

GENETICKÁ SYNDROMOLOGIE

ÚVODNÍ SLOVO K SERIÁLU

Seemanová E.

Oddělení klinické genetiky Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK, Praha

SOUHRN

Syndromologie je diagnostická metoda charakterizovaná analýzou fenotypu podle skupin příznaků, vyskytujících se obvykle u určitého syndromu společně. V analýze fenotypu jsou významné tzv. signální příznaky často se projevující na hlavě a rukách, které nám dovolí zúžit okruh afekcí v diferenciální diagnostice uvažovaných afekcí. Etiologicky se jedná o afekce plně či částečně geneticky determinované – teratogenní embryopatie, chromozomální aberace numerické i strukturální a genové mutace.

Klíčová slova: syndromologie, dysmorfologie, signální příznaky, etiologie syndromů.

SUMMARY

Seemanová E.: Genetic Syndromology – an Introduction to a Series of Papers

Syndromology belongs to diagnostic methods based on the analysis of phenotypic (clinical or anatomical – dysmorphics) features, which occur very often together and have a common etiology (e.g. teratogenic embryopathy, numerical and structural chromosomal aberrations or gene mutations). In the phenotype analysis important appear so-called signal features, which enable to narrow the range of possible disorders for the differential diagnosis of the assumptive diseases.

Key words: syndromology, dysmorphology, signal features, etiology of syndromes.

Se.

Čas. Lék. čes., 141, 2002, No. 10, p. 299–303.

Syndromologie je diagnostická metoda hodnocení dysmorfických příznaků vyskytujících se významně často společně a tvořících tím charakteristický klinický obraz, jehož etiologie není zcela objasněna. Ze zvyklosti však nebyl změněn název ani afekcím, jejichž etiologie již byla před desetiletími odhalena, stále se užívá názvu např. adrenogenitální syndrom, Smith-Lemli-Opitzův syndrom apod.

Mnoho let byla syndromologie na okraji zájmu kliniků pro „nízkou společenskou poptávku“ jen ze strany neonatologů a klinických genetiků, neboť diagnostikovala vzácně se vyskytující afekce novorozenců a dětí. Navíc diagnostika byla velmi náročná na čas, zkušenosti, literární znalosti a nikdy neměla možnost laboratorního ověření diagnostického závěru.

Změna v hodnocení významu syndromologické diagnostiky nastala stejně paradoxně jako u genealogie s mohutným nástupem molekulárně genetické diagnostiky. Molekulární genetici měli zájem o exaktně diagnostikované vzácné syndromy, aby mohli objevit lokalizaci odpovědného genu a ověřit projevy jednotlivých mutací v genu. Kliničtí genetici uvítali možnost potvrzení klinické diagnózy na DNA úrovni a především rozhodnutí, zda se jedná o čerstvou či děděnou mutaci, mutaci v germinálních či somatických buňkách nebo jen části somatických buněk. Posouzení typu mutace objasní, zda je nutno se obávat vysoké pravděpodobnosti opakování výskytu poruchy v rodině i širokém příbuzenstvu, nebo lze oprávněně očekávat mizivou pravděpodobnost opakování. Podmínkou účinné genetické péče je odhalení etiologie rizikové afekce, a proto kliničtí genetici byli vždy průkopníky a podporovateli bádání a výzkumu vedoucího k objasnění etiologie afekce. Léčit lze i symptomaticky bez znalosti etiologie. Genetická léčba je dosud v začátcích, a proto je

preferována genetická prevence, která ale není možná bez odhalení etiologie afekce (defekt enzymu, funkce receptoru, aberace chromozómu apod.).

Seriál o genetických syndromech jsme se rozhodli uvést nejen pro nové objevy odpovědných genů, ale především z praktických klinických potřeb. Předně 1) pokrok v léčbě vrozených vývojových vad dovolil dorůst pacientům do dospělosti, mít vlastní potomstvo, a tak jejich problematika náhle musí zajímat internisty, gynekology a další **specialisty pro dospělé**; 2) pleiotropní efekt odpovědných genů, který se projevuje multisystémovými příznaky, je důvodem k nezbytné **multidisciplinární spolupráci** v péči o tyto pacienty a konečně 3) pacienti a jejich rodiny mají zájem čelit riziku přenosu afekce na potomstvo a důsledně vyžadují genetickou prevenci a také 4) finanční nákladnost a časová náročnost molekulárně genetických vyšetření a jejich vysoká specifita, záchyt vždy jen konkrétní mutace v konkrétním genu, klade vysoké nároky na **cílenou indikaci** takových vyšetření, a tedy dobrou diagnostiku syndromu na klinické úrovni fenotypu.

Syndromologická diagnostika je časově náročná vzhledem k tomu, že vyžaduje navázání dobrého kontaktu s rodinou k získání a) detailní rodinné anamnézy včetně rodinných „tabu“ (suicidia, drogové závislosti, mrtvé plody, levobooci apod.); b) detailní osobní anamnézy s časovou posloupností manifestace jednotlivých příznaků; c) pečlivé klinické zhodnocení fenotypu včetně fotodokumentace z různého věku probanda a jeho příbuzných se zvláštním zřetelem na rozpoznání významu tzv. „signálních příznaků“ pro diferenciální diagnostiku. Syndromologie má v klinické diagnostice samostatné postavení, neboť:

Tab. 1. Příklady signálních příznaků v syndromologické diagnostice

Příznak	dif. dg. zúžení dalším příznakem	syndrom
Pv do 3000 g	snížený střední objem Ery od kojen. věku lehce snížený počet Tr radiální defekty	Fanconiho anémie
kong. mikrocefalie	normální prvý vývoj	Nijmegen breakage syndrom
vysoká hladina AFP a hypoplazie cerebella od porodu	snížené imunoglobuliny u kojence nejistota sedu a chůze s pády telangiectasie zadních stran boltců, sklér, víček po 3. roce	Louis-Barové Ataxia telangiectasia
autoagresivita autoagresivita autoagresivita	poruchy až inverze spánku velké boltce, hyperaktivity, stydlivost	u 90 % Lesh-Nyhanův u 75 % Smith-Magenisův u 20 % fragilní X chromozóm
hypotonie, hypotrofie	hyporeflexie, poruchy krmení dlouhé prsty novorozenců po 2.–3. roce obezita, akromikrie	Prader-Williho
hypotonie centrální	lehce opožděný motorický vývoj větší event. antevertované boltce křečová pohotovost, makroorchizmus	Martin-Bellův fragilního X chromozómu
polštářky na bříšcích prstů	výrazné zevní oční koutky dysplazie kyčlí	Kabuki make-up
hypotomie centrální	nystagmus, hyperreflexie	Pelizens-Merzbacherův
polštářky na bříšcích prstů	hypotonie, hypertelorizmus, abn. urogenitálu nerovnoměrný mentální vývoj	FG
konotrunkální srdeční vada příp. pravostranný oblouk aorty	imunodefekt hypokalcémie „naducané Zmatlíkovské“ tváře	Di George
defekty srdečních sept, DAP	kulatý obličej, vkleslý kořen nosu krátký nosík, dysplastické boltce, nízkonasedající	Jacobsenův
stenóza a. pulmonalis periferní stenóza hypoplazie žluč. cest	anomálie obratlů, embryotoxon	Alagilleův
supravalvulární stenóza aorty	hypertelorizmus, dlouhé filtrum, bezzábrannost (vlezlost) chování	Williams-Beurenův
otoky hřbetů rukou a nohou novorozenců větší rozpětí paží než výška postavy od školního věku	šelest z koarktace aorty píhy adolescentní růstové urychlení chybí (také u NBS)	Turnerův
potřeba holení jen za 3–4 dny	malá, tuhá testes	Klinefelterův
kožní defekty ve vertexu	chybění premaxily, polydaktylie	Patauův
krátké haluxy	překřžování prstů ruky, papilární oblouky v prstových obrazech, hypotrofie, hypotonie, drobný obličej	Edwardsův
plošný hemangiom na glabele u novorozence zvláštní „kočičí“ křik	hypertelorizmus hypotrofie, ale měsíčkovitý obličej kojence, později trojúhelníkový a entrofie	cri du chat
divergentní strabismus	převíslý nos, příp. rozštěp rtu hypotonie, hypotrofie	Wolf-Hirschhornův
strabismus konvergentní	štíhlé ručky a nožky s hlubokými podlouhlými rýhami, silné rty	Schinzelův
těžká hypotonie	chudý růst vlasů nad čelem kojenců alopetická ložiska makrostomie, krátké filtrum, „rybí“ ústa	Killian-Palisterův
těžká hypotonie	vyhlazené nadočnicové oblouky kamptodaktylie, klinodaktylie	Zellwegerův
pozdní a chudý růst vlasů pozdní a chudý růst vlasů	široké nosní septum zpožděným psychomotorickým vývojem	trichorhinofalangeální Langer-Giedionův
bilaterální aplasie radia	trombocytopenie, leukemiodní reakce avšak vždy pětprstá ruka s opoziceschopným palcem, renální anomálie, normální intelekt	TAR
Friedrichova noha s vysokým nártem	čapí chůze, typické EMG změny, časná neschopnost chůze, ataxie	Chareot-Marie-Tothova Friedrichova pata

Tab. 1. Příklady signálních příznaků v syndromologické diagnostice (pokračování)

Příznak	dif. dg. zúžení dalším příznakem	syndrom
fluktuující cysty na boltcích	„stopařské palce“, pedes equinovari palatoschisis	diastrofický dwarismus
kožní vklesliny na bérkách	malé lopatky, ohnuté femury inverzní pohlaví (46, XY ženské)	campomelický dwarismus
rýhy na lalůčcích boltců	makrosomie, pupeční kýla, poporodní hypoglykémie, nerovnoměrný vývoj	EMG-Beckwith-Wiedemannův
rýhy na nosních křídlech	rhizomelické zkrácení paží, kalcifikace chrupavek	chondrodystrofia punctata Warfarinová embryopatie Sticklerův syndrom
krátký penis při dobře vytvořeném skrotu se sestoupnými testes	hemivertebra (jen u fetal face s.) gingivální frenula	Fetal face syndrom Robinowův
mnohotná gingivální frenula	různé typy polydaktylií (pre a postaxiální), krátká žebra	Majewskiho, Jeuneův, Ellis van Creveldův Saldino-Noonanův Verma-Naumoffův
velké ochlupené syté pigmentové névy „plavečkové“ nebo „bederkové“	satelitní pigmentové skvrny malignizace intrakraniální pigmentace	neurokutánní melanóza
pihatost kůže	obličej a krk zvl. axily dolní končetiny	Turnerův syndrom Neurofibromatosis von Recklinghausen McCune Albrightův
grafitové skvrny kolem nehtů a úst	polypy střevní	Peutz-Jeghersův
Pringleho adenom na tvářích a kolem nehtů	epilepsie	tuberózní skleróza
skolióza hrudní	café au lait skvrny celková svalová chabost spinální muskulární atrofie rhizomelické zkrácení, unilaterální katarakta ložiska kožní hypoplazie	neurofibromatosis von Recklinghausen McCune Albrightův Kugelberg-Werlanderové Conradi-Hünemannova chondrodystrofia punctata Goetz-Gorlinův
Blaschkovy linie	hemihypertrofie	mixoploidy a mozaikové formy mutací
addukovaný palec	chabé držení těla, makrocefalie hydrocefalus z atresie aqueduktu	MASA gonos. recesivní hydrocefalus
novorozenecké zuby	retromikrognatie, úzký nos, přechodná katarakta, velká VF, malý penis, krátké metakarpy, equinovarus cutis laxa, stařecký výraz novorozence	Hallermann-Streiff-Francoisův Goldbergův Wiedemann-Rautenschrauchův
Cutis laxa	ulnární dukce prstů, hluboké dlaňové rýhy makrocefalie, protruze očních bulbů, hypotrofie luxace kyčlí, velká, do školního věku otevřená VF, myopie korneální opacita, mentální defekt sporé vlasy, široké nosní septum, kartilagiózní exostózy lomivé depigmentované, sporé vlasy, suchá kůže, hypotrofie	Costelloův MULIBREY Debrého De Barsyho Langer-Giedionův Menkesův
velké boltce	hypotonie, makroorchizmus málo modelované, luxace kyčlí, polštářky prstů hypotrofie, telangiektazie, imunodeficience ježaté vlasy, oční anomálie, „řecký“ vysoký hřbet nosu kong. těžká mikrocefalie, hypotrofie, mentální defekt kong. mikrocefalie, imunodeficience	fragilního X chromozómu Kabuki-make up Bloomův COFS Seckelův Nijmegen breakage

Tab. 1. Příklady signálních příznaků v syndromologické diagnostice (dokončení)

Příznak	dif. dg. zúžení dalším příznakem	syndrom
výrůstky/vklesliny před boltcem	asymetrie obličeje renální dys/hypoplazie, hluchota ložiska aplasie cutis na hlavě hypoplazie zygomatická, coloboma dolních víček hypoplazie radia a palce imperforovaný anus, trifalangeální palec	Goldenharův BOR Andersonův Treacher-Collinsův acrofaciální Nagerův Townesův-Brocksův
lipodystrofie	dysmorfie faciální později kudrnaté vlasy a mentální retardace hepatosplenomegalie normální intelekt presenilní zjev a projevy (katarakta, diabetes, ztráta zubů a vlasů) normální intelekt sluchová a zraková porucha (retinitis pigmentóza) mentální subnormalita	leprechaunismus Donohue Berardinelli-Seipův Wernerův Cockayneův
kožní vklesliny	nad akromion nad trochanterem nad tibiemi před boltci nad sakrem i na perineu nad velkými klouby kdekoli nad frakturami	de Grouchy 18q- myelomelická dysplazie camptomelická dysplazie Goldenharův Smith-Lemli-Opitzův arthrogryposis osteogenesis imperfecta
dolů obrácené koutky úst	velká lební a malá obličejová část srdeční vada (DSS, DSK, PDA) divergentní strabismus, oblič. rozštěp krátký horní ret, dásňová frenula těžká hypotonie, mnohočetné vady porucha uzávěru očních víček	Russel-Silverův Jacobsenův Wolf-Hirschhornův Robinowův fetální tváře Smith-Lemli-Opitzův Möbiusův
pozdní uzávěr fontanely	mesomelické zkrácení končetin cutis laxa těžká růstová retardace neonat.- zuby, mikromandibula, tenký nos hypoplazie alae nasi, antimongol. štěrbiny, silné palce	Robinowův fetální tváře Debréův Russel-Silverův Hallermann-Streiff-Francois Rubinstein-Taybiho

1) se jedná o afekce s nízkou populační incidencí, a tedy obvykle malými zkušenostmi i mezi klinickými genetiky (proto se pořádají mezinárodní „trhy“, „videokonference“ na neobjasněné případy se souborem dysmorfických příznaků);

2) žádný ze souboru příznaků není *patognomonický* a žádný z literárně popisovaných příznaků není *obligatorní pro diagnózu syndromu*;

3) *častost výskytu* jednotlivých příznaků, a tedy jejich význam pro diagnostiku se může měnit v závislosti na věku pacienta;

4) tzv. *signální příznaky* jsou symptomy s vysokou diagnostickou významností, vyskytující se jen u určité části pacientů s daným syndromem, nicméně jako signál k významnému zúžení okruhu diferenciálně diagnosticky uvažovaných afekcí by měly být ceněny, váženy, učeny a budeme je v seriálu zdůrazňovat. Správně nalezený a interpretovaný *signální* příznak dovede ušetřit čas a vyšetřovací procedury pacientovi, a tím i finanční prostředky zdravotním pojišťovnám. Dokáže přinést i zasloužený obdiv kolegů i rodin pacientů nad diagnostickou zručností i vzácně se vyskytujícími problémy, které ovšem pro pacienty jsou nejméně stejně důležité jako ty zcela běžné;

5) plně *geneticky determinované* afekce mohou mít dopad na genetickou prognózu reprodukce v široké **rodině** a u většiny závažných afekcí lze již nabídnout účinnou prevenci k minimalizaci genetického rizika. Mikrosymptomy zjištěné u příbuzných nebo naopak již plně vyjádřené příznaky ve starších generacích mohou usnadnit správné syndromologické zařazení afekce, objasnit typ dědičného přenosu, posoudit závažnost expresivity

a penetrance. Rodiny jsou zainteresovány na cílené péči podle upřesněné výše genetického rizika;

6) *velký počet syndromů* a omezený počet *příznaků* nutně vede k *překrývání symptomatiky*, zejména vyjadřované popisem. Proto je mnohem více ceněna i laická fotodokumentace, která zachycuje charakteristickou „facies“, držení těla, porušenou proporcionalitu a vývoj těchto charakteristik v různém věku. Dovolí také posoudit jejich podobnost s rodiči, sourozenci a dalšími příbuznými i ve srovnatelném věku s probandem.

Klinicko-genetické a molekulární genetické nálezy dovolí zhodnotit typ genetické mutace, odlišit, zda se jedná o děděnou či čerstvou změnu, zda je gen stabilní či nestabilní, co ovlivňuje expresivitu genu, a tak významně zpřesnit možnosti hodnocení genetické prognózy reprodukce v rodině. Umožní volit preventivní metody, ale i účelnost a stupeň agresivnosti léčby podle individuálních citlivostí.

Seriál v žádném případě nechce nahrazovat učebnicové texty případně informace dostupné dnes na internetu (OMIM, POSSUM, LONDON DYSMORPHOLOGY), ale cílem by mělo být pro praxi shrnout významné charakteristiky určitých okruhů syndromů z pohledu etiologického. Odhalení etiologie syndromu je východiskem pro stanovení **genetické prognózy** a umožnění **genetické prevence a individualizace terapie** (např. Nijmegenský protokol u syndromů chromozomální instability, léčba promyeloblastické leukémie s typickou t(15/17) preparátem ATRA nahrazujícím funkci somatického genového defektu a dovolujícím leukemickým buňkám dozrávat). Ve druhé části

budeme podle možností respektovat tematiku jednotlivých oborů, i když již bylo řečeno, že syndromy v důsledku pleiotropického efektu genů (příznaky se projevují na mnoha orgánových systémech) mají multisystémové projevy a vyžadují celostní přístup ke zdravotní péči (srovnatelné s polytraumaty).

Na závěr úvodního slova bych chtěla zdůraznit, že diagnostický proces nekončí stanovením diagnózy určitého syndromu, neboť ve většině případů existuje genetická heterogenie a nastupuje usilovná snaha po odhalení etiologie, tj. rozhodnutí: a) zda se jedná o bodovou či mikrolečnou submikroskopickou změnu (rozhoduje o typu diagnostické metody, a to DNA analýza či FISH metody) a b) zda tato mutace je čerstvě vzniklá nebo děděná (tedy vždy je nutno vyšetřit s probandem nejméně rodiče a sourozence). Snaha po odhalení etiologie afekce pro rychlejší, snazší a lepší léčebný a preventivní postup je plně srovnatelná s usilováním o demokracii. Nikdy nesmíme polevit, i když víme, že etiologii syndromů se podaří i špičkovým pracovištím dnes odhalit v polovině případů. Dalších 50 % představuje nejen naši nedokonalost, ale i biologické příčiny, které již zpětně nemůžeme podchytit nebo ověřit. Jsou to například mozaiky v dávno nedostupné placenta, odumřelý plod z vícečetných těhotenství, uniparentální izodisomie či heterodisomie, postzygotické rekombinace, nízké postzygotické mozaiky, které jsou později překryty normální linií, avšak v časném období se mohly významně uplatňovat na vývoji apod. I s tímto vědomím je **odhalení etiologie** afekce pro dobrého lékaře věcí stavovské cti, neboť usiluje o zlepšení možnosti léčby i prevence. Genetické riziko se pohybuje od nezvýšeného až po 100 % (vzácně) a samozřejmý zájem rizikové rodiny je toto riziko maximálně precizovat. Společně s lékaři pak rozvážit možnosti minimalizace rizika, pro které se ze stále se rozšiřujícího spektra preventivních možností mohou rozhodnout tak, aby byly ve shodě s jejich svědomím a prioritami. Genetická problematika a dilemata volby prevence se dotýkají velmi citlivých psycho-sociálních a etických měřítek, neboť většina lidí cítí, že nesmíme vše, co už umíme.

Zařadili jsme tabulku důležitých signálních příznaků, na které se v seriálu budeme odvolávat. Signální příznaky se vyskytují jen u části pacientů s určitým syndromem a variabilita projevů i intra-familiárně bývá velmi široká, nicméně jejich diagnostická váha je velmi významná a jsou snadno získatelné, obvykle somatoskopicky či cíleným dotazem, tedy pro pacienta pohodlné a nezatěžující a pro zdravotní politiku levné.

Zkratky

AFP	–	alfafetoprotein
BOR	–	branchio-oto-renální syndrom
COFS	–	cerebro-okulo-faciální syndrom
DAP	–	otevřená tepenná dučeť
DNA	–	deoxyribonukleová kyselina
DSK	–	defekt septa komorového
DSS	–	defekt septa sinového
FISH	–	fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
MASA	–	makrocefalie-afasie-souprava chůze – adukovaný palec
NBS	–	Nijmegen breakage syndrom (syndrom chromozomální instability-lomivosti popsán v Nijmegenu/Holandsko)
PDA	–	otevřená tepenná dučeť (patent ductus arteriosus)
TAR	–	renální anomálie (trombocytopenie aplasia radia)
VF	–	velká fontanela

LITERATURA

1. Jones, K. L.: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. W. B. Saunders, Philadelphia 1988, s. 1-9 a 662-759.
2. Wiedemann, H. R., Kunze, J.: Das charakteristische Syndrom – Blickdiagnose von Syndromen. Schattauer Verlag, 4. vydání, Berlín 1996.
3. Gorlin, R. J., Cohen, M. M., Levin, L. S.: Syndromes of the Head and Neck. Oxford University Press New York, Oxford 1990.
4. Taybi, H.: Radiology of syndromes. Ear Book Medical Publishers, Inc., Chicago 1975.
5. Winter, R. M., Baraitser, M.: Multiple congenital anomalies – A diagnostic compendium. Chapman and Hall Medical London, New York, Tokyo, Melbourne, Madras 1991.
6. Temtamy, S., Mc Kusick, V.: The genetics of hand malformation. The National Foundation-March of Dimes, Alan R. Liss, Inc., New York 1978.
7. Buyse, M. L. (eds.): Birth defects Encyclopedia. Center for birth defects information services, Inc., Dover Medical Building, Dover 1990.
8. Žižka, J.: Diagnostika syndromů a malformací. Galén, Praha 1994.

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc.
Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK
150 06 Praha 5, V Úvalu 84
fax: 02/24 43 35 20
e-mail: eva.seemanova@lfmotol.cuni.cz

Účinná prevence Lymeské borreliózy?

Dosud nebylo zcela zřejmé, zda léčba antibiotiky zahájená po kousnutí klíštětem může zabránit rozvoji Lymeské borreliózy (LB). Autoři se zaměřili na oblast ve státě New York, která je charakterizována jako hyperendemická, pokud jde o LB. Zahájili randomizovanou, dvojitě slepou a placebem kontrolovanou studii, kterou realizovali v letech 1987–1996. Jejím cílem bylo objasnit efekt jednorázové dávky 200 mg doxycyklinu podaného do 72 hodin od kousnutí klíštětem. Do studie bylo zahrnuto celkem 482 probandů. Jejich

kontrola zahrnující anamnézu a somatické vyšetření byla provedena celkem 3 (na počátku studie, po 3 a po 6 týdnech). přičemž vždy bylo provedeno vyšetření hladin antiborreliových protilátek a pokus o kultivaci Bb z krve probandů.

Studie prokázala, že ve skupině léčených antibiotikem došlo k rozvoji erythema migrans u výrazně menšího počtu probandů než ve skupině s placebem, a to u 1 z 235 (0,4 %), resp. 8 z 247 (3,2 %). Rovněž nedošlo k rozvoji žádných jiných orgánových změn ani k asymptomatické sérokonverzi.

Léčba doxycyklinem byla spojena s častějšími nepříznivými vedlejšími projevy než ve skupině s placebem: nauzea (15,4 %:2,6 %), zvracení (5,8 %:1,3 %).

Na základě uvedených výsledků autoři vyvozují, že jednorázové podání 200 mg doxycyklinu do 72 hodin po kousnutí klíštětem (*Ixodes scapularis*) je spolehlivou ochranou před rozvojem příznaků Lymeské borreliózy.

Literatura:

Nadelman, R. B., Nowakowski, J., Fish, D. et al.: Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes Scapularis* tick bite. N. Engl. J. Med., 345, 2001, s. 79-84.

P. Bartůněk