

Je snížená echogenita štítné žlázy dobrým ukazatelem jejího autoimunitního postižení?

M. Dvořáková, M. Hill, J. Čerovská, Z. Novák, I. Šterzl

Endokrinologický ústav, Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

Souhrn: Úvod: Štítná žláza s mírně sníženou a výrazně sníženou echogenitou budí podezření na možnou imunopatii dříve, než se objeví změněné hodnoty laboratorních parametrů funkční tyreoidální diagnostiky a pozitivita protilátek proti tyreoidálním antigenům. Cíl: Posoudit změny echogenity štítné žlázy, tím stanovit podezření na imunopatii štítné žlázy. U jednotlivých typů echogenity štítné žlázy (zvýšené, přiměřené, mírně snížené a výrazně snížené) stanovit hladiny autoprotilátek proti jednotlivým antigenům štítné žlázy (tyreoglobulinu a tyreoidální peroxidáze), posoudit aktivitu autoimunitních tyreopatií ve vztahu k echogenitě a porovnat jejich pozitivitu s echogenitou štítné žlázy. Metodika: Celkem byl v 11 oblastech České republiky sonograficky vyšetřen soubor 1 055 dospělých (695 žen a 360 mužů) s jodurií nad 100 µg/l získaný náhodným výběrem z registru obyvatelstva České republiky. Echogenita štítné žlázy byla hodnocena ve 4 stupňové škále od zvýšené (1), přiměřené (0), mírně snížené (-1) a výrazně snížené (-2). Textura štítné žlázy byla hodnocena v dvoustupňové škále na homogenní a nehomogenní. V hodnocení vzorků mezi typem echogenity (1 až -2) a výskytem TgAb, mezi typem echogenity a TPOAb byla použita frekvenční analýza (logaritmicko-lineární modely). Pro hodnocení byl použit plný model se vzájemným porovnáváním naměřených hodnot. Výsledky: V souboru 1 055 dospělých (695 žen a 360 mužů) s jodurií nad 100 µg/l jsme našli zvýšenou echogenitu u 2 žen (0,28 %) a u 1 muže (0,28 %), přiměřenou echogenitu u 281 žen (40,42 %) a u 206 mužů (57,22 %), mírně sníženou echogenitu u 288 žen (41,43 %) a u 128 mužů (35,56 %), výrazně sníženou echogenitu u 124 žen (17,84 %) a u 25 mužů (6,95 %). Nejpočetnější zastoupení u mužů i u žen byly nálezy přiměřené a mírně snížené echogenity. Homogenní struktura štítné žlázy byla nalezena u 223 žen (32,08 %) a u 220 mužů (61,11 %). Nálezy nehomogenní textury byly zjištěny u 472 žen (67,92 %) a u 140 mužů (38,89 %). Frekvenční analýzou byly u mužů i u žen sledovány vztahy: 1. mezi echogenitou (ECHO) a výskytem TgAb: u žen s pozitivními TgAb (14,23 %) je vztah k ECHO významný ($p < 0,0001$), u mužů je vztah k ECHO nevýznamný; 2. mezi echogenitou (ECHO) a výskytem TPOAb: tento vztah je u mužů i u žen vysoce významný ($p < 0,0001$); 3. mezi výskytem TgAb a TPOAb navzájem: u mužů i u žen je tento vztah hodnocen jako silně významný ($p < 0,0001$), protilátky spolu koreluji pozitivně. Frekvence pozitivních nálezů obou protilátek je menší, frekvence negativních nálezů obou protilátek je větší; 4. mezi echogenitou, TgAb a TPOAb: statistická významnost zde nebyla nalezena ani u mužů ani u žen. Závěr: Homogenní struktura štítné žlázy převažovala u mužů, zatímco nehomogenní struktura u žen. U 52,7 % dospělých s výrazně sníženou echogenitou byla současně imunopatie potvrzena laboratorním vyšetřením. Se stoupající echogenitou klesal výskyt TgAb, TPOAb a naopak. Význam sonografie se zhodnocením kvality snížené echogenity jako velmi časného ukazatele je nezastupitelný s ohledem na upozornění možného výskytu těchto závažných tyreopatií ještě před změnami funkčními parametry a klinickým obrazem. U těchto rizikových osob se sonografickými známkami imunopatie je nutné další sledování a zvážení včasného zahájení terapie už při objevu se pozitivních protilátek, i když funkce ještě není porušena.

Klíčová slova: sonografie – snížená echogenita – výrazně snížená echogenita – imunopatie – protilátky proti tyreoidální peroxidáze – protilátky proti tyreoglobulinu

Úvod

Sonografické vyšetření štítné žlázy je neinvazivní, běžně používanou metodou v klinické praxi ve světě i u nás ke stanovení jejího objemu, k zjištění změn její struktury a echogenity. Cenou je zejména v oblastech s jodovým deficitem různého stupně.

V naší republice byla provedena systematická studie dospělých popula-

ce ve věku 18–65 let, která jednotnou metodikou v celostátním měřítku provedla sonografickou tyreoidální volumetrii, zhodnotila a stanovila objemy štítné žlázy pro muže a ženy vztahované k věku [6]. Kromě velikosti a ohraničení štítné žlázy zjišťujeme u sonografického obrazu echogenitu a texturu. Echogenita popisuje množství ultrazvuku, které se navrácí z tká-

ně. Při velkém množství popisujeme zvýšenou echogenitu, při malém množství ultrazvuku navracejícího se z tkáně mluvíme o snížené echogenitě. Ta může být např. při otoku tkáně v důsledku množství vody ve tkáni, při zánětu nebo při zvýšené vaskularizaci, ale i u fibrotizované tkáně, v níž se ultrazvuk plně absorbuje. Textura tkáně je určena drobnými

Is decreased thyroid echogenity a good indicator of thyroid autoimmune disorder?

Summary: *Introduction:* Thyroid gland with mildly decreased or significantly decreased echogenity is indicating possible autoimmune disorder even before first symptoms, i.e. change in laboratory tests measuring the level of thyroid hormones and antibodies to thyroid antigens occur. Target: to consider changes in thyroid gland echogenity suspecting thyroid autoimmune disorder and to determine antibodies to thyroid antigens in the respective type of thyroid echogenity (increased, normal, mildly decreased or significantly decreased) to consider the activity of autoimmune thyropathies related to echogenity and to compare these factors. *Methods:* Echogenity of the thyroid gland was examined in randomly selected population ($n = 1\,055$, 360 male, 695 female) in 11 regions of the Czech republic, all presented with urinary iodine concentration $> 100 \mu\text{g/L}$ of urine. The echogenity was determined in 4-level scale as increased (1), normal (0), mildly decreased (-1) and significantly decreased (-2). Texture of thyroid was evaluated in 2-level scale as homogenous or non-homogenous. For the evaluation of the relation between echogenity type (1 to -2) and TgAb, and between the type of echogenity and TPOAb frequency analysis (logarithm-linear modules) was used, i.e. the complete module was compared with the measured values. *Results:* the selected adults (695 female, 360 male) with urinary iodine concentration $> 100 \mu\text{g/L}$ of urine presented with increased echogenity in 2 females (0,28 %) and 1 male (0,28 %), normal echogenity in 281 females (40,42 %) and 206 males (57,22 %), mildly decreased echogenity in 288 females (41,43 %) and 128 males (35,56 %) and significantly decreased echogenity in 124 females (17,84 %) and 25 males (6,95 %). The biggest group, both in males and in females, presented with normal and mildly decreased echogenity. Homogenous thyroid gland structure was found in 223 females (32,08 %) and 220 males (61,11 %). Non-homogenous texture was found in 472 females (67,92 %) and 140 males (38,89 %). Frequency analysis both in males and in females was focused on: 1. relation between the echogenity (ECHO) and TgAb: in females with positive TgAb (14,23 %), significant relation to ECHO can be seen ($p < 0,0001$), in contradiction to males; 2. relation between the echogenity (ECHO) and TPOAb: this relation is very significant both in males and in females ($p < 0,0001$); 3. mutual relation between TgAb and TPOAb: both in males and in females very significant ($p < 0,0001$); positive relation between antibodies can be seen. Positive presence of antibodies can be found less frequent, negative presence of both antibodies is more frequent; 4. relation between the echogenity, TgAb and TPOAb: no statistic significance was found. *Conclusion:* Homogenous thyroid gland structure was mainly found in males and, on the contrary, non-homogenous structure in females. In 52,7 % of adults with significantly decreased echogenity, autoimmune disorder was confirmed in laboratory tests at the same time. With echogenity increasing, TgAb and TPOAb decreased, vice versa. Sonography, evaluating decreased echogenity, can be an early indicator of serious thyropathies before function parameters and clinical symptoms appear. Detected risky adults with sonographic signs of autoimmune disorder have to be monitored and respective treatment considered and started at the very first occurrence of positive antibodies even if the function is still normal.

Key words: sonography – decreased echogenity – significantly decreased echogenity – autoimmune disorder – antibodies to thyroid peroxidase – antibodies to thyroglobuline

body na obrazovce uvnitř ohraničené struktury, vzniká jako interferenční rozptylu ultrazvukových vln na strukturách velikostí blízkých vlnové délce ultrazvukového signálu.

V současné době není kromě sonografického vyšetření k dispozici alternativní vyšetřovací metoda, která by byla schopna konkurovat sonografii ve zjišťování jemných strukturálních změn v parenchymu štítné žlázy. Některé sonografické charakteristiky tyreoidální tkáně dovolují činit na základě sonografického obrazu předběžné závěry. Normální echogenita parenchymu do značné míry vylučuje zánětlivé postižení štítné žlázy. Difuzní nebo ložiskové snížení echogenity je téměř stoprocentní u vyvinutých autoimunitních tyreoiditid, u subakutních tyreoiditid de Quervainova typu a u toxikóz Gravesova-

Basedowova typu. Sonograficky nelze rozlišit typ imunogenních tyreopatií pro značnou podobnost ultrazvukového obrazu u obou hlavních typů zánětlivé štítné žlázy. Jako ukazatel zánětlivé aktivity procesu a jeho reakce na adekvátní léčbu je sonografie považována za možnou metodu hodnocení její zánětlivé aktivity a odpovědi na léčbu, proto je indikací k častějšímu sonografickému vyšetření než při běžném sledování dynamiky volumu. Přestože sonografické vyšetření samo o sobě není schopno se vyjádřit k funkční aktivitě tyreoidálního parenchymu, při současném dopplerometrickém vyšetření průtoků v parenchymu štítné žlázy u Gravesovy-Basedowovy toxikózy lze určit aktivitu imunologického procesu. U léčených tyreotoxikóz sonografie posoudí progresi strumy a její případnou retrosternální propagaci bě-

hem tyreostatické léčby citlivěji než palpace.

V zahraničních publikacích se užívá pouze pojem hypoechogenita, rozdělení našeho souboru uvádí echogenitu mírně sníženou a výrazně sníženou. Štítná žláza s mírně sníženou a výrazně sníženou echogenitou budí podezření na možnou imunopatii dříve, než se objeví změněné hodnoty běžných laboratorních parametrů funkční tyreoidální diagnostiky (ss-TSH a fT_4) [4,5].

Metodika

Celkem byl v 11 oblastech České republiky sonograficky vyšetřen soubor 1 055 dospělých (695 žen a 360 mužů) s jodurií nad $100 \mu\text{g/L}$ získaný náhodným výběrem z registru obyvatelstva České republiky. Sledovanými parametry byly echogenita, textura a současně byly stanoveny protitlaky

proti tyreoglobulinu (TgAb) a protilátky proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) – markerů autoimunity.

Echogenita štítné žlázy (ECHO) byla hodnocena ve 4 stupňové škále od zvýšené (1), přiměřené (0), obr. 1, mírně snížené (–1), obr. 2, a výrazně snížené (–2), obr. 3.

Textura štítné žlázy byla hodnocena v dvoustupňové škále na homogenní a nehomogenní.

V hodnocení vzorků mezi typem echogenity (1 až –2) a výskytem protilátek proti tyreoglobulinu (TgAb) a protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) byla použita frekvenční analýza (logaritmicko-lineární modely). K hodnocení byl použit statistický software NCSS 2002 společnosti Number Cruncher-Statistical systems (Kaysville, UT, USA). Pro hodnocení byl použit plný model se vzájemným porovnáváním naměřených hodnot.

Výsledky

V souboru 695 žen a 360 mužů (celkem 1 055 dospělých) s jodurií nad 100 µg/l jsme našli zvýšenou echogenitu u 2 žen (0,28 %) a u 1 muže (0,28 %), přiměřenou echogenitu u 281 žen (40,42 %) a u 206 mužů (57,22 %), mírně sníženou echogenitu u 288 žen (41,43 %) a u 128 mužů (35,56 %), výrazně sníženou echogenitu u 124 žen (17,84 %) a u 25 mužů (6,95 %). Nejpočetněji zastoupeny u mužů i u žen byly nálezy přiměřené a mírně snížené echogenity (tab. 1 a 2).

Ve stejném souboru jsme hodnotili texturu štítné žlázy: homogenní textura byla nalezena u 223 žen (32,08 %) a u 220 mužů (61,11 %). Nálezy nehomogenní textury převažovaly, byly zjištěny u 472 žen (67,92 %) a u 140 mužů (38,89 %).

Frekvenční analýzou byly u mužů i u žen sledovány korelace mezi frekvencemi dvou proměnných (interakce II. řádu) (tab. 3):

1. Vztah mezi echogenitou (ECHO) a výskytem protilátek proti tyreoglobulinu (TgAb).



Obr. 1. Přiměřená echogenita štítné žlázy (0).



Obr. 2. Mírně snížená echogenita štítné žlázy (–1).

Tab. 1. Frekvence 4 typů echogenity u dospělých ve věku 18–65 let (n = 1 055).

Echogenita	muži	%	ženy	%
1 zvýšená	1	0,28	2	0,28
0 normální	206	57,22	281	40,42
–1 mírně snížená	128	35,56	288	41,43
–2 výrazně snížená	25	6,95	124	17,84
	360	100	695	100

Tab. 2. Frekvence počtu mužů a žen podle echogenity ve vztahu k výskytu protilátek proti tyreoglobulinu (TgAb) a protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb).

muži					ženy				
TPOAb	TgAb	echogenita	n	table %	TPOAb	TgAb	echogenita	n	table %
Neg	Neg	-2	18	5,00 %	Neg	Neg	-2	53	7,63 %
Neg	Neg	-1	119	33,06 %	Neg	Neg	-1	212	30,50 %
Neg	Neg	0	195	54,17 %	Neg	Neg	0	235	33,81 %
Neg	Neg	1	1	0,28 %	Neg	Neg	1	1	0,14 %
Neg	Poz	-2	0	0,00 %	Neg	Poz	-2	11	1,58 %
Neg	Poz	-1	2	0,56 %	Neg	Poz	-1	10	1,44 %
Neg	Poz	0	5	1,39 %	Neg	Poz	0	11	1,58 %
Neg	Poz	1	0	0,00 %	Neg	Poz	1	1	0,14 %
Poz	Neg	-2	5	1,39 %	Poz	Neg	-2	34	4,89 %
Poz	Neg	-1	3	0,83 %	Poz	Neg	-1	37	5,32 %
Poz	Neg	0	3	0,83 %	Poz	Neg	0	24	3,45 %
Poz	Neg	1	0	0,00 %	Poz	Neg	1	0	0,00 %
Poz	Poz	-2	2	0,56 %	Poz	Poz	-2	26	3,74 %
Poz	Poz	-1	4	1,11 %	Poz	Poz	-1	29	4,17 %
Poz	Poz	0	3	0,83 %	Poz	Poz	0	11	1,58 %
Poz	Poz	1	0	0,00 %	Poz	Poz	1	0	0,00 %
			360	100,00 %				695	100,00 %

**Obr. 3. Výrazně snížená echogenita štítné žlázy (-2).**

a 25 mužů) s výrazně sníženou echogenitou a u nich byly zjišťovány výskyty protilátek. V souboru 124 žen (83,22 %) s výrazně sníženou echogenitou byl u 53 žen (35,57 %) výskyt obou protilátek negativní, u 45 žen (30,2 %) byl pozitivní výskyt jedné z uvedených protilátek a u 26 žen (17,45 %) byl pozitivní výskyt obou protilátek současně. U mužů byla výrazně snížená echogenita nalezena pouze u 25 (16,78 %), z nichž u 18 z nich byl zjištěn negativní výskyt obou protilátek (12,08 %), u 5 mužů (3,36 %) byl zjištěn pozitivní výskyt pouze jedné protilátky proti tyreoidální peroxidáze a u 2 mužů (1,34 %) byly zjištěny oboje pozitivní protilátky (tab. 4).

U mužů byl tento vztah nevýznamný, ale nelze jej hodnotit zřejmě v důsledku malého počtu mužů s pozitivními TgAb (4,45 %), zatímco u žen s pozitivními TgAb (14,23 %) je vztah k echogenitě významný ($p < 0,0001$). Se stoupající echogenitou klesá výskyt TgAb a naopak.

2. Vztah mezi echogenitou (ECHO) a výskytem protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb).

U mužů i u žen je vztah mezi echogenitou a výskytem protilátek proti tyreoidální peroxidáze silně významný ($p < 0,0001$).

Z celkového souboru byl vybrán podsoubor 149 dospělých (124 žen

3. Vztah mezi výskytem protilátek proti tyreoglobulinu (TgAb) a výskytem protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) navzájem.

U mužů i u žen je vztah mezi TgAb a TPOAb silně významný ($p < 0,0001$), protilátky spolu korelují pozitivně. Frekvence pozitivních nálezů obou protilátek je

Tab. 3. Frekvenční analýza v hodnocení vztahů mezi typem echogenity, výskytem protilátek proti tyreoglobulinu (TgAb) a protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb).

	Vztah	Parciální χ^2	p<... (stat. významnost)	Marginální χ^2	p<... (stat. významnost)
muži	A (ECHOGENITA)	354,75	0,0001	354,75	0,0001
	B (TgAb)	365,35	0,0001	365,35	0,0001
	C (TPOAb)	342,11	0,0001	342,11	0,0001
	AB	1,6	0,66	1,17	0,7604
	AC	17,01	0,0007	16,58	0,0009
	BC	36,4	0,0001	35,97	0,0001
	ABC	0,33	0,9545	0,33	0,9545
ženy	A (ECHOGENITA)	456,76	0,0001	456,76	0,0001
	B (TgAb)	393,3	0,0001	393,3	0,0001
	C (TPOAb)	210,57	0,0001	210,57	0,0001
	AB	10,01	0,0185	32,65	0,0001
	AC	35,9	0,0001	58,54	0,0001
	BC	80,75	0,0001	103,39	0,0001
	ABC	6,81	0,0784	6,81	0,0784

Tab. 4. Vztah frekvence výskytu mužů a žen s výrazně sníženou echogenitou štítné žlázy k výskytu protilátek proti tyreoglobulinu (TgAb) a protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb), n = 149.

echogenita	TgAb	TPOAb	muži (n)	(%)	ženy (n)	(%)
-2	Neg	Neg	18	12,08	53	35,57
-2	Poz	Neg	0	0	11	7,38
-2	Neg	Poz	5	3,36	34	22,82
-2	Poz	Poz	2	1,34	26	17,45
			25	16,78	124	83,22

menší, frekvence negativních nálezů obou protilátek je větší.

- Stejným způsobem byly frekvenční analýzou u mužů i u žen porovnávány současně všechny naměřené hodnoty navzájem mezi sebou: echogenita, výskyt protilátek proti tyreoglobulinu a výskyt protilátek proti tyreoidální peroxidáze (interakce III. řádu). Korelace vyššího řádu mezi více proměnnými nebyly statisticky významné ani u mužů ani u žen.

Diskuse

Více než polovina dospělých z podskupiny 149 dospělých s výrazně sníženou echogenitou (78 osob, 52,7 %) měla současně i laboratorní potvrzení aktivity imunopatie nalezenou pozitivitou protilátek proti antigenům štítné žlázy. Naším dlouhodobým klinickým sledováním pacientů

s výrazně sníženou echogenitou štítné žlázy s pozitivními protilátkami proti tyreoidálním antigenům jsme pozorovali, že v průběhu času může dojít k vymizení protilátek při zachování již dříve vzniklých strukturálních změn a výrazně snížené echogenity. Otázkou zůstává, zda u zbylého počtu 71 dospělých s negativními protilátkami proti antigenům štítné žlázy došlo již k situaci, kdy autoimunitní aktivita vyhasla a protilátky proti tyreoidální peroxidáze a proti tyreoglobulinu již neprokážeme, zatímco změny ve štítné žláze ve smyslu výrazně snížené echogenity již zůstávají zachovány. Sonografické hodnocení echogenity velkou měrou přispívá k dalšímu průběhu sledování a terapie.

Časná diagnostika autoimunitních tyreopatií sonografickým vyšetře-

ním štítné žlázy dle posouzení echogenity a začlenění cíleného vyšetřování parametrů autoimunitních markerů – protilátek proti tyreoidální peroxidáze a protilátek proti tyreoglobulinu se stanovením jejich aktivity pomůže k včasné a racionální terapii s možností monitorování strukturálních změn i v průběhu terapie.

Pozitivita protilátek proti tyreoidálním antigenům – tyreoglobulinu a tyreoidální peroxidáze potvrzují imunopatii ve štítné žláze, ale na druhé straně budí stejné podezření na toto onemocnění změna parametrů funkční tyreoidální diagnostiky, a to vyšší hladina TSH a snížená hladina fT_4 , i když protilátky proti tyreoidálním antigenům jsou negativní.

Závěr

Na souboru 1 055 dospělých byly mezi echogenitou štítné žlázy a výsky-

tem protilátek proti tyreoglobulinu, echogenitou a výskytem protilátek proti tyreoidální peroxidáze a mezi protilátkami navzájem nalezeny statisticky významné korelace. Se snižující se echogenitou štítné žlázy stoupá výskyt pozitivy protilátek, více proti tyreoidální peroxidáze, zejména u žen.

Více než polovina dospělých s výrazně sníženou echogenitou měla současně i laboratorní potvrzení aktivity imunopatie. U zbylých dospělých je otázkou času, zda se teprve aktivita imunopatie projeví přítomností protilátek proti tyreoidálním antigenům při normální funkci štítné žlázy (normální hladiny TSH a fT_4), nebo je již aktivita imunopatie vyhaslá a v laboratorních parametrech nalézáme pouze změněné hladiny TSH a fT_4 svědčící pro hypofunkci jako následek imunopatie a protilátky proti antigenům štítné žlázy jsou již negativní.

Význam sonografie se zhodnotí kvalitou snížené echogenity jako

velmi časného ukazatele chronické autoimunitní tyreoiditidy nebo tyreotoxikózy je nezastupitelný s ohledem na upozornění možného výskytu těchto závažných tyreopatií ještě před změnami funkčními parametry a klinickým obrazem.

U rizikových osob s sonografickými známkami imunopatie spatřujeme význam dalšího sledování a včasného zahájení terapie při objevení se pozitivních protilátek, i když hladiny TSH a fT_4 svědčí pro neporušenou funkci.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ NR 7763-3.

Literatura

1. Hayashi N, Tamaki N, Konishi J et al. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 123–126.
2. Benker G, Olbricht T, Windeck R et al. The sonographical and functional sequelae of de Quervain's thyroiditis: long term follow up. *Acta endocrinol (Copenh)* 1998; 117: 435–441.

3. Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T et al. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta endocrinol (Copenh)* 1989; 12: 129–135.

4. Vitti P, Rago T, Mancusi F et al. Thyroid hypoechogenic pattern at ultrasonography as a tool for predicting recurrence of hyperthyroidism after medical treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1992; 126: 128–131.

5. Rago T, Chiovato L, Grasso L et al. Thyroid ultrasonography as a tool detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *Journal Endocrinol Invest* 2001; 24: 763–769.

6. Dvořáková M, Čerovská J, Bílek R et al. Volumy štítné žlázy u dospělé populace ve věku 18–65 let v České republice – stanovení norem. *Vnitř Lék* 2006; 52(1): 57–63.

MUDr. Marcela Dvořáková
www.endo.cz

e-mail: *mdvorakova@endo.cz*

Doručeno do redakce: 26. 6. 2006

www.currentjournals.cz