5,0			35	z	15.02.06	K29	PINT	0,5	7
58	m	7.02.06	J18	POBV2	1,3	12		35	z	24.07.06	K929	SNOV	2,2	
58	m	6.01.06	M255	SVEC	1,6			35	z	6.06.06	J068	PORO	2,8	
58	m	3.04.06	R634	PINT	4,2	1		35	z	7.11.06	Z039	PORO	2,3	
58	m	9.10.06	N209	POBV3	4,3			34	m	26.04.06	J069	PORO	2,5	
58	m	24.02.06	M109	POBV3	3,4	13		34	m	19.04.06	K75	POBV3	2,7	5
58	m	27.01.06	M10	POBV3	2,8	23		34	m	21.08.06	R074	SNOV	2,3	
58	m	28.08.06	I10	PINT	5,1	19		34	m	17.01.06	J010	PORO	2,9	
58	m	18.10.06	M160	PNEUR	2,4	12		34	m	24.04.06	J06	POBV4		1
58	m	25.05.06	I809	POBV3	2,6	16		34	m	20.03.06	R104	PCHIR	52,8	
58	m	26.06.06	K759	POBV3	2,5	25		34	m	6.02.06	J40	POBV3	2,5	8
58	m	3.05.06	M755	POBV3	2,1	2		34	m	6.03.06	J40	POBV3	3,9	13
58	m	10.07.06	M109	ORT	139,9	57		34	m	4.04.06	J010	POBV2		11
58	m	20.03.06	M109	POBV3	46,3	46		34	m	16.01.06	J00	PORO	1,1	
58	m	21.02.06	M109	POBV3	39,9			34	m	18.05.06	J068	PORO	1,9	
58	m	30.10.06	K759	POBV3	2,3	4		34	z	11.12.06	J00	POBV4		14
58	m	3.07.06	J209	POBV3	10,5	61		34	z	21.02.06	J038	PORO	3,5	
58	m	24.07.06	M109	POBV3	1,4	6		34	z	27.10.06	M16	POBV2	1,7	5
58	m	26.06.06	J40	POBV3	145,2			34	z	2.06.06	Z00	POBV2	3,1	17
58	m	18.04.06	J42	POBV3	2,7	6		34	z	26.01.06	J04	POBV1		23
58	m	23.02.06	Z952	PKAR1	1,6	5		34	z	21.03.06	J069	PORO	4,0	
58	m	23.02.06	H400	POBV3	1,9	13		34	z	23.06.06	J068	PORO	2,4	
58	m	16.02.06	I10	POBV3	1,9	12		34	z	30.06.06	J029	POBV3	1,9	14
58	m	2.03.06	I10	PKAR1		9		34	z	26.01.06	R104	PCHIR	1,8	
58	m	31.10.06	H654	PORO	1,8			34	z	14.07.06	R05	PORO	3,3	
58	m	6.02.06	I10	PINT	1,7	13		34	z	5.10.06	E612	PNEUR	1,8	11
58	m	28.07.06	I119	PINT	5,0	19		34	z	6.09.06	M54	POBV1	2,0	
58	m	25.04.06	K709	PINT	3,5	12		34	z	19.09.06	J03	POBV1		14
58	m	27.01.06	K709	POBV3	1,9			34	z	19.10.06	J010	PORO	3,0	
58	z	18.04.06	J068	PORO	3,1			34	z	23.03.06	J038	PORO	4,7	
58	z	7.11.06	E789	POBV3	2,5	21		33	m	21.08.06	J03	POBV1		13
58	z	27.10.06	K591	PINT	1,8	16		33	m	14.04.06	L080	POBV4		44
58	z	12.01.06	M069	VAVRA	1,5	25		33	m	25.04.06	L080	POBV4		22
58	z	17.07.06	M069	VAVRA	2,8	31		33	m	20.01.06	E049	POBV3	1,6	8
58	z	17.07.06	J028	PORO	10,8			33	m	19.01.06	K30	POBV3	1,9	
58	z	30.10.06	Z952	PKAR1	2,7	22		33	m	6.10.06	J039	POBV4		61
58	z	10.04.06	K769	POBV3	1,1	11		33	m	16.10.06	J039	POBV4		24
58	z	10.08.06	J03	POBV1		41		33	m	27.06.06	J040	POBV1	240,1	96
58	z	9.06.06	L405	VZON	2,8	22		33	m	16.01.06	K829	POBV3	69,9	5
58	z	17.03.06	L405	VZON	3,5	14		33	m	23.01.06	J069	POBV3	2,4	5
58	z	18.09.06	L409	VZON	1,6	11		33	m	25.05.06	J20	POBV3	2,4	6
58	z	9.06.06	J039	POBV3	336,6			33	m	31.10.06	J029	POBV3	1,9	7
58	z	19.06.06	J039	POBV3	2,9	72		33	m	6.11.06	K30	POBV4		67

58	z	27.06.06	J019	POBV3	2,3	32		33	m	11.10.06	J038	PORO	1,5	
58	z	4.01.06	J06	POBV2	6,2	32		33	z	14.04.06	E063	PINT	3,2	42
58	z	25.08.06	M819	PINT	4,4			33	z	16.05.06	J03	POBV2		6
58	z	23.06.06	M544	PCHIR	2,4	12		33	z	20.02.06	N888	POBV3	24,2	18
58	z	2.05.06	M159	VSKAC	37,5			33	z	23.05.06	J028	PORO	12,2	
58	z	10.07.06	M059	VSKAC	28,1	88		33	z	3.04.06	J038	PORO	4,1	
57	m	3.03.06	K759	POBV3	3,5	6		33	z	3.04.06	J041	PORO	4,3	
57	m	6.10.06	M75	POBV2	2,0	11		33	z	15.05.06	E042	PINT	1,8	4
57	m	28.02.06	K30	PINT	2,7	2		33	z	8.06.06	J350	PORO	1,4	
57	m	18.01.06	I10	POBV3	1,9	8		32	m	9.11.06	H53	POBV1	1,8	
57	m	14.09.06	N25	PCHIR	38,7			32	m	4.05.06	J040	POBV1	2,6	
57	m	20.03.06	I119	PINT	12,2	57		32	m	2.05.06	S830	ORT	3,1	
57	m	21.11.06	J111	POBV4		23		32	m	30.06.06	S836	ORT	2,0	12
57	m	7.08.06	I119	PKAR1		29		32	m	27.03.06	N23	POBV3	26,9	6
57	m	20.02.06	J06	POBV4		5		32	m	15.08.06	J350	PORO	69,5	
57	m	18.04.06	J11	POBV2		32		32	m	21.08.06	J350	PORO	5,2	
57	m	23.02.06	J042	POBV3	1,0	12		32	m	17.05.06	M199	POBV4		14
57	m	1.03.06	J40	POBV3	6,1	17		32	m	13.03.06	Z008	POBV4		5
57	m	1.12.06	J111	POBV4		12		32	m	23.10.06	E612	PNEUR	2,0	5
57	z	16.10.06	K929	SNOV	0,8			32	m	7.11.06	J039	POBV4		21
57	z	20.10.06	K929	SNOV	2,3			32	z	9.05.06	K30	POBV1	2,3	
57	z	6.04.06	I10	PKAR1		9		32	z	6.10.06	J028	PORO	1,8	
57	z	20.04.06	I889	VSUS	2,9			32	z	15.06.06	J069	PINT	2,6	6
57	z	26.06.06	J028	PORO	2,2			32	z	15.03.06	M544	POBV1	4,1	6
57	z	15.02.06	R103	VHRO		13		32	z	4.01.06	J029	SNOV	1,8	
57	z	4.04.06	J03	POBV2		16		32	z	9.06.06	K222	PCHIR	2,2	26
57	z	16.01.06	J11	POBV2		16		32	z	12.10.06	L029	PCHIR	2,4	
57	z	28.03.06	J03	POBV2		32		32	z	28.12.06	J06	POBV4		13
57	z	17.08.06	K519	PINT	3,7	18		32	z	31.03.06	J040	POBV1		19
57	z	11.01.06	J010	PORO	16,0			32	z	19.04.06	N761	VHRO		11
57	z	17.05.06	Z955	PKAR1		86		32	z	11.05.06	J029	SNOV	2,3	
57	z	27.11.06	J201	POBV4		19		32	z	30.01.06	K30	ORT	2,1	4
57	z	4.09.06	E789	POBV3	31,4	23		32	z	31.05.06	J038	PORO	2,9	
57	z	7.03.06	J20	POBV2		33		32	z	10.04.06	J038	PORO	2,5	
57	z	21.03.06	J02	POBV2		14		32	z	10.05.06	R21	SNOV	1,9	
57	z	21.03.06	H610	PORO	3,9			32	z	3.05.06	J03	POBV1		22
57	z	6.03.06	J02	POBV2		16		31	m	12.01.06	I10	POBV3	1,0	4
57	z	11.09.06	J02	POBV2		14		31	m	6.11.06	J03	POBV2		50
57	z	2.03.06	J068	PORO	3,5			31	m	19.06.06	H650	PORO	1,2	
57	z	17.05.06	R104	PCHIR	2,3	47		31	m	3.03.06	J039	POBV1	3,0	12
56	m	10.05.06	J00	POBV2		19		31	m	20.01.06	J010	VSUS	1,7	5
56	m	2.10.06	J06	POBV4		8		31	m	24.01.06	J06	POBV4		6
56	m	29.05.06	M545	PNEUR	3,0	4		31	m	21.08.06	J209	SNOV	2,3	
56	m	8.12.06	J04	POBV1		7		31	m	20.06.06	D170	POBV2	1,8	2
56	m	13.04.06	M720	POBV3	12,3	30		31	m	24.04.06	J03	POBV2		16
56	m	16.02.06	J042	POBV3	2,4	19		31	z	27.02.06	K30	POBV3	163,4	29
56	m	16.05.06	M10	POBV1	6,9			31	z	6.06.06	J038	PORO	13,3	
56	m	23.02.06	M109	POBV3	1,5	19		31	z	23.05.06	J038	PORO	54,3	
56	m	27.03.06	M109	POBV1	3,1			31	z	19.09.06	J068	PORO	1,8	

56	m	29.05.06	I10	POBV1		12		31	z	23.03.06	R104	PINT	3,2	8
56	m	5.09.06	I060	PKAR1	3,3	2		31	z	20.10.06	J310	PORO	2,8	
56	m	15.12.06	Z955	PKAR1		1		31	z	3.07.06	J03	POBV2		7
56	m	2.10.06	M544	POBV3	27,3	22		31	z	20.01.06	J06	POBV4		5
56	m	15.03.06	M170	POBV3	3,8	4		31	z	21.06.06	J06	POBV4		5
56	m	24.02.06	Z008	POBV4		5		31	z	28.02.06	J028	PORO	3,3	
56	m	14.08.06	Z10	POBV3	2,5	5		31	z	11.09.06	R104	POBV3	27,3	
56	m	3.07.06	K759	POBV3	3,6	41		31	z	14.09.06	F104	PCHIR	8,6	
56	m	23.01.06	I702	PINT	12,3	77		31	z	15.06.06	E041	PINT	2,6	4
56	m	25.08.06	I10	POBV3	2,4	11		31	z	12.06.06	J039	POBV4		39
56	m	12.01.06	I10	PKAR1		2		31	z	19.06.06	J03	POBV4		23
56	z	23.08.06	R509	SVEC	2,8			31	z	21.08.06	J038	PORO	8,5	
56	z	2.05.06	I10	PINT		12		31	z	25.05.06	K30	POBV3	3,9	8
56	z	18.05.06	R10	POBV2	94,5	33		30	m	6.02.06	J03	POBV1		21
56	z	27.10.06	M069	VAVRA	2,1	22		30	m	1.03.06	Z00	POBV2	3,7	12
56	z	21.04.06	R70	PINT	4,1	26		30	m	9.11.06	R002	PINT		5
56	z	2.11.06	E063	PINT	1,8	17		30	z	16.05.06	J03	POBV2		21
56	z	14.03.06	E063	PINT	3,1	11		30	z	6.03.06	J068	PORO	2,4	
56	z	6.09.06	M069	OVAV	56,5	39		30	z	10.02.06	J038	PORO	1,5	
56	z	20.06.06	M069	OVAV	67,2	42		30	z	13.07.06	J010	PORO	31,9	
56	z	21.07.06	M069	VZON	41,4	38		30	z	2.06.06	J03	POBV1		8
56	z	8.11.06	Z10	POBV3	2,1	21		30	z	17.07.06	J038	PORO	6,0	
56	z	9.01.06	K30	POBV3	1,8	14		30	z	16.08.06	K929	SNOV	54,3	
56	z	17.08.06	R70	PINT		26		29	m	10.10.06	J039	POBV4		9
56	z	13.02.06	J069	PORO	2,5			29	m	28.04.06	K929	SNOV	0,7	
56	z	4.09.06	H20	POCNI	3,4			29	m	18.10.06	J03	POBV2		12
56	z	29.03.06	H200	POCNI	4,3	2		29	m	20.02.06	J028	PORO	3,2	
56	z	1.02.06	J06	POBV4		41		29	m	22.05.06	M169	POBV3	3,7	1
56	z	7.02.06	J06	POBV4		36		29	m	21.02.06	J00	POBV3	4,1	1
56	z	17.02.06	J200	POBV4		23		29	m	20.07.06	J029	POBV3	158,4	47
56	z	28.03.06	J068	PORO	7,7			29	m	21.07.06	J42	POBV3	189,5	73
56	z	3.11.06	J11	POBV2		81		29	m	27.07.06	J042	POBV3	30,7	52
56	z	13.11.06	J11	POBV2		73		29	z	25.08.06	J03	POBV1		19
56	z	22.11.06	J11	POBV2		67		29	z	27.10.06	M255	PCHIR	35,9	
55	m	23.10.06	K29	POBV2	3,8			29	z	9.06.06	J04	POBV1	16,1	32
55	m	24.05.06	G551	POBV3	2,8	6		29	z	7.04.06	J040	POBV1	4,3	8
55	m	2.06.06	I10	PKAR1		14		29	z	3.07.06	J042	POBV3	2,4	25
55	m	11.09.06	J42	POBV3	2,4	23		29	z	22.02.06	J06	POBV4		12
55	m	17.08.06	R104	POBV3	249,1	99		28	m	26.07.06	J069	PINT	27,3	25
55	m	22.03.06	I10	POBV3	3,4			28	m	21.02.06	J042	POBV3	1,2	7
55	m	30.06.06	E119	POBV3	2,0	12		28	m	30.10.06	J028	PORO	2,3	
55	z	10.04.06	J03	POBV2		32		28	z	7.03.06	J068	PORO	5,1	
55	z	18.04.06	N30	POBV2		32		28	z	13.09.06	J03	POBV1		39
55	z	20.06.06	J00	POBV2		17		28	z	5.01.06	J068	PORO	4,2	
55	z	24.05.06	J03	POBV2		14		28	z	11.07.06	J03	POBV2		29
55	z	11.12.06	J029	POBV3		44		28	z	21.06.06	J03	POBV2		41
55	z	11.04.06	J209	POBV1	3,3	32		28	z	15.02.06	R509	PINT	1,8	14
55	z	3.05.06	K30	POBV1	2,2	21		28	z	18.10.06	J03	POBV1		9
55	z	16.03.06	J00	POBV2		28		28	z	23.10.06	J03	POBV1	2,3	

55	z	10.10.06	K30	PCHIR	180,5	49		27	m	16.01.06	M235	ORT	63,3	59
55	z	13.04.06	J028	PORO	1,8			27	m	23.01.06	M235	ORT	3,2	22
55	z	4.01.06	J304	PORO	1,7			27	m	12.09.06	J11	POBV1	4,3	13
55	z	11.09.06	J068	PORO	2,1			27	m	27.04.06	I10	POBV3	2,1	1
55	z	11.04.06	N830	VHRO		22		27	m	22.03.06	J03	POBV1		6
55	z	15.06.06	M530	PNEUR	2,7	21		27	m	22.09.06	J03	POBV1		13
55	z	2.03.06	D259	POBV3	4,4	21		27	m	19.09.06	E040	PINT	2,0	4
55	z	28.03.06	R102	PGYN2	9,6			27	m	7.03.06	J01	POBV2		8
55	z	8.02.06	H654	PORO	1,7			27	m	18.05.06	R55	POBV3	2,3	2
55	z	23.01.06	M545	POBV1	3,4	14		27	z	8.03.06	E049	POBV3	3,3	13
55	z	20.01.06	R104	PCHIR	15,1			27	z	16.05.06	N979	POBV3	3,4	16
55	z	6.03.06	J068	PORO	2,7			27	z	18.10.06	O99	POBV3	1,4	13
55	z	18.09.06	J068	PORO	1,6			27	z	11.07.06	J010	PORO	15,1	
55	z	25.04.06	I10	POBV1	3,3	14		27	z	6.03.06	J06	POBV4		17
55	z	12.07.06	I10	PINT	3,4	26		27	z	16.02.06	J03	POBV1		16
55	z	7.11.06	J06	POBV2		21		26	m	3.08.06	I839	PCHIR	4,1	
55	z	23.02.06	Z014	VHRO		21		26	m	28.02.06	I839	POBV3	3,8	9
55	z	27.01.06	J01	POBV2	2,1	23		26	m	24.07.06	E789	POBV3	2,4	2
55	z	14.04.06	J06	POBV2		12		26	m	30.01.06	J03	POBV1		4
55	z	16.05.06	J03	POBV2		17		26	m	16.05.06	J06	POBV4		7
55	z	10.01.06	M199	POBV4	1,7			26	m	20.09.06	J028	PORO	1,5	
55	z	21.09.06	I10	PINT		9		26	z	31.10.06	E612	PNEUR	2,5	12
55	z	7.11.06	J010	PORO	2,0			26	z	24.10.06	R104	PCHIR	38,5	
55	z	11.08.06	J03	POBV2		25		26	z	18.05.06	J06	POBV2		9
54	m	10.02.06	I10	PKAR1		23		26	z	13.06.06	K30	POBV3	2,3	
54	m	26.01.06	I10	PINT	1,4	8		26	z	23.10.06	M778	POBV3	1,5	9
54	m	3.07.06	J039	POBV4		33		26	z	31.08.06	L439	POBV3	2,1	4
54	m	8.06.06	J03	POBV4		71		26	z	17.08.06	R104	PCHIR	1,9	
54	m	13.06.06	J200	POBV4		73		26	z	3.02.06	Z00	POBV2	2,4	18
54	m	16.06.06	J200	POBV4		71		26	z	23.01.06	J06	POBV2		14
54	m	22.06.06	J039	POBV4		54		26	z	7.06.06	Z304	PGYN1		19
54	m	27.06.06	J039	POBV4		38		26	z	10.08.06	M530	PNEUR	2,7	
54	m	4.08.06	E115	PCHIR	172,5			26	z	11.01.06	G629	PNEUR	1,8	14
54	m	30.06.06	E119	PKAR1		4		26	z	29.05.06	J06	PNEUR	2,8	
54	m	4.09.06	J06	POBV4		28		26	z	16.05.06	J068	PORO	33,7	
54	m	29.08.06	J111	POBV4		39		26	z	25.05.06	J010	PORO	2,4	
54	m	11.10.06	I10	PINT	2,4			25	m	6.02.06	J068	PORO	1,6	
54	m	14.06.06	M546	PNEUR	8,3	12		25	m	28.02.06	K30	POBV3	3,9	9
54	m	6.02.06	J042	POBV3	1,4	9		25	m	18.04.06	Z008	POBV4	12,9	19
54	m	30.05.06	E118	POBV3	4,1	11		25	m	26.10.06	Z10	POBV3	1,9	8
54	m	28.03.06	I10	POBV3	6,3			25	m	20.06.06	J03	POBV2		18
54	m	27.09.06	Z00	POBV2	1,7	6		25	m	10.05.06	Z008	POBV4		5
54	m	4.07.06	J06	POBV4		9		25	m	3.01.06	I498	PKAR1	1,3	12
54	m	10.04.06	J36	PORO	2,1			25	m	17.03.06	J06	POBV4		6
54	m	13.06.06	J040	POBV1	1,7	16		25	z	21.07.06	R590	PORO	1,9	12
54	m	18.09.06	K869	PINT	3,2	79		25	z	28.07.06	J038	PORO	85,2	
54	m	30.01.06	K759	POBV3	4,4	26		25	z	8.06.06	R104	PINT	1,9	29
54	m	31.10.06	K869	PINT	2,2	63		25	z	19.05.06	J03	POBV2		16
54	z	3.01.06	K30	PCHIR	1,5			25	z	21.04.06	M796	PCHIR	3,5	

54	z	2.11.06	J04	POBV1	2,0	18		25	z	22.08.06	J039	POBV1	2,8	17
54	z	13.03.06	J06	POBV4		14		25	z	14.02.06	R13	PORO	2,4	5
54	z	14.03.06	R51	PORO	54,6	19		25	z	28.07.06	R104	PCHIR	2,0	
54	z	23.03.06	J068	PORO	3,4			25	z	9.10.06	K929	SNOV	3,0	
54	z	29.09.06	M201	POBV3	5,0	12		25	z	30.01.06	J068	PORO	2,7	
54	z	13.09.06	E789	POBV3	7,7	12		25	z	3.02.06	J06	POBV2		16
54	z	22.05.06	J069	PORO	3,1			24	m	18.09.06	J068	PORO	1,8	
54	z	19.06.06	E789	POBV3	1,8	11		24	m	12.05.06	R104	PCHIR	2,1	
54	z	20.03.06	E780	POBV3	3,6	6		24	z	21.04.06	R55	PINT	3,3	5
54	z	22.09.06	N951	POBV3	3,0	35		24	z	11.04.06	R002	PKAR1	2,2	26
54	z	22.03.06	J03	POBV1		19		24	z	29.08.06	J350	PORO	2,5	
54	z	13.09.06	E040	PINT	3,0	26		24	z	6.03.06	R590	PORO	3,2	19
54	z	10.10.06	M05	POBV2	12,5			24	z	1.11.06	Z039	PORO	1,9	
54	z	23.10.06	J04	POBV2		7		24	z	6.03.06	J038	PORO	34,1	42
54	z	9.03.06	R70	PINT		50		24	z	29.03.06	R590	PORO	4,2	19
54	z	31.05.06	R70	PINT	25,1	63		24	z	13.02.06	J068	PLAB	2,2	
54	z	31.05.06	J311	PORO	3,1			24	z	6.04.06	R104	PCHIR	3,5	6
54	z	6.02.06	J028	PORO	1,7			24	z	17.01.06	R104	PCHIR	1,9	7
54	z	8.02.06	D50	POBV4		44		24	z	20.04.06	R104	PCHIR	2,7	
54	z	16.03.06	I10	PKAR1		8		24	z	7.06.06	R590	PORO	2,2	16
54	z	14.09.06	J068	PORO	3,0			24	z	21.07.06	G50	SNOV	1,8	
54	z	5.12.06	J201	POBV4		25		24	z	24.02.06	R072	PKAR1	2,8	11
54	z	24.01.06	J06	POBV2		26		24	z	21.02.06	J350	PORO	30,0	
54	z	11.10.06	K80	POBV3	2,2	14		24	z	27.02.06	J350	PORO	3,0	
53	m	25.04.06	I10	POBV3	2,3	6		24	z	4.10.06	R104	POBV1	3,2	12
53	m	7.04.06	K519	PINT	3,7	4		24	z	6.02.06	J028	PORO	1,9	
53	m	12.10.06	K519	PINT	2,2	2		23	m	3.02.06	J04	POBV1	2,0	7
53	m	9.02.06	J06	POBV2		4		23	m	4.08.06	R104	PCHIR	301,5	
53	m	10.05.06	J11	POBV2		13		23	m	27.07.06	R104	PCHIR	2,1	
53	m	18.07.06	M779	POBV3	2,9	13		23	m	13.02.06	J00	PORO	2,4	
53	m	22.11.06	I10	PKAR1		4		23	m	18.07.06	J42	POBV3	2,6	4
53	m	7.06.06	J010	PORO	4,2			23	m	25.01.06	R05	PORO	1,6	
53	m	24.10.06	J42	POBV3	2,3	5		23	m	23.01.06	K299	VHRO		7
53	m	2.05.06	J342	POBV3	2,6	12		23	m	25.04.06	R104	PCHIR	3,2	
53	m	10.07.06	M05	POBV2	31,1			23	m	16.06.06	J038	PORO	12,1	
53	m	24.02.06	I10	PKAR1		13		23	m	1.02.06	J03	POBV1		11
53	m	9.02.06	R104	PCHIR	2,7			23	z	20.07.06	K625	PINT	19,8	9
53	m	16.08.06	J189	SVEC	2,7			23	z	21.09.06	J350	PORO	1,5	
53	m	4.01.06	Z048	SVEC	49,4			23	z	10.08.06	J03	POBV2		16
53	m	2.06.06	E108	POBV1	2,7	12		23	z	3.01.06	J180	POBV1		14
53	z	25.10.06	I10	PINT	1,7	12		23	z	22.02.06	R074	POBV3	2,7	8
53	z	31.10.06	I498	PKAR1	1,9	2		22	m	16.03.06	J350	PORO	4,1	
53	z	8.03.06	G551	POBV3	3,1	22		22	m	3.05.06	R529	SSKO	2,4	
53	z	21.11.06	M549	PNEUR		13		22	z	19.09.06	J04	PORO	2,8	
53	z	2.03.06	J02	POBV2		35		22	z	25.10.06	J029	POBV3	12,1	
53	z	9.03.06	J02	POBV2		23		22	z	18.04.06	J038	PORO	2,7	
53	z	12.06.06	E041	PINT		21		22	z	31.08.06	J028	PORO	3,2	
53	z	29.05.06	R104	PCHIR	2,6			22	z	5.06.06	J038	PORO	2,4	
53	z	26.01.06	J068	PORO	3,1			22	z	6.03.06	J038	PORO	9,3	

53	z	9.03.06	R05	PORO	16,4			21	m	26.06.06	B26	POBV2	2,0	11
53	z	19.10.06	M54	POBV1	1,6	5		21	m	6.10.06	J03	POBV3	3,3	5
53	z	2.02.06	J068	PORO	4,2			21	m	12.07.06	J069	POBV3	2,7	6
53	z	14.03.06	M255	POBV3	11,7	16		21	m	12.09.06	J11	POBV1	1,1	8
53	z	30.08.06	M069	OAVV	2,8	13		21	m	24.01.06	J039	POBV3	1,5	4
53	z	9.01.06	J068	PORO	2,0			21	m	25.05.06	J028	PORO	2,4	
53	z	8.11.06	E063	PINT	1,9	9		21	m	5.09.06	J038	PORO	2,8	
52	m	2.01.06	I10	POBV3	1,3	11		21	m	6.10.06	J11	POBV2	2,0	
52	m	21.11.06	M05	POBV2		6		21	z	3.03.06	I498	PKAR1	3,8	14
52	m	11.04.06	K802	POBV3	2,3	8		21	z	6.06.06	J206	POBV4		28
52	m	13.11.06	J111	POBV4		17		21	z	23.05.06	J06	POBV4		41
52	m	23.05.06	L080	POBV4		1		21	z	30.05.06	J06	POBV4		46
52	m	7.11.06	J010	PORO	42,0			21	z	1.12.06	J111	POBV4		2
52	m	9.01.06	J04	POBV1	1,5			21	z	1.02.06	R102	VKOH	2,7	
52	m	22.03.06	I10	POBV3	3,3	9		21	z	27.04.06	J03	POBV2		25
52	z	22.05.06	J068	PORO	2,9			21	z	27.03.06	J068	PORO	4,2	
52	z	12.04.06	K80	SNOV	2,1			21	z	11.05.06	J038	PORO	9,3	
52	z	16.01.06	M542	POBV1	1,2	12		21	z	5.06.06	J03	POBV1		28
52	z	22.06.06	J068	PORO	2,3			21	z	29.05.06	J03	POBV1		44
52	z	28.08.06	M77	POBV3	1,9	5		21	z	17.08.06	H251	POBV3	2,5	9
52	z	13.10.06	J04	POBV1		17		21	z	3.07.06	J039	POBV3	59,3	13
52	z	3.03.06	E042	PINT	3,1	11		21	z	15.09.06	R104	PCHIR	1,6	
52	z	21.06.06	R104	PINT	3,5			20	m	16.01.06	R509	PORO	1,1	
52	z	12.09.06	Z108	VHRO		26		20	m	2.05.06	J042	POBV3	26,7	36
52	z	25.09.06	R103	VHRO		49		20	m	23.02.06	K30	POBV3	16,0	26
52	z	15.06.06	J00	POBV2		28		20	m	25.09.06	J03	POBV2		19
52	z	26.09.06	J11	POBV2	1,6	36		20	m	8.02.06	R104	PCHIR	0,6	8
52	z	12.07.06	M05	POBV2	2,9			20	m	10.02.06	K759	POBV3	2,2	8
52	z	19.06.06	J03	POBV4		22		20	m	17.02.06	K759	POBV3	2,3	12
52	z	23.06.06	J03	POBV4		49		20	z	28.11.06	J201	POBV4		28
52	z	28.06.06	J06	POBV4		41		20	z	5.04.06	M659	SNOV	3,9	
52	z	2.05.06	J03	POBV4		46		20	z	14.08.06	R104	PCHIR	2,0	
52	z	9.05.06	J03	POBV4		25		20	z	15.03.06	J02	POBV2	3,9	23
52	z	23.02.06	J06	POBV4		11		20	z	27.02.06	R51	POBV2		30
52	z	16.01.06	E079	SSKO	1,5			20	z	31.07.06	J03	POBV2		21
52	z	9.03.06	J029	POBV3	3,1	12		20	z	14.07.06	J028	PORO	2,8	
52	z	26.04.06	J42	POBV3	2,2	19		20	z	25.01.06	J038	PORO	2,0	
52	z	27.03.06	J029	PNEUR	4,0	14		20	z	13.03.06	J028	PORO	3,2	
52	z	19.10.06	J350	PORO	1,2	18		20	z	4.04.06	J019	POBV3	3,1	5
52	z	31.01.06	Z048	SVEC	26,7			20	z	28.06.06	J02	POBV2		19
52	z	10.02.06	R600	POBV1	2,5	10		19	m	9.02.06	J039	POBV4		2
52	z	23.02.06	R600	PINT	1,6	12		19	m	5.12.06	J039	POBV4		7
52	z	31.10.06	J04	POBV2		21		19	z	10.08.06	J02	POBV2		28
51	m	13.01.06	J010	PORO	2,6			19	z	25.01.06	N759	PGYN1	32,7	
51	m	13.04.06	J068	PORO	2,4			19	z	28.02.06	R104	PCHIR	3,0	
51	m	22.02.06	M544	POBV3	2,1	6		19	z	30.01.06	J068	PORO	2,3	
51	m	9.06.06	K259	POBV3	2,8	22		19	z	6.02.06	J038	PORO	21,9	
51	m	20.11.06	K769	POBV3	75,0	50		18	m	27.02.06	J068	PORO	3,0	
51	m	5.04.06	K519	PINT	39,9	16		18	z	11.10.06	R102	PGYN1	2,4	9

51	m	14.02.06	K519	PINT	7,5	29		17	m	2.03.06	R05	PORO	3,3	
51	m	25.04.06	K519	PINT	6,6	23		17	m	18.07.06	J038	PORO	2,7	
51	m	25.05.06	K519	PINT	2,5	9		17	m	27.02.06	J068	PORO	3,0	
51	m	24.07.06	I10	POBV3	2,5	14		17	m	29.08.06	J038	PORO	3,5	
51	m	4.09.06	N30	POBV2		33		17	z	13.03.06	J028	PORO	3,2	
51	m	19.05.06	N30	POBV2		63		16	z	2.03.06	J068	PORO	3,9	
51	m	26.05.06	N30	POBV2		22		16	z	17.01.06	J068	PORO	3,4	
51	m	22.09.06	H605	PORO	1,6			14	z	11.04.06	J038	PORO	2,5	
51	m	6.03.06	J40	POBV3	3,1	17		12	m	5.06.06	J068	PORO	2,3	
51	z	20.09.06	D509	SVEC	1,6			11	m	15.06.06	J038	PORO	2,0	
51	z	8.02.06	L039	PCHIR	14,1			9	z	25.07.06	R104	PCHIR	2,7	
51	z	10.02.06	M17	POBV1	1,8			8	m	26.09.06	J028	PORO	40,1	
51	z	30.05.06	R590	PORO	2,3	5		8	z	21.02.06	H650	PORO	2,0	
51	z	6.03.06	R104	PCHIR	0,8									