

Univerzita Karlova v Praze  
Přírodovědecká fakulta  
Katedra antropologie a genetiky člověka

**GENETICKÉ PORADENSTVÍ**  
**A**  
**VÝZNAM GENEALOGICKÉHO VYŠETŘENÍ PŘI**  
**ZJIŠŤOVÁNÍ NESPECIFICKÝCH RIZIK V RODINÁCH**  
**S KOSTNÍMI DYSPLÁZIEMI**

BARBORA ALBERTOVÁ

Vedoucí diplomové práce: MUDr. Miloslav Kuklík, CSc.  
Garant diplomové práce: RNDr. Blanka Vacková, CSc.

Diplomová práce  
Praha 2006

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně s použitím uvedené literatury.

V Praze dne 31. 8. 2006

Barbara Urbanová

podpis

Děkuji především MUDr. Miloslavu Kuklíkovi, CSc. za poskytnutí materiálů z jeho dlouholeté praxe, bez kterých by tato diplomová práce nemohla vzniknout, i za vedení a rady při jejich zpracování. Dále RNDr. Blance Vackové, CSc. nejen za konzultace při psaní diplomové práce, ale i za podporu a množství cenných rad, které mi poskytla během mého studia. Ondřeji Pánkovi děkuji za pomoc s elektronickým zpracováním a za podporu při psaní diplomové práce. V neposlední řadě děkuji PhDr. Marcele Churáčkové za přečtení a připomínkování diplomové práce.

## **OBSAH**

<b>1</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1</b>	<b>LÉKAŘSKÁ GENETIKA</b> .....	<b>8</b>
3.1.1	PŘEDMĚT A METODY STUDIA.....	8
3.1.2	ZAŘAZENÍ LÉKAŘSKÉ GENETIKY V SYSTÉMU GENETICKÝCH VĚD.....	10
3.1.3	ÚKOLY LÉKAŘSKÉ GENETIKY.....	11
<b>3.2</b>	<b>MENDELOVSKÁ GENETIKA<sup>6</sup></b> .....	<b>13</b>
3.2.1	VÝVOJ MENDELOVSKÉHO POZNÁNÍ.....	13
3.2.2	MENDELOVY ZÁKONY.....	14
<b>3.3</b>	<b>GENETICKÉ CHOROBY</b> .....	<b>16</b>
3.3.2	NOVÁ MUTACE U AUTOZOMÁLNĚ DOMINANTNÍCH CHOROB.....	21
<b>3.4</b>	<b>TYPY MONOGENNÍ DĚDIČNOSTI</b> .....	<b>23</b>
3.4.1	AUTOZOMÁLNÍ DĚDIČNOST.....	23
3.4.2	X – VÁZANÁ DĚDIČNOST.....	33
<b>3.5</b>	<b>GENETICKÉ PORADENSTVÍ</b> .....	<b>35</b>
3.5.1	PODSTATA GENETICKÉHO PORADENSTVÍ.....	35
3.5.2	KLIENTI GENETICKÉ PORADNY.....	38
3.5.3	POSTUP GENETICKÉ KONZULTACE.....	38
3.5.4	ETIKA GENETICKÉHO PORADENSTVÍ.....	43
<b>3.6</b>	<b>GENEALOGICKÁ METODA</b> .....	<b>44</b>
3.6.1	ZÁSADY PRÁCE S RODOKMENY.....	45
3.6.2	RODOKMENOVÉ DOTAZNÍKY.....	47
3.6.3	KONSTRUKCE RODOKMENU.....	47
<b>3.7</b>	<b>KOSTNÍ DYSPLÁZIE</b> .....	<b>50</b>
3.7.1	ACHONDROPLÁZIE.....	52
<b>4</b>	<b>SOUBOR A METODIKA</b> .....	<b>54</b>
<b>4.1</b>	<b>VYBRANÝ SOUBOR</b> .....	<b>54</b>
<b>4.2</b>	<b>RODOKMENY A FORMULÁŘ</b> .....	<b>55</b>
4.2.1	ROZDĚLENÍ CHOROB DO SKUPIN.....	57
<b>4.3</b>	<b>PRACOVNÍ POSTUP SHROMÁŽDĚNÍ A ZPRACOVÁNÍ DAT</b> .....	<b>57</b>
4.3.1	SHROMÁŽDĚNÍ DAT.....	57
4.3.2	ZPRACOVÁNÍ DAT.....	58



<b>4.4</b>	<b>STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT .....</b>	<b>59</b>
4.4.1	PROMĚNNÉ A MĚŘÍTKA .....	59
4.4.2	GRAFICKÝ A ČÍSELNÝ POPIS DAT .....	60
<b>5</b>	<b><i>VÝSLEDKY</i>.....</b>	<b>63</b>
<b>5.1</b>	<b>VĚK RODIČŮ V DOBĚ NAROZENÍ PROBANDA.....</b>	<b>63</b>
5.1.1	VĚK OTCŮ.....	63
5.1.2	VĚK MATEK .....	66
<b>5.2</b>	<b>RAKOVINA.....</b>	<b>68</b>
<b>5.3</b>	<b>VÝSKYT DVOJČAT.....</b>	<b>72</b>
<b>5.4</b>	<b>SPONTÁNNÍ POTRATY.....</b>	<b>75</b>
<b>5.5</b>	<b>PŘEDČASNÁ ÚMRTNOST .....</b>	<b>79</b>
<b>5.6</b>	<b>DALŠÍ CHOROBY .....</b>	<b>83</b>
5.6.1	KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY .....	83
5.6.2	ENDOKRINNÍ, METABOLICKÉ PORUCHY .....	87
5.6.3	VROZENÉ VÝVOJOVÉ VADY.....	90
5.6.4	DEGENERATIVNÍ NEUROLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ .....	94
5.6.5	OSTATNÍ CHOROBY .....	97
<b>6</b>	<b><i>SOUHRN – SROVNÁNÍ MEZI SOUBORY</i>.....</b>	<b>102</b>
<b>7</b>	<b><i>ZÁVĚR</i>.....</b>	<b>106</b>
<b>8</b>	<b><i>POZNÁMKY</i>.....</b>	<b>108</b>
<b>9</b>	<b><i>LITERATURA</i>.....</b>	<b>110</b>
<b>10</b>	<b><i>SEZNAMY</i>.....</b>	<b>113</b>
10.1	SEZNAM OBRÁZKŮ .....	113
10.2	SEZNAM TABULEK .....	114
10.3	SEZNAM GRAFŮ .....	117
<b>11</b>	<b><i>PŘÍLOHY</i>.....</b>	<b>119</b>

# 1 ÚVOD

V posledních desetiletích, kdy klesal význam hlavních infekcí, které byly do té doby nejčastější příčinou onemocnění a úmrtnosti, se do popředí začaly dostávat genetické choroby. A s nimi vzrůstal i význam lékařské genetiky.

Na počátku 21. století je medicína a její prostředky v západním světě na vysoké úrovni. Mnoho dříve smrtelných chorob je možné úspěšně léčit. Zároveň však s rozvojem technologií, průmyslu a stoupající urbanizací přichází nemoci nové, způsobené právě lidskou činností a životem ve změněném životním prostředí.

Informovanost běžné populace postupně stoupá a rizika genetických chorob si je mnoho lidí vědomo. Obzvláště v období přípravy na založení rodiny páry zvažují tyto informace a využívá možností genetických konzultací a vyšetření.

Termín genetické poradenství použil poprvé Sheldon Reed v roce 1947. Od té doby prošla genetika velkým rozvojem od poznání genetické podstaty některých onemocnění až po popsání struktury částí lidského genomu. Tím se výrazně rozšířily možnosti genetického poradenství.

Tato diplomová práce se zaměřuje na genetické poradenství hlavně s využitím genealogie a vychází i z dalších genetických metod. V tomto odvětví lékařské genetiky se nejedná pouze o medicínskou záležitost. Důležitým a náročným úkolem je komunikace s klienty. Vysvětlit jim problematiku tak, aby jí porozuměli, a zároveň od nich získat co nejpodrobnější a pokud možno kompletní informace. Zajímají nás nejen empirická data, ale i proměnné, jako například životní styl, které lze při vzájemné spolupráci optimalizovat ve prospěch prevence. Genetické poradenství je v ideálním případě záležitost interdisciplinární spolupráce, a proto bývají genetické ordinace umístěny ve větších zdravotnických komplexech.

Konkrétní téma empirické části diplomové práce vznikalo postupně při konzultacích s MUDr. Miloslavem Kuklíkem, CSc. Jeho genetická ordinace je součástí Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu, Praha 3. Jelikož se jedná o ordinaci, kam dochází mnoho klientů s kostními dyspláziemi, empirický výzkum je zaměřen právě na tuto skupinu.

Důraz je kladen na tvorbu a zpracování rodokmenů, vyhledávání vybraných znaků a stupňů dědičnosti postižených osob vzhledem k probandovi. Součástí práce je i statistické zpracování a srovnání s kontrolní skupinou.

Práce by měla čtenářům poskytnout základní informace k pochopení významu a činnosti genetického poradenství a podrobně je seznámit s genealogickou metodou.

## 2 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE

Tato diplomová práce má dva hlavní cíle:

1. Teoretická část se snaží čtenáře seznámit se základy lékařské genetiky se zaměřením na genetické poradenství. Jsou uvedeny nejen informace z české a zahraniční literatury, ale popisují zde i konkrétní průběh vyšetření a činnosti genetické ordinace z praxe. Největší důraz je kladen na genealogickou metodu.
2. Cílem empirické části diplomové práce je využití genealogické metody ke zjištění nescifických rizik v rodinách, kde se vyskytla autozomálně dominantní kostní dysplázie jakožto čerstvá mutace. Rodokmeny probandů s kostními dyspláziemi jsou srovnávány s rodokmeny probandů kontrolní skupiny. Jedná se o rodiny, kde se žádná autozomálně dominantní choroba nevyskytuje. V rodokmenech je hlavní důraz kladen na vybrané znaky a stupeň příbuznosti postižené osoby k probandovi.

K dosažení cíle empirické části diplomové práce jsme vytyčili následující úkoly:

- sesbírat stanovený počet rodokmenů sledované (testové) i kontrolní skupiny;
- vyhledat a zpracovat sledované znaky i se stupni příbuznosti postižených osob k probandovi;
- statisticky porovnat obě skupiny včetně grafického zpracování výsledků.

### **3 TEORETICKÁ ČÁST**

#### **3.1 LÉKAŘSKÁ GENETIKA**

##### **3.1.1 PŘEDMĚT A METODY STUDIA**

Poznání role genetických faktorů ve vztahu k lidským chorobám vyzdvihlo lékařskou genetiku mezi nejrychleji se rozvíjející obory v medicíně. Zároveň se prohlubuje poznání obecné genetiky v molekulárně – genetické oblasti, které je poté opět využíváno v medicíně k lepšímu porozumění vzniku a vývoje chorob a k upřesnění diagnózy a péče o pacienta (COLLINS, GELEHRTER 1990).

Předmětem lékařské genetiky jsou zákonitosti a jevy spojené s dědičností a variabilitou chorob, anomálií a deformit významných pro praktickou medicínu a lékařský výzkum (ČERNÝ 1967; THOMPSON, THOMPSON 2004). Vychází z poznatků obecné a experimentální genetiky a vlastními metodami analyzuje etiologický podíl genetických a vnějších faktorů při vzniku nemocí a vad ([www.mzcr/data/c441/lib/3a.rtf](http://www.mzcr/data/c441/lib/3a.rtf), 24.7.2005). Patří do oblasti lidské genetiky, která je chápána jako věda o dědičnosti lidských znaků (ČERNÝ 1967).

Tedy pokud se chceme blíže věnovat lékařské genetice, je vhodné si vymezit odlišnosti lidské genetiky, jakožto jejího nadřazeného oboru, od ostatních genetických oborů. Lidská genetika je věda, která zkoumá variabilitu lidské populace a lékařská genetika poté zavádí tyto poznatky do praxe (CONNOR, FERGUSON – SMITH 1993). Přestože obecné genetické zákonitosti platí i pro člověka, lidská genetika se v mnohém liší od ostatních genetických disciplín (ČERNÝ 1967). Tyto odlišnosti jsou dány především uvažujeme-li o člověku jakožto objektu výzkumu - liší se používané metody i možnost aplikace dosažených výsledků v praxi (HATINA, SYKES 1999).

Člověk není svými charakteristika příliš vhodným objektem genetického výzkumu. Genetika je převážně experimentální disciplínou a genetické experimenty s člověkem nejsou eticky přípustné. Můžeme se zabývat v podstatě pouze jevy, které se dějí spontánně (např. křížení, potomstvo, dvojčata). U člověka nelze většinou v rámci experimentu dodržet ani základní podmínku kontrolovaných vnějších podmínek. Nelze ani vypěstovat klony ani jedince s identickým genetickým základem (čistě linie), které jsou v jiných odvětvích genetiky cenným zdrojem materiálu a informací (FERÁK, SRŠEŇ 1990).

Dalším problémem je dlouhý generační cyklus a malé počty potomků. Jeden odborník může přímo vyšetřit nanejvýš 3-4 generace ([www.genetika.wz.cz](http://www.genetika.wz.cz), 20.7.2006). V dnešní době

je průměr kolem 2,1 dítěte na rodinu a i mnohočetné porody (na rozdíl od ostatních živočišných druhů) jsou výjimkou (ČERNÝ 1967).

U člověka je navíc zvláštností, že se často plodí potomstvo (spíše v minulosti, u některých populací přetrvává) pouze s jedinci z určité populace (stejný národ, společenská vrstva, jedinci stejného vyznání). Naopak dnes má díky moderním dopravním prostředkům takové možnosti migrace, které žádný jiný živočich nemá.

Na druhé straně jsou i skutečnosti, které genetický výzkum člověka usnadňují. Lidská variabilita je zásluhou dalších biologických disciplín (antropologie, anatomie, fyziologie, biochemie a dalších klinických disciplín) zabývajících se člověkem z různých pohledů prozkoumána detailněji než u jiných živočišných druhů. Velké množství informací lze získat i z jiných souvislostí (demografie, zdravotnická statistika) (FERÁK, SRŠEŇ 1990).

Vzhledem k těmto faktům se vypracovalo více metod, které jsou do určité míry specifické pro lidskou genetiku. Některé z těchto postupů jsou poměrně náročné, jelikož vyžadují větší genetický materiál, velký výběr i speciální metody. ČERNÝ (1967) dělí metody dle objektu pozorování do čtyř skupin:

- Individuální výzkum znaků – biochemický, imunologický, cytologický, molekulárně – genetický, somatoskopický, typologický, klinický. Tento typ výzkumů přináší poznatky o znaku jako o výsledku interakce vnějšího a vnitřního prostředí a u prvních třech zároveň velmi důležité informace z oblasti molekulární genetiky. Do tohoto typu výzkumu můžeme počítat i výzkum znaků v rámci souboru.
- Výzkum dvojčat (gemelilogie) – zde se pracuje hlavně s jednovaječnými dvojčaty, jakožto jediným případem identického genotypu u dvou individuí. U dvojevaječných dvojčat je stejný nitroděložní vývoj a většinou i prostředí, ve kterém vyrůstají. Tento typ materiálu přináší informace o podílu vnějšího a vnitřního na sledovaném znaku (KUBÍČKOVÁ 1981).
- Genealogický výzkum (rodokmenová metoda) – zachycuje znak v souvislosti s nejbližším příbuzenstvím. Přináší poznatky hlavně z hlediska typu dědičnosti znaků i chorob, často demonstruje penetraci znaku. Do genealogického výzkumu můžeme řadit i výzkumy sourozenecké.
- Populační výzkum – zaměřuje se na situaci ve velkých populacích, izolátech nebo ve zvláštních populačních celcích. Je náročná z hlediska objemu výzkumu i zpracování dat.

Metody, které aplikujeme na čtyři výše uvedené skupiny pozorování jsou odlišné – od sestavení rodokmenu dle výpovědi probanda přes klinické, cytologické a biochemické

vyšetření až po statistické zpracování materiálu. Dělení je samozřejmě relativní, neboť metody je možné kombinovat a doplňovat.

Důvody, proč se genetický výzkum člověka i přes všechny překážky rozvíjí, vychází z potřeb samotné společnosti. Poznatky, především týkající se patologických znaků, jsou pak aplikovány v medicíně. Tím vstupuje do popředí lékařská genetika (ČERNÝ 1967).

### 3.1.2 ZAŘAZENÍ LÉKAŘSKÉ GENETIKY V SYSTÉMU GENETICKÝCH VĚD

„Genetika je rozsáhlý obor zabývající se variabilitou a dědičností u všech živých organismů“ (THOMPSON, THOMPSON 2004, str.15). V dnešní době se již genetika dále dělí na mnoho oborů, z nichž jednou oblastí je lidská genetika, pod kterou řadíme lékařskou genetiku. V tomto zařazení se odborníci shodují. FERÁK, SRŠEŇ (1990) člení lidskou genetiku na několik paralelních oblastí:

- *molekulární a biochemickou genetiku* zabývající se chemickou strukturou a funkcí genetického materiálu, využívající především biochemické výzkumné metody,
- *cytogenetiku* zkoumající cytologickými metodami mikroskopicky pozorovatelné struktury genetického materiálu na úrovni buňky, hledá korelace mezi variabilitou genetického materiálu a variabilitou znaků,
- *imunogenetiku*, která studuje genetické aspekty imunitního systému imunologickými metodami,
- *formální genetiku* používající statistické zhodnocení genetických jevů na úrovni rodin, řadí sem genealogii, gemelilogii,
- *genetiku populací* sledující genetické jevy na úrovni populací,
- *antropogenetiku*, která při výzkumu nepatologické variability člověka používá kombinaci genetických metod s antropologickými,
- *lékařská genetika*, jež genetické metody využívá ve spolupráci s metodami medicíny a zkoumá patologické znaky a stavy.

Členění není samozřejmě jednoznačné, neboť nelze mluvit o ostrých hranicích mezi jednotlivými obory. Vždy záleží na kritériích, dle kterých členění provádíme.

THOMPSON, THOMPSON 2004 naopak chápe lékařskou genetiku jakožto zastřešující obor pro všechny genetické specializace využívané v lékařství. „Obor lékařské genetiky v sobě soustřeďuje mnoho zájmových oblastí odrážejících různé směry vývoje genetiky“ (THOMPSON, THOMPSON 2004, str.15-16). Mezi hlavní jeho součásti patří *cytogenetika, molekulární a biochemická genetika, genomika* (studium organizace a funkcí geonomu), *populační genetika, vývojová genetika* (studium genetického řízení vývoje),

*klinická genetika* (aplikace genetiky v diagnostice, léčebné a preventivní péči). *Genetické poradenství* kombinuje stanovení genetických rizik s psychologickou a edukační činností a vyvinulo se v novou oblast lékařské genetiky zahrnující řadu odborníků.

DILL, FRIEDMAN, HAYDEN (1992) hovoří o významu genetiky v lékařství a dělí ji na tři hlavní oblasti: - *lékařskou genetiku (medical genetics)*, která se zabývá dědičností, diagnostikou a péčí o osoby s genetickými chorobami, genetické poradenství a screening jsou jejími součástmi,

- *klinickou genetiku (clinical genetics)*, jež je aplikací genetiky na klinické problémy v jednotlivých rodinách a u jednotlivých pacientů,

- „*dysmorphology*“ studující abnormality morfologického vývoje.

Postavení lékařské genetiky tedy není jednoznačné a záleží na přístupu autora a použitých kritérií. Je však jednoznačné, že se jedná o širokou a významnou medicínskou specializaci, která souvisí i s ostatními lékařskými obory a měla by s nimi spolupracovat.

### 3.1.3 ÚKOLY LÉKAŘSKÉ GENETIKY

Úkoly lékařské genetiky přímo navazují a rozvádějí její předmět a metody, neboť právě z nich vycházejí (viz kapitolu 3.1.1).

Lékařská genetika výše uvedenými metodami analyzuje podíl vnitřních (genetických) a vnějších faktorů při vzniku vad. Vychází z poznatků dalších odvětví medicíny a snaží se spolu s nimi o ovlivnění lidské reprodukce a zdravý vývoj dalších generací (KAPRAS et al. 1992).

Dle KAPRASE et al.(1992) lze úkoly lékařské genetiky vymezit prostřednictvím dvou okruhů – a) léčebně preventivní péče a b) evidence geneticky podmíněných chorob a vrozených vad v populaci.

a) Léčebně preventivní péče se podílí hlavně na včasné diagnostice, léčení a preventivní péči v populaci a zahrnuje:

- zajištění genetického poradenství - snaží se o stanovení rizik rodin v dané populaci, doporučuje léčebná a preventivní opatření;
- diagnózu chromozomálně a metabolicky podmíněných vad i dalších vrozených vad v průběhu ontogeneze;
- prevenci a péči v prekoncepčním, prenatalním i postnatalním období – zabývá se teratogenními, mutagenními a dalšími geneticky rizikovými faktory;
- spolupráci s dalšími orgány při zajištění ochrany před škodlivými vlivy prostředí.

b) V rámci evidence<sup>1</sup> se lékařská genetika zaměřuje především na:

- evidenci geneticky zatížených rodin a rodin se zvýšeným rizikem v některých oblastech;
- aktivně vyhledává postižené jedince a přenašeče vad a geneticky podmíněných nemocí;
- shromažďuje a vyhodnocuje údaje o současném stavu genetické zátěže populace;
- anticipuje trendy dalšího vývoje genetické zátěže v populaci a snaží se o její snížení.

Oproti tomu ČERNÝ (1967) vymezuje hlavní úkoly lékařské genetiky prostřednictvím otázek, na které hledáme odpověď. Ve srovnání s KAPRASEM (1992) se zabývá pouze první skupinou – diagnostikou, léčebnou a preventivní péčí.

Základní otázkou je, jaký je podíl dědičnosti na vzniku určité choroby. Zjišťuje tedy, zda můžeme při jejím vzniku (nebo při vzniku dispozice) zcela vyloučit vnější faktory. To však lze tvrdit pouze pokud známe formální a kauzální patogenesi choroby, což je velmi málo častý případ. Proto se využívá pomocných kritérií. Prvním je charakteristika souboru – kvantitativní a kvalitativní odlišení nemocných a kontrolní skupiny. Zde můžeme odhalit celou řadu důležitých korelací a regresí, které mohou pomoci při diagnostice choroby. Může se jednat o větší či menší frekvenci výskytu nepatologického znaku<sup>2</sup> u nemocných osob než u zdravých. „Pokud je korelující znak geneticky podmíněn, můžeme uvažovat o určitém podílu dědičnosti při vzniku choroby“ (ČERNÝ 1967, str.25). Dalším kritériem je familiární výskyt choroby. Geneticky podmíněné choroby mají familiární výskyt v rodokmenu většinou ve vertikálních liniích<sup>3</sup>, kdežto získané familiární znaky bývají shodné po horizontální linii<sup>4</sup>. Při určování genetické podmíněnosti můžeme využít i štěpných poměrů (odpovídají-li předpokládanému typu dědičnosti anebo se mění úměrně teoretickému předpokladu při postižení či naopak nepostižení rodič). Využít lze i konkordanci u monozygotních a dizygotních dvojčat.

Pokud je zjištěna nebo z výše uvedených důvodů předpokládána genetická podmíněnost choroby, následuje otázka týkající se typu dědičnosti choroby, penetrance, expresivity, častosti mutací atd. V tomto bodě se zpracování dat liší dle toho, zda se jedná o kvalitativní či kvantitativní znaky. Většinu geneticky podmíněných chorob řadíme mezi kvalitativní znaky, přestože jejich projevy mohou být kvantitativní (např. krevní tlak, IQ, metabolické odchylky).



Další oblast otázek, jimiž se zabývá lékařská genetika, ČERNÝ (1967) spatřuje v oblasti epigenetiky znaku<sup>5</sup>. Tímto se zabývají i jiné oblasti lékařství a metody výzkumu jsou podobné. Při monogenním typu dědičnosti (viz kapitolu 3.3.1) můžeme předpokládat jednu hlavní příčinu, při korelaci znaků odhadovat oblast odchylky.

Výsledkem všech těchto otázek je aplikace poznatků do klinické praxe. Zahrnuje oblast diagnostiky, diferenciální diagnostiky, léčení a prevence, ať už u jednotlivce či v celé rodině, snížení působení mutagenních faktorů atd.

Dle zaměření lékařské genetiky je zřejmé, že sjednocuje a zasahuje do všech oblastí medicíny. Genetické principy by měl znát každý lékař, jelikož tak může významně zkvalitnit péči o pacienty. Lékařská genetika je schopna svými metodami vyčlenit z populace rizikové rodiny a rody a umožnit jim zajištění vysoce efektivní preventivní i diagnostické péče. Multisystémové postižení u většiny dědičných chorob a vrozených vad vyžaduje úzkou interdisciplinární spolupráci, kterou může lékařská genetika účelně usměrňovat. Úzce spolupracuje s gynekology, neonatologem, pediatry, neurologem, chirurgem, patologem a dalšími specialisty ([www.mzcr/data/c441/lib/3a.rtf](http://www.mzcr/data/c441/lib/3a.rtf), 24.7.2005).

Lékařská genetika rozšiřuje pole působnosti pouze z pacienta na celou jeho rodinu. Rodinná anamnéza je mimořádně důležitá při diagnostice - může prokázat, že onemocnění je dědičné, poskytnout informace o jeho vývoji a variabilitě, určit rizika pro další členy rodiny. Proto stále vzrůstá význam a, s větší informovaností populace, i zájem o genetické poradenství (THOMPSON, THOMPSON 2004).

## **3.2 MENDELOVSKÁ GENETIKA<sup>6</sup>**

### **3.2.1 VÝVOJ MENDELOVSKÉHO POZNÁNÍ**

Johann Gregor Mendel se narodil 22.7.1822 a zemřel 6.1.1884. Mendel byl velmi všestranný člověk. Obecně je pokládán za zakladatele nauky o dědičnosti – genetiky<sup>7</sup>. Při křížení rostlin dospěl k objevům, z nichž vyvodil základní zákonitosti genetiky, přenos znaků z rodičů na potomky. Mendel prezentoval svoji práci v roce 1866 v Brněnské přírodovědecké společnosti. Nebyl ale svými kolegy příliš podpořen a oceněn. Pokračoval ve svých experimentech ještě několik let a potvrdil výsledky získané na hrachu i na jiných rostlinách. Svá zjištění již nepublikoval. Tři Mendelovy zákony, tak jak je známe ze základů genetiky, byly formulovány až později jeho pokračovateli (HATINA, SYKES 1999).

V poslední čtvrtině 19. století provádělo několik botaniků podobné experimenty jako Mendel na jiných rostlinách. Všichni dostávali podobné výsledky, otázkou zůstává jen zda podstatu Mendelových zákonů zjistili před nebo po přečtení Mendelových prací.

26. března 1900 prezentoval biolog Hugo de Vries své výsledky, ve kterých vycházel ze svých i Mendelových závěrů. Mendelovy principy se tentokrát setkaly a mnohem příznivějším ohlasem a klimatem. Ve velmi krátké době poté bylo zahájeno několik výzkumů, které měly ověřit, zda tyto principy platí u větší škály rostlinných a živočišných druhů (KAPRAS 1981).

Platnost Mendelových principů byla všeobecně potvrzena. Toto bylo velmi významným krokem pro vývoj celé genetiky. V téže době se objevilo také mnoho genetických termínů včetně pojmu „genetika“ samotného.

Netrvalo dlouho a dědičnost diskrétních znaků byla charakterizována u člověka. Začala se hledat podstata různých genetických chorob. Při studii dědičnosti u člověka se využívalo poznatků z Mendelových pokusů a z jeho charakteristiky dominance a recesivity (HATINA, SYKES 1999).

Teprve po smrti Johanna Gregora Mendela byly publikovány tři genetické zákony nazvány Mendelovy. První se dnes označuje jako zákon o uniformitě hybridů, druhý se týká štěpení znaků a třetí volné kombinovatelnosti vloh<sup>8</sup> u polyhybridů (KAPRAS, ŠTARK 1987).

### 3.2.2 MENDELOVY ZÁKONY

Pro porozumění Mendlovým zákonům je nutné znát terminologii, jednotlivé symboly a orientovat se v základních genetických pojmech. Charakteristika pojmů je pouze stručná, neboť rozvádět genetickou terminologii není účelem této práce.

Alela – jedna nebo více konkrétních forem, ve kterých se může gen pro určitý znak vyskytovat.

Dominantní alela – projevuje se ve formě znaku vždy, bez ohledu na přítomnost druhé párové alely téhož genu, v genetické symbolice značíme velkým tiskacím písmem.

Recesivní alela – neprojevuje se ve formě znaku, pokud je na druhém odpovídajícím lokusu přítomna alela dominantní, v genetické symbolice značíme malými tiskacími písmeny.

Homozygot – jsou-li pro daný znak obě alely na témže lokusu homologních chromozomů stejné (tzn. obě dominantní či recesivní), označujeme např. AA, aa.

Heterozygot – jsou-li pro daný znak alely na témže lokusu homologních chromozomů různé, značíme např. Aa

Genotyp – genetická konstituce jedince, specifické složení alel.

Fenotyp – je pozorovatelný projev znaku jedince, demonstruje kombinaci genotypu s prostředím.

P – parentální (rodičovská) generace

F<sub>1</sub> – 1. filiální generace (generace potomků)

F<sub>2</sub> – 2. filiální generace (NEČAS et al., 1972, 2000; REED 1980; HAYDEN, MCGILLIVRAY 1992)

### I) Uniformita hybridů

Pokud křížíme dva homozygoty (P), z nichž jeden je dominantní, druhý recesivní, dostáváme genotypově i fenotypově uniformní potomstvo (F<sub>1</sub>). Potomci dominantního a recesivního homozygota jsou pak všichni heterozygoti, můžeme nazývat též hybridy. Ve znaku se u F<sub>1</sub> projeví pouze dominantní alela.

Obr.1: Schéma 1. Mendelova zákona (NEČAS 1972)

<b>P:</b> AA	x	<b>aa</b>
<b>g:</b> A		<b>a</b>
	↓	
<b>F<sub>1</sub>:</b>		<b>Aa</b>

### II) Štěpení v potomstvu heterozygotů

Pokud křížíme dva heterozygoty v jednom znaku (monohybridy), dostáváme různorodé potomstvo. Při náhodné segregaci alel do gamet se alely rozcházejí vždy jen jedna z daného alelního páru do jedné gamety. V potomstvu se vyštěpují znaky hybridních rodičů v poměru jednoduchých celých čísel. Ve druhé filiální generaci se vyskytují jedinci se znakem dominantním i recesivním a to v poměru 3:1.

Obr. 2: Schéma 2. Mendelova zákona (CETL, NEČÁSEK ET AL. 1979)

<b>P:</b> Aa	x	<b>Aa</b>
<b>g:</b> A,a		<b>A,a</b>
	↓	
<b>F<sub>1</sub>:</b>		<b>AA, Aa, Aa, aa</b>

**Genotypový štěpný poměr: 1: 2: 1**

**Fenotypový štěpný poměr<sup>9</sup> 3:1**

### III) Nezávislá kombinace alel

Tento zákon se uplatňuje křížíme-li jedince, kteří se navzájem liší ve dvou a více znacích (polyhybridi). Při segregaci alel do gamet do gamet se alely různých genů (na různých lokusech) v každé gametě kombinují nezávisle na sobě<sup>10</sup>, tedy každý pár odlišujících se znaků se při křížení chová nezávisle na ostatních znacích. Mohou tak vzniknout všechny kombinace dle kombinačních pravidel

Na obr. 3 je uveden příklad křížení dihybridů. V potomstvu se vyskytují čtyři různé fenotypové druhy potomků a devět genotypových (KLEMENTA et al. 1981).

Obr. 3: Schéma 3. Mendelova zákona (PIKÁLEK 2003)

**P:**            **AaBb**        x        **AaBb**  
**g:**    **AB, Ab, aB, ab**            **AB, Ab, aB, ab**

↓

	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	
Ab	AABb	AAbb		
aB	AaBB			aaBb
ab			aaBb	

1:2:1:2:4:2:1:2:1

**Genotypový štěpný poměr: 1:2:1:2:4:2:1:2:1**

**Fenotypový štěpný poměr: 9 : 3 : 3 : 1**

Monogenní znaky často nazýváme mendelovskými, neboť se v potomstvu při specifickém způsobu křížení objevují ve stálých poměrech, stejně jako u Mendelových pokusů (THOMPSON, THOMPSON 2004).

### 3.3 GENETICKÉ CHOROBY

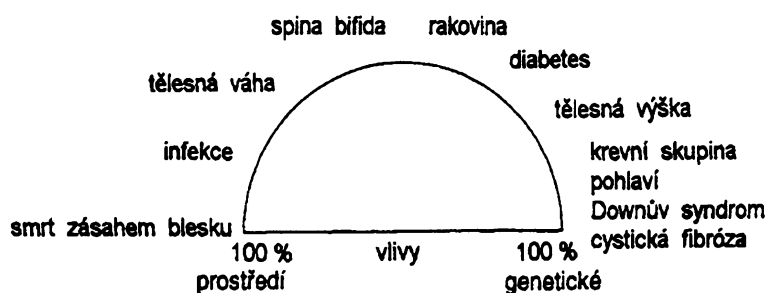
V dnešní době je problematika dědičnosti a hlavně geneticky podmíněných (dědičných) chorob velmi diskutovaná, přestože někteří lidé zastávají názor, že tyto choroby nepatří mezi největší zdravotnické problémy. Jedním z důvodů, proč jsou názory veřejnosti často zkreslené, je například to, že mnoho lidí neví, kolik chorob je ovlivněno polygenně<sup>11</sup> či multifaktoriálně<sup>12</sup>.

Na počátku 21. století, kdy klesal význam hlavních infekcí jakožto nejčastější příčiny onemocnění a smrti, vzrůstal relativní příspěvek genetických chorob. Dnes je známo, že celé tři čtvrtiny dětských chorob, které se projevují závažným poškozením, mají genetickou příčinu. Přidáme-li k tomu odhad počtu běžných onemocnění se silnou genetickou

komponentou, dojdeme k závěru, že asi 10 procent dětí přichází na tento svět s genetickou nevýhodou (HATINA, SYKES 1999.) Genetické choroby jsou ty, v jejichž etiologii hraje důležitou roli změna genetické informace přenášená od rodičů na další generace, jedná se tedy o genetickou mutaci. Jsou častější u příbuzných postiženého jedince než v obecné populaci (FERÁK, SRŠEŇ 1990).

Fenotyp všech jedinců je určen spolupůsobením dvou komponent – genů, zakódovaných v našem genomu, a prostředí, v němž se daný jedinec nachází, respektive žije. Některé z projevů fenotypu jedince, popřípadě aspektů úmrtí, jsou určovány výlučně prostředím, například pravděpodobnost smrti dopravní nehodou. Jiné jsou určeny zcela geneticky. Jako příklad můžeme uvést barvu očí, Downův syndrom<sup>13</sup> nebo lidské pohlaví<sup>14</sup>. Narodí-li se někdo například se třemi kopiemi chromozomu 21, pak bude trpět Downovým syndromem bez ohledu na to, v jakém prostředí bude žít. Mezi těmito dvěma póly, naprosté genetické determinace a naprosté determinace prostředím, se rozkládá velké množství znaků a vlastností, kde se podílí oba aspekty různou silou – například inteligence, váha, výška. Tyto znaky jsou často z genetické stránky ovlivněny polygenně, působením prostředí pak multifaktoriálně. Prakticky každé onemocnění je tedy výsledkem společného působení genetické výbavy člověka a jeho prostředí, význam genetické komponenty může být větší nebo menší (THOMPSON, THOMPSON 2004).

Obr. 4: Vztah genetických vlivů a vlivů vnějšího prostředí (HATINA, SYKES 1999)



Přibližně 3% všech výsledků těhotenských vyšetření v případě narození dítěte s prokazatelným genetickým defektem nebo chorobou prokazuje, že tento defekt může způsobit ochrnutí, mentální retardaci nebo úmrtí dítěte. Průzkum více než milionu následných porodů v Britské Kolumbii zjistil, že se zde nejméně u jednoho jedince z dvaceti vyvine do věku 25 let choroba se silnou genetickou komponentou (COLLINS, GELEHRTER 1990).

Patologické stavy, na jejichž vzniku se podílejí genetické faktory, mohou být podmíněny:

A) monogenně, monofaktoriálně (podmíněny patologií jednoho genu, jsou přenášeny mendelovskou dědičností); rozlišujeme nejméně tři typy dědičnosti:

- autozomálně dominantní,
- autozomálně recesivní,
- X-vázané;

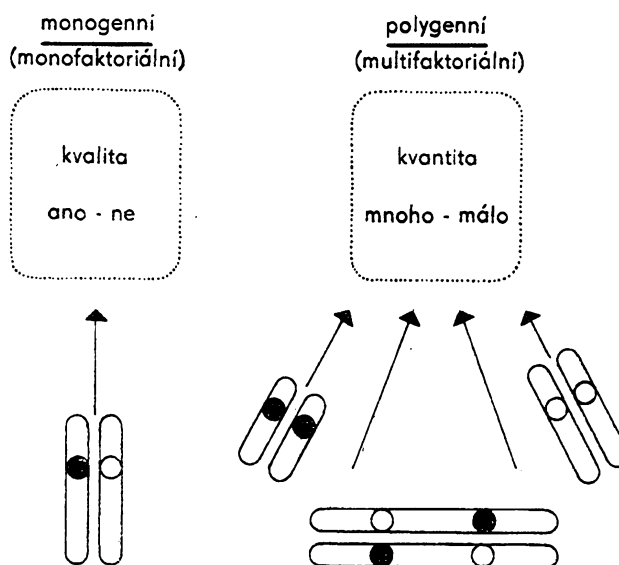
B) multifaktoriálně (kromě podílu genetické dispozice, která je polygenně podmíněná, hrají důležitou roli i vnější činitelé) (SOUKUP 1981);

C) chromozomálními aberacemi (porucha normálního počtu nebo struktury chromozomů) (FRIEDMAN et al. 1992).

Tab.1: Frekvence geneticky podmíněných stavů u hospitalizovaných dětí (FERÁK, SRŠEŇ 1990; COLLINS, GELEHRTER 1990)

Příčina	Brno (%)	Montreal (%)	Seattle (%)
Monogenní příčina	4,7	6,9	3,9
Chromozomální aberace	0,5	0,4	0,6
Multifaktoriální příčina	30,8	29	48,9
Negenetická příčina	64	63,7	46,6

Obr. 5: Schéma rozdílu ovlivnění monogenních a multifaktoriálních znaků (BRUNECKÝ1972)



Multifaktoriální dědičnost podmiňuje mnoho vývojových poruch vyúsťujících v kongenitální malformace a řadu chorob dospělého věku. Většinou neexistuje pouze jediná porucha genetické informace (THOMPSON, THOMPSON 2004). Tyto choroby jsou z genetické stránky výsledkem interakce četných genů, každý může mít relativně malý účinek. Postižení je pak následkem kombinovaného působení malých genových variant, které v součtu podmiňují predispozici k defektu. Děje se tak většinou za spolupůsobení vnějších faktorů, které mohou ovlivnit rozvoj choroby a míru závažnosti (COLLINS, GELEHRTER

1990). Multifaktoriálně ovlivněná onemocnění mají tendenci se v rodinách opakovat, ale v rodokmenech nelze pozorovat typické charakteristiky jako u monogenní dědičnosti. Populační závažnost multifaktoriálních onemocnění je odhadována na více než 60% v dospělé populaci (THOMPSON, THOMPSON 2004).

Mezi multifaktoriálně podmíněné onemocnění patří například diabetes mellitus, hypertenze, schizofrenie nebo většina vrozených srdečních chorob (COLLINS, GELEHRTER 1990).

Tab.2: Rozdíl monogenní a multifaktoriální dědičnosti (BRUNECKÝ 1972)

MONOGENNÍ DĚDIČNOST	MULTIFAKTORIÁLNÍ DĚDIČNOST
Převážně u kvalitativních znaků (např. krevní skupiny).	Převážně u kvantitativních znaků (tělesná výška).
Zastoupení variant určitého znaku v populaci tvoří bimodální nebo trimodální křivku (diskontinuální variance).	Zastoupení variant určitého znaku v populaci tvoří Gaussovu křivku (kontinuální variance).
Konkordance mezi monozygotními a dizygotními dvojčaty je 2 : 1.	Konkordance mezi monozygotními a dizygotními dvojčaty je větší než 4 : 1.
Korelace mezi příbuznými je různá podle typu dědičnosti, ale (u autozomálně dominantní dědičnosti) zvolna klesá od příbuzných I.stupně k příbuzným II. a III.stupně,	Korelace mezi příbuznými se rovná koeficientu příbuznosti; následuje prudký spád výskytu choroby od I. do II. a do III.stupně příbuznosti.
Riziko pro sourozence je u dominantní dědičnosti 1/2, u recesivní 1/4 bez ohledu na frekvenci choroby v populaci,	Je-li populační frekvence choroby P, pak nebezpečí pro sourozence (a příbuzné I.stupně) je $\sqrt{P}$ .
U potomků se znak buď vyskytuje nebo nevyskytuje.	Průměr potomků je většinou mezi průměrem rodičů a populace (regrese k populačnímu průměru).

U chromozomálních aberací se nejedná o jedinečnou a jednoduchou chybu v genetické výbavě, ale o nadbytek nebo nedostatek genů obsažených v celých chromozomech nebo příslušných segmentech. Jelikož každý chromozom obsahuje množství genů, fyzická manifestace chromozomálních aberací bývá nápadná. Mohou způsobit vývojovou retardaci, mentální retardaci a množství somatických abnormalit. Některé delece nebo znásobení celého chromozomu jsou neslučitelné se životem a jsou letální; jsou hlavním důvodem spontánních potratů (COLLINS, GELEHRTER 1990; DILL, MCGILLIVRAY 1992). Frekvence výskytu záleží napostižení. Například u Downova syndromu (trizomie 21.chromozomu) je výskyt kolem 1/700 (tj. 1,45 / 1 000) živě narozených dětí a procento výskytu se zvyšuje s věkem matky; podmiňuje až polovinu všech spontánních abortů prvního trimestru. Až v 95% případů vzniká trizomie 21. chromosomu nondisjunkcí<sup>15</sup> během meiózy u jednoho z rodičů (FRYNS 1987). Riziko nondisjunkce s věkem výrazně stoupá u žen od 35. roku pozvolna, po 40. roce rychleji (tab.3). Současně stoupá i riziko spontánních potratů<sup>16</sup>. U mužů vliv věku na

nondisjunkci při spermatogenezi nebyl prokázán, ale někteří autoři o něm hovoří po 55. roce (KAPRAS et al. 1992).

Tab.3: Vliv věku matky na narození dítěte s Downovým syndromem (CHRZ, KUČEROVÁ 1981)

Čísla označují kolikrát daná věková skupina žen může očekávat častější výskyt Downova syndromu proti základní frekvenci. Riziko = 1,0 mají ženy kolem 30 let, mladší ženy zhruba poloviční, starší několikanásobně vyšší. Základní riziko autorů je 1,23 / 1000.

Věková skupina	<19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45>
Snížení/zvýšení průměrného rizika	0,41	0,62	0,85	1,36	3,18	12,5	35,75

### 3.3.1 MONOGENNÍ DĚDIČNOST

Monogenní onemocnění jsou způsobena mutacemi v molekule DNA na úrovni genu, čemuž odpovídá změna v příslušném genovém produktu, tj. strukturní nebo kvantitativní odchylka v syntéze příslušného polypeptidového řetězce (FERÁK, SRŠEŇ 1990). Mutace může být přítomna pouze na jednom chromozomu z páru (THOMPSON, THOMPSON 2004).

Vždy se jedná o závažnou chybu v genetické informaci jednoho genu, která má výrazný vliv na pacientovo zdraví. Monogenní choroby se mohou projevit postižením jednotlivých ústrojí nebo jako syndromy mnohočetných vad (KAPRAS et al. 1992).

Monogenní choroby se v rodokmenech projevují zřetelně a mají charakteristické rysy určitého pravidelného typu dědičnosti. Jedná se většinou o choroby se vzácnou frekvencí; frekvence může dosahovat 1/500, ale většinou je nižší (tab. 4). Přestože jako jednotlivá onemocnění jsou vzácná, jako skupina všech monogenně dědičných onemocnění v populaci tak výjimečné nejsou. Během života postihnou 2% jedinců v běžné populaci, mezi hospitalizovanými dětmi to je až 6 – 8 % (THOMPSON, THOMPSON 2004).

Tab. 4: Příklady frekvence monogenních onemocnění (KAPRAS 1981)

a) autozomálně dominantních

Choroba	frekvence v populaci
Otoskleróza	1 / 200
Polycystické ledviny	1 / 1000
Kongenitální katarakta	1 / 6 500
Morbus Recklinghausen	1 / 7 000
Dentinogenesis imperfecta	1 / 8 000
Huntingtonova chorea	1 / 20 000
Chondrodystrofie	1 / 35 000



b) autozomálně recesivních

Choroba	frekvence v populaci
Fenylketonurie	1 / 6 000
Albinismus	1 / 10 000
Galaktosémie	1 / 40 000

c) X – vázaných recesivních

Choroba	frekvence v populaci
Deuteroanomálie	8 / 100
Hemofilie A	1 / 4 600
Muskulární dystrofie Duchenne	1 / 100 000

Monogenní onemocnění jsou primárně, ne však pouze, onemocněními dětského věku. Méně než 10% se jich projeví až po pubertě a pouze 1% se manifestuje po ukončení reprodukčního věku.

Doposud známé fenotypy monogenních chorob jsou uvedeny v práci Victora A. McKusicka *Mendelian Inheritance In Man*. Existuje i online verze Mendelian Inheritance In Man (OMIM), která je průběžně aktualizována. Počty známých chorob s mendelovskou dědičností se samozřejmě stále zvyšují (www.genetika.wz.cz, 20.7.2006).

Tab. 5: Počet mendelovskey dědičných chorob zachycených Mc Kusickem (FERÁK, SRŠEŇ 1990; HATINA, SYKES 1999)

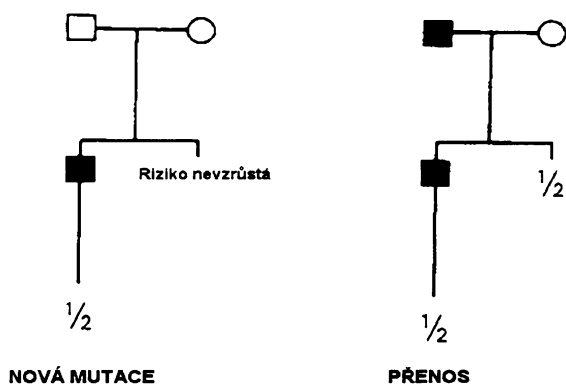
Způsob dědičnosti / rok	1966	1971	1978	1983	1986	1992
autozomálně dominantní	837	943	1 489	1 827	2 201	3 711
autozomálně recesivní	531	783	1 117	1 298	1 420	1 631
X - vázané	119	150	205	243	286	368
<b>CELKEM</b>	1487	1876	2811	3368	3907	5710

### 3.3.2 NOVÁ MUTACE U AUTOZOMÁLNĚ DOMINANTNÍCH CHOROB

Nové alely vznikající v populaci mutacemi jsou zachovány nebo odstraněny selekcí. Po vzniku nové mutace záleží její zachování v populaci na zdatnosti (fitness) osoby, která je jejím nositelem, ve srovnání s jedinci, kteří v příslušném lokusu nesou jiné alely.

Autozomálně dominantní choroby se mohou v populaci šířit dvěma způsoby – přenosem z rodičů na další generace nebo vznikem nové mutace.

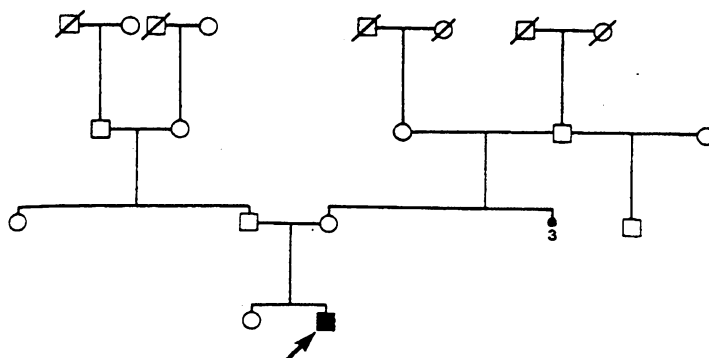
Obr. 6: Genetické riziko nové mutace a přenosu z rodičů v rodokmenu (HARPER 1992)



Mutace může vzniknout v kterékoliv buňce celého těla. Lokace mutované buňky pak ovlivňuje, jaký dopad má mutace na celý organismus. Somatická mutace v období embryonálního vývoje může být příčinou vrozené vývojové vady, v postnatálním období vede buď k antigenní změně mutovaných buněk, které jsou imunologickými mechanismy těla eliminovány, nebo antigenní charakter nemění a mutované buňky se pak v těle množí. Tyto mutace jsou většinou nedědičné. Naproti tomu mutace vznikající v pohlavních buňkách se přenášejí na další potomstvo (BRUNECKÝ 1972; HAYDEN et al. 1992).

Reprodukční zdatnost u daného postižení se zjišťuje dle počtu jedinců, kteří se dožijí reprodukčního věku, ve srovnání se zdravými jedinci. Mnoho autozomálně dominantních chorob je spojeno se sníženou schopností reprodukce. „Mezi reprodukční zdatností daného autozomálně dominantního postižení podílem všech pacientů s danou chorobou, kteří mají nové mutantní geny, je inverzní vztah“ (THOMPSON, THOMPSON 2004, s. 70). Jsou i choroby, jejichž nositelé mají nulovou reprodukční schopnost, tj. nemohou se reprodukovat. Všechny pozorované případy takovéto choroby jsou tedy důsledkem nové mutace (např. většina případů achondroplázie je důsledkem čerstvé mutace). Jiné choroby reprodukční schopnost téměř nenarušují, neboť se typickými příznaky manifestují až v pozdějším věku. Pokud je reprodukční schopnost jedinců zachována, bývá choroba zřídka důsledkem čerstvé mutace.

Obr. 7: Nová mutace v rodokmenu (HARPER 1992)



Některé faktory, jako například vysoký věk otce, mohou pravděpodobnost nové mutace zvyšovat. Tempo nových mutací pro některé dominantní znaky je známé a tyto informace lze využít v genetickém poradenství (HAYDEN, MCGILLIVRAY 1992).

### 3.4 TYPY MONOGENNÍ DĚDIČNOSTI

Znalost zákonů dědičnosti umožňuje předvídat narození osoby s genotypem podmiňujícím za určitých podmínek prostředí patologický znak - onemocnění (KAPRAS 1981).

Podoba rodokmenů s klasickou mendelovskou dědičností je určena hlavně dvěma faktory: (1) chromozomální polohou genového lokusu postiženého genu, která může být autozomální nebo X – vázaná; (2) faktem, zda je fenotyp dominantní<sup>17</sup> nebo recesivní<sup>18</sup> (tab.6) (COLLINS, GELEHRTER 1990).

Tab. 6: Typy dědičnosti u monogenních chorob (THOMPSON, THOMPSON 2004)

	<b>DOMINANTNÍ</b>	<b>RECESIVNÍ</b>
<b>AUTOZOMÁLNÍ</b>	<i>autozomálně dominantní</i>	<i>autozomálně recesivní</i>
<b>X - VÁZANÝ</b>	<i>X - dominantní</i>	<i>X - recesivní</i>

Ačkoliv některé typy monogenní dědičnosti jsou jasně klasifikovatelné, typ dědičnosti může být zkomplikován dalšími fakty, které mohou interpretaci ztížit. Segregace genů do gamet rodičů je náhodný proces a, hlavně u malých rodin ve vyspělých zemích, pacient může být jediným postiženým členem v rodině. Typ dědičnosti tak nemusí být hned zřejmý. Diagnostické potíže mohou též nastat, jestliže kurantní gen není exprimován nebo se exprimuje variabilně. Exprese může být ovlivněna dalšími geny nebo vnějším prostředím. Jedinci s určitým genotypem mohli zemřít prenatálně a rodokmen nemusí být kompletní (THOMPSON, THOMPSON 2004).

#### 3.4.1 **AUTOZOMÁLNÍ DĚDIČNOST**

Geny, které ovlivňují tento typ dědičnosti jsou umístěny na autozomech. Riziko postižení je tedy pro obě pohlaví stejně velké. Na základě interakce alel genů rozlišujeme čtyři základní typy autozomální dědičnosti: autozomálně dominantní, autozomálně neúplně dominantní, autozomálně recesivní a autozomálně dominantní typ dědičnosti.

Tab. 7: Kombinace genotypů rodičů u autozomální dědičnosti; genotypové a fenotypové štěpné poměry (KAPRAS 1981)

Typ sňatku (genotyp rodičů)	genotyp dětí			fenotyp dětí	
	<u>AA</u>	<u>Aa</u>	<u>aa</u>	dominantní	recesivní
1. <u>AA</u> × <u>AA</u>	1			1	
2. <u>AA</u> × <u>Aa</u>	1/2	1/2		1	
3. <u>AA</u> × <u>aa</u>		1		1	
4. <u>Aa</u> × <u>Aa</u>	1/4	1/2	1/4	3/4	1/4
5. <u>Aa</u> × <u>aa</u>		1/2	1/2	1/2	1/2
6. <u>aa</u> × <u>aa</u>			1		1

### 3.4.1.1 Autozomálně dominantní typ dědičnosti

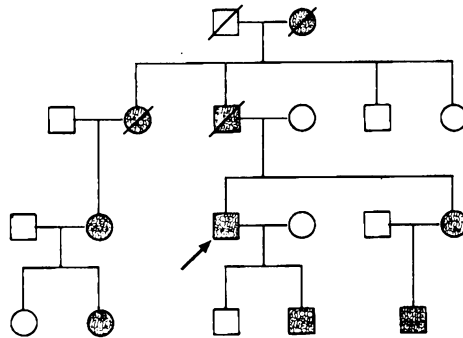
Více než polovina z cca 6 000 mendelovských fenotypů je dominantních. U tohoto typu dědičnosti nemůžeme v praxi rozlišit homozygoty a heterozygoty pouze na základě vyšetření fenotypu. Znak se v plné míře rozvine i u heterozygotů. Štěpné poměry u potomků závisí na genotypu rodičů (KAPRAS 1981).

Autozomálně dominantní typ dědičnosti se z rodokmenu identifikuje nejsnáze, neboť většinou přesně odpovídá mendelovskému typu dominantních charakteristik. Jedná se o geneticky podmíněné znaky určované párem alel situovaných někde na 22 párech autozomů. Mezi znaky s autozomálně dominantním typem dědičnosti se vyskytují jednak mnohé nepatologické varianty, jednak mnohé úchytky a dědičné choroby. Pro autozomální typ dědičnosti je typické, že se štěpné poměry nemění ani při opačném pohlaví rodičů daného fenotypu. Je tedy lhostejné, jaký genotyp má matka a jaký otec. Riziko přenosu pro potomky různého pohlaví se tím nemění (CONNOR, FERGUSON-SMITH 1993).

Klinická genetika sleduje zpravidla patologické znaky, které jsou relativně vzácné, a tedy i alela, která je podmiňuje, má v populaci nízkou frekvenci. Nejčastějším typem sňatku je pak sňatek uveden pod číslem 5 –  $Aa \times aa$  (tab.7). S vyšší frekvencí se setkáme jen u znaků, které závažněji neovlivňují životní uplatnění jedince nebo které se projevují až po ukončení reprodukčního věku (ČERNÝ 1967; KAPRAS 1981).

Jako dominantní se v genealogii projevuje i přenos strukturální chromozomové aberace.

Obr. 8: Rodokmen rodiny s hypercholesterolémií (nadbytek cholesterolu v krvi) (CONNOR, FERGUSON-SMITH 1993)

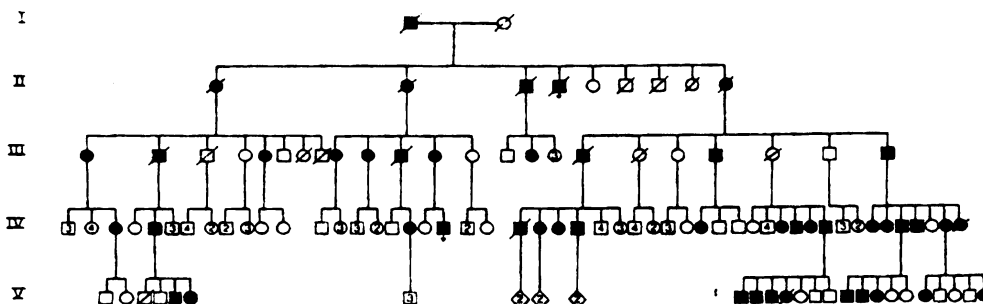


Základní zákonitosti autozomálně dominantního typu dědičnosti:

- 1) Znak je přenášen po více generací, většinou aniž by některou přeskočil.
- 2) Každý postižený jedinec má postiženého rodiče (mimo výjimek – čerstvá mutace, variabilní exprese).
- 3) Zdraví příslušníci rodiny mají již jen zdravé děti.
- 4) Obě pohlaví jsou postižena stejně často (sex ratio 1:1)
- 5) Matka nemocného je postižena stejně často jako otec.
- 6) V rodinách, kde je postižen jeden rodič je v průměru  $\frac{1}{2}$  potomků postižena, v rodinách s oběma postiženými rodiči je riziko  $\frac{3}{4}$ .
- 7) Významná část izolovaných případů je důsledkem čerstvé mutace. Čím je nižší reprodukční zdatnost, tím větší je podíl postižení způsobených novou mutací.

(HARPER 1992; BRYŠOVÁ 1995; ČERNÝ 1967)

Obr. 9: Rozsáhlý rodokmen autozomálně dominantní dědičnosti (Huntingtonova chorea) (HARPER 1992)



Homozygotně dominantní genotyp

Podle definice má dominantní gen stejné vyjádření v heterozygotním i homozygotním stavu. V klinické praxi se ale homozygoti u dominantní choroby téměř nevyskytují. Je to hlavně proto, že homozygoti vzniknou jen křížením dvou heterozygotů a sňatek dvou takových osob je statisticky nepravděpodobný. Pokud již se tak stane, často je homozygotní stav u těchto znaků letální (KUKLÍK 2001).

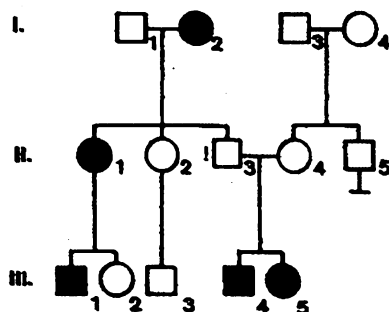
Achondroplazie je příkladem autozomálně dominantního onemocnění, u kterého je homozygotní forma letální v prenatálním vývoji či krátce po porodu. U této choroby není sňatek dvou heterozygotů výjimkou, naopak je poměrně častý. Analýza několika vybraných případů došla například k výsledku, že ze 14 plodných manželství uzavřených mezi lidmi s achondroplazií se celkem narodilo 23 dětí, z čehož 16 bylo achondroplastických (7 z nich bylo velmi těžce postiženo a zemřelo krátce po porodu, zbývajících 9 postižených dětí pak přežilo s klasickou achondroplazií). 7 dětí se narodilo zdravých. Vzhledem k tomu, že v manželstvích, kde trpěl achondroplazií pouze jeden z rodičů se nenarodilo ani jedno těžce postižené dítě. Tento fakt poukazuje na to, že oněch 7 mrtvých dětí byly homozygoti (KUKLÍK 1998; THOMPSON, THOMPSON 1988).

### Penetrance

Ve vztahu k dominantnímu typu dědičnosti vyjadřuje penetrance pravděpodobnost projevu dominantní alely ve fenotypu. Úplná penetrance znamená, že se znak ve fenotypu objeví vždy. Při neúplné penetraci někteří jedinci daného genotypu znak nemají ve fenotypu vyjádřen. Řada onemocnění se vytváří na základě dispozice, ale nemusí se projevit u všech osob s dominantní alelou, která představuje dispoziční faktor (ČERNÝ 1967). K průkazu úplné penetrance je však nutné prokázat genetickou heterozygotnost u všech dotyčných jedinců. Pokud známe typ dědičnosti daného znaku, hodnotíme penetraci ze srovnání štěpných poměrů v sourozenstvech k teoreticky očekávaným štěpným poměrům. Penetrance je jednou z variant, jak vysvětlit odchylku od segregčního poměru. Neúplnou penetraci identifikujeme v rodokmenu tak, že zdravé dítě postižených rodičů má opět postižené dítě (HATINA, SYKES 1999).

Některé dědičné choroby se manifestují až v pozdějším věku, můžeme tedy hovořit i o penetraci závislé na věku (BRUNECKÝ 1972).

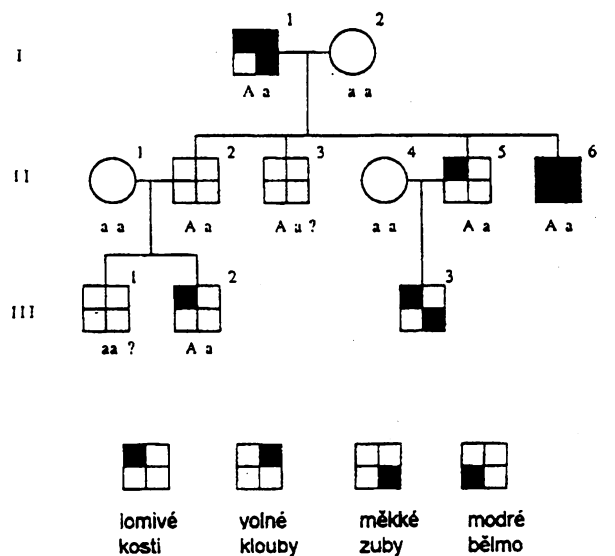
Obr. 10: Rodokmen zachycující neúplnou penetraci (camptodactylie)- (KAPRAS 1981)  
Jedinec II.3 je jistý nosič, přestože u se u něj choroba fenotypově neprojevila.



## Expresivita

Velká část dědičných chorob má více projevů ve fenotypu. Ne všichni heterozygoti však vykazují všechny symptomy dané choroby. V takovém případě se dá říci, že má choroba variabilní expresivitu (HATINA, SYKES 1999). Expresivitou hodnotíme stupeň projevu znaku ve fenotypu jedince. Stupeň expresivity v populaci může kolísat od úplné expresivity přes malou až k nulové expresivitě, tzn. znak nepenetruje. Pokud u penetrance můžeme říci, že se jedná o kvantitu projevu znaku, u expresivity je to projev kvality znaku. Penetrance znaku popisuje, zda je nebo není znak detekovaný u heterozygotů. Expresivita popisuje do jaké míry heterozygoti znak exprimují (KAPRAS 1981).

Obr. 11: Variace v penetraci a expresivitě (Osteogenesis imperfecta) (HATINA, SYKES 1999)



### 3.4.1.2 Autozomální, neúplně dominantní typ dědičnosti

Neúplně dominantní alela s větší silou ovlivní fenotyp v homozygotním než v heterozygotním stavu. Může jít pouze o výraznější vyjádření znaku, tedy o kvantitativní odlišení homozygota a heterozygota (např. u srpkovité anémie<sup>19</sup>) (KAPRAS 1981). Liší se tedy fenotyp jedince heterozygotního genotypu od fenotypu u obou homozygotních fenotypů a jeho závažnost je mezi těmito dvěma (THOMPSON, THOMPSON 2004). Příkladem je hypercholesterolémie, kde jsou heterozygot i homozygot nemocní, aleu homozygota jsou příznaky vážnější (ČERNÝ 1967).

Základní zákonitosti autozomálně neúplně dominantního typu dědičnosti:

- 1) Znak je přenášen po více generací, zpravidla aniž by některou přeskočil.
- 2) Zdraví příslušníci rodiny mají již jen zdravé děti.
- 3) Obě pohlaví jsou postižena stejně často.

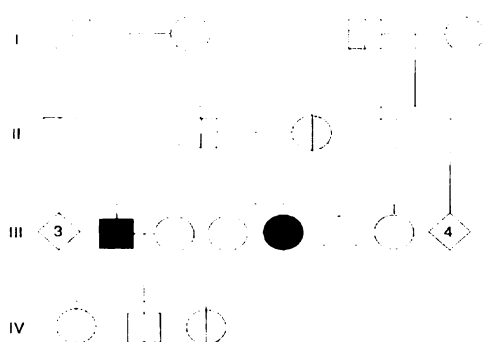
- 4) Rozlišíme-li všechny tři fenotypy odpovídající genotypům  $AA$ ,  $Aa$ ,  $aa$ , pak prokážeme poměry odpovídající Mendlovým štěpným poměrům (ČERNÝ 1971, KAPRAS 1981).

### 3.4.1.3 Autozomálně recesivní typ dědičnosti

Tento typ je podmíněn homozygotním stavem recesivních alel pro daný znak. V heterozygotním stavu není alela ve fenotypu zřetelná, neboť jedna normální alela heterozygota je schopna kompenzovat mutantní alelu a zabránit manifestaci choroby. Proband má většinou oba rodiče zdravé, ale často bývají postiženi další sourozenci. Někdy se tento typ dědičnosti nazývá horizontální (COLLINS, GELEHRTER 1990).

Protože jedinec dědí od každého z rodičů pouze jednu ze dvou alel v jakémkoliv lokusu, museli homozygoti zdědit mutantní alelu od obou rodičů (s výjimkou řídce se vyskytující nové mutace). Oba rodiče jsou tedy přenašeči (obr. 12). Riziko, že potomci získali recesivní alelu je od každého z rodičů  $\frac{1}{2}$ , tudíž pravděpodobnost, že získali obě alely je  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$  (neboli pravděpodobnost 1 ze 4), a budou tedy postiženi chorobou (THOMPSON, THOMPSON 2004)

Obr. 12: Rodokmen autozomálně recesivní choroby (COLLINS, GELEHRTER 1990)



Tab. 8: Tři typy křížení s rizikem pro potomstvo (THOMPSON, THOMPSON 2004)  
Nejčastější je první varianta – svazek dvou nepostižených přenašečů

Rodiče	Riziko pro potomstvo
přenašeč x přenašeč $A/a \times A/a$	$\frac{3}{4}$ nepostiženi; $\frac{1}{4}$ postiženi $\frac{1}{4} A/A$ ; $\frac{1}{2} A/a$ ; $\frac{1}{4} a/a$
přenašeč x postižený $A/a \times a/a$	$\frac{1}{2}$ nepostiženi; $\frac{1}{2}$ postiženi $\frac{1}{2} A/a$ ; $\frac{1}{2} a/a$
postižený x postižený $a/a \times a/a$	všichni postiženi pouze $a/a$

#### Základní zákonitosti autozomálně recesivního typu dědičnosti:

- 1) Choroba se nemusí vyskytovat ani u rodičů, ani u vzdálenějších příbuzných. Pokud se autozomálně recesivní fenotyp vyskytne u více než jednoho člena rodokmenu, je to obvykle sourozenec probanda.



- 2) Postižený jedinec má zpravidla zdravé rodiče, asymptomatické přenašeče mutantních alel.
- 3) U většiny autozomálně recesivních chorob jsou muži a ženy postižení se stejnou pravděpodobností.
- 4) Riziko opakování je pro každého sourozence 1 ze 4.
- 5) Ze svazku postižené a zdravé osoby jsou zpravidla všechny děti zdravé (heterozygoti). Ze svazku dvou postižených osob jsou všechny děti postižené.
- 6) Rodiče postiženého jedince mohou být v některých případech konsangvinní (příbuzní). To je pravděpodobné, pokud je daný gen v populaci vzácný.

(BRUNECKÝ 1972; BRYŠOVÁ 1995; THOMPSON, THOMPSON 2004)

### Přenašeči recesivních alel

Přenašeče autozomálně recesivních genů nelze diagnostikovat klinicky, ale jejich výskyt je mnohem častější než výskyt homozygotů. Pro příklad si zde doplníme tabulku 4b o frekvence přenašečů (tab. 9). Mutantní alela zodpovídající za autozomálně recesivní onemocnění bývá vzácná a tak je pravděpodobnost, že má jedinec obě alely v daném lokusu mutantní mnohem menší než možnost, že zdědil jednu alelu mutantní a jednu normální. Jelikož alela pro autozomálně recesivní choroby musí být zděděna od obou rodičů, je riziko, že bude mít přenašeč postižené dítě částečně závislé na pravděpodobnosti, že partner bude také přenašeč. Proto je znalost frekvence přenašečů (heterozygotů) pro dané onemocnění z hlediska genetického poradenství důležitá (THOMPSON, THOMPSON 2004).

Rodiče postiženého jedince a jeho děti jsou přenašeči. Příbuzní II. stupně (strýc, teta, synovec, neteř, prarodiče) mají poloviční šanci být přenašeči. Každý další vzdálenější stupeň příbuznosti snižuje riziko přenašečství o polovinu (tab. 10). Při počítání rizika přenašečství můžeme pominout pravděpodobnost vzniku nové mutace, protože riziko je ve srovnání s dalšími faktory nepatrné (HARPER 1992).

Tab. 9: Frekvence přenašečů autozomálně recesivní alely / frekvence choroby v populaci (KAPRAS 1981)

<b>Choroba</b>	<b>frekvence přenašečů</b>	<b>frekvence v populaci</b>
Fenylketonurie	1 / 39	1 / 6 000
Albinismus	1 / 50	1 / 10 000
Galaktosémie	1 / 100	1 / 40 000

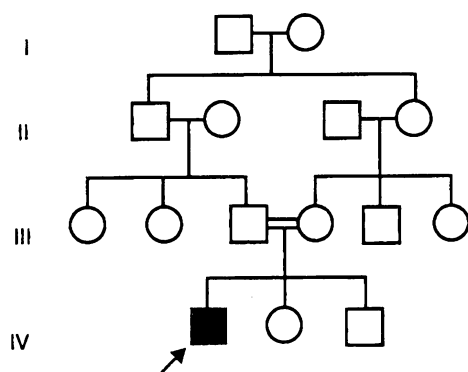
Můžeme rozlišit autozomálně recesivní znaky s vysokou frekvencí v populaci a s nízkou frekvencí v populaci. Recesivní znaky s vysokou frekvencí v populaci zpravidla nemají vliv na životní uplatnění jedince a mají pouze malý klinický význam. Tyto znaky se

mohou přenášet v rodokmenu po více generací a četnost příbuzenských sňatků nebývá zvýšena. U recesivních znaků s nízkou frekvencí se jedná o ty, které jsou nevýhodné a způsobují choroby s těžším průběhem (KAPRAS 1981).

### Konsangvinita

Mutantní alely mohou být v rodinách přenášeny po mnoho generací, aniž by se v rodokmenu vyskytl homozygot s chorobou. Svazky mezi pokrevně příbuznými zvyšují ve srovnání s náhodným výběrem partnera pravděpodobnost setkání dvou recesivních alel. Pravděpodobnost, že jsou oba rodiče přenašeči mutantní alely ve stejném lokusu se totiž zvyšuje, pokud oba mohli zdědit mutantní alelu od společného předka (COLLINS, GELEHRTER 1990).

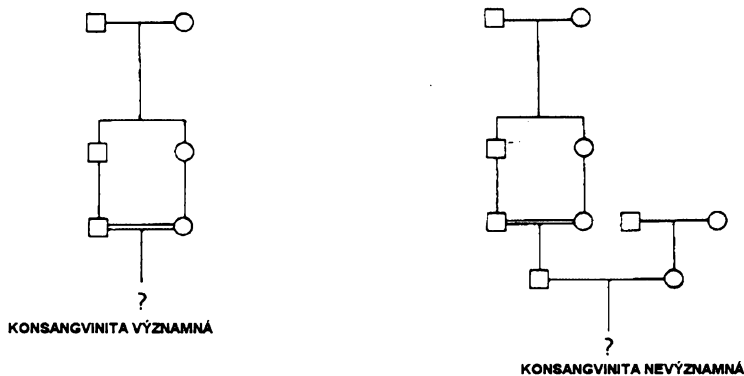
Obr. 13: Rodokmen, kde konsangvinita rodičů svědčí pro autozomálně recesivní onemocnění (THOMPSON, THOMPSON 2004)



Abychom mohli hovořit o konsangvinitě, musí svazek rodičů splňovat několik bodů:

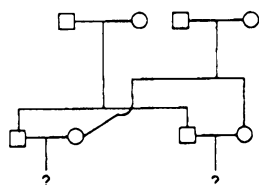
- Konsangvinita zvyšuje genetické riziko pouze tehdy, jestliže se vztahuje na oba rodiče, nejen na jednoho (obr. 14).

Obr. 14: Rozdíl dvou případů, kdy je a není konsangvinita relevantní (HARPER 1992)



- Pokud si dva bratři vezmou dvě sestry jako na obrázku 15, nejedná se o konsangvinitu.

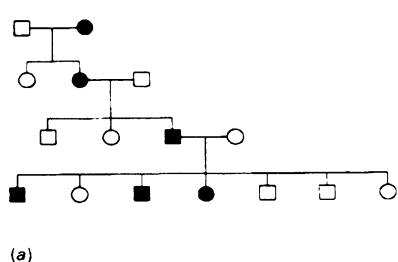
Obr. 15: Svazek dvou bratrů a dvou sester není konsangvinní (HARPER 1992)



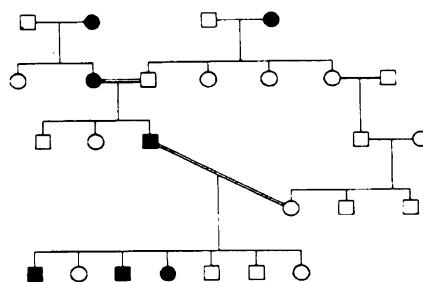
- U vzácných onemocnění bude největší procento postižených osob výsledkem příbuzenského křížení.
- Přítomnost konsangvinity u choroby s doposud nejasnou dědičností nedokazuje autozomálně recesivní typ dědičnosti.
- Konsangvinita musí být posuzována v souvislosti s konkrétní komunitou; tedy v populaci, kde je 30 % sňatků mezi bratranci a sestřenicemi, zřejmý vztah konsangvinity ke konkrétní chorobě je méně pravděpodobný než v populaci, kde je těchto sňatků pouze 1 %<sup>20</sup>.
- Rozsáhlá konsangvinita může vypadat jako autozomálně dominantní dědičnost s vertikálním přenosem vzniklá ze svazku postiženého člověka s přenašečem (obr. 16) (HARPER 1992).

Obr. 16: Rodokmen rozsáhlé konsangvinity jeví se jako autozomálně dominantní přenos (HARPER 1992)

- a) nekompletní rodokmen jeví se jako autozomálně dominantní přenos  
 b) kompletní rodokmen ukazující, že konsangvinita může působit jako simulace autozomálně dominantní choroby



(a)



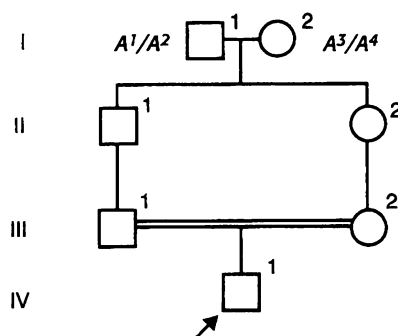
(b)

### Koeficient inbreedingu (F)

V lékařské genetice je míra konsangvinity důležitá, neboť riziko homozygotity je pro vzácné choroby pro dítě úměrné tomu, jak příbuzní jsou jeho rodiče. „Koeficient inbreedingu (F) je pravděpodobnost, že homozygot dostal obě alely v lokusu od téhož předka. Je to také podíl lokusů, v nichž je jedinec homozygotní nebo identický původem“ (THOMPSON, THOMPSON 2004). Na obrázku 17 vypočítáme koeficient inbreedingu pro probanda ze 4. generace (potomek prvostupňové sestřenicice a bratrance) následovně: pravděpodobnost (P), že matka zdělila konkrétní stejnou alelu jako nese otec probanda od stejného předka je 1/8.

Každý gen, který otec dítěti předá, má P, že matka přenáší stejnou alelu 1/8 (P, že je matka nosičkou stejné alely) x 1/2 (P, že tuto alelu předá), celkem je F pro probanda 1/16.

Obr. 17: Rodokmen sňatku prvostupňové sestřence a bratrance (THOMPSON, THOMPSON 2004)



Tab. 10: Stupně příbuznosti a koeficienty inbreedingu (HARPER 1992)

Typ	Stupeň příbuznosti	Podíl sdílených genů	Koeficient inbreedingu (F)
Monozygotní dvojčata	-	1	-
Rodič - dítě	1.	1/2	1/4
Sourozenci (včetně dizygotních dvojčat)	1.	1/2	1/4
Nevlastní sourozenci	2.	1/4	1/8
Strýc, teta - neteř, synovec	2.	1/4	1/8
Potomek nevlastního sourozence	3.	1/4	1/16
Prvostupňoví bratranec a sestřence	3.	1/8	1/16
Dvojnásobní prvostupňoví bratranec a sestřence	2.	1/4	1/8
Potomek prvostupňové sestřence, bratrance	4.	1/16	1/32
Druhostupňoví bratranec a sestřence	5.	1/32	1/64
Prarodiče - vnoučata	2.	1/4	1/8

### 3.4.1.4 Kodominantní typ dědičnosti

Kodominantní alela se projevuje ve fenotypu nezávisle na homologní alele téhož lokusu. Pokud budeme v rodokmenu sledovat fenotyp podmíněný působením určité alely, bude typ dědičnosti stejný jako u autozomálně dominantního, protože alela je plně vyjádřena i v heterozygotním stavu. Současně se bude ve fenotypu realizovat i párová alela. Příkladem je krevní systému AB0 u člověka. Krevní skupina A se realizuje ve fenotypu za přítomnosti příslušné alely  $I_A$ . Tento fakt není ovlivněn tím, zda je druhá alela také  $I_A$  (pak krevní skupina A) nebo  $I_B$  (krevní skupina AB) (FETTER ET AL. 1967; ČERNÝ 1967).

Kodominanci a neúplnou dominanci nelze vždy rozlišit zcela jednoznačně. Záleží na jaké úrovni genotyp zkoumáme – jestliže metoda umožňuje kvalitativní rozlišení účinku dvou alel, dědičnost bude pravděpodobněji odpovídat kodominanci; pokud budou metody

kvantitativní může typ dědičnosti odpovídat neúplné dominanci (ČERNÝ 1967). Pokud uvažujeme genealogické schéma pouze jedné z kodominantních alel, dostaneme dominantní typ rodokmenu.

### 3.4.2 X – VÁZANÁ DĚDIČNOST

Pohlaví u člověka je determinováno chromozomy X, Y (heterochromozómy, gonozómy), které jsou mezi muže a ženy v rodinách rozděleny nerovnoměrně. Proto mají geny lokalizované na X chromozomu charakteristickou distribuci mezi pohlaví (KAPRAS 1981).

X-vázané mutantní geny se plně exprimují u mužů, kteří mají v buňkách pouze jeden X chromozom, tzn. jsou hemizygotní pro X-vázané geny. U žen jsou v každé somatické buňce dva X chromozomy. Vzhledem k lyonizaci<sup>21</sup> je však pouze jeden z nich transkripčně aktivní, druhý je heterochromatický, inaktivní a objevuje se v buňkách jako sex chromatin (Barrovo tělísko). Hypotéza Lyonové spočívá v náhodné inaktivaci jednoho z X chromozomů v časném embryonálním stádiu (kolem 100 buněk). V každé z těchto buněk může být inaktivní maternální nebo paternální X chromozom, jedná se o zcela náhodný jev. Po inaktivaci jednoho X chromozomu v buňce, mají již všechny z ní pocházející buňky inaktivován stejný X chromozom (CETL, NEČÁSEK et al. 1979; COLLINS, GELEHRTER 1990).

Vzhledem k lyonizaci, jsou genetická onemocnění u žen, které jsou pro X-vázaný mutantní gen heterozygotní, variabilně exprimovány. Projevy choroby mohou být variabilní – od asymptomatických až po manifestující heterozygoty (CONNOR, FERGUSON-SMITH 1993).

Tab. 11: Všechny možné genotypové štěpné poměry u X-vázané dědičnosti (KAPRAS 1981)

<i>matka</i>	×	<i>otec</i>	<i>dcery</i>			<i>synové</i>	
			<u>AA</u>	<u>Aa</u>	<u>aa</u>	<u>A-</u>	<u>a-</u>
1. <u>AA</u>	×	<u>A-</u>	1			1	
2. <u>Aa</u>	×	<u>A-</u>	1/2	1/2		1/2	1/2
3. <u>aa</u>	×	<u>A-</u>	1			1	
4. <u>AA</u>	×	<u>a-</u>	1			1	
5. <u>Aa</u>	×	<u>a-</u>	1/2	1/2		1/2	1/2
6. <u>aa</u>	×	<u>a-</u>	1			1	

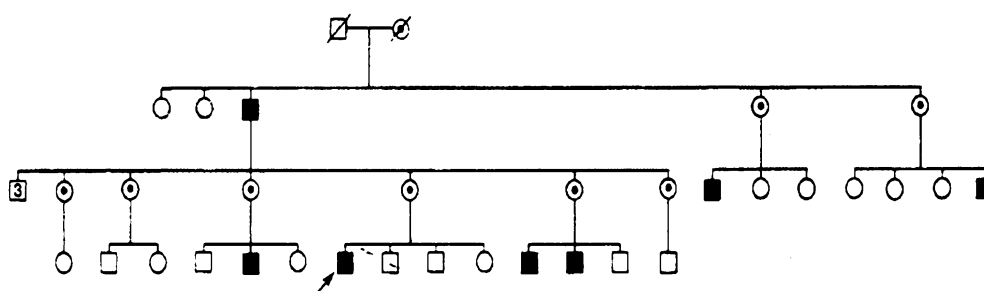
### 3.4.2.1 X – vázaná recesivní dědičnost

Choroba či znak je zde podmíněn recesivní alelou, která se ve fenotypu jedince projeví jen tehdy, není-li přítomna dominantní alela, tedy pouze u homozygotů v tomto znaku. To může být u žen jen tehdy, nesou-li oba chromozomy recesivní alelu, kdežto u muže se recesivní alela projeví vždy. U méně častých chorob budou v rodině nemocní prakticky jen muži. Všechny děti nemocných mužů jsou zdravé, ale ženy jsou přenašečkami a choroba se objeví u 50% jejich synů. Choroba se v rodině často projevuje ob jednu nebo i více generací (BRYŠOVÁ 1995; HAYDEN, MCGILLIVRAY 1992).

#### Základní zákonitosti X-vázaného recesivního typu dědičnosti:

- 1) Incidence znaku je mnohem vyšší u mužů než u žen.
- 2) Heterozygotní ženy bývají nepostižené, ale mohou postižení exprimovat s různou závažností dle modelu inaktivace X chromozomu.
- 3) Gen je přenášen z postiženého muže přes všechny jeho dcery. Synové jeho dcer pak mají 50% pravděpodobnost, že postižení zdědí.
- 4) Gen není přenášen z otce na syna.
- 5) Gen může být přenášen přes několik generací žen.
- 6) Izolované případy mohou být způsobeny novou mutací.
- 7) Pokud se vyskytne nemocná žena, pak jsou její rodiče často příbuzní, otec je často rovněž nemocen a choroba se vyskytuje v rodinách obou rodičů (THOMPSON, THOMPSON 2004)

Obr. 18: Rodokmen typické X-vázané recesivní dědičnosti (hemofilie A) (HARPER 1992)



### 3.4.2.2 X – vázaná dominantní dědičnost

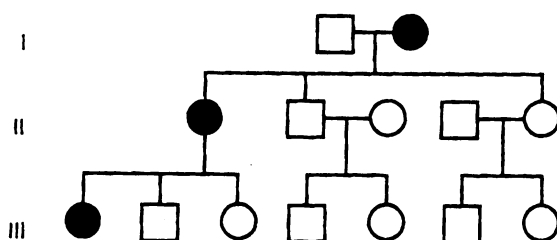
Znak se projeví vždy, jestliže je v genotypu obsažena alela. Jelikož se většinou jedná o vzácné choroby, nejsou bráni v úvahu homozygoti (u ženského pohlaví) a prakticky se mohou vyskytnout jen dva typy rodin. Pokud gen ponese na svém chromozomu X otec a matka bude zdravá, budou všichni synové zdraví a všechny dcery nemocné. Pokud je nemocná matka, má polovinu dětí nemocných nezávisle na pohlaví. V populaci bude choroba 2x častější u žen, protože je vázaná na chromozom X, ale exprese bývá u žen mírnější. X-vázanému

dominantnímu typu dědičnosti odpovídá například hypofosfatemická rachitis<sup>22</sup> nebo incontinentia pigmenti typ 2<sup>23</sup> (KAPRAS 1981; COLLINS, GELEHRTER 1990).

Základní zákonitosti X-vázaného recesivního typu dědičnosti:

- 1) Postižení muži se zdravými partnerkami nemají žádné postižené syny, ale všechny dcery jsou postižené.
- 2) Synové i dcery heterozygotních žen mají 50% riziko, že postižení zdědí. Typický rodokmen je stejný jako u autozomálně dominantní dědičnosti.
- 3) Ženy mají obvykle mírnější průběh s variabilní expresí choroby. U málo častých fenotypů je postižených žen 2x více než mužů (THOMPSON, THOMPSON 2004; REED 1980).

Obr. 19: Rodokmen s X-vázanou dominantní dědičností (THOMPSON, THOMPSON 2004)



### **3.5 GENETICKÉ PORADENSTVÍ**

#### **3.5.1 PODSTATA GENETICKÉHO PORADENSTVÍ**

Termín genetické poradenství používá mnoho lidí, ať již lékařů či široké veřejnosti. Málokde je však tento pojem definován. Genetické poradenství je praktickou aplikací genetických pojmů (HARPER 1988).

„Genetické poradenství je komunikační proces, který se zabývá lidskými problémy souvisejícími s výskytem nebo rizikem výskytu genetické choroby v rodině. Tento proces zahrnuje pokusy jednoho nebo více v oboru vzdělaných odborníků pomoci jedincům nebo rodinám v (1) porozumění lékařským informacím, včetně diagnózy, pravděpodobnému průběhu nemoci a dostupné léčbě; (2) pochopení způsobu dědičnosti příslušné choroby a pravděpodobnosti opakovaného výskytu u příbuzných; (3) pochopení alternativ šíření s vědomím dalšího možného výskytu; (4) zvolení dalšího jednání přiměřeně k hledisku rizika, cílům rodiny a jejich etickým a náboženským standardům a jednání ve shodě s tímto rozhodnutím; (5) odborník má jednat v nejlepším zájmu postiženého jedince s ohledem na všechny aspekty choroby“ (American Society of Human Genetics In REED 1980, s. 3).

Genetické poradenství je poměrně mladý obor, který se zabývá otázkami preventivní medicíny na úrovni rodiny. Již od počátku bylo genetické poradenství vedeno snahami zaměřit vyšetření na konkrétní rodiny, ale jejich výsledky měly potencionální význam pro celou společnost (KUČEROVÁ, SEEMANOVÁ 1981). První geneticko-poradenská klinika byla otevřena v Americe v roce 1940 v Michiganu a hned v roce 1941 další v Minnesotě (HARPER 1992).

Jedná se hlavně o vyšetření manželů či rodin, kde se vyskytlo dědičné onemocnění nebo kde hrozí jeho výskyt. Pokud jeden z manželů pochází z rodiny, kde se vyskytlo nějaké dědičné onemocnění, mohou si nechat udělat genetické vyšetření ještě před početím a zjistit tak, jaké vychází genetické předpoklady pro jejich potomka. Výsledkem vyšetření v genetické poradně je stanovení výše rizika opakování poruchy u tazatele, respektive jeho potencionálních dětí. (KUČEROVÁ, SEEMANOVÁ 1981)

Genetické poradenství se nezabývá pouze informováním pacienta a jeho rodiny, ale mělo by poskytovat i psychologicky zaměřené poradenství, které by jednotlivcům pomohlo přizpůsobit se vlivu a důsledkům choroby v rodině. Je-li choroba dědičná, je třeba informovat další členy rodiny o možném riziku a jak ho lze případně modifikovat (THOMPSON, THOMPSON 1988).

Základním posláním genetického poradenství je určit genetickou prognózu, tzn. pravděpodobnost výskytu určitých poruch u sourozenců, potomků nebo v širším příbuzenstvu. Genetická prognóza má tedy odlišný význam než v lékařství běžně známá klinická prognóza, která se týká průběhu a v konečném důsledku výsledného stavu choroby u určitého konkrétního pacienta. V rámci genetického poradenství je často nutné zodpovědět mnoho otázek, týkajících se například adopce dítěte, ukončení těhotenství, nebezpečí vyplývajících z používání léků, ozáření, nevhodnosti pracovního prostředí pro potomky atd. (BERKELEY, HUMPHREYS 1987).

Z této prvořadě úlohy genetického poradenství - určení genetické prognózy - vyplývá úsilí předcházet geneticky podmíněným chorobám a patologickým stavům. Z prostředků, které přicházejí v úvahu, je to zřeknutí se potomstva (antikoncepce, případně sterilita), umělé oplodnění, předčasné ukončení gravidity, upuštění od uzavření manželství po zvážení všech okolností, reprodukce v optimálním reprodukčním věku atd. (BRUNECKÝ 1972).

Podle zaměření můžeme rozlišit dva typy genetického poradenství – retrospektivní a prospektivní. V genetickém poradenství se dnes nejčastěji řeší situace, ve kterých se určitý patologický stav již vyskytl u jednoho nebo více rodinných příslušníků, tedy genetická prognóza se určí z retrospektivního hlediska. Konzultanty jsou nejčastěji rodiče postižených



dětí, sourozenci, sami pacienti nebo jiní rodinní příslušníci. Okruh otázek řešených v této souvislosti se týká především toho, zda je daný chorobný stav dědičný, jaké je riziko jeho dalšího výskytu, závažnost a vlastní prognózu rozvoje poruchy u pacienta. Jestliže se u retrospektivního genetického poradenství určuje prognóza na základě alespoň jednoho patologického stavu v rodině, kterému se už žádným způsobem nedá zabránit, z preventivního hlediska má větší význam prospektivně zaměřené genetické poradenství. Poradenská činnost se zde uskutečňuje ještě před narozením jedince ohroženého výskytem určité geneticky podmíněné patologické poruchy, přičemž nutným podkladem je určit přenašeče genetického onemocnění. V současné době přicházejí v úvahu závažná dědičná onemocnění, které se ve zvýšené míře vyskytují v určitých populacích (např. srpkovitá anémie v populacích západoafrického původu) (CONNOR, FERGUSON – SMITH 1984).

Genetické poradenství má význam u všech typů dědičnosti. Prvním prostředkem, který je v genetickém poradenství používán je rodokmen. K sestavení rodokmenu je nutné vědět, u koho z rodin obou partnerů se onemocnění vyskytlo. Poté je možné určit, jakým typem dědičnosti se daný znak řídí. U většiny chorob je známé, jaký typ dědičnosti se na ně vztahuje. Přesto je nutné vědět, kteří příslušníci rodin onemocněním trpěli, neboť potom můžeme vypočítat genetickou prognózu.

U polygenních a multifaktoriálních chorob lze přibližně vypočítat prognózu a na jejím základě dát probandovi<sup>24</sup> informace a doporučit mu vhodný životní styl, který nepovede ke zvýšení pravděpodobnosti projevu choroby.

Mimo rodokmeny lze v dnešní době při detekci chromozomálních abnormalit využít mnoha metod molekulární genetiky. Těchto metod se využívá i při prenatální diagnostice. Toto odvětví genetického poradenství je poměrně známé u široké veřejnosti a také hodně využíváno. Mnoho genomových abnormalit lze detekovat z odebrané plodové vody s buňkami embrya nebo z chorionových klků.

Pokud stanovíme u jedince nějaký genetický defekt, můžeme přistoupit k omezení rizikových faktorů, které by mohly chorobu zhoršit či v některých případech k dalším léčebným postupům. V dnešní době se začínají otevírat i, zatím pouze v rámci výzkumu, možnosti pro různé genové terapie v případě chromozomového defektu<sup>25</sup> (THOMPSON, THOMPSON 2004).

Toto je pouze stručný výčet možností, které v dnešní době nabízí genetické poradenství. Některé úkony jsou podrobněji popsány níže.

### 3.5.2 KLIENTI GENETICKÉ PORADNY

Genetická poradna může být součástí genetického oddělení. Tato oddělení také zprostředkovávají předávání záznamů do celostátního registračního centra. Ostatní pracovníci tak mohou získat přehled o typech a frekvenci dědičných onemocnění v dané oblasti, případně i o jejich změnách. Umožní jim to pak efektivněji vyhledávat a kontrolovat potencionálně ohrožené jedince v dědičně zatížených rodinách a za spolupráce s příslušnými klinickými lékaři doporučit ochranný režim (KAPRAS et al. 1992).

#### Genetické poradny nejčastěji navštěvují:

- Páry s poruchou reprodukce, které nemohou otěhotnět, nebo u nichž došlo k opakovanému samovolnému potratu.
- Rodiny, kde se vyskytuje dědičné onemocnění nebo vrozená vývojová vada.
- Předchozí dítě páru se narodilo s četnými kongenitálními anomáliemi, mentální retardací nebo izolovaným případem vrozených vývojových vad.
- V případě nově diagnostikované abnormality nebo genetického postižení v rodině.
- Příbuzenské páry (konsanguinita).
- Těhotné ženy, které mají zvýšené riziko, že plod má vrozenou vývojovou vadu.
- Osoby, které přicházejí do kontaktu se škodlivinami (chemikálie, záření) a mají tak zvýšené riziko vzniku nových spontánních mutací.
- Dárci gamet (spermií, vajíček).
- Pacienti s onkologickými onemocněními.

Pacienti se mohou dostavit do genetické poradny na základě doporučení ošetřujícího lékaře. Mohou však přijít i sami, pokud se domnívají, že se v rodině vyskytuje dědičné postižení.

Pokud se narodí dítě s vrozenou vývojovou vadou, je automaticky nahlášeno do genetické poradny. Na základě hlášení pak rodiče dostanou pozvánku k návštěvě ([www.genetika.wz.cz](http://www.genetika.wz.cz), 20.10.2005).

### 3.5.3 POSTUP GENETICKÉ KONZULTACE

V genetickém poradenství může být každý případ veden dle individuálního plánu, dle potřeb pacienta, ale obvykle zahrnuje tyto oblasti zájmu: shromáždění informací, hodnocení, poradenství, další sledování (tab.12).

Genetik rodině vysvětlí příčiny, pokud jsou známe, které ke vzniku choroby vedly, a objasní způsob genetického přenosu. Seznámí rodinu s pravděpodobností opakování poruchy u dalšího dítěte, případně i u dalších příbuzných.

K úkolům poradny též patří poskytovat veřejnosti informace o možnostech, jak genetickému riziku předcházet a čelit. Genetik může též pomáhat pacientům řešit problémy těhotenství, antikoncepce, případně sterility nebo umělého oplodnění. U některých dědičných chorob může být doporučen ochranný léčebný program.

Tab. 12: Postup vedení případu v genetické poradně (THOMPSON, THOMPSON 2004)

<b>SHROMAŽDOVÁNÍ INFORMACÍ</b>
Rodinná anamnéza (dotazník)
Osobní anamnéza
Klinická vyšetření
<b>HODNOCENÍ</b>
Fyzické vyšetření
Stanovení nebo upřesnění diagnózy
<b>PORADENSTVÍ</b>
Povaha a důsledky postižení
Riziko rekurence
Možnost dalších vyšetření
Rozhodování
Doporučení k dalším specialistům, svépomocným organizacím
<b>DALŠÍ SLEDOVÁNÍ</b>
Pokračování klinického sledování
Psychologická podpora

### 3.5.3.1 Stanovení diagnózy

Ideálně by měla být diagnóza stanovena již kliniky, kteří jedince do genetické poradny doporučili. V praxi však často bývá diagnóza neúplná, je ji nutno doplnit dalšími vyšetřeními některých členů rodiny. Pracovníci poradny mohou při ověřování či stanovení diagnózy použít speciální cytologická, molekulárně-genetická nebo dermatoglyfická vyšetření (COLLINS, GELEHRTER 1990).

Pacienti jsou podrobně vyzpovídáni a prohlédnuti lékařem-genetikem. Pohovor má trochu odlišný charakter než u jiných oborů. Je kladen velký důraz na zaměstnání (zejména kontakt se škodlivinami), na původ rodiny, u dětí na všechny okolnosti spojené s porodem a těhotenstvím. Je zakreslen nejméně třígenerační rodokmen. Proband ani jeho rodiče často nejsou sami schopni podat dostačující informace, proto se využívá dotazníku, který vyplňuje celá rodina (BRUNECKÝ 1972). Konstrukci podrobného rodokmenu může ztěžovat mnoho faktorů: nepřesná nebo chybná diagnóza, nekompletnost údajů atd. (BRYŠOVÁ 1995).

Při klinickém vyšetření hodnotí genetik kromě základního zdravotního stavu i některé antropometrické ukazatele a zejména se zaměřuje na tzv. degenerativní stigmatizaci. K přesnému stanovení diagnózy je většinou nutné zajistit některá laboratorní vyšetření (stanovení karyotypu, DNA-analýza), která se provádějí přímo na oddělení lékařské genetiky. Některá další vyšetření se pak provádějí v rámci speciálních laboratoří (hematologická a biochemická vyšetření, rentgen, neurologická vyšetření) (ČERNÝ 1967).

Často je materiál zasílán na jiná genetická pracoviště v rámci republiky i do zahraničí. Jedná se většinou o vzácná onemocnění, kdy by se zavádění metodik vzhledem k malému počtu pacientů nevyplatilo. Všechna tato vyšetření znamenají pro pacienta většinou pouze odběr krve, nebo jiné tkáně, případně i moči. Cílem celého snažení je stanovit přesnou diagnózu, na jejímž základě je možné určit genetickou prognózu.

Kromě určení správné diagnózy je velmi důležitý genealogický rozbor. Je velmi výhodné získat podrobnou osobní anamnézu od více členů rodiny. Při hodnocení odchylek zdravotního stavu ostatních rodinných příslušníků je třeba si prostudovat všechny písemné podklady, které máme k dispozici o již zemřelých jedincích v rodině (např. lékařské zprávy, pitevní nálezy).

### 3.5.3.2 Stanovení genetické prognózy

K odhadu rizika a pravděpodobnosti rekurence u dalších členů rodiny se přistupuje po pečlivém sestavení rodokmenu, zdokumentování všech detailů postiženého jedince a zvážení dalších dostupných informací (HARPER 1992).

Odhad rizika rekurence je jedním z základních bodů poradenství. Opírá se o znalost genetické povahy daného onemocnění a o rodokmen konkrétní rodiny. Člen rodiny, jehož riziko se obvykle stanovuje, bývá příbuzný probanda, například sourozenec či potomek probanda (již narozený či budoucí). U některých případů (autozomálně dominantní choroby, X – vázané choroby) je výhodné stanovit riziko i pro vzdálenější příbuzné (VLEK 1987). Genetické informace velmi zřídka poskytují jasnou odpověď na otázku rekurence („ano“, „ne“), většinou se pohybuje v termínech a číslech pravděpodobnosti a rizika (THOMPSON, THOMPSON 2004).

Modelová informace je odvozena z teoretického genetického modelu, který se hodí pro analyzovaný případ. Touto informací se rozumí pravděpodobnost vyplývající přímo ze štěpných poměrů. Existuje však více komplikací, které stěžují odhad genetické prognózy a vyžadují si složitější postup (fenokópie<sup>26</sup>, genokópie<sup>27</sup>, častý výskyt izolovaných případů, pozdní nástup příznaků dominantních onemocnění<sup>28</sup>, variabilní penetrance, případně

expresivita patologické alely). S modelovou informací tedy vystačíme jen v omezeném množství případů, kdy jednoznačně známe genotyp rodičů (BRUNECKÝ 1972).

Tab. 13: Rizika abnormalit v běžné populaci (CONNOR, FERGUSON-SMITH 1993; HARPER 1992)

Událost	Riziko
Riziko narození dítěte s vrozenou vadou	1 / 30
Riziko narození dítěte s vážným fyzickým nebo psychickým handicapem	1 / 50
Riziko spontánního potratu	1 / 8
Riziko perinatální smrti dítěte*	1 / 30 až 1 / 100
Riziko, že dítě zemře v období od prvního týdne do prvního roku života*	1 / 150
Riziko, že pár bude neplodný	1 / 10

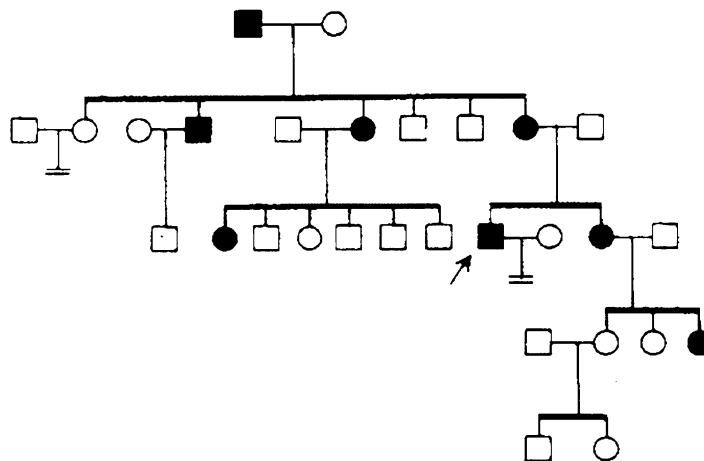
\* Uvádí čísla pro rozvojové země; velké rozdíly mezi regiony

V podstatě lze říci, že při stanovování genetického rizika můžeme vycházet ze základních čtyř kategorií – mendelovské riziko, empirické riziko, modifikované genetické riziko, složené genetické riziko (BRYŠOVÁ 1995; HARPER 1988).

Jestliže má choroba monogenní dědičnost, riziko pro určité členy rodiny můžeme obvykle stanovit dle klasických mendelovských pravidel. I tyto situace mohou zkomplikovat další proměnné – neúplná penetrance choroby, variabilní exprese či pokud je choroba výsledkem nové mutace (obr.7). V tom případě lze mendelovské odhady modifikovat pomocí Bayesovy analýzy<sup>29</sup> rodokmenu, která zvažuje i informace o konkrétní rodině, které mohou mendelovské riziko zvýšit nebo snížit – modifikované genetické riziko. (REED 1980; THOMPSON, THOMPSON 2004).

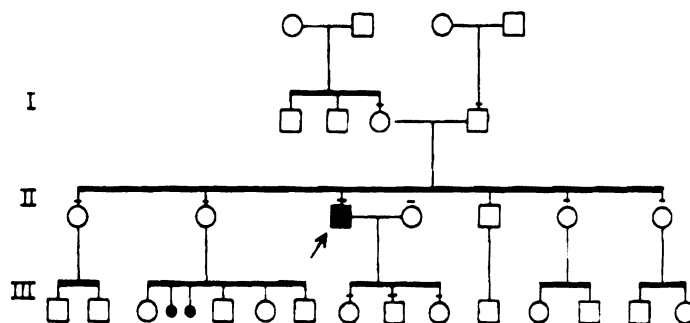
Obr. 20: Odhad rizika dle mendelovského způsobu dědičnosti choroby (HARPER 1992)

Rodokmen rodiny s myotonickou dystrofií (autozomálně dominantní choroba). Riziko pro potomky postiženého jedince je 50 % bez ohledu na incidenci choroby v populaci a počtu postižených chorob v rodině.

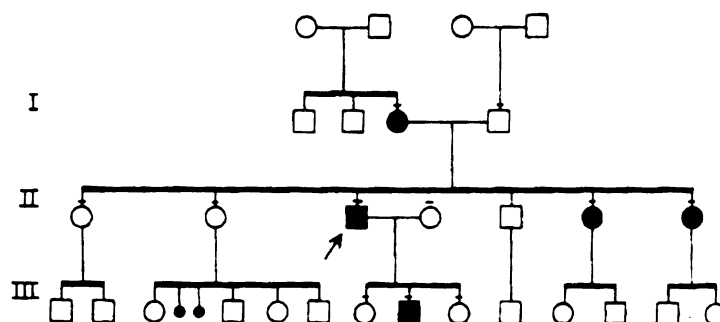


Obr. 21: Zdánlivý případ nové mutace v rodině s myotonickou dystrofií (HARPER 1992)

a) Rodokmen po počátečním vyšetření; proband se její jako případ nové mutace



b) Rodokmen po kompletním vyšetření i symptomatických členů rodiny



Empirická informace se vztahuje na patologické stavy, pro které není známý vhodný genetický model. Neznáme přesný způsob dědičnosti, nebo je tento způsob velmi komplikovaný, tzn. na vzniku stejného fenotypu se často podílí i výlučně negativní faktory. Údaje nevycházejí z teoretického modelu, ale přímo z empirických dat (HARPER 1992). Jsou to informace získané empirickým výzkumem v populaci, nejlépe přímo v té, ze které pochází analyzovaný případ. Tyto data využíváme například u nemendelovské dědičnosti nebo chromozomálních aberací.

Můžeme říci, že při monogenních onemocněních máme vždy stejné riziko. Při multifaktoriálně či polygenně podmíněných chorobách kolísá riziko v závislosti od počtu postižených rodinných příslušníků a od stupně jejich příbuznosti.

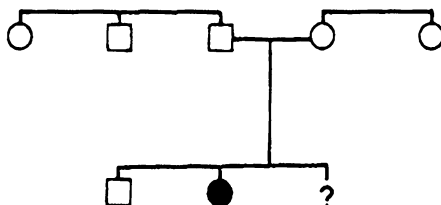
K empirickým informacím patří i údaje o genových a mutačních frekvencích, selekčních koeficientech, penetraci a expresivitě patologické alely a jiné údaje empirického původu (např. údaje o objevení se příznaků v jednotlivých věkových obdobích).

Nevýhodou empirické informace je, že na její získání je nutné analyzovat velký počet rodin s postiženými členy. Protože genetický mechanismus u některých chorob není přesně

známý, přenos a aplikace informací z jedné rodiny na druhou je vždy spojený s určitým rizikem nepřesnosti (REED 1980; HARPER 19892).

Obr. 22: Odhad empirického rizika (HARPER 1992)

Jedno dítě z rodiny je postiženo spinou bifidou. Riziko, že další dítě bude také postiženo je v oblasti s vysokým rizikem (např. South Wales) 1 / 20 (pokud není nikdo další z rodiny postižen). Odhad rizika bude jiný v oblasti s nízkou incidencí choroby a bude se měnit i v závislosti na počtu postižených osob v rodině.



Složené genetické riziko se využívá u onemocnění, kde pravděpodobnost rizika nelze jednoduše vyřešit. Například u chorob, které se mohou vyskytnout jako nová mutace, ale i s autozomálně recesivní dědičností, musíme pak zvažovat obě dvě varianty, jelikož riziko u každé je výrazně jiné (v prvním případě téměř 0, ve druhém 25 %).

Na určení genetické prognózy se často využívá současně všech dostupných typů informací. Při chorobách s neúplnou penetrací se využívá empirický údaj o penetraci dané choroby. Pokud není možné vyloučit, že proband je výsledkem nové mutace, je třeba brát v úvahu údaje o mutačních frekvencích a to v kombinaci se specifickou informací získanou studiem pacientova rodokmenu. Čím více zdravých synů a bratrů má matka postiženého dítěte, tím je pravděpodobnější, že postižený jedinec je výsledkem nové mutace.

Vždy je nutné ke každému případu přistupovat individuálně a zvážit všechny zasahující proměnné.

### 3.5.4 ETIKA GENETICKÉHO PORADENSTVÍ

Praktická řešení mnoha případů v genetickém poradenství se spojují s mnoha etickými a právními problémy. Otázky zachování důvěrnosti v oblasti genetického poradenství a lékařské genetiky vůbec se liší od těch, které se týkají nedědičných poruch. Znalosti o genetických znacích určité choroby mohou mít význam pro hodnocení rizika choroby i u jiných osob. Vždy však musí být zachovány anonymita pacienta a informací nesmí být zneužito v jeho neprospěch (MUNZAROVÁ 2005).

Povinností genetického poradce je sdělit klientům pravdivé a kompletní informace tak, aby jim všichni v rámci možností porozuměli. Navrhne možnosti řešení situace a dalšího

postupu. Klientům však pouze radí, nikdy nepůsobí direktivně a konečná volba je vždy na klientovi a jeho rodině (BRYŠOVÁ 1995; HARPER 1992).

Klienti jsou velmi různí v tom, jak se s informací vyrovnají. Mnoho lidí má problémy vyrovnat se s chorobou, tím spíše, pokud jsou ohroženi i jejich potomci. Proto je genetické poradenství úzce spjato i s psychologickým poradenstvím. Genetický poradce by měl pacientovi a jeho rodině poskytnout v této oblasti první podporu a v případě nutnosti je odkázat na další zařízení či svépomocné organizace (EVERS-KIEBOOMS, d'YDEWALLE 1987). Svépomocné organizace jsou většinou specializovány na určitou chorobu a mohou pomoci lidem, kteří chtějí sdílet své zkušenosti s někým, kdo má stejné problémy. Lidé zde mohou získat podporu, radu i informace ohledně novinek v případné léčbě a terapii, podporovat výzkum daného postižení (THOMPSON, THOMPSON 2004).

### **3.6 GENEALOGICKÁ METODA**

Shromažďování informací je první a zároveň velmi důležitý krok v genetickém poradenství. Nejlepší metodou je na začátku sestavit rodokmen jedince (genealogické schéma). Genealogie patří mezi základní genetická vyšetření. Jedná se zároveň o jednu z prvních metod, která je použita po příchodu pacienta do genetické poradny. Pro počáteční vyšetření má zřejmé výhody – je levná a rychlá (HARPER 1992; ČERNÝ 1971).

Genealogická metoda je popis genetických souvislostí v reálně existujících vztazích, tedy zachycení výskytu nějakého zřetelného znaku v rodokmenu. V genealogickém schématu (rodokmenu) se zachycují příbuzenské vztahy mezi jedinci a zaznamenávají se fenotypové znaky všech jeho členů. Jedná se o důkladně provedenou rodinnou anamnézu, která zachycuje a ověřuje údaje podle určitých pravidel a požadavků. Rodokmen představuje soubor osob, který je vnitřně diferencován dle typu příbuznosti k probandovi (ČERNÝ 1967). Aby genealogické vyšetření poskytlo směrodatné údaje ke genetické analýze situace v rodině, musí být provedeno podle přesných pravidel. Využívá se mezinárodně známých symbolů a značek (některé mají více variant), což je podstatně přehlednější než sestavovat dlouhý list příbuzných (KAPRAS, ŠTARK 1987).

Při větším počtu rodokmenů jich lze využít ke statistickému vyhodnocení některých genetických jevů. Nejčastěji se zpracovává řádově 50 až 100 rodokmenů. Využití shodné symboliky a popisu umožňuje zpracovávání rodokmenů více odborníky (ČERNÝ 1967).



### 3.6.1 ZÁSADY PRÁCE S RODOKMENY

Orientační genealogický záznam získáme od probanda nebo jeho rodičů. Při genealogickém šetření nás zajímají především příbuzenské vztahy postižených a nepostižených osob ve vyšetřované rodině. Velký význam má zároveň zjištění pohlaví těchto osob, data jejich narození, případně úmrtí, počet a pořadí narozených osob v rodinách, popřípadě potrat, zjištění jejich zdravotního stavu. Pro přehlednost zakreslujeme zásadní údaje a příbuzenské vztahy pomocí symboliky (viz níže) v tzv. genealogickém schématu. Další podrobnosti a důležité údaje zapíšeme do připojené legendy (KAPRAS 1981).

Úkolem genetického konzultanta je především objektivizace údajů získaných od rodinných příslušníků. Snažíme se získat co nejhlubší (počet generací) a nejširší (vzdálení příbuzní stejné generace) rodokmen. Hloubka genealogického schématu je zpravidla omezena dostupností potřebných informací. Obvykle je možné sestavit 3 až 4 generační rodokmen. Při aplikaci této metody je důležité využít všech informačních zdrojů, které jsou k dispozici. Vyplatí se tedy oslovit širší příbuzenstvo, jak horizontálně, tak vertikálně.

V genealogickém schématu rozlišujeme dvě linie, horizontální – rodičovská a sourozenecká, a linie vertikální – rodové. Genetičtí pracovníci ke získání těchto informací využívají rodokmenové dotazníky (viz přílohu 1 a 2), které si proband odnese a může je tak vyplnit s pomocí rodiny. Jak již bylo řečeno, je dobré využít všech lékařských zpráv o členech rodiny, které máme k dispozici (ČERNÝ 1967).

Snažíme se získat pokud možno hlavně kompletní údaje o kolaterálních větvích rodokmenu, tzn. zachytit rodinu v plné šíři. Do rodokmenů je dobré zaznamenat i příjmení žen před uzavřením sňatku pro případ, že by se zjistilo, že je rodokmen propojen s jiným s obdobnými problémy.

Zásadní význam pro další práci s rodokmenem má vyznačení probanda. Rodokmen se vypracovává od probanda přes nejbližší generace (sourozenci a jejich děti, rodiče a jejich sourozenci, probandovy děti, děti sourozenců rodičů) ke generacím vzdálenějším. Postupujeme dle konkrétního účelu samotného studia.

HARPER (1992) upozorňuje na důkladné prověření následujících témat: samovolné potraty, mrtvěrozenost či úmrtí v dětském věku, konsangvinitu v rodokmenu a nemanželský původ dětí. Jedná se totiž o témata, o kterých některé rodiny samy nemluví. Dále doporučuje zapisovat, data narození (raději než věk), datum vyšetření a adresy jednotlivých členů rodiny.

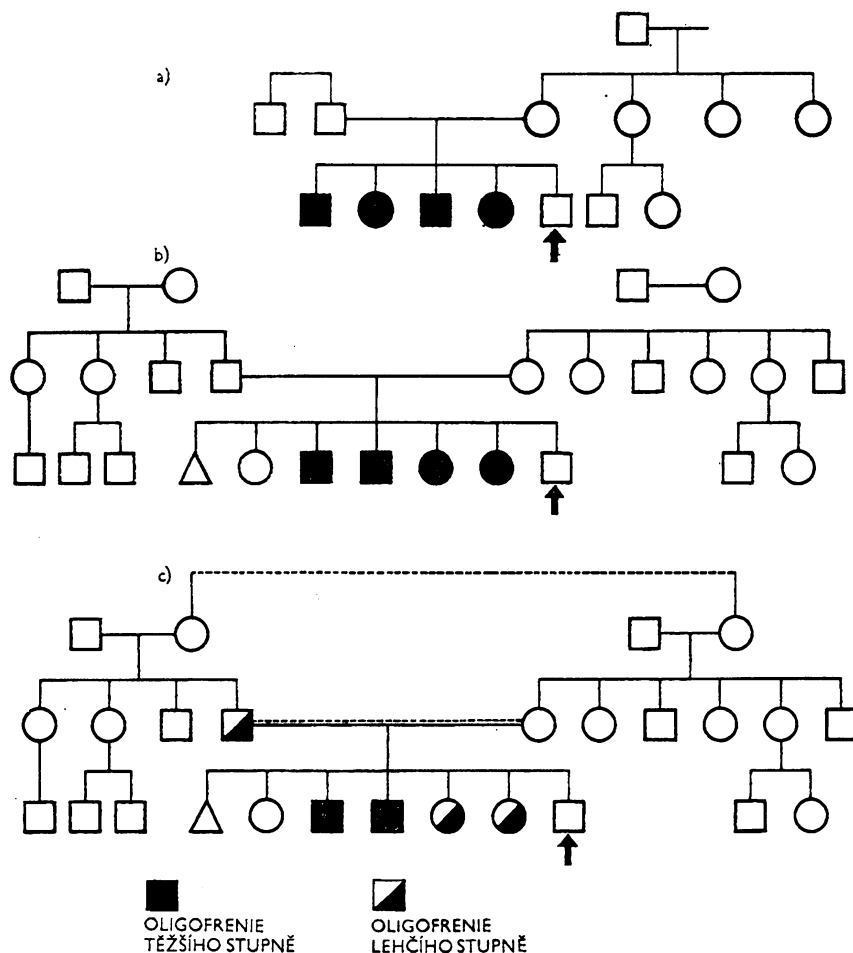
Při plánování genealogického průzkumu je třeba mít na paměti:

- 1) Přímo od probanda lze získat pouze málo spolehlivých údajů. Spolehlivost zdravotnických údajů bývá ovlivněna nápadností a prognózou choroby.

- 2) Pokud se ptáme u probandů kontrolních souborů na onemocnění v rodině nebo postižených probandů na choroby přímo nesouvisející se základním onemocněním, líčí svou rodinu jako velmi zdravou. Naopak jedinci s chronickou nebo vrozenou chorobou znají dobře výskyt stejné choroby u svých příbuzných.
- 3) Proband zná většinou lépe rodinu matky než otce.
- 4) Proband, který není na genealogické vyšetření připraven si nevybaví požadované informace. Vyšetření provádíme opakovaně a jedinec zjistí potřebné údaje. Výhodou je využívat předtištěné dotazníky (viz níže).
- 5) Úroveň informací probanda je závislá na jeho věku, vzdělání a rodinných poměrech (ČERNÝ 1967).

Obr. 23: Rodokmen sestavený v genetické poradně (ČERNÝ 1967)

- a) při první návštěvě dle údajů probanda
- b) při druhé návštěvě, kdy údaje zjišťoval proband sám
- c) rodokmen sestavený ve spolupráci s obvodním lékařem a širší rodinou



„Totožnost rodokmenového opisu se skutečností nemusí být však úplná.“ (NEČAS ET AL. 2000) Stejně jako u jiných výzkumů, i zde může dojít k možným chybám. Ty pramení hlavně ze tří okruhů: (1) Při analýze znaku jsou přímému pozorování většinou dostupné jen 2 – 3 generace. Zejména ústní informace o vzdálenějších příbuzných a dřívějších generacích jsou

zatíženy vysokou hladinou informačního šumu; (2) Řada klinických diagnóz staršího data může zahrnovat pod stejným názvem znaky sice podobné, ale ve své etiopatogenezi různé. Dnes je již možné těmto nepřesnostem předejít molekulárně-genetickou diagnostikou; (3) Při každé genealogické analýze je třeba mít na paměti, že v určitém procentu (cca 5%) není v rodokmenu udávaný otec skutečným biologickým otcem.

### **3.6.2 RODOKMENOVÉ DOTAZNÍKY**

Genealogické dotazníky se využívají v sestavování rodokmenů k doplnění informací, které není schopný si proband sám vybavit. Dotazník si odnese domů a jeho vyplnění může provést i s širším příbuzenstvem. Informace tak budou kompletnější a výrazně pomohou doplnit rodokmenové schéma.

Důležité je, aby byl dotazník přehledný a srozumitelný a nedošlo tak k chybnému či zavádějícímu vypracování. Je výhodnější, pokud bude dotazník stručnější, zaměřený na hlavní body u dané diagnózy. Některé typy dotazníků uvádím v příloze 1, 2.

### **3.6.3 KONSTRUKCE RODOKMENU**

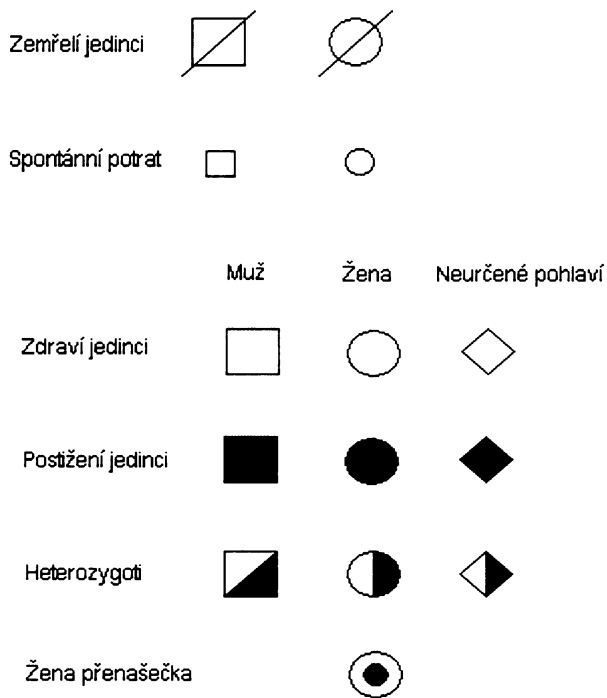
Jednotlivé generace jsou označeny římskými číslicemi. Na rodokmenovém schématu jsou uspořádány od shora dolů dle stáří generace. V rámci každé generace jsou sourozenci zakresleni zleva doprava podle pořadí narození a označují se arabskými číslicemi. Příslušného jedince z rodokmenu lze přesně určit kombinací arabské a římské číslice. Ve schématu je proband označen šipkou. V některých rodokmenech mohou být vyznačeni probandi dva a to tehdy, je-li rodina v časovém sledu znovu zachycena při vyšetření postiženého příbuzného.

Muže označujeme čtverečkem, ženu kolečkem, ale používá se i známých biologických symbolů označujících pohlaví. Osoby, jejichž pohlaví není přesně známo označujeme kosočtvercem (běžně se užívá například pro znázornění plánovaného dítěte, nebo jedince z dřívějších generací, kde není známé pohlaví). Nositelé sledovaného znaku jsou označováni značkou plnou, jedinci bez znaku značkou prázdnou. Pokud chceme označit speciální znak nebo v rodokmenu sledujeme více znaků, může být symbol jedince rozdělen na části a ty jsou plné nebo prázdné. Přítomnost více sledovaných znaků u jednoho jedince můžeme vyjádřit též rozdělenou značkou (na příslušný počet částí), kde jsou části vybarveny různými barvami. Pokud z nějakého manželství vzešlo více zdravých jedinců stejného pohlaví, lze to zakreslit zkráceně použitím symbolu pro dané pohlaví s počtem potomků zapsaným uvnitř.

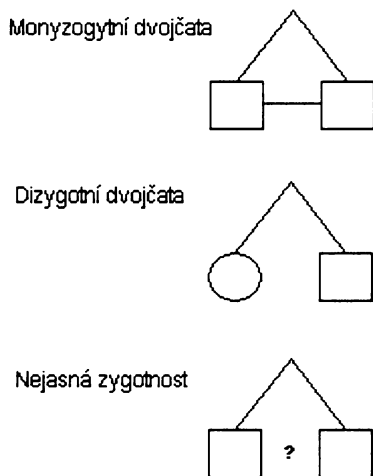
Heterozygoty (přenašeče znaku) označujeme napůl vybarveným symbolem nebo symbolem s tečkou. Druhého v pořadí se užívá hlavně u X-vázané dědičnosti.

Pod znak jedince si poznamenáme rok narození, pokud je známý. V případě, že jedinec už nežije - znázorníme to přeškrtnutím jeho symbolu a uvedeme jeho věk v době úmrtí, popřípadě rok úmrtí. Pokud znázorníme potrat - můžeme tak učinit pomocí malého symbolu příslušného pohlaví, často se však znázorňují jen malým plným kolečkem nebo trojúhelníčkem.

Obr. 24: Symboly jednotlivců v rodokmenech (ČERNÝ 1971; BRUNECKÝ 1972; KAPRAS, ŠTARK 1987)

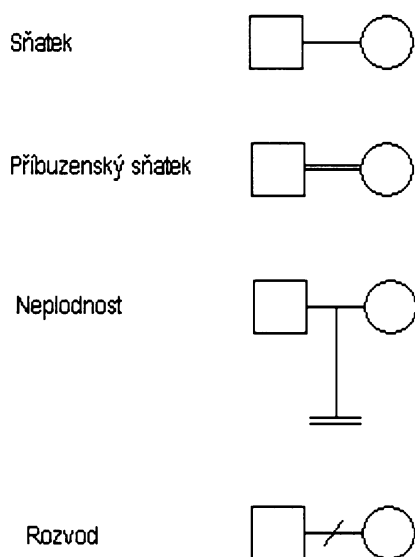


Obr. 25: Symboly dvojčat (ČERNÝ 1971; BRUNECKÝ 1972; KAPRAS, ŠTARK 1987)

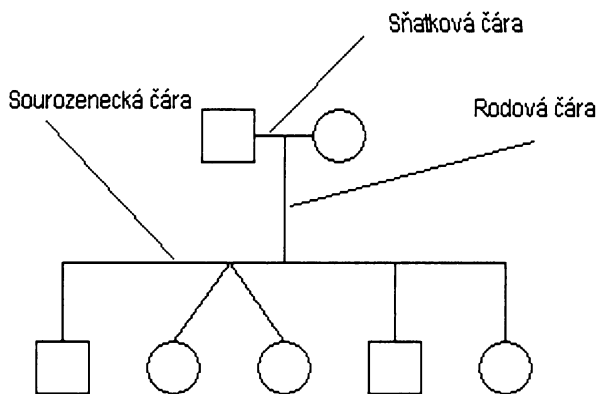


Vztahy mezi jedinci v rodokmenu jsou vyznačeny vodorovnými či svislými čarami. Jednoduchý sňatek znázorníme rovnou čarou (sňatková čára), kterou spojíme muže a ženu. Manžela zpravidla kreslíme vlevo, manželku vpravo. V případě opakovaných sňatků jednoho jedince zachycujeme všechny sňatky a jejich pořadí označujeme římskými čísly. Dvojitá čára značí, že tento sňatek byl uzavřen mezi příbuznými jedinci. Rozvod znázorníme přeškrtnutím této rodové čáry a sňatek, který je neplodný (tedy jeden nebo oba jeho členové nejsou plodní) označíme „uzemňujícím“ symbolem. Pokud by měl svazek děti, bude navazovat místo symbolu pro neplodnost další vodorovná čára, na které budou znázorněni potomci v pořadí zleva od nejstaršího. Pokud není jejich pořadí známo, bude sourozenecká vodorovná čára přerušovaná.

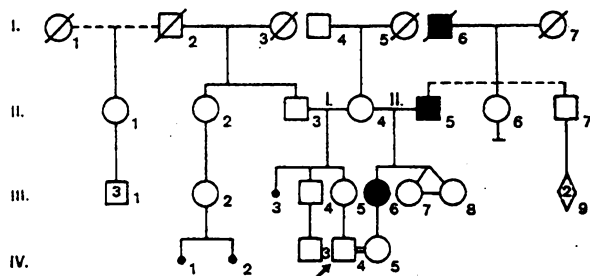
Obr. 26: Symboly svazků dvou jedinců (ČERNÝ 1971; BRUNECKÝ 1972; KAPRAS, ŠTARK 1987)



Obr. 27: Jednoduché schéma rodiny s pěti dětmi (z toho jedny dizygotní dvojčata) ([www.genetika.wz.cz](http://www.genetika.wz.cz), 10.10.2005)



Obr. 28: Využití nejčastěji používaných rodokmenových symbolů ve složitějším genealogickém záznamu (KAPRAS 1981)



### 3.7 KOSTNÍ DYSPLÁZIE

Kostní dysplazie patří mezi vrozené genetické poruchy utváření skeletu. Můžeme je dále rozdělit dle konkrétního genového postižení.

Generalizované dysplázie jsou vývojové choroby růstových epifýz obratlů a dlouhých kostí. Pojem „dysplazie“ je odvozen od „disordered growth“ a je symetrickou poruchou vývoje a růstu celé kostry. Celkový počet kostních dysplázií není znám (MAŘÍK 2000).

Kostní dysplazie (KD), označované též jako osteochondrodysplazie (OCHD), jsou různorodou (heterogenní) skupinou dědičných chorob skeletu, které vznikají jako vrozené poruchy metabolismu chrupavčité, kostní a vazivové tkáně. Vyznačují se zpravidla krátkou disproporcionální (nesouměrnou) postavou, abnormalitami tvaru lebky, hrudníku, pánve, rukou, nohou a často deformovanými dlouhými kostmi končetin. Současně bývá různě porušená funkce kloubů končetin a páteře od vrozené kloubní hypermobility (současně bývá i jistý stupeň svalové hypotonie) až k značně omezenému rozsahu pohybu vlivem vrozené kloubní dysplazie a předčasně se rozvíjející preosteoartrózy (v období růstu) a osteoartrózy (již v časně dospělosti) z důvodů biochemických (vrozené defekty kolagenu typu II, I, IX, X,

XI, porucha metabolismu proteoglykanů, kalciofosfátového metabolismu aj.) a biomechanických (vlivem kloubní inkongruence, porušené osy končetin a páteře, ale i mikrotvrdosti zejména subchondrální kostní tkáně či abnormálních biomechanických vlastností kloubní chrupavky). Někdy bývá porušen i duševní vývoj primárně nebo sekundárně vlivem tělesného postižení. Systémové vady skeletu se často kombinují i s vrozenými vadami jiných systémů jako např. kardiovaskulární, hemopoetický, centrální nervový systém, časté jsou i přidružené vady močopohlavního ústrojí, smyslových orgánů, kůže a kožních adnex a další vrozené vývojové či metabolické vady (hyperlipoproteinemie, hyperhomo-cystinemie, poruchy kostního metabolismu aj.)

Pro kostní dysplazie většinou platí mendelovská dědičnost, KD často vznikají jako čerstvé dominantní mutace, typická je genetická variabilita a heterogenita u některých nozologických jednotek a různě závažná exprese mutovaného genu v rodokmenu.

V současné době se rozlišuje podle Mezinárodní nomenklatury konstitučních chorob kostí více než 150 nozologických jednotek - diagnóz a průměrná incidence ve světovém písemnictví se uvádí 0,3 - 0,45 : 1000 živě narozených dětí. Některé OCHD se však vyskytují zcela raritně (i specializovaný osteolog je zná jen z odborných, většinou kazuistických publikací nebo se s nimi setká pouze jednou v životě), jiné jako achondroplazie jsou častější a tím i známější, protože se jedná o velkou skupinu chorob skeletu, vyskytující se relativně často. Podle dostupných statistik vrozených vývojových vad (VVV) odhadujeme, že se v ČR ročně narodí 200 - 300 novorozenců s kostní dysplazií nebo kombinovanou končetinovou vadou (např. artrogrypóza).

OCHD se dělí do 3 hlavních kategorií:

1. Chondrodysplazie (epifyzární či metafyzární - např. achondroplazie - chondrodysplazie - s nebo bez postižení páteře),
2. Deorganizovaný vývoj chrupavky a fibrosních složek (např. exostózová choroba a enchondromatóza),
3. Osteodysplastie (osteopenické a osteoporotické syndromy - např. osteogenesis imperfecta, sklerotické KD - např. pyknodysostóza a idiopatické osteolýzy). Podle dřívějších verzí Mezinárodní nomenklatury osteochondrodysplazií se jako samostatná skupina uváděly i chromosomální aberace (odchylky). U nás se problematikou Turnerova syndromu zabývá Klub dívek s TS.

Na tělesném postižení dětí a dospělých s KD se kromě krátké postavy nepříznivě uplatňuje disproportionálnita postavy, která různě závažně porušuje držení těla - páteře (což se projevuje hyperkyfózou a hyperlordózou častěji však biomechanicky závažnější kyfoskoliózou a lordoskoliózou). Jak již bylo zmíněno, postižení je různé podle lokalizace dysplastických změn na skeletu (epifýzy, metafýzy, obratle) a změněné struktury kostní tkáně. Klinicko-radiologický obraz každopádně dříve či později vyústí v různé závažné deformity dlouhých kostí a páteře s primárními či sekundárními degenerativními změnami, které jsou příčinou trvalého zdravotního postižení. Lidé s kostními dysplaziemi se stávají závislí na pomoci druhých osob, neobejdou se v běžném životě bez podpůrných ortopedicko-protetických pomůcek, různých adjuvatik a kompenzačních pomůcek (např. individuální končetinové a trupové ortézy, hole, berle, chodítka, různé nástavce a speciální držáky), pohybují se někdy na mechanickém či dokonce elektrickém invalidním vozíku. Ti šťastnější zůstanou mobilní díky speciálním aloplastikám nosných kloubů dolních končetin, případně operacím páteře. Krátká postava často vyžaduje speciální bezbariérové prostředí (úprava bytu, pracoviště - výška schodů, židlí, umyvadel, vypínačů, WC aj.) (MARŠÍK 2000, 2001).

U kostních dysplazií je dalším zajímavým aspektem, co se týče sestavování rodokmenů, že tito lidé mají tendence mezi sebou uzavírat sňatky. „Pacienti se stejnou diagnózou, s růstovou retardací, jsou charakterizováni tendencí uzavírat sňatek se stejně postiženými jedinci. Riziko vzniku choroby mezi potomky se tak neúměrně zvyšuje, pokud se jedná o úplně identickou diagnózu (KUKLÍK 2001).

Jelikož kostní dysplazie mohou vzniknout i jako nová spontánní mutace, může se postižené dítě narodit zdravým rodičům. I zde pak hraje roli genetické vyšetření. Genetické poradenství u chorob růstu vychází z obdobné metodologie jako obecné genetické poradenství, ze zásad respektování psychologických aspektů genetického poradenství (Kuklík 2001). Vyšetření rodokmenu by se však nemělo provádět brzy po porodu, kdy jsou rodiče ještě v šoku a nejsou schopni adekvátně podat ani zpracovat informace. Problémem též bývá, že se rodičům dostane v porodnici neadekvátních informací a dítě je předčasně předáno do ústavní péče. Dnes se bohužel často zapomíná na fakt, že fyzický defekt nemusí znamenat defekt mentální.

### **3.7.1 ACHONDROPLÁZIE**

Jako příklad konkrétních informací o etiologii a symptomech jedné formy kostních dysplazií je uvedena achondroplázie, neboť se jedná o nejčastěji se vyskytující kostní dysplazii, a i v testovém souboru empirické části je nejvíce pacientů s achondroplázií.



Současné studie uvádí incidenci achondroplazie 3:100 000 živě narozených dětí. Odhadem tvoří achondroplazie asi 80% z celkového počtu vzácně se vyskytujících kostních dysplazií. Tato choroba se v lidském pokolení vyskytuje již delší dobu jeho vývoje. Dokazují to paleopatologické nálezy z doby prehistorické staré více než 5000 let a dokumentace v starodávném sochařství a malířství. Název achondroplazie použitý Parrotem v roce 1978 je chybný, neboť chrupavka se utváří správně. „Histologickým vyšetřením růstových chrupavek bylo zjištěno kvantitativní snížení enchondrální osifikace, krátké sloupce chondrocytů se širokými septy.“ (Mařík, 2001) Jako synonymní názvy achondroplazie se užívá chondrodystrophia fetalis, chondrodysplasia fetalis, nanismus chondrodystrophicus či Parrotova-Marieova choroba.

V 80- 90% vzniká achondroplazie jako spontánní nová mutace (často pokud je věk otců větší než 37 let) na krátkém raménku 4.chromozomu v oblasti 4p16.3. Pokud je nemoc zděděná, jedná se o autozomálně dominantní dědičnost.

Více než 99% nových mutací vzniká bodovými mutacemi (G – A nebo G – C) v nukleotidu 1138 v transmembránové doméně genu pro receptor 3 fibroblastů. Tyto receptory za normálních podmínek váží růstový faktor, jejich označení je FGFR – 3. Obě mutace mají stejný výsledek – nahrazení glycinu argininem v kodonu 380. Tyto receptory FGFR-3 se uplatňují při vývoji chrupavky a v centrálním nervovém systému.

Běžné mutace 1138G – A nebo 1138G – C se dají detekovat přímo a detekce je poměrně snadno proveditelná. Studie detekce nukleových kyselin provedené u nás dokazují možnost využití detekce FGFR-3 v prenatální diagnostice.

Co se týče rodokmenového určení pak je pravděpodobnost pro potomky, jejichž oba rodiče mají achondroplazii, 1 : 4, že se bude jednat o homozygota. Jelikož achondroplazie je autozomálně dominantní choroba, je homozygotní stav letální a jedinci nepřežívají.

Existují další mutace v FGFR-3, které způsobují disproporcionální krátkou postavu. Též byl popsán případ těžké achondroplazie s opožděným psychomotorickým vývojem.

U pacientů s achondroplazií najdeme typické signifikantní abnormality papilárních linií na ruce a nohou, neboť jejich utváření je dáno geneticky (MARÍK 2001; KUKLÍK 2001).

## **4 SOUBOR A METODIKA**

### **4.1 VYBRANÝ SOUBOR**

Cílem empirické části je zjistit přítomnost nesespecifických rizik v rodinách, kde se vyskytla autozomálně dominantní kostní dysplázie jakožto čerstvá mutace. Rodokmeny probandů s kostními dyspláziemi jsou srovnávány s rodokmeny probandů kontrolní skupiny.

Při výběru probandů obou skupin nezáleželo na pohlaví ani věku jedince. V převážné většině se jednalo o jedince do 30 let.

Věkový průměr testové skupiny – 17 let

Věkový průměr kontrolní skupiny – 24 let

Pro výběr probandů byla stanovena následující kritéria:

#### **A) kritéria pro testový soubor:**

- přítomnost autozomálně dominantní kostní dysplázie;
  - kostní dysplázie se u probanda objevila jako čerstvá mutace, tzn. nikdo z jeho rodiny chorobou netrpěl a nejedná se o genetický přenos;
  - pokud jsou informace čerpány pouze z lékařské karty jedince, je nutné, aby obsahovala řádně zaznamenaný rodokmen či vyplněný rodokmenový dotazník, nejlépe obojí;
  - rodokmen musí být zhotoven v dostatečné šíři a hloubce, alespoň 3 generační;
  - musí být zaznamenány i informace o ostatních chorobách v rodině
  - počet probandů: 54;
- probandi byli náhodně vybráni z pacientů genetické ordinace MUDr.Kuklíka dle výše uvedených kritérií. V souboru se vyskytuje velké množství kostních dysplázií, od každé většinou jeden případ, tudíž není vhodné soubor dále dělit.

#### **B) kritéria pro kontrolní skupinu:**

- v rodině není přítomna žádná autozomálně dominantní genetická choroba;
  - řádně vyplněný rodokmenový dotazník či vypracovaný rodokmen, nejlépe obojí;
  - rodokmen musí být zhotoven v dostatečné šíři a hloubce, alespoň 3 generační;
  - musí být zaznamenány i informace o ostatních chorobách v rodině;
  - počet probandů: 54;
- probandi byli vybráni ze studentů vysokých škol v Praze.

Celkem bylo tedy zpracováno 108 rodokmenů a rodokmenových dotazníků.

## 4.2 RODOKMENY A FORMULÁŘ

Při zpracovávání rodokmenů se jako nejefektivnější ukázalo využití jednotných formulářů. Formuláře byly vypracovány dle rodokmenů, rodokmenových dotazníků, případně dalších údajů z karty pacienta. Formuláře byly vyplněny ručně.

<b>ČÍSLO<sup>1</sup>:</b>	<b>K<sup>2</sup></b>	<b>AD<sup>2</sup></b>	<b>Rok narození<sup>3</sup>:</b>	
<b>JMÉNO<sup>4</sup>:</b>				
<b>DIAGNÓZA<sup>5</sup>:</b>				
<b>VĚK RODIČŮ<sup>6</sup></b>				
	otec	matka		
<b>RAKOVINA<sup>7</sup></b>				
příbuznost <sup>8</sup>				
druh				
poznámky:				
<b>VÝSKYT DVOJČAT<sup>9</sup></b>				
příbuznost <sup>8</sup>				
poznámky				
<b>SPONTÁNNÍ POTRATY<sup>10</sup></b>				
příbuznost <sup>8</sup>				
příčina				
<b>DALŠÍ CHOROBY<sup>11</sup></b>				
příbuznost <sup>8</sup>				
nemoc				
<b>ÚMRTNOST<sup>12</sup></b>				
příbuznost <sup>8</sup>				
věk v době úmrtí				
příčina				

Podrobnější vysvětlení jednotlivých údajů ve formuláři:

1. Evidenční číslo pro rozlišení informací od jednotlivých probandů, číslování je vždy dvojí, zvláště pro probandy s AD kostními dyspláziemi, zvláště pro kontrolní skupinu.
2. Rozlišení zařazení jedince: K → kontrolní soubor, AD → soubor s autozomálně dominantními kostními dyspláziemi (testový soubor).
3. Rok narození probanda, u něho je většinou v závorce uveden i věk, hlavně kvůli statistickému zpracování.
4. V této práci samozřejmě jména probandů uvedena nejsou, byla použita pouze v pracovní verzi pro lepší orientaci a pro případ potřeby doplnění některých údajů.
5. Pole diagnózy je využito pouze u testového souboru s AD kostními dyspláziemi.
6. Věk rodičů v době narození probanda.
7. V případě rakoviny jsou zaznamenány všechny druhy společně. Rakovina není zařazena mezi další choroby, ale má samostatnou kategorii. Již před výzkumem totiž bylo zřejmé, že ji budeme v rodokmenech zjišťovat. Další choroby vyplynuly až v průběhu shromažďování dat z rodokmenů. Poté byly rozděleny do kategorií. Z tohoto důvodu je rakovina prvním nespecifickým faktorem, který zjišťujeme a není zařazena mezi další choroby.
8. Do tohoto pole vyplňuji stupeň příbuznosti postižené osoby vzhledem k probandovi (1/2, 1/4, 1/8, 1/16). Podrobné znázornění podílu sdílených genů (příbuznosti) je uvedeno v tabulce 10. Příbuzní 1. stupně (rodiče, sourozenci probanda) sdílejí 1/2 společných genů (0,5), příbuzní 2. stupně (např. prarodiče, teta, strýc probanda) 1/4 (0,25), příbuzní 3. stupně (např. bratranec, sestřenice probanda) 1/8 (0,125), příbuzní 4. stupně (např. předkové 4 generace zpět, sourozenci praprarodičů probanda) 1/16 (0,0625).
9. Zaznamenána jsou dvojčata dizygotní i monozygotní, pokud je v rodokmenu uvedeno.
10. Zachyceny jsou i vícečetné potraty.
11. Zaznamenány jsou všechny další choroby, které se v rodokmenu vyskytly. Dále byly s pomocí MUDr. Kuklíka roztrženy do osmi skupin.
12. Jako předčasná úmrtí byla považována všechna úmrtí do 70.let. Úmrtí následkem úrazu nebyly zařazeny mezi předčasné. Pokud bylo známo, je uveden i přesný věk v době úmrtí.

Vypracovat jeden dotazník u skupiny s kostními dyspláziemi trvalo zhruba půl hodiny až hodinu vzhledem k množství lékařských zpráv, které bylo nutné projít. U kontrolní skupiny práce postupovala rychleji.

#### 4.2.1 ROZDĚLENÍ CHOROB DO SKUPIN

Pro velké množství dalších zjištěných chorob v rodokmenech bylo provedeno s pomocí MUDr. Kuklíka rozdělení do osmi skupin dle podstaty nemoci (tab. 13). Kardiovaskulární choroby, endokrinní a metabolické poruchy, degenerativní neurologická onemocnění, vrozené anatomické vady jsou statisticky hodnoceny samostatně. Vrozené smyslové vady, infekční onemocnění, alergie a kožní onemocnění jsou z důvodu nízké četnosti zařazeny do jedné skupiny – ostatní. Ve statistickém zpracování se s nimi tedy pracuje jako s jednou skupinou chorob.

Tab. 13: Skupiny dalších chorob

<b>1. Kardiovaskulární choroby</b> ictus (mrtvice) infarkt myokardu (IM) ischemická choroba srdeční (ICHS) hypertenze nedomykavost chlopní cévní mozková příhoda (CMP) angina pectoris varixy (křečové žíly)	<b>2. Endokrinní a metabol.poruchy</b> diabetes mellitus (DM) struma cirhóza jater zvýšený cholesterol thyreopatie hypothyróza hyperthyróza	<b>3. Vrozené anatomické vady</b> rozštěp patra a rtu (CLP) skolióza vývojové vady skeletu Pethesova choroba zmenšená ledvina rozštěp močové trubice vrozená vada srdce DDC
<b>4. Vrozené smyslové vady</b> glaukom katarakta amblyopie vrozená hluchota	<b>5. Infekční onemocnění</b> tuberkulóza (TBC) dočasná obrna meningitida	<b>6. Alergie</b> alergie astma
<b>7. Degener.neurolog. onemocnění</b> Alzheimerova choroba vrozená mentální retardace epilepsie sklerosa multiplex migréna lehká mozková dysfunkce (LMD)	<b>8. Kožní onemocnění</b> psoriáza vitiligo	

### 4.3 PRACOVNÍ POSTUP SHROMÁŽDĚNÍ A ZPRACOVÁNÍ DAT

#### 4.3.1 SHROMÁŽDĚNÍ DAT

Sběr dat probíhal v genetické ambulanci MUDr. Miloslava Kuklíka, která je součástí Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu, Praha 3. Dle výše uvedených kritérií byl vybrán testový soubor jedinců s kostními dyspláziemi. Informace z rodokmenů, rodokmenových dotazníků a případně dalších lékařských zpráv byly zpracovány do formulářů.

Kontrolní skupina byla vybrána ze studentů vysokých škol také z materiálů MUDr. Kuklíka.

### 4.3.2 ZPRACOVÁNÍ DAT

Data z formulářů byla přepracována do dvou tabulek – pro testový a kontrolní soubor zvlášť (uvedena v příloze 3 a na CD). Část z tabulky je vidět v tabulce 14.

Takto byla data zpracována pro obě skupiny – testovou i kontrolní. Věk rodičů je uváděn v době porodu a věk probanda je počítán ke konci roku 2005. V tabulce 14 je část tabulky s daty kontrolní skupiny, neboť zde není u probandů uvedena žádná choroba.

Tab. 14: Ukázka a vysvětlení zpracování dat

číslo	ročník	věk	věk otce	věk matky	rakovina	A7 0,50	A8 0,25	A9 0,125	A10 0,0625
1	1984	21	32	27	B6 0,00	B7 0	B8 0	B9 0	B10 0
2	1980	25	32	32	0,00	0	0	0	0
3	1982	23	30	26	0,38	0	1	1	0
4	1983	22	29	26	0,38	0	1	1	0
5	1983	22	22	22	0,50	0	2	0	0
6	1983	22	29	26	0,13	0	0	1	0
7	1981	24	21	19	0,19	0	0	1	1

Analogicky jako pro rakovinu jsou zpracována data i pro další nespecifické faktory – výskyt dvojčat, spontánní potraty, úmrtnost. Další choroby jsou dle stejného vzorce zpracovány zvlášť v 5ti skupinách (kardiovaskulární choroby, endokrinní a metabolické poruchy, degenerativní neurologická onemocnění, vrozené anatomické vady mají zvláštní skupiny a vrozené smyslové vady, infekční onemocnění, alergie a kožní onemocnění jsou z důvodu nízké četnosti zařazeny do jedné skupiny – ostatní).

Údaje v 7. – 10. sloupci uvádí počty osob v daném rodokmenu, které byly postiženy rakovinou (vždy ve sloupci příslušné příbuznosti – vychází z tabulky 10). V 6.sloupci je číslo vypočítané dle následujícího vzorce (písmena označují řádek tabulky v abecedním pořadí shora dolů, čísla označují sloupec tabulky zleva doprava):

$$B6 = B7 \times A7 + B8 \times A8 + B9 \times A9 + A10 \times A10$$

Tento vzorec vysvětluje, jak byla získána čísla uvedená ve sloupci „rakovina“ (analogicky pro ostatní sledované znaky). Tím se vzájemně relativizuje významnost jednotlivých případů dle stupně příbuznosti. Například se dá říci, že jeden případ rakoviny u osoby v příbuznosti 1/2 odpovídá významem dvěma případům u osob s příbuzností 1/4. Tento způsob výpočtu byl konzultován s MUDr. Kuklíkem. Nazýváme tuto proměnnou v dalším textu „relativní výskyt znaku“. Dále byla data zpracována statistickými metodami, které uvádím níže.

## 4.4 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT

Ke statickému zpracování získaných dat byl použit statistický program Statistika 6.0.

### 4.4.1 PROMĚNNÉ A MĚŘÍTKA

Data pro statistickou analýzu je nutné uspořádat, popsat a charakterizovat. Hodnotami znaku mohou být čísla, dohodnuté značky nebo slovní vyjádření. Dle typu dat můžeme rozlišovat různé typy proměnných s různými měřítky.

Nominální proměnná je taková, o jejíž dvou hodnotách můžeme říci pouze, zda jsou stejné či různé (škola, fakulta, obor). Hodnotami mohou být texty (písmena), případně i číselné kódy. Lze u nich zjišťovat jen rozdělení četností, nemůžeme provádět aritmetické operace (sčítat apod.). Pokud existují pouze dvě možné varianty, jedná se o binární (dichotomické) měřítko.

V případě ordinální (pořadové) proměnné je možné u dvou hodnot navíc určit pořadí (např. vzdělání, stádium onemocnění). Jako hodnoty lze použít text, datum, číslo. Pro statistické analýzy (s výjimkou zjišťování četností) je třeba texty převést na čísla. O veličině vyjádřené v ordinálním měřítku se někdy hovoří jako o uspořádaném faktoru.

Intervalová (rozdílová) proměnná je taková, pro jejíž dvě hodnoty můžeme navíc (k možnostem ordinální proměnné) vypočítat, o kolik je jedna hodnota větší (resp. menší) než druhá. Hodnotami jsou tedy čísla. Nula nemusí znamenat neexistenci znaku, neboť je na dohodnutém místě stupnice.

Poměrová (podílová) proměnná musí navíc splňovat další podmínku – pro její dvě hodnoty můžeme vypočítat, kolikrát je jedna hodnota větší (resp. menší) než druhá, tzn. jedná se pouze o kladné hodnoty. Nula teda znamená absolutní neexistenci vlastnosti.

Nominální a ordinální proměnné jsou souhrnně označovány jako kvalitativní; intervalové a poměrové proměnné jsou souhrnně označovány jako kvantitativní (numerické). Pro nominální a ordinální proměnné je typické diskrétní rozdělení, tzn. že hodnoty jsou bez ohledu na přesnost měření od sebe oddělené. Pro kvantitativní proměnné je typické spojitě (metrické) rozdělení, jež mohou nabývat libovolných hodnot z určitého intervalu (HAVRÁNEK 1993, ZVÁRA 2001).

Ze získaných dat testového i kontrolního souboru jsou kvantitativní data pouze věk rodičů probanda a relativní výskyt znaku u všech sledovaných nespécifických faktorů. Nominální proměnná je výskyt či nevýskyt daného nespécifického faktoru v rodině probanda bez ohledu na příbuznost. Ordinální proměnná je četnost výskytu znaku u jednotlivých stupňů příbuznosti.

## 4.4.2 GRAFICKÝ A ČÍSELNÝ POPIS DAT

### 4.4.2.1 Kvalitativní proměnné

Pro popis kvalitativních proměnných je užito koláčových grafů se znázorněním absolutních i relativních četností. K číselnému popisu těchto dat jsou použity tabulky s četnostmi.

Pro znázornění vztahu mezi testovým a kontrolním souborem v četnostech výskytu znaku užívám kumulativní sloupcový graf. Kumulativní sloupcový graf znázorňuje závislost dvou kategoriálních proměnných. Jedná se o grafické znázornění řádkových nebo sloupcových procent kontingenční tabulky.

Pro číselné zpracování četností znaku v závislosti na výskytu či nevýskytu choroby (testový, kontrolní soubor) je využito kontingenční tabulky.

### 4.4.2.2 Kvantitativní proměnné

K popisu spojitých kvantitativních proměnných jsou využity tyto základní charakteristiky:

#### Míry polohy

Minimum: nejmenší hodnota znaku v souboru  $x_{\min} = x_{(1)}$

Maximum: největší hodnota v souboru  $x_{\max} = x_{(n)}$

Průměr: hodnota okolo níž kolísají jednotlivé získané hodnoty

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Medián: prostřední hodnota souboru

Modus: hodnota, která se v datech vyskytuje nejčastěji (pouze u věku)

Dolní kvartil  $Q_1$ : hodnota, která odděluje čtvrtinu nejmenších hodnot v uspořádaném výběru

Horní kvartil  $Q_3$ : hodnota, která odděluje čtvrtinu nejvyšších hodnot v uspořádaném výběru

#### Míry variability

Rozpětí: rozsah hodnot v souboru  $D = x_{(n)} - x_{(1)}$

Kvartilové rozpětí: vzdálenost mezi horním a dolním kvartilem  $D_Q = Q_3 - Q_1$

Rozptyl: průměrná kvadratická odchylka měření od průměru

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

Směrodatná odchylka:  $SD = \sqrt{s^2}$



### 4.4.3 PŘEHLED POUŽITÝCH STATISTICKÝCH METOD

- **Dvouvýběrový T – test** (věk matek, věk otců)

parametrický test; cílem je rozhodnout o nulové hypotéze  $H_0: \mu_X = \mu_Y$ ;

$$T = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{S} \sqrt{\frac{n_X n_Y}{n_X + n_Y}}$$

→ zamítnat  $H_0$  na hladině  $\alpha$ , když je

$$|T| \geq t_{n_X+n_Y-2}(\alpha)$$

- **Mann – Whitney test** (relativní výskyt znaku)

neparametrický test; analogie dvouvýběrového T – testu, místo původních pozorování využívá pořadí hodnot vzniklá při spojení obou výběrů;

- $\chi^2$  – test (výskyt či nevýskyt znaku, výskytu či nevýskytu znaku v různých stupních příbuznosti)

neparametrický test; zjišťuje, zda jsou pravděpodobnosti jednotlivých hodnot znaku ve všech souborech stejné;

$$X^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(N_{ij} - o_{ij})^2}{o_{ij}}$$

→ zamítnat  $H_0$  na hladině  $\alpha$ , když je

$$X^2 \geq \chi_{(r-1)(c-1)}^2(\alpha)$$

- **Fisherův faktoriálový test** – oboustranná alternativa (výskytu či nevýskytu znaku v různých stupních příbuznosti, kde jsou četnosti menší než 5)

neparametrický test; rozhoduje se přímo dle dosažené hladiny testu, která je zároveň testovou statistikou.

### 4.4.4 POPIS DAT

#### Popis tabulek

Významnosti zamítnutí nulové hypotézy jsou značeny též následující hvězdičkovou konvencí:

*	$0,01 < p < 0,05$
**	$0,001 < p < 0,01$
***	$p < 0,001$

- **Dvouvýběrový T – test**

hodnota T-testu (*t – value*), stupně volnosti (*df – degrees of freedom*), dosažená hladina testu (*p – value*)<sup>30</sup>, kritická hodnota  $t_{df}(\alpha)$ ;

- **Mann – Whitney test**

hodnota  $Z_{adjusted}$  (bere v úvahu i rovnosti pořadí hodnot), stupně volnosti ( $df$  – *degrees of freedom*), dosažená hladina testu ( $p$  – *value*), kritická hodnota  $t_{df}(\alpha)$  (neboť pro  $n$  větší než 10 se využívá normovaná veličina  $Z$  a porovnává se s kvantily normálního rozložení);

- **$\chi^2$  – test**

hodnota  $\chi^2$  – testu (*testová statistika*  $\chi^2$ ), stupně volnosti ( $df$  – *degrees of freedom*), dosažená hladina testu ( $p$  – *value*), kritická hodnota  $\chi^2_{df}(\alpha)$ .

### Popis grafů

- **Koláčový graf, sloupcový graf**

absolutní, popřípadě procentuální či slovní vyjádření sledovaných proměnných (dle typu grafu);

- **Krabicový graf**

osa X – typ souboru, osa Y – relativní výskyt znaku, průměr (*mean*), medián, maximum, minimum,  $Q_1$ ,  $Q_3$ .

## 5 VÝSLEDKY

V této kapitole prezentuji výsledky statistického šetření v rodokmenech dvou souborů probandů – testovém souboru (kostní dysplázie) a kontrolním souboru. Kapitola je členěna do podkapitol dle nespécifických faktorů, které byly zjišťovány. Každá kapitola obsahuje grafické i číselné zpracování výsledků pro oba soubory zvlášť, i porovnání obou souborů.

### 5.1 VĚK RODIČŮ V DOBĚ NAROZENÍ PROBANDA

Pro názornější představu je věk rodičů v době narození probanda tříděn do intervalů. Z grafů tedy jasně vidíme složení testové i kontrolní skupiny.

#### 5.1.1 VĚK OTCŮ

V uvedených tabulkách a grafech vidíme, že věkové složení otců v době narození probanda se liší v testovém a kontrolním souboru. Průměr testového souboru je 33,5; kontrolního 28,17. Názorně je vidět rozdíl průměrů v krabicovém grafu 1.

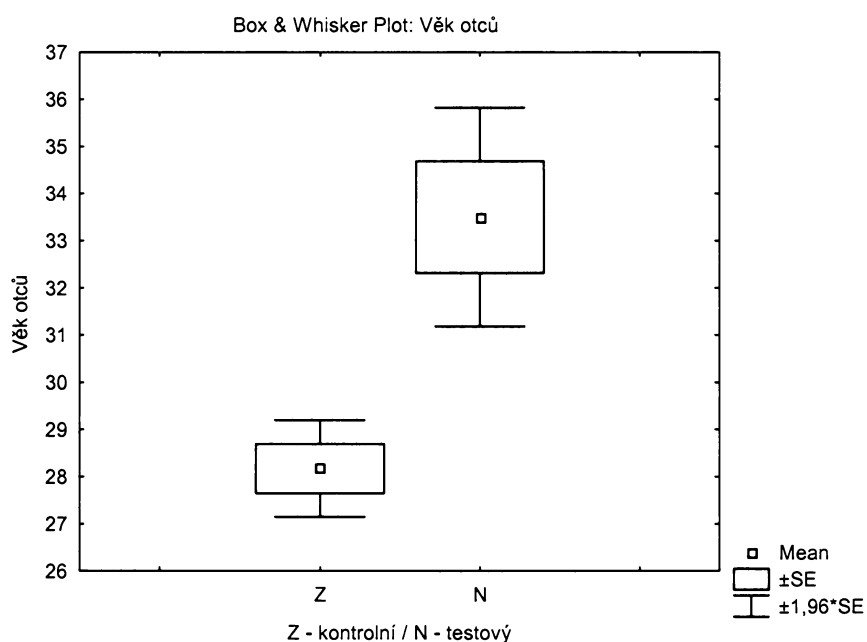
Tab. 15: Statistická charakteristika věkového složení souboru OTCŮ – TESTOVÝ SOUBOR

Aritmetický průměr	33,5
Medián	32
Modus	27
1.kvartil	27
2.kvartil	37
Kvartilové rozpětí	10
Rozptyl	74,29
Směrodotná odchylka	8,62
Minimum	20
Maximum	62
Rozpětí	42

Tab. 16: Statistická charakteristika věkového složení souboru OTCŮ – KONTROLNÍ SOUBOR

Aritmetický průměr	28,17
Medián	28
Modus	30
1.kvartil	25
2.kvartil	31
Kvartilové rozpětí	6
Rozptyl	14,55
Směrodotná odchylka	3,81
Minimum	21
Maximum	38
Rozpětí	17

Graf 1: Krabicový graf rozložení věku otců v době narození probanda

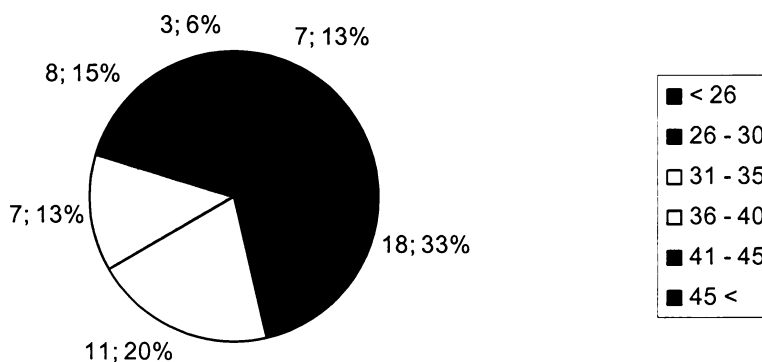


Tab. 17: Srovnání věku otců v době narození probanda z testového a kontrolního souboru

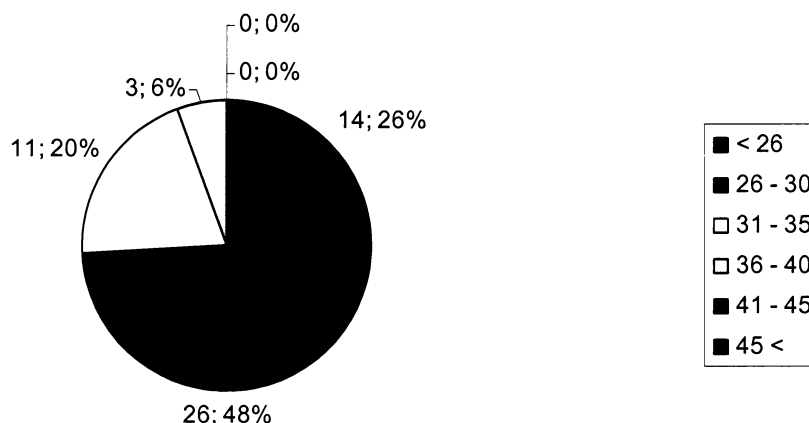
p -value	0,000075
t - value	-4,11954
df	106
$t_{106}(\alpha)$	3,2905 ***

K porovnání věku otců v době narození probanda byl využit dvouvýběrový T – test. Testová statistika t – value je větší než kritická hodnota v tabulkách pro 106 stupňů volnosti. Na hladině nižší než 0,1% zamítáme  $H_0$  o rovnosti středních hodnot ( $\mu_X = \mu_Y$ ) ve prospěch alternativní hypotézy  $H_1$  ( $\mu_X \neq \mu_Y$ ). Věkové složení otců se liší v testovém a kontrolním souboru statisticky velmi významně.

Graf 2: Věkové složení otců – TESTOVÝ SOUBOR



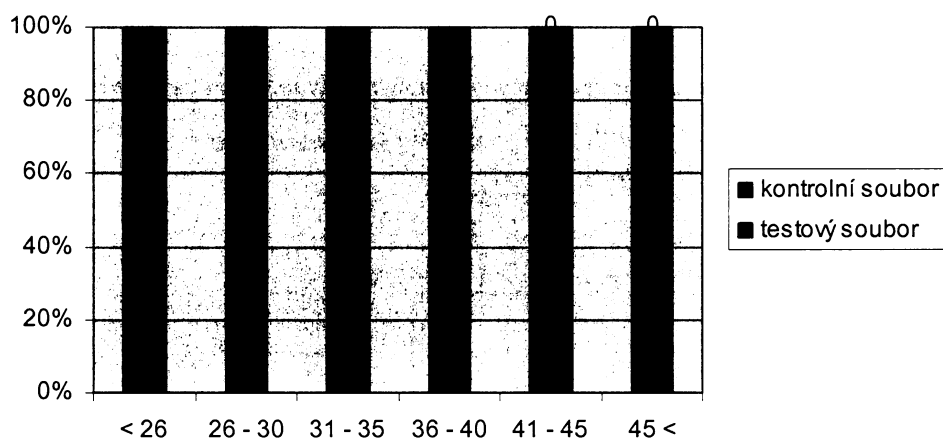
Graf 3: Věkové složení otců – KONTROLNÍ SOUBOR



Tab. 18: Srovnání složení VĚKU OTCŮ v testovém a kontrolním souboru

Věkové skupiny	Soubor		CELKEM
	Testový	Kontrolní	
< 26	7	14	21
26 - 30	18	26	44
31 - 35	11	11	22
36 - 40	7	3	10
41 - 45	8	0	8
45 <	3	0	3
CELKEM	54	54	108

Graf 4: Grafické zobrazení tabulky 18



V obou skupinách je nejvíce zastoupena věková skupina 26 – 30 let (u testového souboru 33%, u kontrolního dokonce 48%) (viz grafy 1, 2, 3, tab.18). Věkové skupiny 41 – 45 let a nad 45 let nejsou v kontrolním souboru zastoupeny, v testovém zaujímají 21%. Shodně, 20%, je zastoupena věková skupina 31 – 35 let.

## 5.1.2 VĚK MATEK

Věk matek byl rozdělen pouze do 4 intervalů, neboť zde nebylo tak velké rozpětí věku jako u otců. Průměr věku matek u testové skupiny je 27,26 let, u kontrolní 26,48 let.

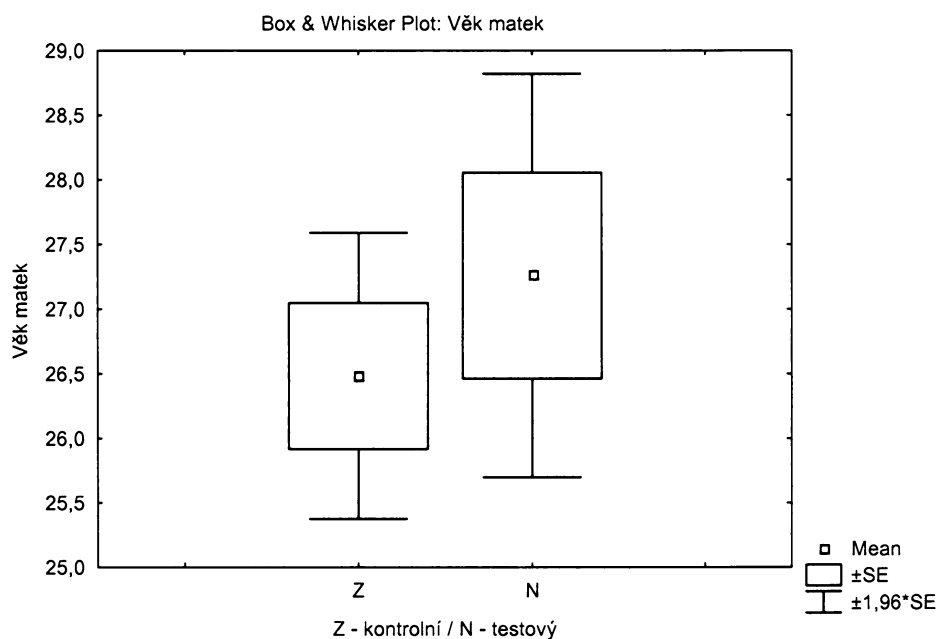
Tab. 19: Statistická charakteristika věkového složení souboru MATEK – TESTOVÝ SOUBOR

Aritmetický průměr	27,26
Medián	26
Modus	34
1.kvartil	22
2.kvartil	31
Kvartilové rozpětí	9
Rozptyl	33,64
Směrodotná odchylka	5,8
Minimum	18
Maximum	41
Rozpětí	23

Tab.20: Statistická charakteristika věkového složení souboru MATEK – KONTROLNÍ SOUBOR

Aritmetický průměr	26,48
Medián	26
Modus	25
1.kvartil	23
2.kvartil	30
Kvartilové rozpětí	7
Rozptyl	16,95
Směrodotná odchylka	4,12
Minimum	19
Maximum	36
Rozpětí	17

Graf 5: Krabicový graf rozložení věku matek v době narození probanda

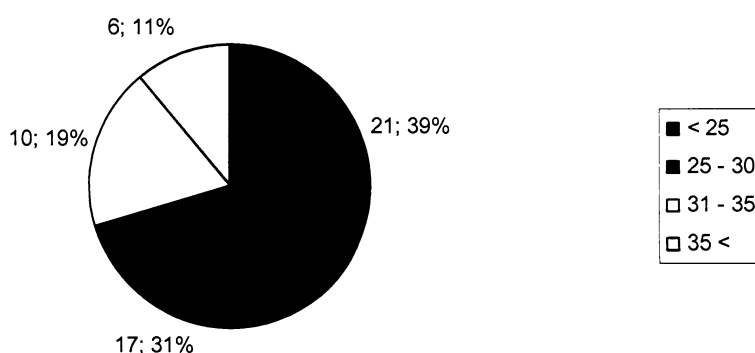


Tab. 21: Srovnání věku matek v době narození probanda z testového a kontrolního souboru

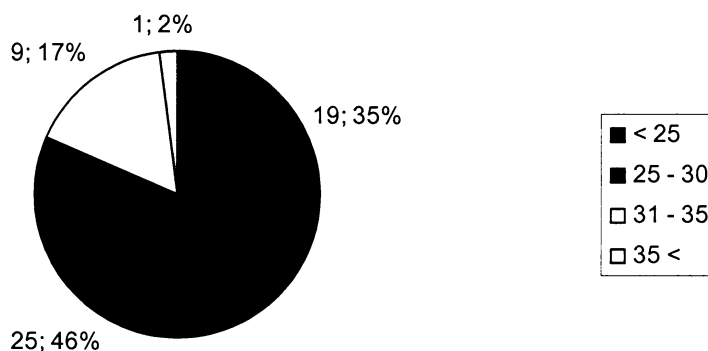
p -value	0,427759
t - value	-0,796089
df	106
$t_{106}(\alpha)$	1,9840*

Odlišnost věkového složení matek v době narození probanda mezi testovou a kontrolní skupinou jsme na 5% hladině neprokázali (tab. 21). I z grafů 6 a 7 vidíme, že věkové složení je velmi podobné.

Graf 6: Věkové složení matek – TESTOVÝ SOUBOR



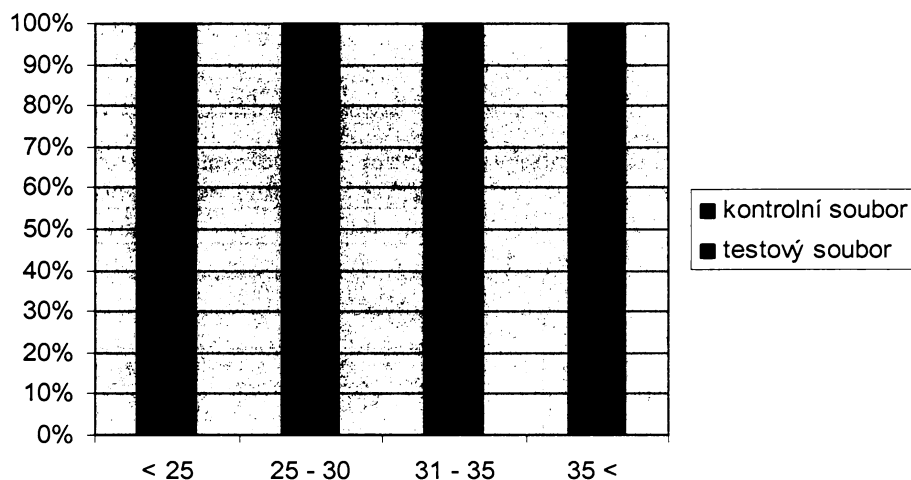
Graf 7: Věkové složení matek – KONTROLNÍ SOUBOR



Tab. 22: Srovnání složení VĚKU MATEK v testovém a kontrolním souboru

Věkové skupiny	Soubor		CELKEM
	Testový	Kontrolní	
< 25	21	19	40
25 - 30	17	25	42
31 - 35	10	9	19
35 <	6	1	7
CELKEM	54	54	108

Graf 8: Grafické zobrazení tabulky 22

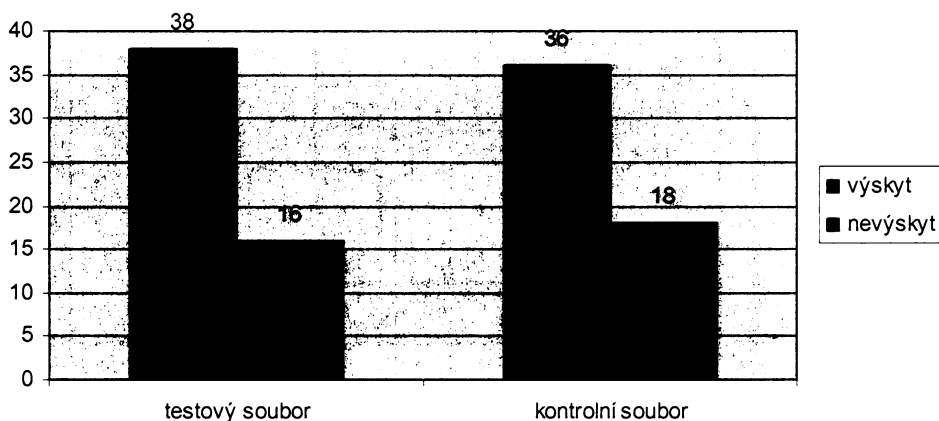


Větší rozdíly jsou v kategorii nad 35 let, kde se v testovém souboru nachází 11% výsledků, v kontrolním pouze 2%, a v kategorii 25 – 30, kde je vyšší zastoupení naopak u kontrolní skupiny 46%, u testové 31%. Tabulka 22 a graf 8 znázorňují absolutní četnosti v jednotlivých věkových kategoriích. U testového souboru je navíc zastoupena kategorie do 25 let (21 případů), u testového interval 25 – 30 let (25 případů). Přes tyto rozdíly je složení velmi podobné.

## 5.2 RAKOVINA

Následující výsledky ukazují, že pokud porovnáváme pouze výskyt či nevýskyt rakoviny v rodokmenu probanda bez ohledu na stupeň příbuznosti, nenacházíme na 5% hladině mezi skupinami žádný rozdíl. Testová statistika  $\chi^2$  je příliš slabá. V testové skupině se rakovina vyskytla ve 38 případech, tedy 70%; u kontrolní skupiny to je 36 případů, 67% (graf 9).

Graf 9: Výskyt rakoviny v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost





Tab. 23: Srovnání výskytu rakoviny v testovém a kontrolním souboru

p - value	0,67860
testová statistika $\chi^2$	0,91773
df	1
$\chi^2_1(\alpha)$	3,84*

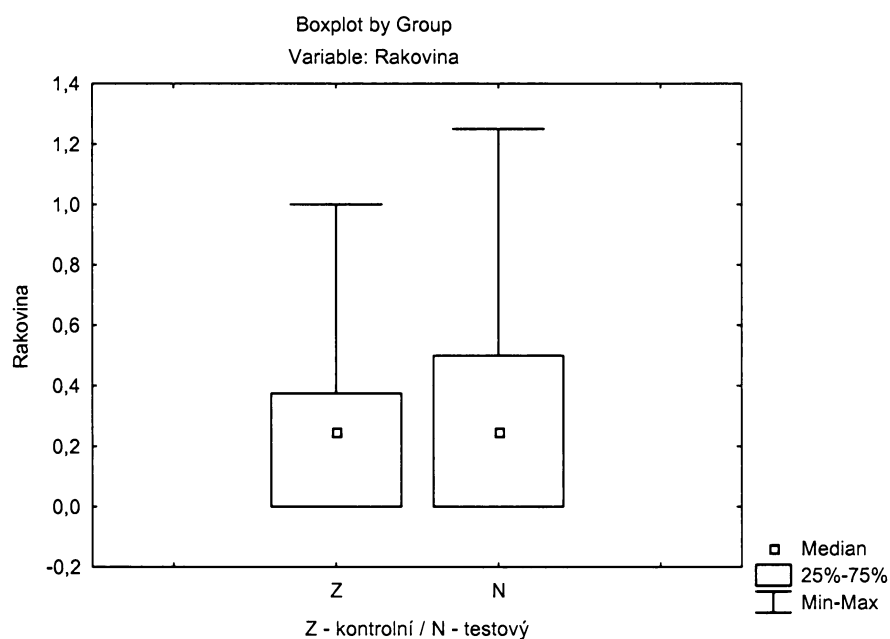
Tab. 24: Statistická charakteristika relativního výskytu rakoviny v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – TESTOVÝ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,295
Medián	0,25
1.kvartil	0,00
2.kvartil	0,5
Kvartilové rozpětí	0,5
Rozptyl	0,084
Směrodotná odchylka	0,290
Minimum	0,00
Maximum	1,25
Rozpětí	1,25

Tab. 25: Statistická charakteristika relativního výskytu rakoviny v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,238
Medián	0,25
1.kvartil	0,00
2.kvartil	0,375
Kvartilové rozpětí	0,375
Rozptyl	0,056
Směrodotná odchylka	0,237
Minimum	0,00
Maximum	1,00
Rozpětí	1

Graf 10: Krabicový graf relativního výskytu rakoviny



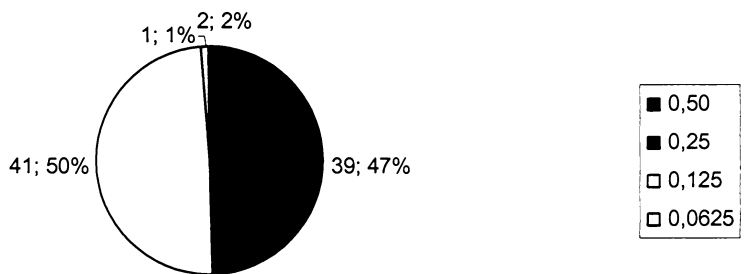
Tabulky 24 a 25 znázorňují míry polohy a variability relativního výskytu rakoviny v obou souborech. Průměr testového souboru je 0,295; kontrolního 0,238. Graf 10 znázorňuje míry polohy obou souborů v relativním výskytu rakoviny.

Tab. 26: Srovnání relativního výskytu rakoviny v testovém a kontrolním souboru

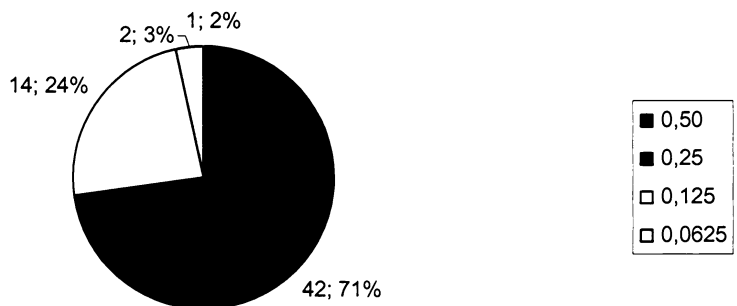
p -value	0,346603
Z adjusted	-0,941199
df	106
$t_{106}(\alpha)$	1,9840*

Mann – Whitneyho test prokazuje, že se soubory na 5% hladině neliší. Nezamítáme tedy nulovou hypotézu rovnosti středních hodnot testového a kontrolního souboru.

Graf 11: Počet případů rakoviny v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi

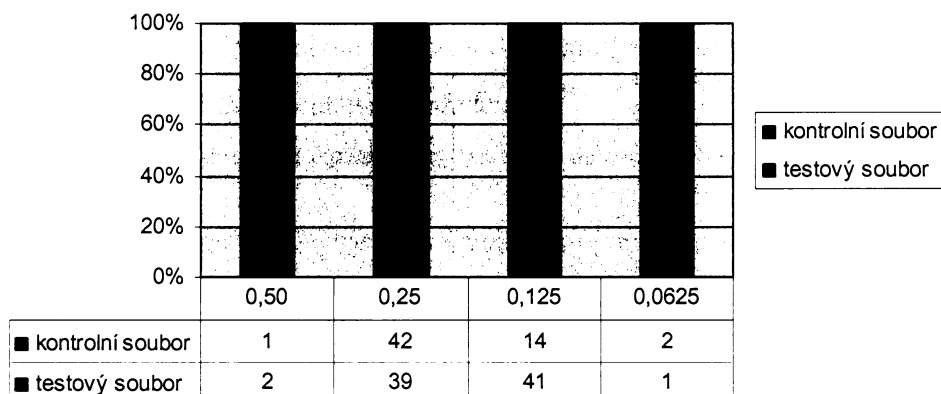


Graf 12: Počet případů rakoviny v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Grafy 11 a 12 znázorňují počet případů rakoviny u jednotlivých stupňů příbuznosti v testovém a kontrolním souboru. V tomto složení se skupiny značně liší obzvláště v počtu případů u příbuznosti 1/8. U testového souboru je nejvíce případů u příbuznosti 1/8 – 41 případů výskytu rakoviny, u kontrolního pouze 14. V kontrolním souboru převažuje zastoupení u příbuznosti 1/2.

Graf 13: Počet případů rakoviny v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi



Tab. 27: Výskyt rakoviny v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi

Soubor		Příbuznost			
		0,50	0,25	0,125	0,0625
testový soubor	výskyt	2	29	27	1
	nevýskyt	52	25	27	53
kontrolní soubor	výskyt	1	29	12	2
	nevýskyt	53	25	42	52

Tab. 28: Srovnání výskytu rakoviny v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)

p - value	1,0
$\alpha$	0,05

Tab. 29: Srovnání výskytu rakoviny v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)

p - value	***
testová statistika $\chi^2$	9,0301
df	1
$\chi^2_{1}(\alpha)$	6,6354**

Tab. 30: Srovnání výskytu rakoviny v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 4.stupně (příbuznost 0,0625)

p - value	1,0
$\alpha$	0,05

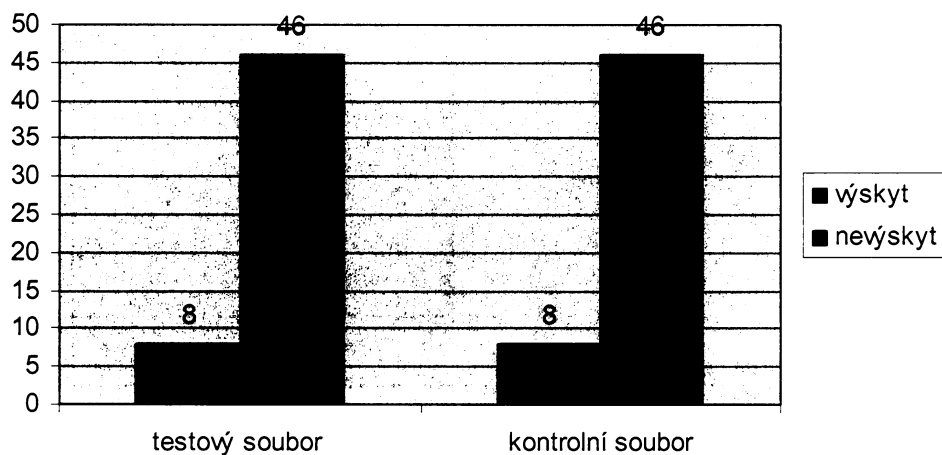
Tabulky 28 – 30 statisticky porovnávají testový a kontrolní soubor v počtu rodokmenů s výskytem (nevýskytem) rakoviny u jednotlivých stupňů příbuznosti bez ohledu na počet případů (u každého rodokmenu pouze výskyt / nevýskyt). Statisticky hodnocená data vychází z tabulky 27. U vyšších četností je využíván  $\chi^2$  test, u nižších (pokud je alespoň jedna četnost nižší než 5) Fisherův faktoriálový test.

Rozdíl u příbuznosti 1/8 je statisticky velmi významný (výskyt v této příbuznosti byl v testovém souboru 27, v kontrolním pouze 12).

### 5.3 VÝSKYT DVOJČAT

Počty případů výskytu dvojčat v rodokmenech v testovém a kontrolním souboru jsou shodné. V obou případech se vyskytla dvojčata (v počtu jedna nebo více) v 8 rodokmenech. Z toho důvodu již data nejsou srovnávána.

Graf 14: Výskyt dvojčat v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost



Tab. 31: Statistická charakteristika relativního výskytu dvojčat v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – TESTOVÝ SOUBOR

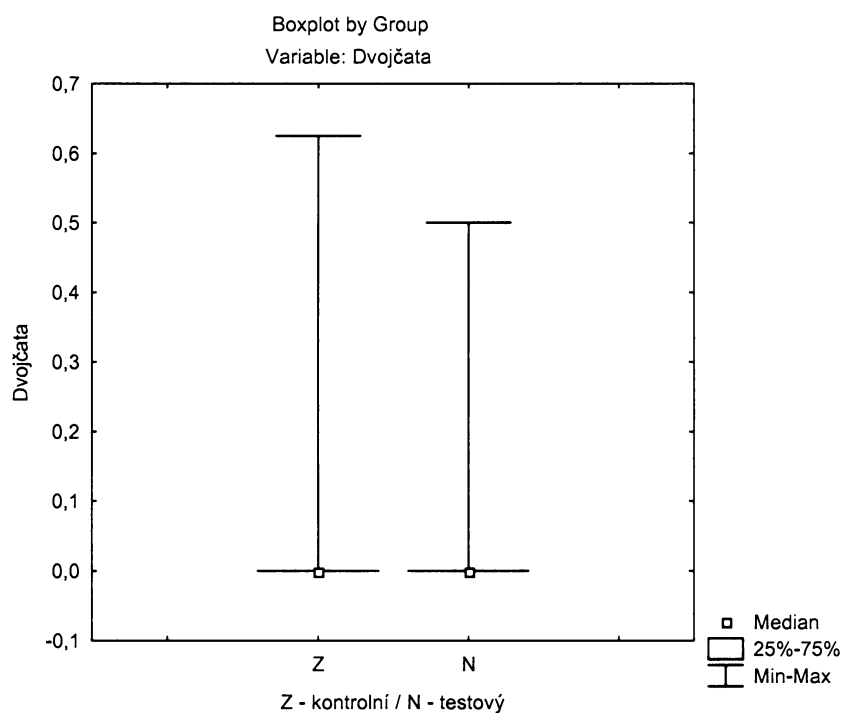
Aritmetický průměr	0,035
90% percentil	0,125
Rozptyl	0,01086
Směrodotná odchylka	0,10421
Minimum	0
Maximum	0,5
Rozpětí	0,5

Tab. 32: Statistická charakteristika relativního výskytu dvojčat v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,037
90% percentil	0,125
Rozptyl	0,01157
Směrodotná odchylka	0,10758
Minimum	0
Maximum	0,625
Rozpětí	0,625

Jelikož se dvojčata vyskytla pouze v malé části rodokmenů, nejsou uvedeny hodnoty mediánu a kvartilů (byla by 0,00 a není tedy zajímavá). Uvádím 90% percentil, který je v tomto případě zajímavější. Průměr relativního výskytu znaku je u testového souboru je 0,035; u kontrolního 0,037.

Graf 15: Krabicový graf relativního výskytu dvojčat

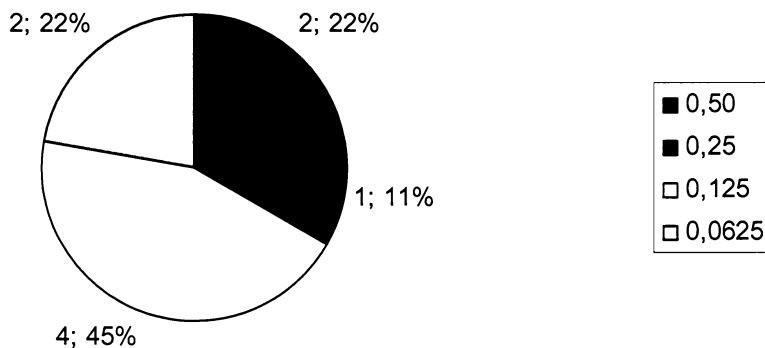


Tab. 33: Srovnání relativního výskytu dvojčat v testovém a kontrolním souboru

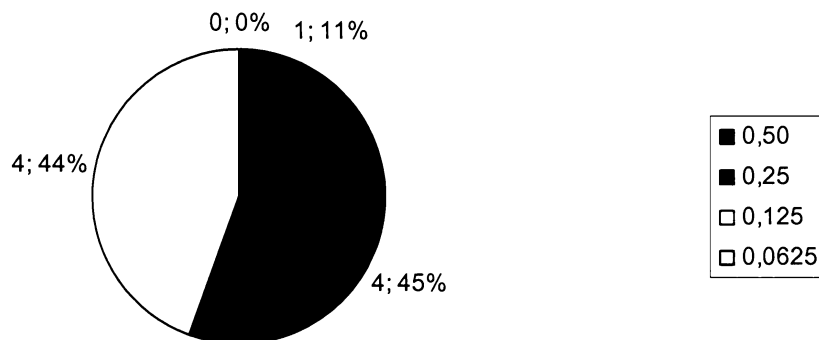
p -value	0,956359
Z adjusted	0,054723
df	106
$t_{106}(\alpha)$	1,9840 *

Mann – Whitneyův test nenachází na 5% hladině rozdíl mezi testovým a kontrolním souborem. Soubory se v relativním výskytu dvojčat neliší.

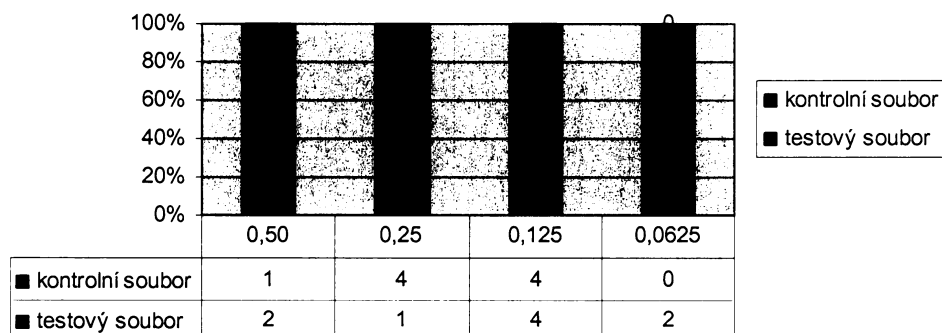
Graf 16: Počet případů výskytu dvojčat v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Graf 17: Počet případů výskytu dvojčat v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Graf 18: Počet případů výskytu dvojčat v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi



V grafu 18 vidíme, že počet případů je shodný, u obou souborů 9 případů. Z grafů 16, 17 a 18 je zřejmé, že se liší rozložení těchto případů do stupňů příbuznosti.

Tab. 34: Výskyt dvojčat v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi

		Příbuznost			
		0,50	0,25	0,125	0,0625
testový soubor	výskyt	2	1	4	2
	nevýskyt	52	53	50	52
kontrolní soubor	výskyt	1	4	4	0
	nevýskyt	53	50	50	54

Tab. 35: Srovnání výskytu dvojčat v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)

p - value	1,0
$\alpha$	0,05

Tab. 36: Srovnání výskytu dvojčat v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)

p - value	0,3632
$\alpha$	0,05

Tab. 37: Srovnání výskytu dvojčat v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 4.stupně (příbuznost 0,0625)

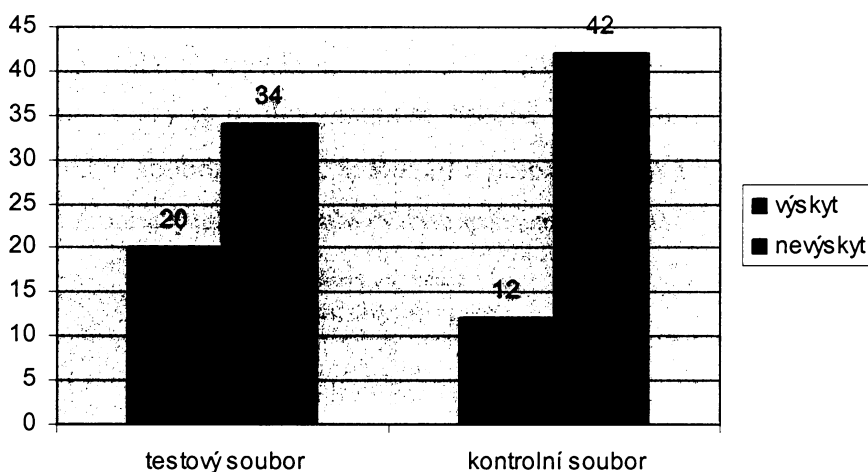
p - value	0,4953
$\alpha$	0,05

Přestože počet případů u různých stupňů příbuznosti se liší, Fisherův test nezamítá hypotézu, že podíl výskytu dvojčat nezávisí na tom, z kterého souboru je pacient u žádného stupně příbuznosti. Příbuznost 1/8 nebyla testována z důvodu rovnosti výskytu u obou skupin.

## 5.4 SPONTÁNNÍ POTRATY

Graf 19 ukazuje, že počet rodokmenů, v kterých se vyskytly spontánní potraty je mezi skupinami rozdílný. U testové skupiny se spontánní potraty vyskytly ve 20 rodokmenech (37%), u kontrolní ve 12 rodokmenech (22%).

Graf 19: Výskyt spontánních potratů v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost



Tab. 38: Srovnání výskytu spontánních potratů v testové a kontrolní skupině

p - value	0,09182
testová statistika $\chi^2$	2,842105
df	1
$\chi^2_{1}(\alpha)$	3,8416*

Na 5% hladině není mezi testovým a kontrolním souborem statisticky významný rozdíl mezi počtem rodokmenů, kde se vyskytly spontánní potraty, neboť je testová statistika slabá. Na 10% hladině bychom však již rozdíl našli, jelikož pro  $\alpha (0,1)$  je kritická hodnota  $\chi^2_{1}$  2,7056 a testová statistika je tedy dostačující.

Tab. 39: Statistická charakteristika relativního výskytu spontánních potratů v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR

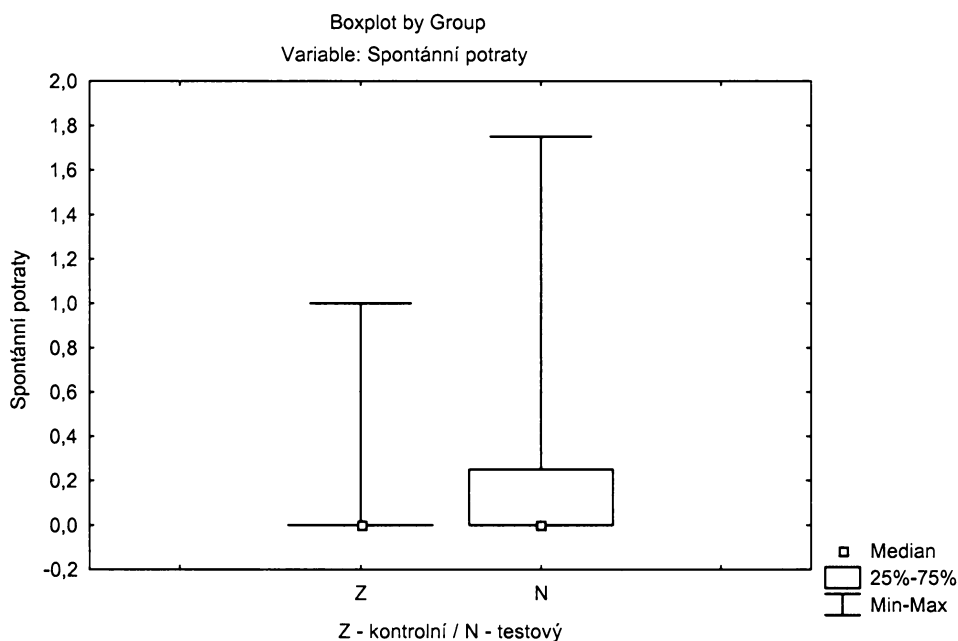
Aritmetický průměr	0,17824
90% percentil	0,50
Rozptyl	0,10118
Směrodotná odchylka	0,31809
Minimum	0,00
Maximum	1,75
Rozpětí	1,75

Tab. 40: Statistická charakteristika relativního výskytu spontánních potratů v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –KONTROLNÍ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,09028
90% percentil	0,50
Rozptyl	0,04226
Směrodotná odchylka	0,20556
Minimum	0,00
Maximum	1,00
Rozpětí	1,00

V případě relativního výskytu spontánních potratů uvádím místo kvartilů 90% percentil, který je u obou souborů shodně 0,50. Průměr u testového souboru je 0,17824, u kontrolního souboru 0,09028. Rozdíl v poloze vidíme i v grafu 20.

Graf 20: Krabicový graf relativního výskytu spontánních potratů



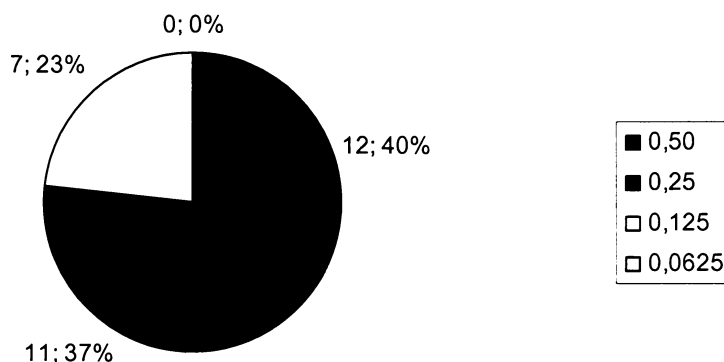
Tab. 41: Srovnání relativního výskytu spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru

p -value	0,078023
Z adjusted	-1,76228
df	106
$t_{106}(\alpha)$	1,9840*

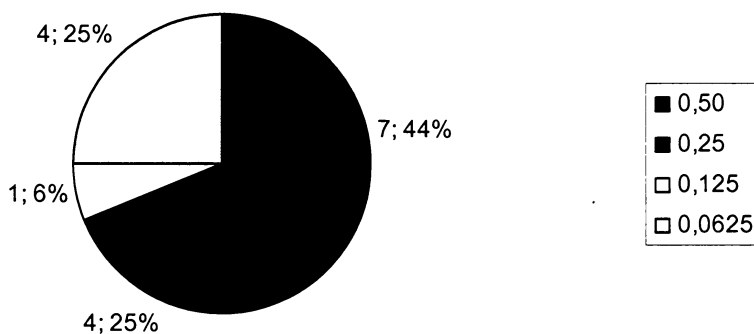


Mann – Whitneyův test na 5% hladině nezamítá  $H_0$ , nenachází tedy statisticky významný rozdíl v pořadí hodnot u relativního výskytu spontánních potratů. Na 10% hladině bychom už hypotézu zamítli, jelikož kritická hodnota pro  $\alpha(0,1)$  je 1,6602 a testová statistika by byla dostatečně silná.

Graf 21: Počet případů spontánních potratů v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi

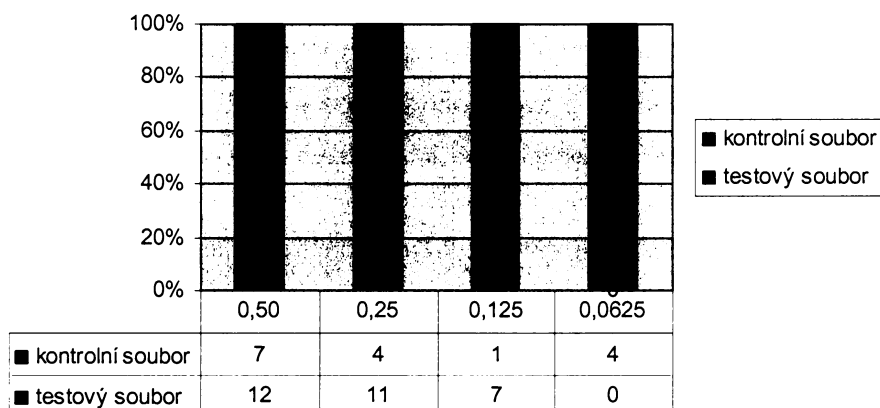


Graf 22: Počet případů spontánních potratů v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Rozložení počtu případů u různých příbuzností shrnují grafy 21, 22, 23. U testového souboru je největší výskyt u příbuznosti 1/2 – 12 případů, tedy 40%. U kontrolního je nejvíce spontánních potratů též u příbuznosti 1/2, případů je 7, ale jelikož je u tohoto souboru celkově méně případů, je to dokonce 44%. Nejvíce se soubory liší u příbuznosti 1/8; u testového souboru sem spadá 7 případů, u kontrolního pouze 1; a 1/4, kde je u testového souboru 11 případů (37%), u kontrolního 4 (25%). U příbuznosti 1/16 není v testovém souboru žádný případ, v kontrolním 4 případy.

Graf 23: Počet případů spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi



Tab. 42: Výskyt spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi

Soubor		Příbuznost			
		0,50	0,25	0,125	0,0625
testový soubor	výskyt	11	8	6	0
	nevýskyt	43	46	48	54
kontrolní soubor	výskyt	6	3	1	2
	nevýskyt	48	51	53	52

Tab. 43: Srovnání výskytu spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)

p - value	0,1865
testová statistika $\chi^2$	1,745314
df	1
$\chi^2_{1}(\alpha)$	3,8416*

Tab. 44: Srovnání výskytu spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)

p - value	0,2018
$\alpha$	0,05

Tab. 45: Srovnání výskytu spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)

p - value	0,1127
$\alpha$	0,05

Tab. 46: Srovnání výskytu spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 4.stupně (příbuznost 0,0625)

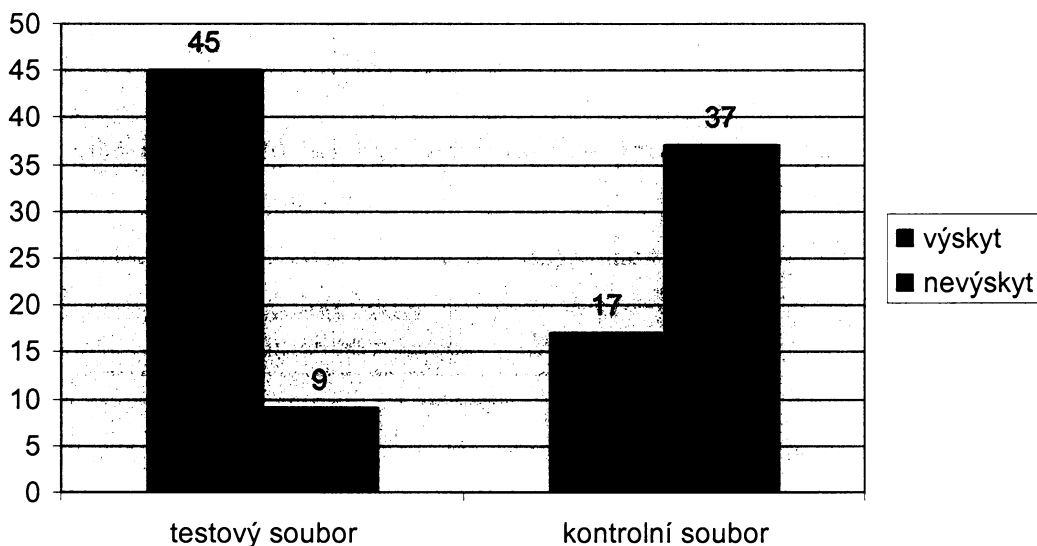
p - value	0,4953
$\alpha$	0,05

V počtu rodin postižených spontánními potraty v jednotlivých stupních příbuznosti bez ohledu na počet se soubory neliší v žádném stupni příbuznosti.

## 5.5 PŘEDČASNÁ ÚMRTNOST

Počet rodokmenů, v kterých se vyskytla předčasná úmrtnost, je v testové skupině mnohem vyšší, což je vidět již z grafu 24. V testového souboru se předčasná úmrtí vyskytla v 45 rodokmenech (83%), v kontrolního pouze u 17 rodin (32%).

Graf 24: Výskyt předčasných úmrtí v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost



Tab. 47: Srovnání výskytu předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru

p - value	***
testová statistika $\chi^2$	29,68864
df	1
$\chi^2_1(\alpha)$	6,6354**

$\chi^2$  test podtrhl, co je zřejmé již z grafu 24. Testový a kontrolní soubor se v počtu rodokmenů, kde se vyskytla předčasná úmrtnost statisticky velmi významně liší.

Tab. 48: Statistická charakteristika relativního výskytu předčasných úmrtí v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR

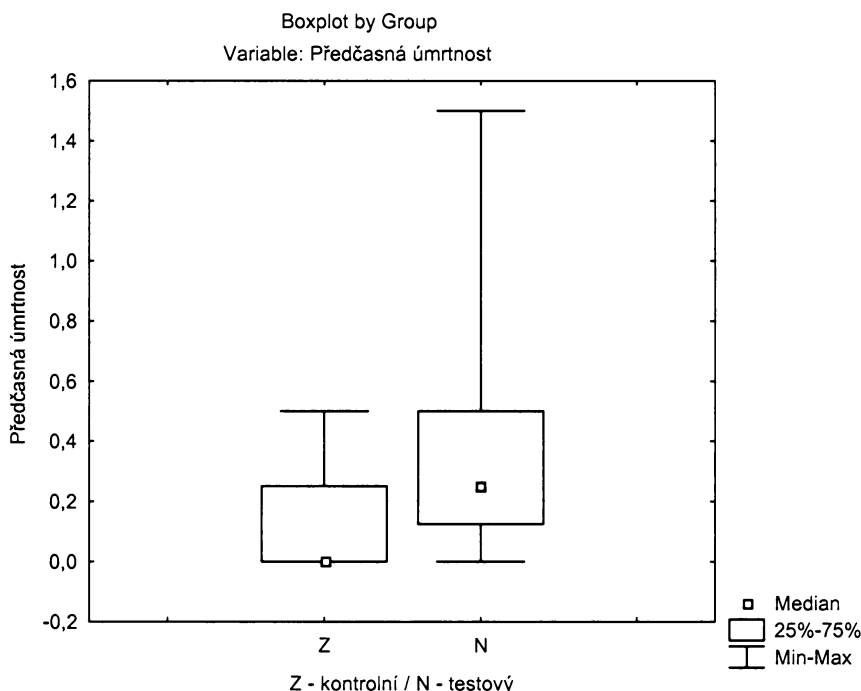
Aritmetický průměr	0,33912
Medián	0,25
Modus	0,25
1.kvartil	0,125
2.kvartil	0,50
Kvartilové rozpětí	0,375
Rozptyl	0,08544
Směrodotná odchylka	0,2923
Minimum	0,00
Maximum	1,50
Rozpětí	1,5

Tab. 49: Statistická charakteristika relativního výskytu předčasných úmrtí v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –KONTROLNÍ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,09259
1.kvartil	0,00
2.kvartil	0,250
Kvartilové rozpětí	0,250
Rozptyl	0,22515
Směrodotná odchylka	0,15005
Minimum	0,00
Maximum	0,50
Rozpětí	0,50

Oba soubory se liší v poloze (graf 25). Průměr je u testového souboru 0,33912, u kontrolního souboru 0,09259.

Graf 25: Krabicový graf relativního výskytu předčasných úmrtí

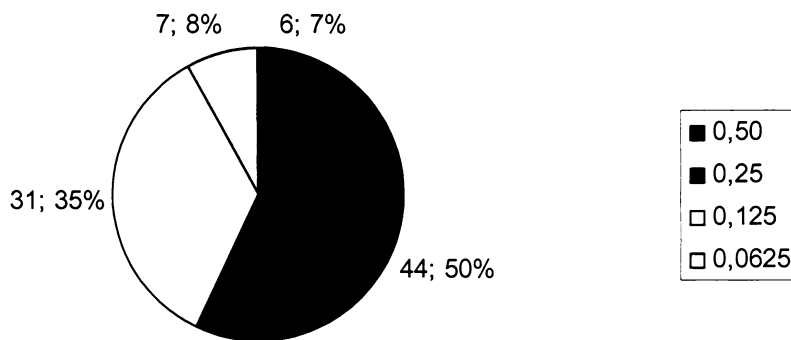


Tab. 50: Srovnání relativního výskytu předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru

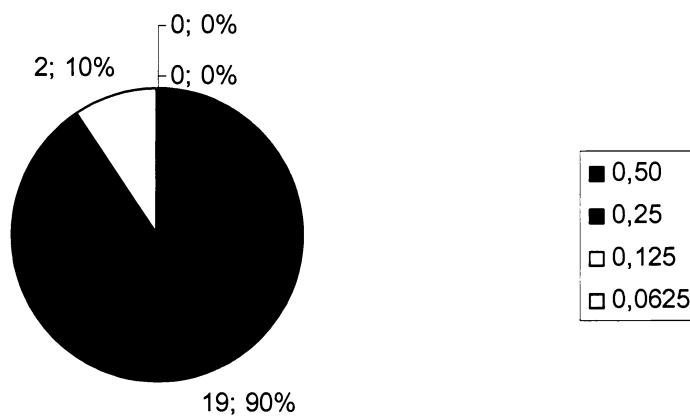
p -value	***
Z adjusted	-5,39813
df	106
$t_{106}(\alpha)$	3,3905***

Mann – Whitneyův test zamítá na 0,1% hladině nulovou hypotézu o pořadí obou souborů. Testová statistika je proti kritické hodnotě dostatečně silná ( $5,39813 > 3,3905$ ). Soubory se tedy v relativním výskytu předčasných úmrtí liší.

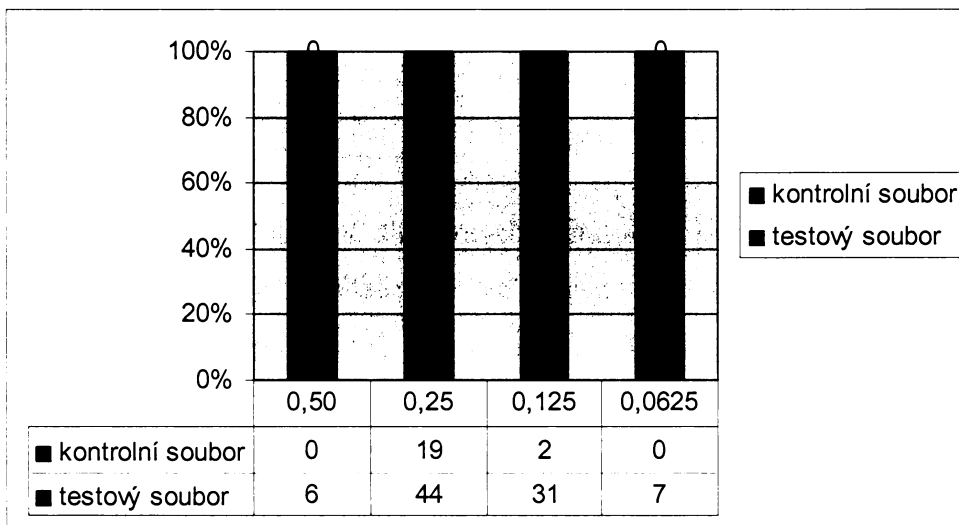
Graf 26: Počet případů předčasných úmrtí v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Graf 27: Počet případů předčasných úmrtí v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Graf 28: Počet případů předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi



Grafy 26 – 28 ukazují rozlišné rozložení a počty výskytu předčasného úmrtí v testovém a kontrolním souboru. U testového souboru spadá do příbuznosti 1/4 44 případů (50%), do příbuznosti 1/8 31 případů (35%); zbytek do příbuznosti 1/2 a 1/16. U kontrolního souboru je více zastoupena pouze příbuznost 1/4 - 19 případů, příbuznost 1/2 a 1/16 nejsou zastoupeny ani jedním případem.

Tab. 51: Výskyt předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi

Soubor		Příbuznost			
		0,50	0,25	0,125	0,0625
testový soubor	výskyt	5	33	25	2
	nevýskyt	49	21	29	52
kontrolní soubor	výskyt	0	16	2	0
	nevýskyt	54	38	52	54

Tab. 52: Srovnání výskytu předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)

p - value	0,0567
$\alpha$	0,05

Tab. 53: Srovnání výskytu předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)

p - value	0,001017
testová statistika $\chi^2$	10,79626
df	1
$\chi^2_1(\alpha)$	6,6354**

Tab. 54: Srovnání výskytu předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)

p - value	***
$\alpha$	0,01

Tab. 55: Srovnání výskytu předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 4.stupně (příbuznost 0,0625)

p - value	0,4953
$\alpha$	0,05

I u počtu rodokmenů dle různých příbuzností, kde se vyskytla či nevyskytla předčasná úmrtnost se soubory liší. Statisticky velmi významně se liší u příbuznosti 1/8 a významně u příbuznosti 1/4. U příbuzných 1. stupně se soubory v Fisherově faktoriálovém testu na 5% hladině neliší při oboustranné alternativě. Při jednostranné alternativě, která by zde byla dostačující by se lišily ( $p - value = 0,0284$ ). U příbuznosti 1/16 se soubory neliší (u testového souboru se vyskytla předčasná úmrtí ve 2 rodokmenech, u kontrolní v žádném).

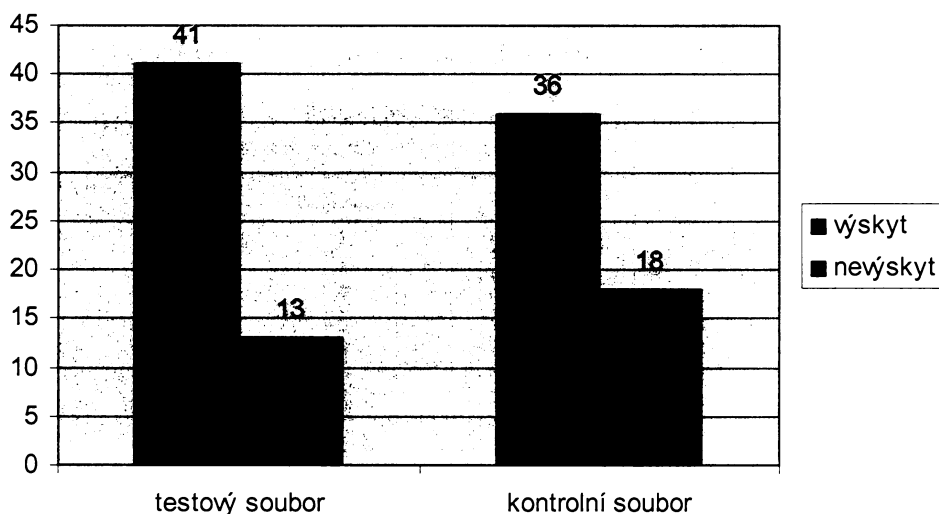
## 5.6 DALŠÍ CHOROBY

Další choroby byly pro statistické zhodnocení rozděleny do skupin dle kapitoly 4.2.1.

### 5.6.1 KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY

Rozdíl v počtu výskytu či nevýskytu kardiovaskulárních chorob v rodokmenech bez ohledu na příbuznost je znázorněn v grafu 29. V testovém souboru se kardiovaskulární choroby vyskytly v 76% rodokmenů, u kontrolního souboru v 67%.

Graf 29: Výskyt kardiovaskulárních chorob v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost



Tab. 56: Srovnání výskytu kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru

p - value	0,287535
testová statistika $\chi^2$	1,131127
df	1
$\chi^2_{1}(\alpha)$	3,8416*

Přestože graf 29 naznačuje rozdíl mezi testovým a kontrolním souborem,  $\chi^2$  test na 5% hladině  $H_0$  nezamítá, tzn. mezi četnostmi není shledám statisticky významný rozdíl.

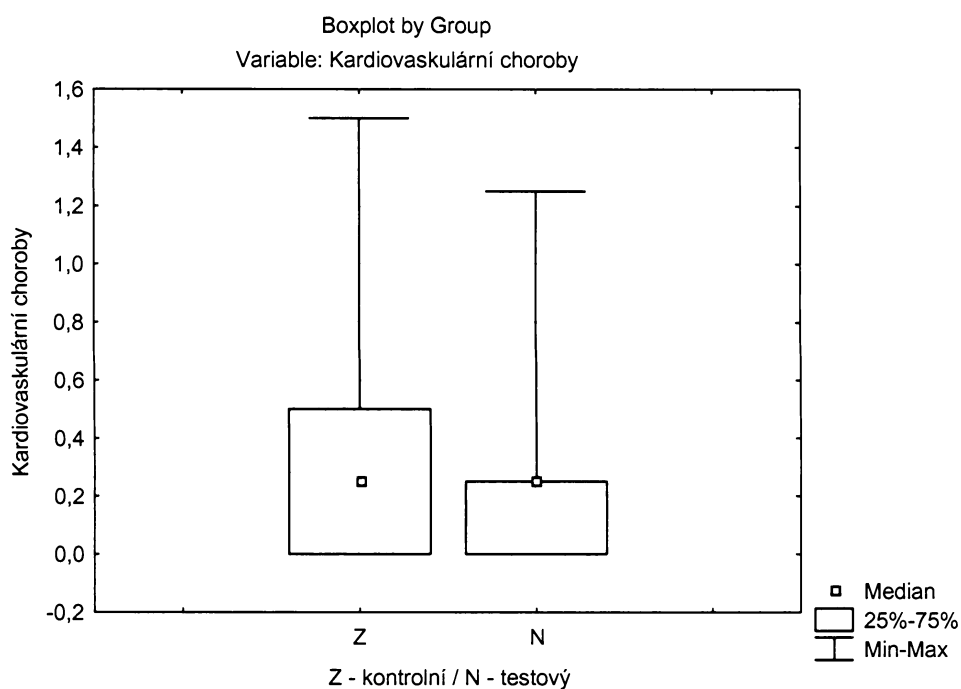
Tab. 57: Statistická charakteristika relativního výskytu kardiovaskulárních chorob v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,21991
Medián	0,25
Modus	0,25
1.kvartil	0,00
2.kvartil	0,25
Kvartilové rozpětí	0,25
Rozptyl	0,04831
Směrodotná odchylka	0,21980
Minimum	0,00
Maximum	1,25
Rozpětí	1,25

Tab. 58: Statistická charakteristika relativního výskytu kardiovaskulárních chorob v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,35417
Medián	0,25
1.kvartil	0,00
2.kvartil	0,50
Kvartilové rozpětí	0,50
Rozptyl	0,15964
Směrodotná odchylka	0,39955
Minimum	0,00
Maximum	1,50
Rozpětí	1,50

Graf 30: Krabicový graf relativního výskytu kardiovaskulárních chorob



Přestože se kardiovaskulární choroby bez ohledu na příbuznost vyskytují ve více rodokmenech v testovém souboru, průměr je vyšší u souboru kontrolního. Průměr v kontrolním souboru je 0,35417, v testovém 0,21991.

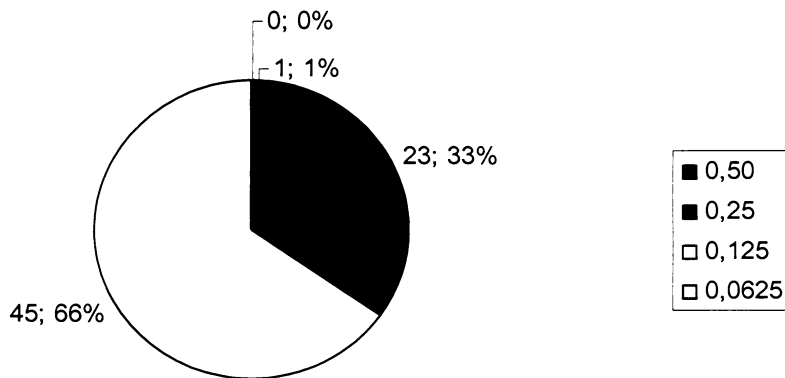
Tab. 59: Srovnání relativního výskytu kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru

p -value	0,294974
Z adjusted	1,047274
df	106
$t_{106}(\alpha)$	1,9840*

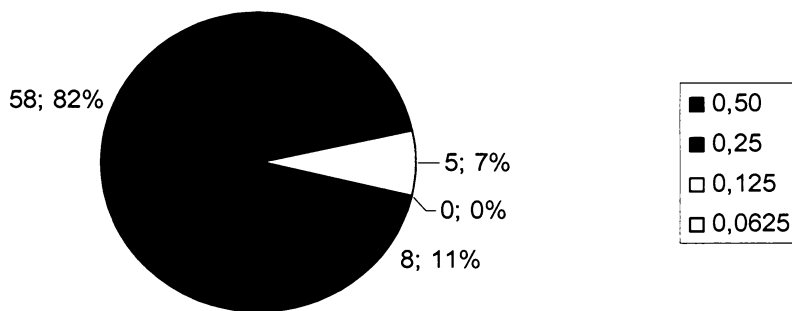
I přes odlišnost průměrů obou souborů, Mann – Whitneyův test na 5% hladině nezamítá nulovou hypotézu. Pořadí hodnot relativního výskytu kardiovaskulárních chorob se na 5% hladině významnosti neliší.



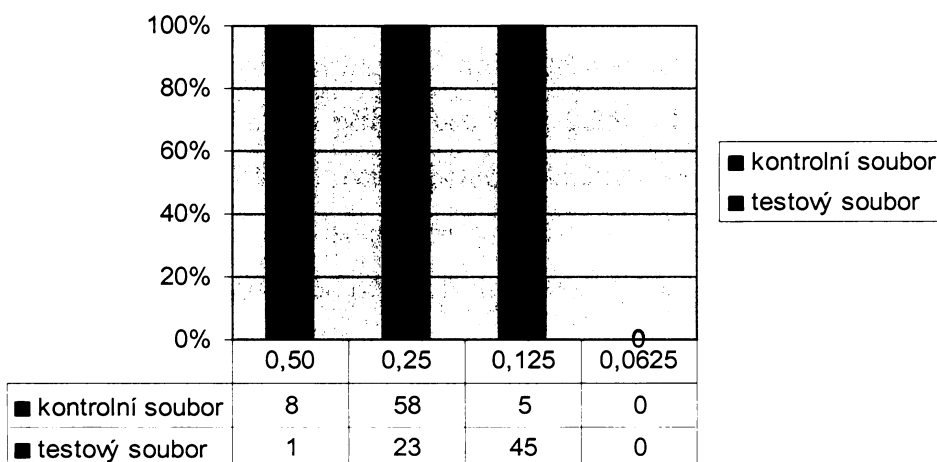
Graf 31: Počet případů kardiovaskulárních chorob v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Graf 32: Počet případů kardiovaskulárních chorob v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Graf 33: Počet případů kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi



Četnost výskytu případů v jednotlivých stupních příbuznosti je znázorněna v grafech 31 – 33. V příbuznosti 1/4 má větší počet případů kontrolní soubor, 58, testový 23 případů. Naopak v příbuznosti 1/8 jasně převládají případy v testovém souboru, 45, v kontrolním jen 5. V příbuznosti 1/16 se nevyskytl v obou souborech žádný případ.

Tab. 60: Výskyt kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi

Soubor		Příbuznost			
		0,50	0,25	0,125	0,0625
testový soubor	výskyt	1	20	28	0
	nevýskyt	53	34	26	54
kontrolní soubor	výskyt	8	32	4	0
	nevýskyt	46	22	50	54

Tab. 61: Srovnání výskytu kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)

p - value	0,0314
$\alpha$	0,05

Tab. 62: Srovnání výskytu kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)

p - value	0,020834
testová statistika $\chi^2$	5,34065934
df	1
$\chi^2_{1}(\alpha)$	3,8416*

Tab. 63: Srovnání výskytu kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)

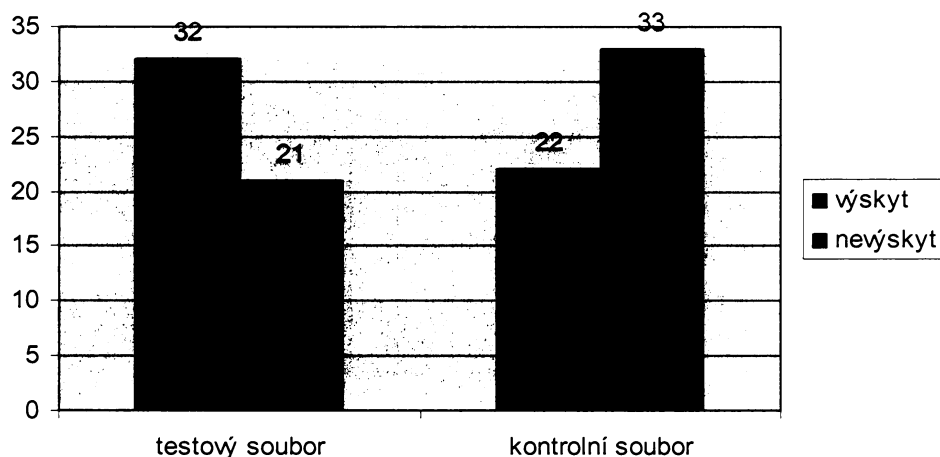
p - value	***
$\alpha$	***

U výskytu či nevýskytu kardiovaskulárních chorob v rodokmenech dle stupně příbuznosti se u všech tří příbuzností (0,5; 0,25; 0,125; u příbuznosti 0,0625 se nevyskytl žádný případ) zamítla nulová hypotéza. Soubory se tedy četnostmi liší od očekávaných četností. U příbuzných 1. stupně se soubory liší na 5% hladině. V případě příbuznosti 1/4 prokázal  $\chi^2$  test odlišnost od očekávaných četností také na 5% hladině. U příbuznosti 0,125 je odlišnost dokonce na 0,1% hladině, tzn. výskyt je častější u příbuzných 3. stupně v testovém souboru.

## 5.6.2 ENDOKRINNÍ, METABOLICKÉ PORUCHY

Počet rodokmenů, ve kterých se vyskytly endokrinní a metabolické poruchy, je v testovém souboru 32 (59%), v kontrolním 22 rodin (41%) (graf 34).

Graf 34: Výskyt endokrinních a metabolických poruch v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost



Tab. 64: Srovnání výskytu endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru

p - value	0,287535
testová statistika $\chi^2$	1,131127
df	1
$\chi^2_{1}(\alpha)$	3,8416*

Testová statistika  $\chi^2$  na 5% hladině nulovou hypotézu nezamítá.

Tab. 65: Statistická charakteristika relativního výskytu endokrinních a metabolických poruch v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR

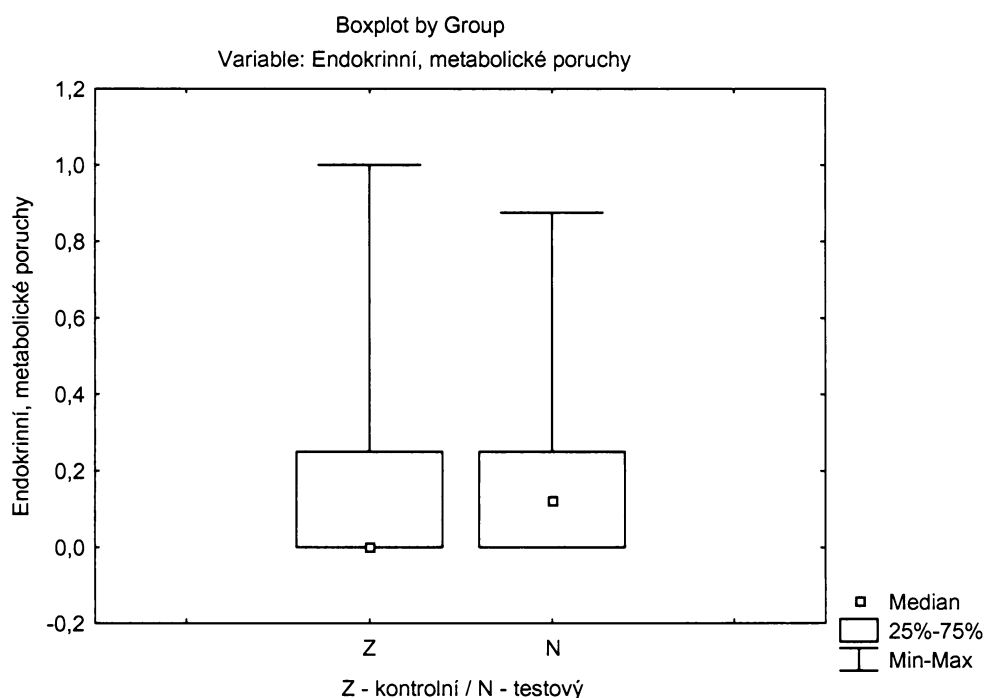
Aritmetický průměr	0,1875
Medián	0,125
1.kvartil	0,00
2.kvartil	0,25
Kvartilové rozpětí	0,25
Rozptyl	0,04761
Směrodotná odchylka	0,21820
Minimum	0,00
Maximum	0,875
Rozpětí	0,875

Tab. 66: Statistická charakteristika relativního výskytu endokrinních a metabolických poruch v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,1458
1.kvartil	0,00
2.kvartil	0,25
Kvartilové rozpětí	0,25
Rozptyl	0,05292
Směrodotná odchylka	0,23004
Minimum	0,00
Maximum	1,00
Rozpětí	1,00

Míry polohy a variability relativního výskytu endokrinních a metabolických poruch znázorňují tabulky 65, 66 a graf 35. Průměr testového souboru je 0,1875, kontrolního 0,1458.

Graf 35 : Krabicový graf relativního výskytu endokrinních a metabolických poruch

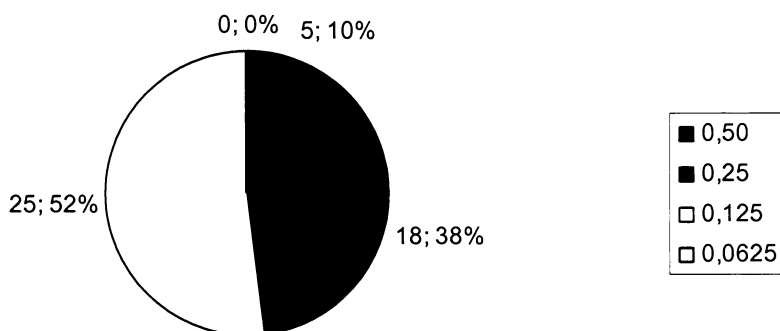


Tab. 67: Srovnání relativního výskytu endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru

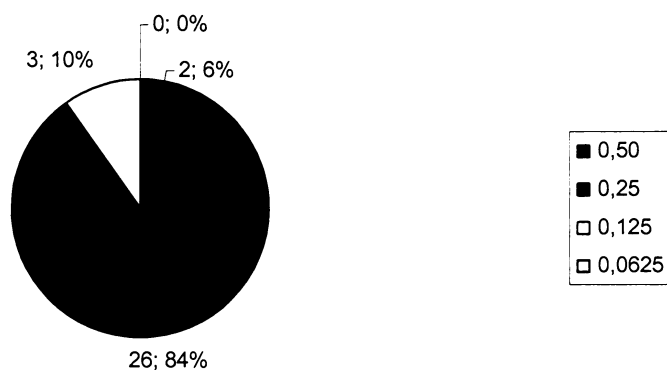
p -value	0,110894
Z adjusted	-1,59419
df	106
$t_{106}(\alpha)$	1,9840*

Mann – Whitneyův test na 5% hladině nezamítá nulovou hypotézu, neshledal tedy mezi soubory na této hladině rozdíl. Podle p – value by se rozdíl objevil až na 20% hladině, což již pro nás není statisticky významné.

Graf 36: Počet případů endokrinních a metabolických poruch v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi

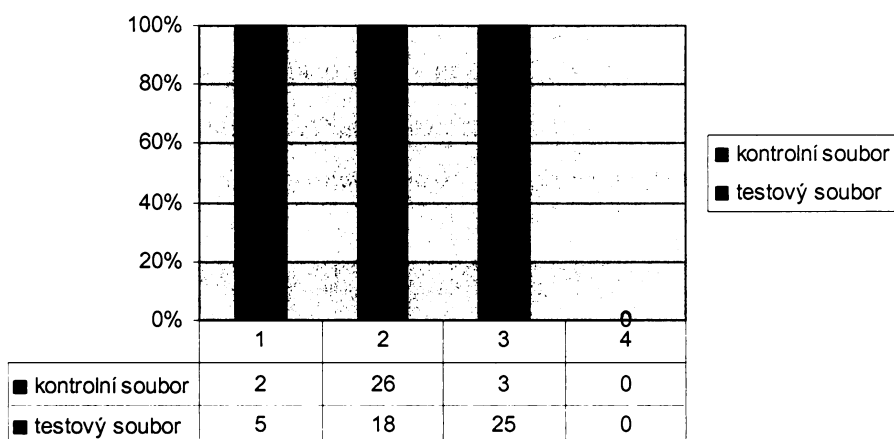


Graf 37: Počet případů endokrinních a metabolických poruch v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Grafy 35, 36 znázorňují rozložení případů endokrinních a metabolických poruch u testového a kontrolního souboru dle stupňů příbuznosti nemocných osob k probandovi. U testového souboru se nachází větší počet případů endokrinních a metabolických poruch u příbuznosti 1/4 (18 případů, 38%) a u příbuznosti 1/8 (25 případů, 52%). U kontrolního souboru stojí za zmínění příbuznost 1/4 s 26 případy (84%).

Graf 37: Počet případů endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi



Tab. 68: Výskyt endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi

Soubor		Příbuznost			
		0,50	0,25	0,125	0,0625
testový soubor	výskyt	5	17	19	0
	nevýskyt	49	37	35	54
kontrolní soubor	výskyt	2	19	2	0
	nevýskyt	52	35	52	54

Tab. 69: Srovnání výskytu endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)

p - value	0,4373
$\alpha$	0,05

Tab. 70: Srovnání výskytu endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)

p - value	0,683091
testová statistika $\chi^2$	0,166667
df	1
$\chi^2_{1}(\alpha)$	3,8416*

Tab. 71: Srovnání výskytu endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)

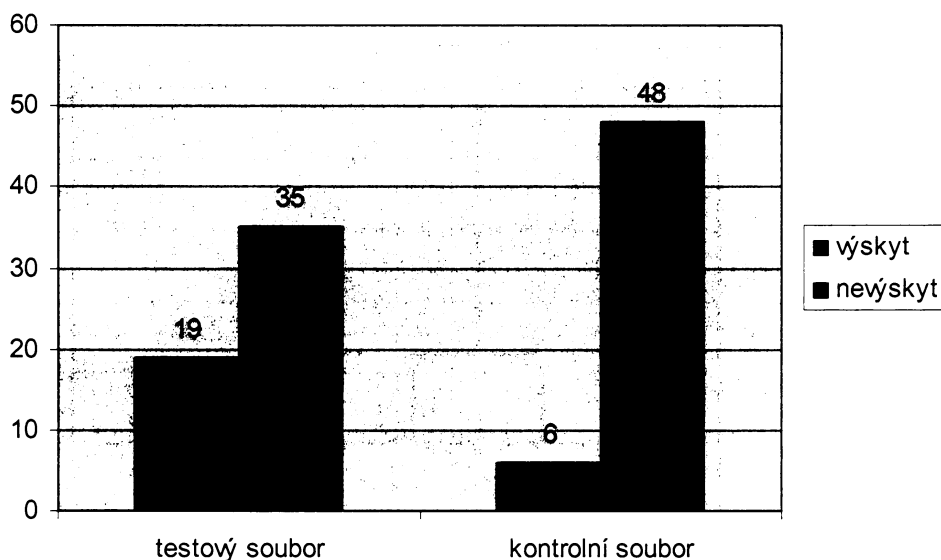
p - value	***
$\alpha$	***

Dle výsledků Fisherova a  $\chi^2$  testu se vyskytl statisticky významný, dokonce velmi významný rozdíl u příbuznosti 1/8. Nachází se zde více rodokmenů s výskytem endokrinních a metabolických poruch u testového souboru. U ostatních příbuzností se počty rodokmenů s výskytem neliší statisticky významně.

### 5.6.3 VROZENÉ VÝVOJOVÉ VADY

Počet rodokmenů, ve kterých se vyskytly vrozené vývojové vady, jak u testové, tak i u kontrolní skupiny, je znázorněn v grafu 38. V testovém souboru se vrozené vývojové vady vyskytly v 19 rodinách (35%), v kontrolním pouze v 6 rodinách (11%).

Graf 38: Výskyt vrozených vývojových vad v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost



Tab. 72: Srovnání výskytu vrožených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru

p - value	0,003
testová statistika $\chi^2$	8,79615
df	1
$\chi^2_{1}(\alpha)$	6,6354**

Dle  $\chi^2$  testu se výskyt vrožených vývojových vad bez ohledu na příbuznost mezi testovým a kontrolním souborem liší na 0,01% hladině. Testová statistika (8,79615) je dostatečně silná v porovnání s kritickou hodnotou  $\chi^2$  (6,6354).

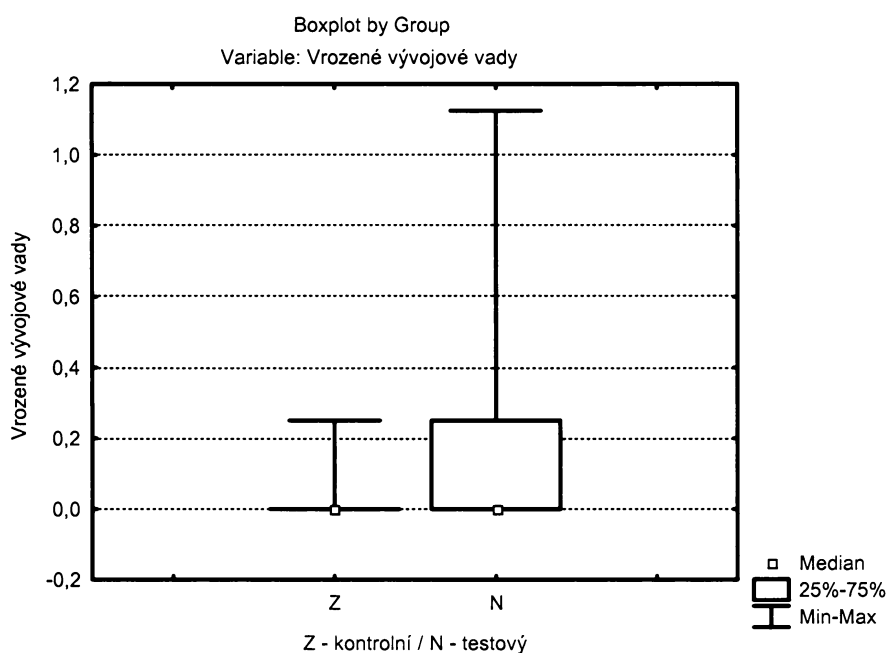
Tab. 73: Statistická charakteristika relativního výskytu vrožených vývojových vad v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – TESTOVÝ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,13310
90% percent	0,50
Rozptyl	0,05985
Směrodotná odchylka	0,24465
Minimum	0,00
Maximum	1,125
Rozpětí	1,125

Tab. 74: Statistická charakteristika relativního výskytu vrožených vývojových vad v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,02199
90% percentil	0,0625
Rozptyl	0,00459
Směrodotná odchylka	0,06777
Minimum	0,00
Maximum	0,25
Rozpětí	0,25

Graf 39: Krabicový graf relativního výskytu vrožených vývojových vad



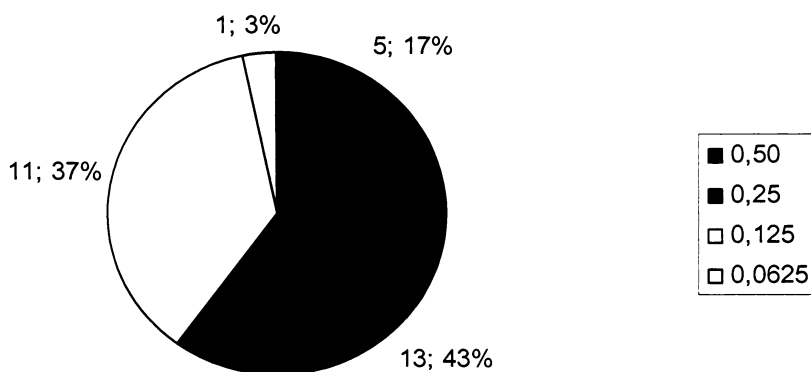
Graf 39 znázorňuje odlišnost v rozložení testového a kontrolního souboru. Vychází z tabulek 73, 74 o statistických charakteristikách relativního výskytu vrozených vad u obou souborů. Průměry a maxima souborů se výrazně liší, což je vidět graficky i číselně.

Tab. 75: Srovnání relativního výskytu vrozených vývojových vad v testové a kontrolní skupině

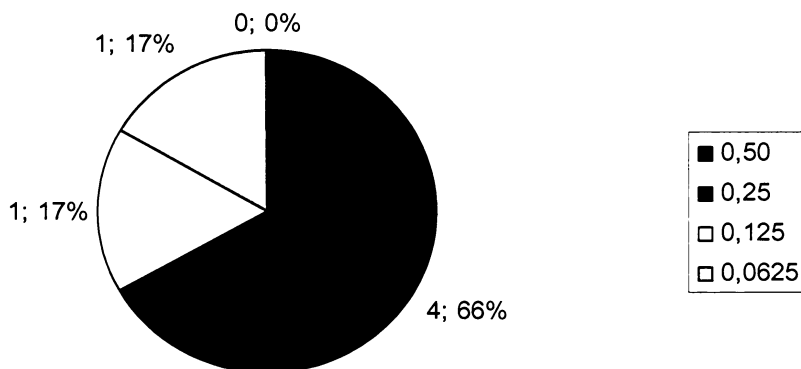
p -value	0,001822
Z adjusted	-3,11788
df	106
$t_{106}(\alpha)$	2,2659**

Mann – Whitneyův test zamítá na 1% hladině nulovou hypotézu o shodnosti pořadí hodnot testového a kontrolního souboru. Relativní výskyt vrozených vývojových vad je jednoznačně častější v testovém souboru.

Graf 40: Počet případů vrozených vývojových vad v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



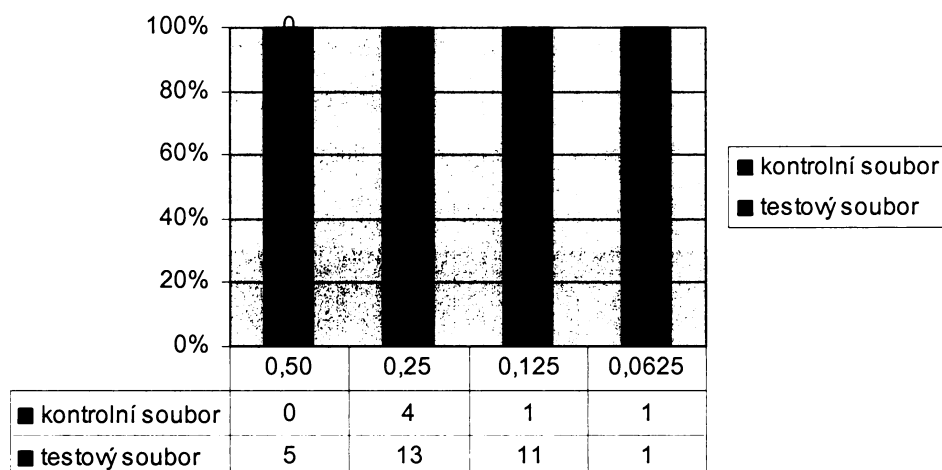
Graf 40: Počet případů vrozených vývojových vad v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi





Výskyt vrozených vývojových vad je u kontrolního souboru u všech stupňů příbuznosti velmi nízký. Za zmínku stojí pouze příbuznost 1/4, kde se nachází 4 případy, což je vzhledem k celkovému počtu případů v kontrolním souboru (6) dokonce 66%. U testového souboru jsou nejvyšší četnosti u příbuzných 2. (13 případů, 43%) a 3. stupně (11 případů, 37%).

Graf 41: Počet případů vrozených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi



Tab. 76: Výskyt vrozených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi

Soubor		Příbuznost			
		0,50	0,25	0,125	0,0625
testový soubor	výskyt	4	11	9	1
	nevýskyt	50	43	45	53
kontrolní soubor	výskyt	0	4	1	1
	nevýskyt	54	50	53	53

Tab. 77: Srovnání výskytu vrozených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)

p - value	0,1180
$\alpha$	0,05

Tab. 78: Srovnání výskytu vrozených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25) 0,0463

p - value	0,0926
$\alpha$	0,05

Tab. 79: Srovnání výskytu vrozených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)

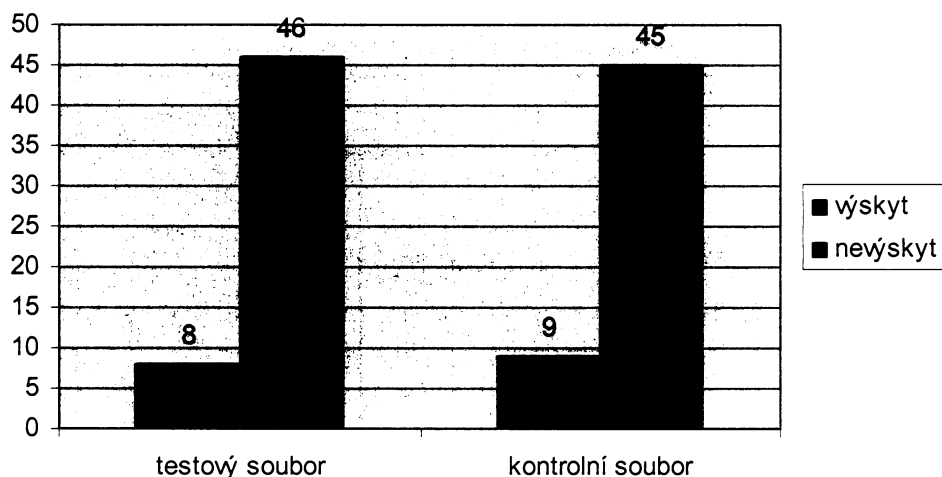
p - value	0,0161
$\alpha$	0,05

Počet rodokmenů s vrozenými vývojovými vadami v jednotlivých příbuznostech se liší statisticky významně pouze u příbuznosti 1/8. Pokud bychom zvažovali pouze jednostannou alternativu Fisherova testu, což je zde možné, je výsledek ještě přesvědčivější (p- value = 0,008). U příbuznosti ¼ lze říci že na 10% hladině se soubory liší.

#### 5.6.4 DEGENERATIVNÍ NEUROLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Sloupcový graf 42 ukazuje, že degenerativní neurologická onemocnění se vyskytla pouze u výrazné menšiny rodin v obou souborech – 8 rodin u testové skupiny (pouze u 15% rodokmenů), 9 u kontrolní (17%).

Graf 42: Výskyt degenerativních neurologických onemocnění v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost



Tab. 80: Srovnání výskytu degenerativních neurologických onemocnění v testovém a kontrolním souboru

p - value	0,79
testová statistika $\chi^2$	0,069813
df	1
$\chi^2_{1}(\alpha)$	3,8416*

Testová statistika  $\chi^2$  je velmi slabá, nulovou hypotézu nemůžeme na 5% hladině zamítnout. Výskyt degenerativních neurologických onemocnění se v testovém a kontrolním souboru statisticky významně neliší.

Tab. 81: Statistická charakteristika relativního výskytu degenerativních neurologických onemocnění v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR

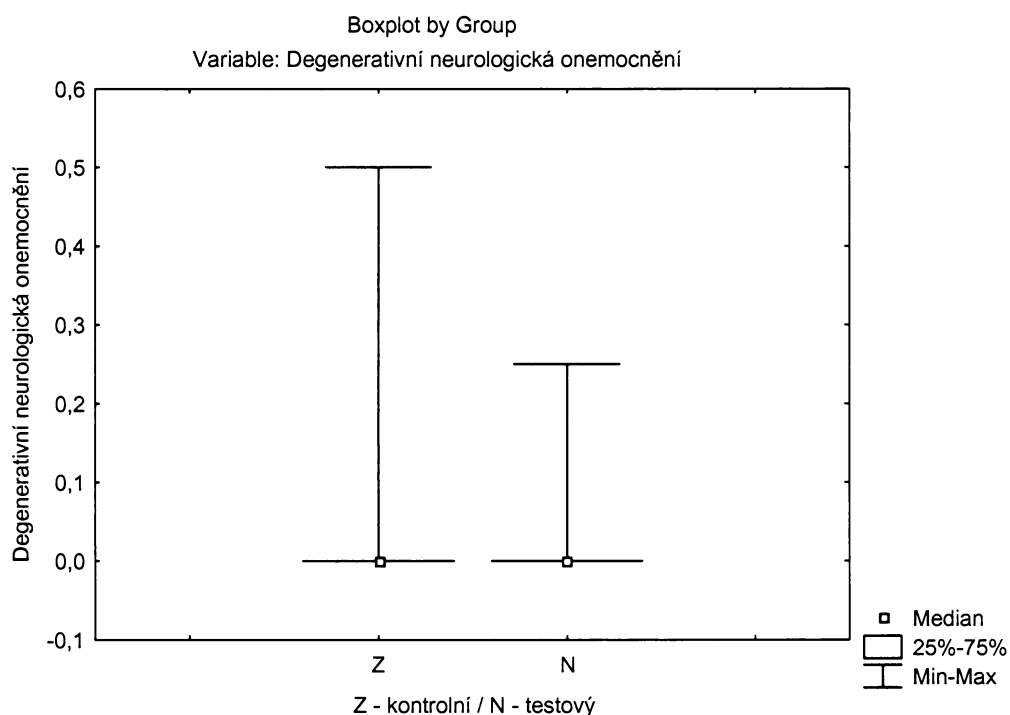
Aritmetický průměr	0,02546
90% percentil	0,125
Rozptyl	0,00435
Směrodotná odchylka	0,06596
Minimum	0,00
Maximum	0,25
Rozpětí	0,25

Tab. 82: Statistická charakteristika relativního výskytu degenerativních neurologických onemocnění v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,04861
90% percentil	0,25
Rozptyl	0,01558
Směrodotná odchylka	0,12480
Minimum	0,00
Maximum	0,50
Rozpětí	0,50

Průměry testového a kontrolního souboru se liší – u testového souboru je průměr 0,02546, u kontrolního 0,04861. Rozložení souborů je znázorněno v grafu 43.

Graf 43: Krabicový graf relativního výskytu degenerativních neurologických onemocnění

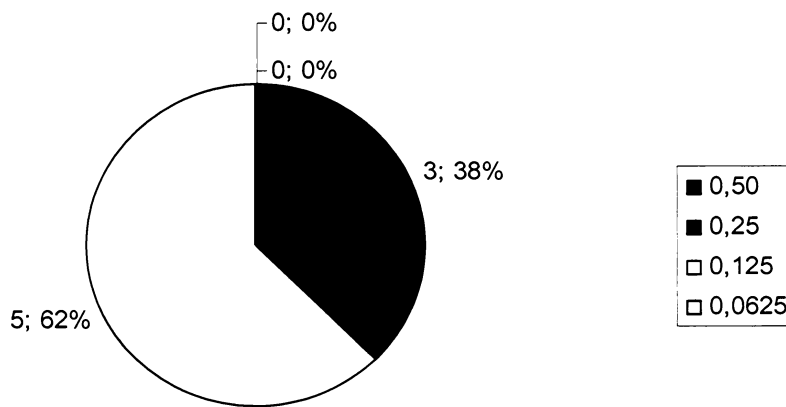


Tab. 83: Srovnání relativního výskytu degenerativních neurologických onemocnění v testové a kontrolní skupině

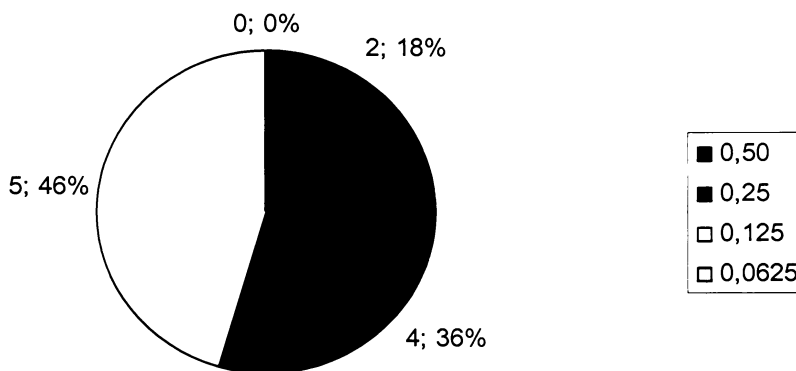
p -value	0,001822
Z adjusted	-3,11788
df	106
$t_{106}(\alpha)$	2,2659**

Relativní výskyt degenerativních neurologických chorob se liší na 1% hladině ve prospěch kontrolního souboru, tzn. pořadí hodnot je nižší u kontrolního souboru.

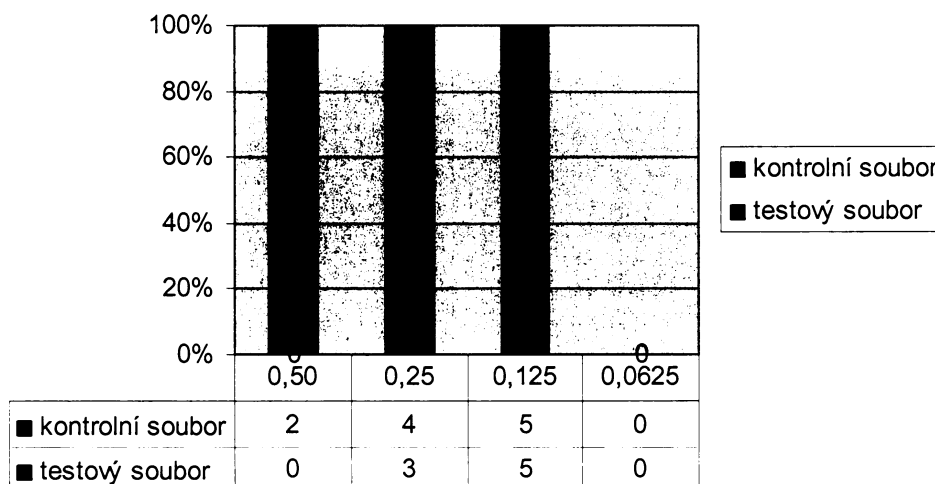
Graf 44: Počet případů degenerativních neurologických onemocnění v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Graf 45: Počet případů degenerativních neurologických onemocnění v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Graf 46: Počet případů degenerativních neurologických onemocnění v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi



Grafy 44 – 46 znázorňují, že jsou-li zvažovány konkrétní počty osob v rodokmenech postižených degenerativní neurologickou poruchou, a ne pouze výskyt či nevýskyt, v kontrolním souboru se objevuje více případů (11).

Tab. 84: Výskyt degenerativních neurologických onemocnění v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi

Soubor		Příbuznost			
		0,50	0,25	0,125	0,0625
testový soubor	výskyt	0	3	5	0
	nevýskyt	54	51	49	54
kontrolní soubor	výskyt	2	4	5	0
	nevýskyt	52	50	49	54

Tab. 85: Srovnání výskytu degenerativních neurologických onemocnění v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)

p - value	0,4953
$\alpha$	0,05

Tab. 86: Srovnání výskytu degenerativních neurologických onemocnění v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)

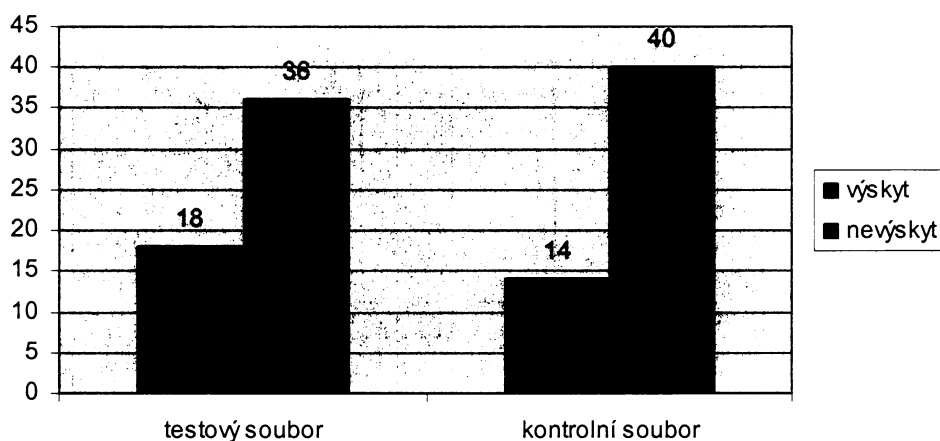
p - value	1,00
$\alpha$	0,05

Počet rodin, kde se vyskytla degenerativní neurologická porucha, se neliší statisticky významně v žádném stupni příbuznosti. U příbuznosti 1/8 a 1/16 je výskyt v obou souborech shodný.

### 5.6.5 OSTATNÍ CHOROBY

Ostatní choroby jsou shrnující kategorií pro málo čtené choroby. Vyskytly se v testovém souboru v 18 rodokmenech, v kontrolním souboru ve 14 rodokmenech.

Graf 47: Výskyt ostatních chorob v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost



Tab. 87: Srovnání výskytu ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru

p - value	0,40
testová statistika $\chi^2$	0,710526
df	1
$\chi^2_{1}(\alpha)$	3,8416*

$\chi^2$  test na 5% hladině nezamítá nulovou hypotézu. Nelze tedy tvrdit, že by se počet rodin s ostatními chorobami mezi testovým souborem a kontrolním souborem statisticky významně lišil.

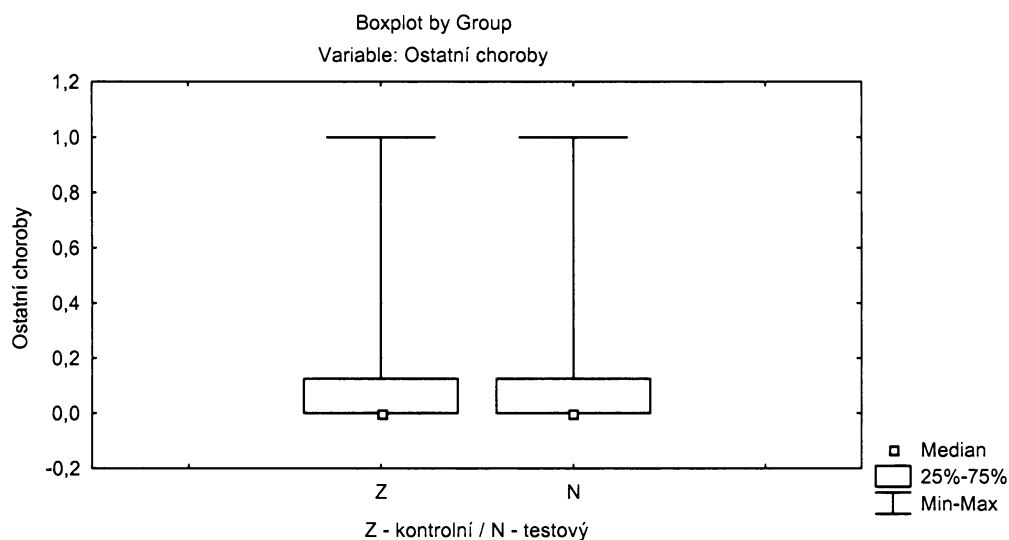
Tab. 88: Statistická charakteristika relativního výskytu ostatních chorob v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,1042
1.kvartil	0,00
2.kvartil	0,125
Kvartilové rozpětí	0,125
Rozptyl	0,04466
Směrodotná odchylka	0,21134
Minimum	0,00
Maximum	1,00
Rozpětí	1,00

Tab. 89: Statistická charakteristika relativního výskytu ostatních chorob v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR

Aritmetický průměr	0,1296
1.kvartil	0,00
2.kvartil	0,125
Kvartilové rozpětí	0,125
Rozptyl	0,06955
Směrodotná odchylka	0,26373
Minimum	0,00
Maximum	1,00
Rozpětí	1,00

Graf 48: Krabicový graf relativního výskytu ostatních chorob



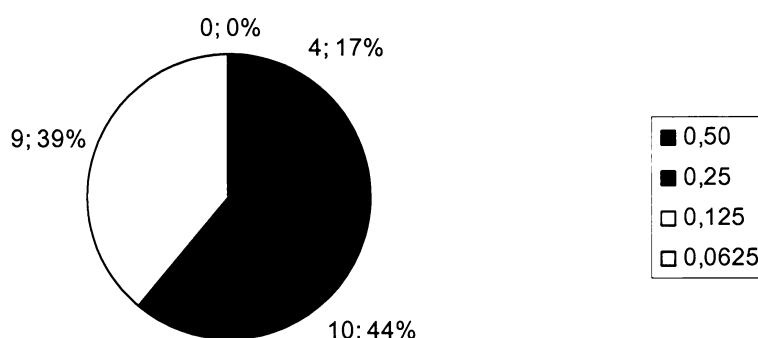
V krabicovém grafu 48 vypadá rozložení obou souborů stejné, neboť jsou stejné hodnoty  $Q_1$ ,  $Q_3$  i minima, maxima. Průměry se liší – u testového souboru je průměr relativního výskytu ostatních chorob 0,1042, u kontrolního 0,1296.

Tab. 90: Srovnání relativního výskytu ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru

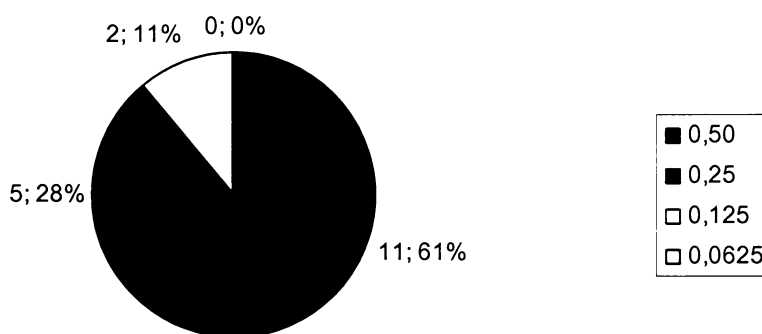
p -value	0,675080
Z adjusted	-0,419187
df	106
$t_{106}(\alpha)$	2,2659**

Z tabulky 90 je zřejmé, že dle Mann – Whitneyova testu na 5% hladině nezamítáme nulovou hypotézu o shodě pořadí hodnot. Testová statistika Z je proti kritické hodnotě slabá. Relativní výskyt ostatních chorob se statisticky významně neliší v testovém a kontrolním souboru.

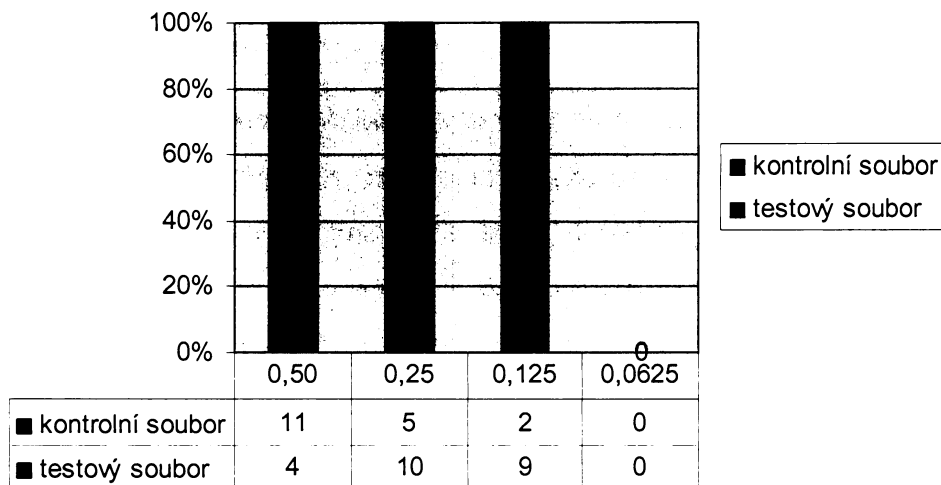
Graf 49: Počet případů ostatních chorob v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Graf 50: Počet případů ostatních chorob v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi



Graf 51: Počet případů ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi



Grafy 49, 50 znázorňují rozložení případů ostatních chorob dle příbuznosti. V testovém souboru je nejvíce případů v příbuznosti 1/4 (10) a 1/8 (9). V kontrolním souboru je to u příbuznosti 1/2 (11) případů.

Tab. 91: Výskyt ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi

Soubor		Příbuznost			
		0,50	0,25	0,125	0,0625
testový soubor	výskyt	3	8	9	0
	nevýskyt	51	46	45	54
kontrolní soubor	výskyt	9	5	2	1
	nevýskyt	45	49	52	53

Tab. 92: Srovnání výskytu ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)

p - value	0,1231
$\alpha$	0,05

Tab. 93: Srovnání výskytu ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)

p - value	0,374995
testová statistika $\chi^2$	0,787045
df	1
$\chi^2_{1}(\alpha)$	3,8416*

Tab. 94: Srovnání výskytu ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)

p - value	0,0522
$\alpha$	0,05



Tab. 95: Srovnání výskytu ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 4.stupně (příbuznost 0,0625)

p - value	1,00
$\alpha$	0,05

Počet rodokmenů, ve kterých se vyskytly ostatní choroby, se mezi testovou a kontrolní skupinou neliší v žádném stupni příbuznosti. Pouze u příbuznosti 1/8 bychom při jednostranné alternativě Fisherova testu dostali výsledek zamítnutí nulové hypotézy statisticky významný ( $p - value = 0,0261$ ), tzn. v testové skupině je u příbuznosti 1/8 statisticky významně více rodokmenů s ostatními chorobami.

## 6 SOUHRN – SROVNÁNÍ MEZI SOUBORY

Konkrétní srovnání testového a kontrolního souboru je podrobně uvedeno již v kapitole 5. U každého znaku jsou vždy uvedeny hodnoty obou souborů zvlášť a poté je porovnávám mezi sebou. Tento postup je v případě této práce názornější než výsledky obou souborů zpracovat nejprve samostatně a až v závěru srovnávat. Zjištěné údaje lze sledovat i v grafech a tabulkách jednotlivých souborů.

Všechny výsledky statistických testů srovnávající testový a kontrolní soubor jsou též uvedeny v předešlé kapitole. Soubory byly porovnávány z více pohledů a s daty se pracovalo mnoha způsoby. V této kapitole pouze shrnuji výsledky srovnání testového a kontrolního souboru u všech znaků.

Jedinými znaky s normálním rozdělení byl věk rodičů při narození probanda. Věk matek a otců byl posuzován zvlášť.

U věku otců bylo již apriori předpokládáno, že bude vyšší u testové skupiny, neboť tento faktor je zmiňován i v literatuře jako možný faktor zvyšující pravděpodobnost nové mutace (HAYDEN, MCGILLIVRAY 1992). Data, z nichž tato práce vychází, tento předpoklad potvrdila. Přestože v testovém i kontrolním souboru byla u otců nejvíce zastoupena věková skupina 26 – 30 let (u testového souboru 18 případů, 33%; u kontrolního 26 případů, 48%), průměry souborů se lišily. Průměr testové skupiny je 33,5; kontrolní skupiny 28,17. Důvodem vyššího průměru u testového souboru je výskyt 11 případů věku otců vyššího než 41 let. V kontrolním souboru není žádný otec starší než 41 let. Výsledky dvouvýběrového testu jsou statisticky velmi významné. Na hladině nižší než 0,1% zamítáme nulovou hypotézu o rovnosti středních hodnot. Věk otců v době narození probanda je prokazatelně vyšší v testovém souboru.

Narozdíl od otců, věk matek v době narození probanda nemá ani v jednom souboru tak velký rozptyl. Důvodem je i to, že od určitého věku již pro ženy ze zdravotních důvodů není možné mít děti. To vysvětluje nižší variabilitu věku matek. Oba soubory jsou ve věkových intervalech zastoupeny rovnoměrně. Výsledek dvouvýběrový t – testu na 5% hladině nulovou hypotézu o rovnosti středních hodnot testového a kontrolního souboru nezamítá. Rozdílnost věku matek v době narození probanda mezi testovým a kontrolním souborem se neprokázala.

U dalších nespecifických faktorů byly soubory porovnávány z více pohledů. Prvním krokem bylo srovnání pouze výskytu či nevýskytu znaku bez ohledu na příbuznost a počty postižených v jednotlivých rodokmenech. U jednotlivých znaků bylo každému rodokmenu přiřazeno A – výskyt, N – nevýskyt. Čtyři vzniklé hodnoty (dvě z testového, dvě

z kontrolního souboru) byly srovnávány (2 testem. Dále se porovnávaly hodnoty relativního výskytu znaku (výpočet popsán výše). Byl použit Mann – Whitneyův neparametrický test, jelikož soubory neměly z důvodu velkého výskytu nul (nevýskyt znaku) normální rozdělení. Dále se pracovalo s počtem případů a výskytem znaku v jednotlivých příbuznostech. V koláčových a sloupcových grafech je u každého znaku znázorněno, kolik případů spadá do určité příbuznosti. Koláčové grafy jsou pro každý soubor samostatné, srovnání je uvedeno ve sloupcovém grafu. Posledním krokem bylo srovnání výskytu či nevýskytu znaku v rodokmenech dle příbuznosti. Zde nebyl brán v potaz počet případů, ale pouze výskyt či nevýskyt, stejně jako v prvním kroku, ale již s ohledem na příbuznost. Využíván byl ( $\chi^2$  test a Fisherův faktoriálový test pro nižší četnosti).

V případě výskytu či nevýskytu rakoviny se neprokázal mezi soubory žádný rozdíl. V testovém souboru se vyskytla rakovina v 38 rodokmenech, v kontrolním ve 36. Ani relativní výskyt rakoviny se neliší, neboť testová statistika je příliš slabá. Na 5% hladině nezamítáme nulovou hypotézu o stejnosti pořadí hodnot relativního výskytu rakoviny v testovém a kontrolním souboru. Výskyt rakoviny dle příbuznosti byl srovnáván pouze u příbuzných 1., 3. a 4. stupně, jelikož u příbuzných 2. stupně byl počet rodokmenů s výskytem u testového i kontrolního souboru stejný (29 rodokmenů s výskytem rakoviny). Statisticky velmi významný rozdíl byl prokázán u příbuznosti 1/8 (příbuznost 3. stupně). Zde je počet rodokmenů s výskytem rakoviny vyšší u testového souboru.

Případy výskytu dvojčat v rodokmenech testové a kontrolní skupiny jsou shodné (výskyt v 8 rodokmenech v každé skupině). Mann – Whitneyův test nenachází na 5% hladině rozdíl mezi testovým a kontrolním souborem. Soubory se v relativním výskytu dvojčat neliší. I u výskytu dvojčat byly na závěr testována data pouze u tří příbuzností, neboť u příbuznosti 1/8 je počet rodokmenů s výskytem stejný u testové i kontrolní skupiny. U žádné příbuznosti nevyšel statisticky významný výsledek. Výskyt dvojčat se tedy mezi soubory neliší v žádném ohledu.

Počet rodokmenů, v kterých se vyskytly spontánní potraty je mezi skupinami rozdílný, u testové skupiny se vyskytly ve 20 rodokmenech (37%), u kontrolní ve 12 rodokmenech (22%). Přesto však na 5% hladině významnosti nevychází v (2 testu dostatečně silná testová statistika k zamítnutí nulové hypotézy, že se pozorované rozložení případů liší od předpokládaného. Rozdíl bychom našli až na 10% hladině významnosti, na které již je testová statistika (2 test dostatečně silná. Mann – Whitneyův test na 5% hladině nezamítá  $H_0$ , nenachází tedy statisticky významný rozdíl v pořadí hodnot. Stejně jako v předchozím kroku bychom nulovou hypotézu mohli zamítnout až na 10% hladině. S ohledem na příbuznost se

rozložení počtu případů mezi soubory neliší. U obou souborů je největší zastoupení u příbuznosti 1/2, tzn. u sourozenců nebo rodičů. Vzhledem k tomu, že oba soubory mají nízký průměrný věk, jedná se většinou o potraty u matky probanda. Data mohou být u tohoto znaku zavádějící. Nejvíce výskytů spontánních potratů nemusí být ve skutečnosti u matky probanda. Jedná se ale o choulostivou a bolestnou záležitost a skutečný počet potratů u vzdálenějších příbuzných a předchozích generací nemusí být při sestavování rodokmenu znám. V počtu rodin postižených spontánními potraty v jednotlivých stupních příbuznosti bez ohledu na počet se soubory nelišily v žádném stupni příbuznosti.

V počtu rodokmenů, ve kterých se vyskytla předčasná úmrtnost, je mezi soubory velký rozdíl. V testovém souboru se předčasná úmrtí vyskytla v 45 rodokmenech (83%), v kontrolního pouze u 17 rodin (32%). I  $\chi^2$  test prokazuje statisticky velmi významný rozdíl mezi soubory v počtech rodokmenů s výskytem předčasné úmrtnosti. Liší se i relativní výskyt předčasných úmrtí, který již zvažuje kromě výskytu i příbuznost. Mann – Whitneyův test zamítá na 0,1% hladině nulovou hypotézu o shodě pořadí obou souborů. Odlišnost mezi testovým a kontrolním souborem nalézáme i u počtu rodokmenů dle různých příbuzností, kde se vyskytla či nevyskytla předčasná úmrtnost. Statisticky velmi významně se liší výskyt předčasné úmrtnosti u příbuznosti 1/8 a významně u příbuznosti 1/4. U příbuzných 1. stupně se soubory na 5% hladině liší při jednostranné alternativě, která je zde dostačující. U předčasné úmrtnosti se soubory významně (nebo velmi významně) liší ve všech oblastech s výjimkou výskytu u příbuznosti 1/16, kde je u obou souborů velmi malý výskyt.

Další choroby byly pro statistické zhodnocení rozděleny do skupin (viz výše) a hodnoceny zvlášť pro každou skupinu.

Kardiovaskulární choroby se v testovém souboru vyskytly v 76% rodokmenů, u kontrolního souboru v 67%.  $\chi^2$  test však na 5% hladině  $H_0$  nezamítá, tzn. mezi četnostmi kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru nebyl shledán statisticky významný rozdíl. Ani pořadí hodnot relativního výskytu kardiovaskulárních chorob se dle Mann – Whitneyho testu na 5% hladině neliší. U výskytu či nevýskytu kardiovaskulárních chorob v rodokmenech dle stupně příbuznosti se u příbuzností 1/2, 1/4, 1/8 zamítla nulová hypotéza. U příbuznosti 1/2 a 1/4 se soubory četnostmi liší od očekávaných četností na 5% hladině. U příbuznosti 1/8 je odlišnost dokonce na 0,1% hladině, tzn. výskyt je častější u příbuzných 3. stupně v testovém souboru. Výskyt kardiovaskulárních chorob se liší pouze v počtech rodokmenů s výskytem chorob dle příbuznosti.

U endokrinních a metabolických poruch neprokázal  $\chi^2$  test na 5% hladině rozdíl v počtu rodokmenů, kde se choroby vyskytly, od očekávaných hodnot. Ani Mann –

Whitneyův test na 5% hladině nezamítá nulovou hypotézu. Neshledal mezi pořadí hodnot relativního výskytu endokrinních a metabolických poruch v souborech na této hladině rozdíl. Pokud zvažujeme výskyt či nevýskyt endokrinních a metabolických poruch v rodokmenech dle příbuznosti je statisticky významný rozdíl, dokonce velmi významný, u příbuznosti 1/8. Nachází se zde více rodokmenů s výskytem endokrinních a metabolických poruch u testového souboru. U ostatních příbuzností se počty rodokmenů s výskytem neliší statisticky významně. Soubory se u endokrinních a metabolických poruch liší jen v počtu výskytů u příbuznosti 1/8.

Počet rodokmenů, ve kterých se vyskytly vrozené vývojové vady, je u testového souboru 19 (35%), u kontrolního pouze 6 (11%). Dle  $\chi^2$  testu se výskyt vrozených vývojových vad bez ohledu na příbuznost mezi testovým a kontrolním souborem liší na 0,01% hladině. Výskyt bez ohledu na příbuznost je statisticky významně vyšší u testového souboru. Mann – Whitneyův test zamítá na 1% hladině nulovou hypotézu o shodnosti pořadí hodnot relativního výskytu vrozených vývojových vad testového a kontrolního souboru. Relativní výskyt vrozených vývojových vad je jednoznačně častější v testovém souboru. Počet rodokmenů s vrozenými vývojovými vadami v jednotlivých příbuznostech se liší statisticky významně pouze u příbuznosti 1/8. Výskyt vrozených vývojových vad je vyšší u testového souboru.

Degenerativní neurologická onemocnění se vyskytla v testovém i kontrolním souboru ve velmi malých četnostech; 8 a 9 rodokmenů s výskytem. Testová statistika  $\chi^2$  je velmi slabá, nulovou hypotézu, že se pozorované četnosti výskytu degenerativních neurologických onemocnění liší od předpokládaných, nemůžeme na 5% hladině zamítnout. Počet rodin, kde se vyskytla degenerativní neurologická porucha, se neliší statisticky významně v žádném stupni příbuznosti. U příbuznosti 1/8 a 1/16 je výskyt v souborech shodný. U degenerativních neurologických poruch nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v žádné oblasti.

Ostatní choroby jsou shrnující kategorií pro málo četné skupiny onemocnění (vrozené smyslové vady, infekční onemocnění, alergie, kožní onemocnění), které se vyskytly v rodokmenech. Jako skupinu je tedy lze statisticky zhodnotit, ale vypovídají velmi málo, neboť se jedná o obecnou kategorii. Ostatní choroby se vyskytly v testovém souboru v 18 rodokmenech, v kontrolním souboru ve 14 rodokmenech.  $\chi^2$  test na 5% hladině nezamítá nulovou hypotézu. Nelze tedy tvrdit, že by se počet rodin s ostatními chorobami mezi testovým souborem a kontrolním souborem statisticky významně lišil. U relativního výskytu ostatních chorob je testová statistika Z Mann – Whitneyova testu je proti kritické hodnotě slabá na 5% hladině nezamítáme nulovou hypotézu o shodě pořadí hodnot relativního výskytu ostatních chorob. Počet rodokmenů, ve kterých se vyskytly ostatní choroby, se mezi testovým a kontrolním souborem liší pouze u příbuznosti 1/8 na 5% hladině.

## 7 ZÁVĚR

Cílem empirické části diplomové práce bylo zjistit s pomocí genealogické metody nesespecifická rizika v rodinách, kde se vyskytla autozomálně dominantní kostní dysplázie jakožto čerstvá mutace, a porovnat výsledky s údaji z kontrolního souboru bez autozomálně dědičných onemocnění. Rodokmeny probandů testového i kontrolního souboru pocházely z genetické ambulance MUDr. Kuklíka, která je součástí Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu. V obou souborech bylo, dle výše uvedených kritérií, 54 probandů (a jejich rodokmenů).

Sledovány byly následující znaky: věk rodičů v době narození probanda, výskyt rakoviny, výskyt dvojčat, výskyt spontánních potratů, výskyt předčasných úmrtí a výskyt dalších chorob v rodině probanda.

Ze sledovaných nesespecifických faktorů byl zjištěn statisticky významně vyšší výskyt u testového souboru v těchto znacích:

- Věk otců

- střední hodnoty věku otců v době narození probanda se mezi testovým a kontrolním souborem lišil statisticky velmi významně.

- Rakovina

- byl prokázán statisticky velmi významný rozdíl pouze u počtu rodokmenů s výskytem znaku u příbuznosti 1/8.

- Spontánní potraty

- počet rodokmenů, v kterých se vyskytly spontánní potraty bez ohledu na příbuznost, se liší až na 10% hladině významnosti;

- pořadí hodnot relativního výskytu spontánních potratů se také liší až na 10% hladině.

- Předčasná úmrtnost

- soubory se významně (nebo velmi významně) liší ve všech sledovaných oblastech (tzn. ve výskytu znaku bez ohledu na příbuznost, v relativním výskytu znaku, i ve výskytu znaku dle stupňů příbuznosti). Výjimkou byl pouze výskyt u příbuznosti 1/16, kde je u obou souborů velmi malý počet rodokmenů s výskytem předčasné úmrtnosti.

- Kardiovaskulární choroby

- liší se u výskytu či nevýskytu kardiovaskulárních chorob v rodokmenech dle stupně příbuznosti se u příbuzností 1/2, 1/4 (u obou statisticky významně), 1/8 (statisticky velmi významně).

- Endokrinní a metabolické poruchy

- soubory se u endokrinních a metabolických poruch liší v počtu výskytů u příbuznosti 1/8.

- Vrozené vývojové vady

- počet rodokmenů, ve kterých se vyskytly vrozené vývojové vady bez ohledu na příbuznost, se liší statisticky velmi významně;

- relativní výskyt vrozených vývojových vad se liší na 1% hladině;

- počet rodokmenů s výskytem vrozených vývojových vad s ohledem na příbuznost se liší statisticky významně u příbuznosti 1/8.

- Ostatní choroby

- počet rodokmenů, ve kterých se vyskytly ostatní choroby, se mezi liší statisticky významně u příbuznosti 1/8 na 5% hladině.

Rozdíl nebyl prokázán v žádném bodě u věku matek, výskytu dvojčat a výskytu degenerativních neurologických poruch.

Přestože výše uvedené výsledky vyplývají ze statistického zpracování získaných dat, je možné, že skutečná situace je u některých znaků odlišná. Snažili jsme se shromáždit co nejkompletnější a nejvíce skutečnosti odpovídající rodokmeny. U genealogické metody je však vždy riziko, které již bylo zmíněno, že údaje přesně neodpovídají skutečnosti, že data jsou nekompletní nebo zkreslená. U testové skupiny se předpokládá větší zájem o kompletní sestavení rodokmenu, neboť probanda či jeho rodiče zajímá genetická prognóza pro potomky. U kontrolního souboru tak mohou být data neúplná. Tohoto faktu je třeba si být vědom při zvažování skutečné významnosti výsledků. I přes statistické výsledky doporučuji brát jako odlišné pouze ty znaky, které se liší statisticky velmi významně.

## 8 POZNÁMKY

- 1 Výskyt vrozených vývojových vad je v České republice, stejně jako ve většině vyspělých zemí, registrovány, za účelem lepšího povědomí o stavu populace a úspěšnosti prenatalní diagnostiky, stejně jako za účelem objevu nových faktorů vzniku těchto vad (www.genetika.wz.cz, 20.7.2006)
- 2 Byly například provedeny výzkumy, že různé krevní skupiny jsou náchylnější k některým onemocněním (např. A – neštovice, diabetes mellitus, karcinomy, B – tuberkulóza, 0 – mor) (přednáška Ekologie člověka, 19.12.2004, ŠMAHEL).
- 3 linie tzv. rodové – prarodiče, rodiče, děti
- 4 linie sourozenecké
- 5 „vnější a vnitřní příčiny realizace fenotypu“ (ČERNÝ 1967, s.26)
- 6 Tato kapitola je zařazena proto, že Mendelovy zákony se vztahují k monogenním znakům, mezi které patří i kostní dysplazie, kterými se budu zabývat a je nutné jim rozumět pro pochopení typů dědičnosti. Podrobněji se ke konkrétní Mendelovské dědičnosti ještě vrátím v souvislosti s rodokmeny a jednotlivými typy dědičnosti.
- 7 Jednotlivé typy dědičnosti byly popsány již před Mendelem, ale zůstala bez odezvy i zobecnění. Dominantní typ dědičnosti byl pozorován již r.1750 u brachydaktylie, recesivně X-vázaný typ r.1803 u hemofilie a recesivně vázaný typ dědičnosti r.1804 jako možná příčina familiárního výskytu chorob. Obecně platné zákony však formuloval až Mendel po tisíci pokusech (KAPRAS 1981)
- 8 U Mendelova třetího zákona o volné kombinovatelnosti vloh není úplně všeobecná platnost, neboť se vztahuje pouze na alely, které nejsou ve vazbě. Pokud jsou geny umístěny na stejném chromozomu, záleží možnost jejich kombinovatelnosti a možného „crossing overu“ na jejich vzdálenosti. Na kombinovatelnost znaků, které jsou ve vazbě se vztahují jiné genové interakce.
- 9 v případě úplné dominance
- 10 platí pouze pro geny na různých chromozomech
- 11 Na utváření znaku se podílí více genů než pouze jeden. Opakem jsou znaky monogenní.
- 12 Projev znaku ve fenotypu jedince je ovlivněn více aspekty prostředí – stravou, životou, složkami životního prostředí atd.
- 13 Vrozená genetická vada způsobená trisomií chromozomu 21. Vzniká v gametogenezi nondisjunkcí při meiotickém dělení. Obecně je známo, že se jedná o náhodnou genetickou poruchu. V populaci se však vyskytují i jedinci, jejichž karyotyp má pro potomky určitou predispozici – v případě spřažení chromozomu 21 s jiným chromozomem. Projevuje se mentálním postižením a typickým vzhledem – šikmé oční štěrbiny, široký kořen nosu, podsaditá postava, opičí rýhy na dlaních. Známe též pod názvem mongolismus (CRAVER, KALOUSEK 1987).
- 14 V dnešní době je již známo, že pohlaví u člověka není určeno pouze jeho karyotypem (XX – žena, XY – muž). Rozlišujeme více stupňů pohlaví, které se nemusí schodovat – genetické, gonadální, fenotypové a psychologické. Utváření pohlavního fenotypu jedince je ovlivněno též funkcí hormonů a receptorů pro tyto hormony.
- 15 Narušený rozchod chromozómů při meióze.
- 16 Příčinou je stárnutí oocytů, vliv má i narušení regulace menstruačního cyklu v době nastupující menopauzy.
- 17 Projeví se i pokud jen jeden z páru chromozómů nese mutantní alelu, ačkoliv na druhém je alela normální
- 18 Projeví se pouze tehdy, když oba chromozomy z páru nesou mutantní alelu.
- 19 U srpkovité anémie podmiňuje gen HbS v heterozygotním stavu pouze srpkovitost některých erytrocytů, neboť v buňkách je přítomný i HbA. V homozygotním stavu však podmiňuje srpkovitou anémii, neboť je přítomný pouze HbS.
- 20 Příčinou je, že vysoké procento příbuzenských sňatků konajících se po mnoho generací ruší předpoklady, z kterých odvozujeme frekvence jednotlivých genotypových tříd. Důsledkem je snížení počtu heterozygotů ( $Aa$ ) a současně zvětšení obou tříd homozygotů ( $aa$ ,  $AA$ ). Představuje-li recesivní znak vážné onemocnění, mohou homozygoti zemřít v mladém věku a již se dále nereprodukují. Příbuzenské křížení tedy vyvíjí na mutantní patologickou alelu negativní selekční tlak mnohem častěji než u populace s náhodnou tvorbou rodičovských párů (HATINA, SYKES 1999, FRIEDMAN 1992)
- 21 Existuje i několik oblastí inaktivovaného X chromozomu, které jsou aktivní. Jedná se o geny v pseudoautosomální oblasti (mají svůj ekvivalent na Y chromozomu, možný crossing – over), ale i vně této oblasti – mají příbuzné kopie na Y chromozomu, ale nedochází ke crossing – overu; nemají ekvivalentní kopii na Y chromozomu → rozdílná exprese u mužů a žen (THOMPSON, THOMPSON 2004).



- 22 Narušení schopnosti ledvinových kanálků reabsorbovat filtrovaný fosfát.
- 23 Projevuje se zprvu jako kožní vyrážka, puchýřky a vřídky. Pokračuje zahušťováním a hyperpigmentací a nakonec vytvořením jizev a ztenčením kůže. Může být doprovázeno dalšími fyzickými i mentálními projevy.
- 24 Jedná se o osobu, kterou začíná genetická analýza dědičnosti určité vlastnosti v rodokmenu. Možno užít i termíny propositus, persona index.
- 25 Příkladem můžeme uvést onemocnění hemofilií, jehož genetický přenos je vázán na chromozom X. Jelikož se jedná o onemocnění podmíněné recesivně, projeví se plně pouze u mužů (kde není možná kompenzace druhým X chromozomem), zatímco heterozygotní ženy jsou pouze přenašečkami. Jedincům postiženým hemofilií chybí faktor VIII pro krevní srážlivost. Postiženým jedincům je možné dodávat uměle vyrobený faktor VIII. Právě toto je příklad nepřímé genové terapie.
- 26 Podobné klinické projevy jako při patologických stavech podmíněných genetickými faktory mohou být vyvolané i exogenními příčinami.
- 27 Podobné fenotypové projevy mohou být podmíněné více odlišnými geny – genetická heterogenita.
- 28 U některých genetických chorob se může onemocnění projevit až v pozdějším věku, tedy po narození potomků (např. Huntingtonova chorea).
- 29 Analýza založená na Bayesově teorému pravděpodobnosti (publikováno 1763), která využívá fenotypových informací z rodokmenu ke stanovení relativních pravděpodobností dvou nebo více alternativních možností (např. zda jedinec nese či nese konkrétní kurantní alelu) (THOMPSON, THOMPSON 2004, FRIEDMAN, MCGILLIVRAY 1992)
- 30  $H_0$  zamítáme na předem zvolené hladině významnosti  $\alpha$  právě, když platí  $p \leq \alpha$

## 9 LITERATURA

BERKELEY, D.; HUMPHREY, P. (1987) Representing Risks: Supporting Genetic Counseling. In EVERS – KIEBOOMS, G. (Ed.) *Genetics Risk, Risk Perception, and Decision Making*. New York: Alan R. Liss, Inc, s. 227 - 250.

BRUNECKÝ, Z. (1972) *Genetická prognosa v lékařství: Genetická poradna*. Praha: Avicenum.

BRYŠOVÁ, V. ET AL. (1995) *Základy klinické genetiky*. Brno: Masarykova univerzita.

CETL, I.; NEČÁSEK, J. ET AL. (1979) *Obecná genetiky*. Praha: SPN.

COLLINS, F.S.; GELEHRTER, T.D. (1990) *Principles of Medical Genetic*. Baltimore: Williams & Wilkins.

CONNOR, J.M.; FERGUSON-SMITH M.A. (1993) *Essentials Medical Genetics*. Oxford: Blackwell Scientific Publication.

CRAVER, R.D.; KALOUSEK, D.K. (1987) Cytogenetic Abnormalities Among Spontaneously Aborted Preivable Fetuses. In OPITZ, J.M. (Ed.) *Topics in Pediatric Genetic Patology*. New York: Alan R. Liss, Inc., s.113-120.

ČERNÝ, M. (1971) *Rodina a dědičnost*. Praha: Avicenum.

ČERNÝ, M. (1967) *Lékařská genetiky*. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství.

DILL, F.; MCGILLIVRAY, B. (1992) Chromosome Anomalies. In FRIEDMAN, J.M. ET AL. *Genetics*. Malvern: Williams & Wilkins, s. 25 - 45.

EVERS-KIEBOOMS, G. ET AL. (1987) *Genetic Risk, Risk Perception and Decision Making*. New York: Alan R. Liss.

EVERS-KIEBOOMS, G.; d'YDEWALLE, G. (1987) Experiments of Genetic Risk Perception and Decision Making: Explorative Studies In EVERS – KIEBOOMS, G. (Ed.) *Genetics Risk, Risk Perception, and Decision Making*. New York: Alan R. Liss, Inc, s.209 - 22.

FERÁK, V.; SRŠEŇ, Š. (1990) *Genetika člověka*. Bratislava: Slovenské pedagogické nakladatelství.

FETTER, V. ET AL. (1967) *Antropologie*. Praha: Academia.

DILL, F.; FRIEDMAN, J.M.; HAYDEN, M.R. (1992) Nature of the Genetic Material. In FRIEDMAN, J.M. ET AL. *Genetics*. Malvern: Williams & Wilkins, s.1 – 23.

FRIEDMAN, J.M. (1992) Population Genetics. In *Genetics*. Malvern: Williams & Wilkins, s. 85 - 109.

- FRIEDMAN, J.M.; MCGILLIVRAY, B. (1992) Clinical Genetics: Part I., Part II. In FRIEDMAN, J.M. ET AL. *Genetics*. Malvern: Williams & Wilkins, s. 149 - 194.
- FRYNS, J.P. (1987) Chromosomal Anomalies and Autosomal syndromes In EVERS – KIEBOOMS. *Genetics Risk, Risk Perception, and Decision Making*. New York: Alan R. Liss, Inc, s. 7-32.
- HARPER, P. S. (1992) Practical Genetic Counselling. Oxford: Butterworth – Heinemann.
- HATINA, S.; SYKES, B. (1999) *Lékařská genetika: Problémy a přístupy*. Praha: Academia.
- HAYDEN, M.R. ET AL. (1992) Genetic and Enviromental Interaction. In FRIEDMAN, J.M. ET AL. *Genetics*. Malvern: Williams & Wilkins, s. 95 - 113.
- HAYDEN, M.R.; MCGILLIVRAY, B. Single Gene Alterations. In FRIEDMAN, J.M. ET AL. *Genetics*. Malvern: Williams & Wilkins, s. 45 – 57.
- HAVRÁNEK, T. (1993) *Statistika pro biologické a lékařské vědy*. Praha: Academia.
- HOFFEE, P. A. (1998) Medical Molecular Genetics. Madison: Fence Creek Publishing.
- CHRZ, R.; KUČEROVÁ, M. (1981) Klinická cytogenetika. In KUČEROVÁ ET AL. *Úvod do klinické genetiky*. Praha: Avicenum, s.123 - 154.
- KAPRAS, J. (1981) Základní zákony genetiky. In KUČEROVÁ ET AL. *Úvod do klinické genetiky*. Praha: Avicenum, s.35 – 96.
- KAPRAS, J., ŠTARK, O. *Lékařská biologie a genetika*. Praha: SPN.
- KLEMENTA, J. ET AL. (1981) Somatologie a antropologie. Praha: SPN.
- KUBÍČKOVÁ, Z. (1981) Dvojčata v lékařské genetice In *Úvod do klinické genetiky*. Praha: Avicenum, s.85 - 95.
- KUČEROVÁ, M.; SEEMANOVÁ, E. (1981) Genetické poradenství. In KUČEROVÁ ET AL. *Úvod do klinické genetiky*. Praha: Avicenum, s.301 -314.
- KUKLÍK, M. (2001) Otázka výběrových sňatků u pacientů s kostními dysplaziemi. *Lékařské listy*. č. 51 – 52, s. 14.
- KUKLÍK, M. (1998) Genetické poradenství a prenatální diagnostika u kostních dysplázií. *Pohybové ústrojí: Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii*. 5, č. 3 – 4, s. 133 – 145.
- MAŘÍK, I. ET AL. (2001) Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu – 2. část: vybraná kasuistická sdělení. *Pohybové ústrojí: Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii*. 8, č. 3 – 4, s. 104 – 249.
- MAŘÍK, I. ET AL. (2000) Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu – 1. část: diagnostické, terapeutické a biomechanické aspekty. *Pohybové ústrojí: Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii*. 7, č. 2 – 3, s. 83 – 214.

McKUSICK, V.A. (1992) *Mendelian Inheritance In Man. Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and X – linked Phenotypes. 10 th ed.* Baltimore : Johns Hopkána University Press.

MUNZAROVÁ, M. (2005) *Lékařský výzkum a etika.* Praha: Grada.

NEČAS, O. ET AL. (2000) *Obecná biologie.* Praha: H&H.

NEČAS, O. ET AL. (1972) *Obecná biologie.* Praha: Avicenum.

NEČÁSEK, J. (1981) Teoretické základy genetiky. In KUČEROVÁ ET AL. *Úvod do klinické genetiky.* Praha: Avicenum, s.15-33.

PIKÁLEK, P. (2003) Základní zákonitosti přenosu znaků z rodičů na potomky. In ROZSYPAL, S. *Nový přehled biologie.* Praha: Scientia, s. 612 – 616.

REED, S. (1980) *Counseling in Medical genetics.* New York: Alan R. Liss.

SOUKUP, Z. (1981) Polygenní dědičnost. In KUČEROVÁ ET AL. *Úvod do klinické genetiky.* Praha: Avicenum, s.97 - 121.

THOMSON, J. S.; THOMSON M. W. (2004) *Klinická genetika.* Philadelphia: Triton.

THOMSON, J. S.; THOMSON M. W. (1988) *Klinická genetika.* Martin: Osveta.

VLEK,CH. (1987) Risk Assesment, Risk Perception and Decision Making about Courses of Action involving Genetic Risk : an Overview of Concepts and Methods. In EVERS – KIEBOOMS. *Genetics Risk, Risk Perception, and Decision Making.* New York: Alan R. Liss, Inc, s.171 - 208.

ZVÁRA, K. (2001) *Biostatistika.* Praha: Karolinum.

## 10 SEZNAMY

### 10.1 SEZNAM OBRÁZKŮ

- Obr.1: Schéma 1. Mendelova zákona (NEČAS 1972)  
Obr. 2: Schéma 2. Mendelova zákona (ČERNÝ 1967)  
Obr. 3: Schéma 3. Mendelova zákona (www.genetika.wz.cz, 10.12.2005)  
Obr. 4: Vztah genetických vlivů a vlivů vnějšího prostředí (HATINA, SYKES 1999)  
Obr. 5: Schéma rozdílu ovlivnění monogenních a multifaktoriálních znaků (BRUNECKÝ 1972)  
Obr. 6: Genetické riziko nové mutace a přenosu z rodičů v rodokmenu (HARPER 1992)  
Obr. 7: Nová mutace v rodokmenu (HARPER 1992)  
Obr. 8: Rodokmen rodiny s hypercholesterolémií (nadbytek cholesterolu v krvi) (CONNOR, FERGUSON-SMITH 1993)  
Obr. 9: Rozsáhlý rodokmen autozomálně dominantní dědičnosti (Huntingtonova chorea) (HAPREN 1992)  
Obr. 10: Rodokmen zachycující neúplnou penetraci (camptodactylie)- (KAPRAS 1981))  
Obr. 11: Variace v penetraci a expresivitě (Osteogenesis imperfecta) (HATINA, SYKES 1999)  
Obr. 12: Rodokmen autozomálně recesivní choroby (COLLINS, GELEHRTER 1990)  
Obr. 13: Rodokmen, kde konsangvinita rodičů svědčí pro autozomálně recesivní onemocnění (THOMPSON, THOMPSON 2004)  
Obr. 14: Rozdíl dvou případů, kdy je a není konsangvinita relevantní (HARPER 1992)  
Obr. 15: Svazek dvou bratrů a dvou sester není konsangvinní (HARPER 1992)  
Obr. 16: Rodokmen rozsáhlé konsangvinity jeví se jako autozomálně dominantní přenos (HARPER 1992)  
Obr. 17: Rodokmen sňatku prvostupňové sestřenice a bratrance (THOMPSON, THOMPSON 2004)  
Obr. 18: Rodokmen typické X-vázané recesivní dědičnosti (hemofilie A) (HARPER 1992)  
Obr. 19: Rodokmen s X-vázanou dominantní dědičností (THOMPSON, THOMPSON 2004)  
Obr. 20: Odhad rizika dle mendelovského způsobu dědičnosti choroby (HARPER 1992)  
Obr. 21: Zdánlivý případ nové mutace v rodině s myotonickou dystrofií (HARPER 1992)  
Obr. 22: Odhad empirického rizika  
Obr. 23: Rodokmen sestavený v genetické poradně (ČERNÝ 1967)  
Obr. 24: Symboly jednotlivců v rodokmenech (ČERNÝ 1971; BRUNECKÝ 1972; KAPRAS, ŠTARK 1987)  
Obr. 25: Symboly dvojčat (ČERNÝ 1971; BRUNECKÝ 1972; KAPRAS, ŠTARK 1987)  
Obr. 26: Symboly svazků dvou jedinců (ČERNÝ 1971; BRUNECKÝ 1972; KAPRAS, ŠTARK 1987)  
Obr. 27: Jednoduché schéma rodiny s pěti dětmi (z toho jedny dizygotní dvojčata) (www.genetika.wz.cz, 10.10.2005)  
Obr. 28: Využití nejčastěji používaných rodokmenových symbolů ve složitějším genealogickém záznamu (KAPRAS 1981)

## 10.2 SEZNAM TABULEK

- Tab.1: Frekvence geneticky podmíněných stavů u hospitalizovaných dětí (FERÁK, SRŠEŇ 1990; COLLINS, GELEHRTER 1990)
- Tab.2: Rozdíl monogenní a multifaktoriální dědičnosti (BRUNECKÝ 1972)
- Tab.3: Vliv věku matky na narození dítěte s Downovým syndromem (CHRZ, KUČEROVÁ 1981)
- Tab. 4: Příklady frekvence monogenních onemocnění (KAPRAS 1981)
- Tab. 5: Počet mendelovsky dědičných chorob zachycených Mc Kusickem (FERÁK, SRŠEŇ 1990; HATNA, SYKES 1999)
- Tab. 6: Typy dědičnosti u monogenních chorob (THOMPSON, THOMPSON 2004)
- Tab. 7: Kombinace genotypů rodičů u autozomální dědičnosti, genotypové a fenotypové štěpné poměry (KAPRAS 1981)
- Tab. 8: Tři typy křížení s rizikem pro potomstvo (THOMPSON, THOMPSON 2004)
- Tab. 9: Frekvence přenašečů autozomálně recesivní alely / frekvence choroby v populaci (KAPRAS 1981)
- Tab. 10: Stupně příbuznosti a koeficienty inbreedingu (HARPER 1992)
- Tab. 11: Všechny možné genotypové štěpné poměry u X-vázané dědičnosti (KAPRAS 1981)
- Tab. 12: Vedení případu v genetické poradně (THOMPSON, THOMPSON 2004)
- Tab. 13: Rizika abnormalit v běžné populaci (CONNOR, FERGUSON-SMITH 1993, HARPER 1988)
- Tab. 14: Ukázka a vysvětlení zpracování dat
- Tab. 15: Statistická charakteristika věkového složení souboru OTCŮ – TESTOVÝ SOUBOR
- Tab. 16: Statistická charakteristika věkového složení souboru OTCŮ – KONTROLNÍ SOUBOR
- Tab. 17: Srovnání věku otců v době narození probanda z testového a kontrolního souboru
- Tab. 18: Srovnání složení VĚKU OTCŮ v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 19: Statistická charakteristika věkového složení souboru MATEK – TESTOVÝ SOUBOR
- Tab. 20: Statistická charakteristika věkového složení souboru MATEK – KONTROLNÍ SOUBOR
- Tab. 21: Srovnání věku matek v době narození probanda z testového a kontrolního souboru
- Tab. 22: Srovnání složení VĚKU MATEK v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 23: Srovnání výskytu rakoviny v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 24: Statistická charakteristika relativního výskytu rakoviny v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – TESTOVÝ SOUBOR
- Tab. 25: Statistická charakteristika relativního výskytu rakoviny v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR
- Tab. 26: Srovnání relativního výskytu rakoviny v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 27: Výskyt rakoviny v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi
- Tab. 28: Srovnání výskytu rakoviny v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)
- Tab. 29: Srovnání výskytu rakoviny v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)
- Tab. 30: Srovnání výskytu rakoviny v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 4.stupně (příbuznost 0,0625)
- Tab. 31: Statistická charakteristika relativního výskytu dvojčat v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR
- Tab. 32: Statistická charakteristika relativního výskytu dvojčat v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR
- Tab. 33: Srovnání relativního výskytu dvojčat v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 34: Výskyt dvojčat v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi
- Tab. 35: Srovnání výskytu dvojčat v testovém a kontrolním souboru 1.stupně (příbuznost 0,5)
- Tab. 36: Srovnání výskytu dvojčat v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)
- Tab. 37: Srovnání výskytu dvojčat v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 4.stupně (příbuznost 0,0625)
- Tab. 38: Srovnání výskytu spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 39: Statistická charakteristika relativního výskytu spontánních potratů v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR
- Tab. 40: Statistická charakteristika relativního výskytu spontánních potratů v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –KONTROLNÍ SOUBOR
- Tab. 41: Srovnání relativního výskytu spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 42: Výskyt spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi
- Tab. 43: Srovnání výskytu spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)
- Tab. 44: Srovnání výskytu spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)

- Tab. 45: Srovnání výskytu spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)
- Tab. 46: Srovnání výskytu spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 4.stupně (příbuznost 0,0625)
- Tab. 47: Srovnání výskytu předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 48: Statistická charakteristika relativního výskytu předčasných úmrtí v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR
- Tab. 49: Statistická charakteristika relativního výskytu předčasných úmrtí v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –KONTROLNÍ SOUBOR
- Tab. 50: Srovnání relativního výskytu předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 51: Výskyt předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi
- Tab. 52: Srovnání výskytu předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)
- Tab. 53: Srovnání výskytu předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost)
- Tab. 54: Srovnání výskytu předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)
- Tab. 55: Srovnání výskytu předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 4.stupně (příbuznost 0,0625)
- Tab. 56: Srovnání výskytu kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 57: Statistická charakteristika relativního výskytu kardiovaskulárních chorob v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR
- Tab. 58: Statistická charakteristika relativního výskytu kardiovaskulárních chorob v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR
- Tab. 59: Srovnání relativního výskytu kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 60: Výskyt kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi
- Tab. 61: Srovnání výskytu kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)
- Tab. 62: Srovnání výskytu kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)
- Tab. 63: Srovnání výskytu kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)
- Tab. 64: Srovnání výskytu endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 65: Statistická charakteristika relativního výskytu endokrinních a metabolických poruch v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR
- Tab. 66: Statistická charakteristika relativního výskytu endokrinních a metabolických poruch v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR
- Tab. 67: Srovnání relativního výskytu endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 68: Výskyt endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi
- Tab. 69: Srovnání výskytu endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)
- Tab. 70: Srovnání výskytu endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)
- Tab. 71: Srovnání výskytu endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)
- Tab. 72: Srovnání výskytu vrozených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 73: Statistická charakteristika relativního výskytu vrozených vývojových vad v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR
- Tab. 74: Statistická charakteristika relativního výskytu vrozených vývojových vad v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR
- Tab. 75: Srovnání relativního výskytu vrozených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 76: Výskyt vrozených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi
- Tab. 77: Srovnání výskytu vrozených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)
- Tab. 78: Srovnání výskytu vrozených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25) 0,0463

- Tab. 79: Srovnání výskytu vrozených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)
- Tab. 80: Srovnání výskytu degenerativních neurologických onemocnění v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 81: Statistická charakteristika relativního výskytu degenerativních neurologických onemocnění v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR
- Tab. 82: Statistická charakteristika relativního výskytu degenerativních neurologických onemocnění v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR
- Tab. 83: Srovnání relativního výskytu degenerativních neurologických onemocnění v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 84: Výskyt degenerativních neurologických onemocnění v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi
- Tab. 85: Srovnání výskytu degenerativních neurologických onemocnění v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)
- Tab. 86: Srovnání výskytu degenerativních neurologických onemocnění v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)
- Tab. 87: Srovnání výskytu ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 88: Statistická charakteristika relativního výskytu ostatních chorob v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) –TESTOVÝ SOUBOR
- Tab. 89: Statistická charakteristika relativního výskytu ostatních chorob v rodokmenech s ohledem na příbuznost (relativní výskyt znaku) – KONTROLNÍ SOUBOR
- Tab. 90: Srovnání relativního výskytu ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru
- Tab. 91: Výskyt ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi
- Tab. 92: Srovnání výskytu ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 1.stupně (příbuznost 0,5)
- Tab. 93: Srovnání výskytu ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 2.stupně (příbuznost 0,25)
- Tab. 94: Srovnání výskytu ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 3.stupně (příbuznost 0,125)
- Tab. 95: Srovnání výskytu ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru u příbuzných 4.stupně (příbuznost 0,0625)



## 10.3 SEZNAM GRAFŮ

- Graf 1: Krabicový graf rozložení věku otců v době narození probanda  
Graf 2: Věkové složení otců – TESTOVÝ SOUBOR  
Graf 3: Věkové složení otců –KONTROLNÍ SOUBOR  
Graf 4: Grafické zobrazení tabulky 18  
Graf 5: Krabicový graf rozložení věku matek v době narození probanda  
Graf 6: Věkové složení matek – TESTOVÝ SOUBOR  
Graf 7: Věkové složení matek – KONTROLNÍ SOUBOR  
Graf 8: Grafické zobrazení tabulky 22  
Graf 9: Výskyt rakoviny v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost  
Graf 10: Krabicový graf relativního výskytu rakoviny  
Graf 11: Počet případů rakoviny v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi  
Graf 12: Počet případů rakoviny v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi  
Graf 13: Počet případů rakoviny v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi  
Graf 14: Výskyt dvojčat v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost  
Graf 15: Krabicový graf relativního výskytu dvojčat  
Graf 16: Počet případů výskytu dvojčat v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi  
Graf 17: Počet případů výskytu dvojčat v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi  
Graf 18: Počet případů výskytu dvojčat v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi  
Graf 19: Výskyt spontánních potratů v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost  
Graf 20: Krabicový graf relativního výskytu spontánních potratů  
Graf 21: Počet případů spontánních potratů v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi  
Graf 22: Počet případů spontánních potratů v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi  
Graf 23: Počet případů spontánních potratů v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi  
Graf 24: Výskyt předčasných úmrtí v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost  
Graf 25: Krabicový graf relativního výskytu předčasných úmrtí  
Graf 26: Počet případů předčasných úmrtí v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi  
Graf 27: Počet případů předčasných úmrtí v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi  
Graf 28: Počet případů předčasných úmrtí v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi  
Graf 29: Výskyt kardiovaskulárních chorob v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost  
Graf 30: Krabicový graf relativního výskytu kardiovaskulárních chorob  
Graf 31: Počet případů kardiovaskulárních chorob v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi  
Graf 32: Počet případů kardiovaskulárních chorob v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi  
Graf 33: Počet případů kardiovaskulárních chorob v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi  
Graf 34: Výskyt endokrinních a metabolických poruch v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost  
Graf 35: Krabicový graf relativního výskytu endokrinních a metabolických poruch  
Graf 36: Počet případů endokrinních a metabolických poruch v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi  
Graf 37: Počet případů endokrinních a metabolických poruch v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi  
Graf 37: Počet případů endokrinních a metabolických poruch v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi  
Graf 38: Výskyt vrozených vývojových vad v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost  
Graf 39: Krabicový graf relativního výskytu vrozených vývojových vad

- Graf 40: Počet případů vrozených vývojových vad v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi
- Graf 40: Počet případů vrozených vývojových vad v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi
- Graf 41: Počet případů vrozených vývojových vad v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi
- Graf 42: Výskyt degenerativních neurologických onemocnění v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost
- Graf 43: Krabicový graf relativního výskytu degenerativních neurologických onemocnění
- Graf 44: Počet případů degenerativních neurologických onemocnění v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi
- Graf 45: Počet případů degenerativních neurologických onemocnění v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi
- Graf 46: Počet případů degenerativních neurologických onemocnění v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi
- Graf 47: Výskyt ostatních chorob v rodokmenech probandů bez ohledu na příbuznost
- Graf 48: Krabicový graf relativního výskytu ostatních chorob
- Graf 49: Počet případů ostatních chorob v TESTOVÉM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi
- Graf 50: Počet případů ostatních chorob v KONTROLNÍM SOUBORU dle stupně příbuznosti nemocných k probandovi
- Graf 51: Počet případů ostatních chorob v testovém a kontrolním souboru s ohledem na příbuznost postižených k probandovi

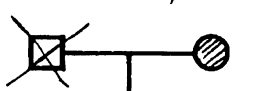
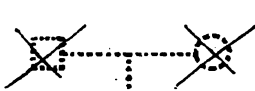

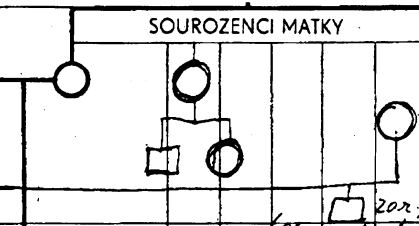
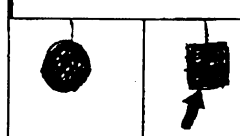
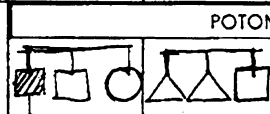
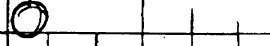
## 11 PŘÍLOHY

**Příloha 1:** Jednoduchý (orientační) rodokmenový dotazník

**Příloha 2:** Rodokmenový dotazník

**Příloha 3:** Shromážděná data (přiložena též na kompaktním disku)

**Příloha 1: Jednoduchý (orientační) rodokmenový dotazník (ČERNÝ 1967)**

PROBAND	J. V.	NAR.	1936	UDAJE	proband a matka pr.	CIS.	4. dubna 127/1965
BYDLISTE	Pražba 1, Návesová 72						
I							
							
35 r. pedl. re m. tel 89 r. žijí - žarem				nepuá ženit břež			
Prague 7, U průhonu 29				Kladno			
II							
SOUROZENCI OTCE				SOUROZENCI MATKY			
							
69r. 61r. 89r. 3r. 6r. 1403 62r.				20r. 1907			
2. jbr. 14. inf. inf. křtina c.				Reumatismus 2			
III							
PROBAND A JEHO SOUROZENCI							
							
1927				1936			
IV							
POTOMCI PROBANDA A JEHO SOUROZENCŮ							
							
V							
							
19r. 16r. 5r. 7m. 2m. 5r.							
m. Jovce							

# RODOKMENOVÝ DOTAZNÍK

Jméno vyšetřovaného dítěte: ..... nar.: .....

Bydliště /směr. číslo, pošta, okres/: .....

Rodokmenový dotazník slouží ke zjištění, zda se vyskytlo v širším příbuzenstvu stejné onemocnění nebo vada jako u vyšetřovaného dítěte.

Dotazník je rozdělen na tři části. V první, nadepsané „1. Rodina dítěte“, uvedete údaje o rodičích a sourozencích vyšetřovaného dítěte. V druhé, nadepsané „2. Rodina matky dítěte“, uvedete údaje o příbuzenstvu matky dítěte – to znamená: a/ její sourozence, b/ její rodiče a jejich sourozence se svými dětmi, c/ prarodiče matky dítěte. Ve třetí části, nadepsané „3. Rodina otce dítěte“, uvedete údaje o příbuzenstvu otce dítěte.

Uveďte všechny členy příbuzenstva, pokud možno i zemřelé a příčinu jejich smrti /udělejte zřetelně †/; uveďte měl-li někdo vrozenou vadu a jakou nebo jiné závažné onemocnění; uveďte rovněž všechna úmrtí i malých dětí nebo mrtvě narozených.

Do rubriky „zdravotní stav“ uveďte především jestli někdo z uvedených příbuzných dítěte má nějakou vrozenou vadu nebo závažné onemocnění /např.: rozštěp rtu a patra, jiné obličejové rozštěpy, vady lebky, páteře, končetin, prstů – nevyvinuté prsty nebo více prstů, srostlé prsty a pod., kloubní a svalové vady, defekt ušního boltce, vady mozku, míchy, očí, vrozené srdeční vady, vady močových cest a pohlavních orgánů, vady kůže, vrozený zhoubný nádor, jiné vady a jaké, krvácivost, slabomyslnost nebo jiné psychické poruchy, padoucnice, astma, poruchy štítné žlázy, alergie, cukrovka, nádorové onemocnění, vředová nemoc žaludku a dvanáctníku, neplodnost a jiné/.

Uveďte jestli je mezi rodiči nebo prarodiči pokrevní příbuzenství a o jaký příbuzenský vztah se jedná.

U dvojčat udělejte svorku např.: 

## I. RODINA DÍTĚTE

Matka /roz./: ..... nar.: ..... bydl.: .....

zdravotní stav: .....

Otec: ..... nar.: ..... bydl.: .....

zdravotní stav: .....

Datum sňatku: .....

Pokrevní příbuzenství mezi rodiči: ano – ne                      Jaký příbuzenský vztah: .....

Jiná manželství matky: ano – ne

Jiná manželství otce: ano – ne

Všechna těhotenství matky:

Datum porodu nebo potratu	jméno dítěte	Zdravotní stav /ev. jakou má vrozenou vadu	u zemřelých příčina smrti a věk u potratů – samovolný, umělý, ve kterém měsíci	z kterého manželství

Děti a potraty z jiných manželství otce:


## 2. RODINA MATKY DÍTĚTE

a/ Sourozenci matky dítěte /i mrtvé nar./ vlastní:

Jméno	nar.	zdravotní stav /ev. jakou má vrozenou vadu/	u zemřelých příčina smrti a věk	dětí jeho sourozenců kolik měli /i zemř./	
				synů	dcer

b/ Sourozenci matky - nevlastní: /uveďte zda z otcovy nebo matčiny strany/:


Vyskytla se vrozená vada nebo onemocnění u dětí matčinyých sourozenců ?

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

## 2. RODINA MATKY DÍTĚTE

b/ Rodiče matky dítěte:

Otec /dědeček dítěte/: ..... nar.: .....

zdravotní stav: ..... zemřel, příčina, věk: .....

Pokrevní příbuzenství mezi rodiči matky: ano – ne ..... jaký příbuzenský vztah .....

Měl sourozenců vlastních /i mrtvé nar./: .....

Jméno	nar.	zdravotní stav /ev. jakou má vrozenou vadu/	u zemřelých příčina smrti a věk	dětí jeho sourozenců kolik měli /i zemř./	
				synů	dcer

Měl sourozenců nevlastních: ..... /uveďte zda z otcovy nebo matčiny strany/:


Vyskytla se vrozená vada nebo onemocnění u dětí jeho sourozenců?

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....



Matka /babička dítěte/ /roz./: ..... nar.: .....

zdravotní stav: ..... zemřela, věk, příčina: .....

Měla sourozenců vlastních /i mrtvě nar./: .....

Jméno	nar.	Zdravotní stav /ev. jakou má vrozenou vadu/	u zemřelých příčina smrti a věk	děti jeho sourozenců kolik měli /i zemř./	
				synů	dcer

Měla sourozenců nevlastních: ..... /uveďte zda z otcovy nebo matčiny strany/:


Vyskytla se vrozená vada nebo onemocnění u dětí jejich sourozenců ?

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

## 2. RODINA MATKY DÍTĚTE

### c/ Prarodiče matky dítěte:

#### z otcovy strany:

otec otce: ..... nar. .... zdravotní stav: .....

zemřel, věk, příčina: .....

matka otce /roz./ ..... nar.: .....

zdravotní stav: ..... zemřela, věk, příčina: .....

#### z matčiny strany:

otec matky: ..... nar.: ..... zdravotní stav: .....

zemřel, věk, příčina: .....

matka matky /roz./ ..... nar.: .....

zdravotní stav: ..... zemřela, věk, příčina: .....

#### Pokrevní příbuzenství mezi prarodiči matky dítěte:

z otcovy strany: ano – ne ..... jaký příbuzenský vztah: .....

z matčiny strany: ano – ne ..... jaký příbuzenský vztah: .....

### 3. RODINA OTCE DÍTĚTE

a/ Sourozenci otce dítěte /i mrtvé nar./ – vlastní:

Jméno	nar.	Zdravotní stav /ev. jakou má vrozenou vadu/	u zemřelých příčina smrti a věk	dětí jeho sourozenců kolik měli /i zemř./	
				synů	dcer

a/ Sourozenci otce – nevlastní: /uveďte zda z otcovy nebo matčiny strany/:


Vyskytla se vrozená vada nebo onemocnění u dětí otcových sourozenců ?

u koho ..... **jaká** .....

u koho ..... **jaká** .....

u koho ..... **jaká** .....

u koho ..... **jaká** .....

### 3. RODINA OTCE DÍTĚTE

b/ Rodiče otce dítěte:

Otec /dědeček dítěte/: ..... nar.: .....

zdravotní stav: ..... zemřel, příčina, věk: .....

Pokrevní příbuzenství mezi rodiči otce: ano – ne ..... Jaký příbuzenský vztah: .....

Měl sourozenců vlastních /i mrtvě nar./: .....

Jméno	nar.	zdravotní stav /ev. jakou má vrozenou vadu/	u zemřelých příčina smrti a věk	děti jeho sourozenců kolik měli /i zemř./	
				synů	dcer

Měl sourozenců nevlastních ..... /uveďte zda z otcovy nebo matčiny strany/:


Vyskytla se vrozerá vada nebo onemocnění u dětí jeho sourozenců ?

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

Matka /babička dítěte/ /roz./: ..... nar.: .....

zdravotní stav: ..... zemřela, věk, příčina: .....

Měla sourozenců vlastních /i mrtvě nar./ .....

Jméno	nar.	Zdravotní stav /ev. jakou má vrozenou vadu/	u zemřelých příčina smrti a věk	děti jeho sourozenců kolik měli /i zemř./	
				synů	dcer

Měla sourozenců nevlastních: ..... /uveďte zda z otcovy nebo matčiny strany/:


Vyskytla se vrozená vada nebo onemocnění u dětí jejich sourozenců ?

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

### 3. RODINA OTCE DÍTĚTE

:/ Prarodiče otce dítěte:

z otcovy strany:

otec otce: ..... nar. .... zdravotní stav: .....

zemřel, věk, příčina: .....

matka otce /roz./ ..... nar.: .....

zdravotní stav: ..... zemřela, věk, příčina: .....

z matčiny strany:

otec matky: ..... nar.: ..... zdravotní stav: .....

zemřel, věk, příčina: .....

matka matky /roz./ ..... nar.: .....

zdravotní stav: ..... zemřela, věk, příčina: .....

Pokrevní příbuzenství mezi prarodiči matky dítěte:

z otcovy strany: ano – ne ..... jaký příbuzenský vztah: .....

z matčiny strany: ano – ne ..... jaký příbuzenský vztah: .....

Vyskytlo se závažné onemocnění nebo vada v širším příbuzenstvu dítěte /než je uvedeno/ ?

ano – ne

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

u koho ..... jaká .....

Poznámka:

Datum vyplnění dotazníku: .....

Podpis otce dítěte: ..... Podpis matky dítěte: .....

**Příloha 3:** Shromážděná data (přiložena též na kompaktním disku)

- A – rakovina
- B – výskyt dvojčat
- C – spontánní potraty
- D – předčasná úmrtnost
- E – kardiovaskulární choroby
- F – endokrinní a metabolické poruchy
- G – vrozené vývojové vady
- H – degenerativní neurologická onemocnění
- I – ostatní



## A) Data z kontrolního souboru

číslo	ročník	věk	věk otce	věk matky	A	0,50	0,25	0,125	0,0625
1	1984	21	32	27	0,00	0	0	0	0
2	1980	25	32	32	0,00	0	0	0	0
3	1982	23	30	26	0,38	0	1	1	0
4	1983	22	29	26	0,38	0	1	1	0
5	1983	22	22	22	0,50	0	2	0	0
6	1983	22	29	26	0,13	0	0	1	0
7	1981	24	21	19	0,19	0	0	1	1
8	1978	27	27	25	0,00	0	0	0	0
9	1979	26	31	34	0,50	0	2	0	0
10	1981	24	30	27	0,25	0	1	0	0
11	1982	23	30	31	0,25	0	1	0	0
12	1976	29	31	23	0,13	0	0	1	0
13	1979	26	31	33	0,00	0	0	0	0
14	1979	26	30	35	0,25	0	1	0	0
15	1983	22	38	28	0,25	0	1	0	0
16	1978	27	25	21	0,00	0	0	0	0
17	1983	22	37	27	0,25	0	1	0	0
18	1981	24	33	32	0,00	0	0	0	0
19	1984	21	25	24	0,00	0	0	0	0
20	1981	24	32	30	0,63	0	2	1	0
21	1981	24	27	27	0,25	0	1	0	0
22	1980	25	28	30	0,25	0	1	0	0
23	1982	23	28	28	0,00	0	0	0	0
24	1981	24	27	30	0,13	0	0	1	0
25	1985	20	33	33	1,00	1	2	0	0
26	1986	19	24	21	0,00	0	0	0	0
27	1986	19	32	24	0,25	0	1	0	0
28	1982	23	21	30	0,50	0	2	0	0
29	1980	25	31	31	0,00	0	0	0	0
30	1981	24	27	26	0,25	0	1	0	0
31	1985	20	26	25	0,50	0	2	0	0
32	1979	26	28	24	0,25	0	1	0	0
33	1978	27	30	30	0,00	0	0	0	0
34	1982	23	30	25	0,25	0	1	0	0
35	1981	24	28	22	0,75	0	2	2	0
36	1985	20	26	20	0,25	0	0	2	0
37	1977	28	22	23	0,00	0	0	0	0
38	1979	26	29	26	0,00	0	0	0	0
39	1985	20	27	22	0,00	0	0	0	0
40	1988	17	36	36	0,38	0	1	1	0
41	1978	27	23	23	0,50	0	2	0	0
42	1981	24	30	29	0,75	0	3	0	0
43	1978	27	32	32	0,50	0	2	0	0
44	1974	31	25	21	0,00	0	0	0	0
45	1979	26	24	22	0,25	0	1	0	0
46	1981	24	27	25	0,00	0	0	0	0
47	1977	28	25	25	0,50	0	2	0	0
48	1980	25	23	24	0,13	0	0	1	0
49	1981	24	25	25	0,00	0	0	0	0
50	1978	27	24	21	0,38	0	1	1	0
51	1984	21	30	28	0,50	0	2	0	0
52	1983	22	26	22	0,00	0	0	0	0
53	1978	27	25	24	0,25	0	1	0	0
54	1981	24	27	28	0,06	0	0	0	1

číslo	B	0,50	0,25	0,125	0,0625	C	0,50	0,25	0,125	0,0625	D	0,50	0,25	0,125	0,0625
1	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
2	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
3	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0	0,00	0	0	0	0
4	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
5	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
6	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
7	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0	0,00	0	0	0	0
8	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
9	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
10	0,00	0	0	0	0	1,00	2	0	0	0	0,00	0	0	0	0
11	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
12	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
13	0,00	0	0	0	0	0,19	0	0	0	3	0,00	0	0	0	0
14	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
15	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,50	0	2	0	0
16	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
17	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
18	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
19	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
20	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0	0,38	0	1	1	0
21	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0	0,50	0	2	0	0
22	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
23	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
24	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
25	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
26	0,00	0	0	0	0	0,50	0	2	0	0	0,00	0	0	0	0
27	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
28	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
29	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,50	0	2	0	0
30	0,00	0	0	0	0	0,06	0	0	0	1	0,00	0	0	0	0
31	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
32	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
33	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
34	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
35	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0	0,13	0	0	1	0
36	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
37	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
38	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0	0,25	0	1	0	0
39	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
40	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
41	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
42	0,63	1	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
43	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
44	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
45	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
46	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
47	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
48	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
49	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
50	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
51	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
52	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
53	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
54	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0

číslo	E					F					G				
		0,50	0,25	0,125	0,0625		0,50	0,25	0,125	0,0625		0,50	0,25	0,125	0,0625
1	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
2	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
3	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
4	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
5	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
6	0,13	0	0	1	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
7	0,00	0	0	0	0	0,75	0	2	2	0	0,00	0	0	0	0
8	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
9	0,25	0	1	0	0	0,75	1	1	0	0	0,00	0	0	0	0
10	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
11	0,25	0	1	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
12	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
13	0,75	0	3	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
14	0,25	0	1	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
15	1,00	1	2	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
16	0,25	0	1	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
17	0,25	0	1	0	0	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0
18	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
19	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,06	0	0	0	1
20	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
21	0,25	0	1	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
22	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
23	1,25	1	3	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
24	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
25	0,50	0	2	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
26	0,00	0	0	0	0	1,00	0	4	0	0	0,00	0	0	0	0
27	0,75	1	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
28	0,00	0	0	0	0	0,50	0	2	0	0	0,25	0	1	0	0
29	1,50	1	4	0	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
30	0,50	0	2	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
31	0,50	0	2	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
32	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
33	1,00	1	2	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
34	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
35	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
36	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
37	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
38	0,25	0	1	0	0	0,50	0	2	0	0	0,00	0	0	0	0
39	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
40	0,50	0	2	0	0	0,50	0	2	0	0	0,00	0	0	0	0
41	1,00	1	2	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
42	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
43	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
44	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
45	0,50	1	0	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
46	1,25	0	5	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
47	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
48	0,50	0	2	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
49	1,25	0	5	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
50	0,75	1	1	0	0	0,50	1	0	0	0	0,00	0	0	0	0
51	0,75	0	2	2	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
52	0,75	0	3	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
53	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
54	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0

číslo	H	0,50	0,25	0,125	0,0625	I	0,50	0,25	0,125	0,0625
1	0,38	0	1	1	0	0,00	0	0	0	0
2	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0
3	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
4	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
5	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
6	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0
7	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
8	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
9	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
10	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0
11	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
12	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
13	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
14	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
15	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
16	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
17	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
18	0,00	0	0	0	0	0,75	1	1	0	0
19	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
20	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
21	0,00	0	0	0	0	1,00	2	0	0	0
22	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
23	0,00	0	0	0	0	1,00	2	0	0	0
24	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
25	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
26	0,50	1	0	0	0	0,75	1	1	0	0
27	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0
28	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0
29	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0
30	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
31	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0
32	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
33	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
34	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
35	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
36	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
37	0,50	1	0	0	0	0,50	1	0	0	0
38	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
39	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
40	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
41	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
42	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
43	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
44	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
45	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
46	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
47	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
48	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
49	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
50	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
51	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
52	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
53	0,38	0	1	1	0	0,00	0	0	0	0
54	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0

## B) Data z testového souboru

číslo	diagnóza	ročník	věk	věk otce	věk matky
1	achondroplázie	1993	12	57	34
2	Marfanův syndrom	1992	13	27	23
3	acrodysozoza	1986	19	30	18
4	Moebiův syndrom	1978	27	28	31
5	spondylokostální dysostoza (typ Jarcho - Lewin)	1989	16	30	29
6	mnohočetná epifyzární dysplázie	1996	9	62	33
7	preaxiální polydaktylie (mnohočetná malformace)	1986	19	28	27
8	radioulnární dysplázie	1983	22	36	34
9	Madelungova deformita (blastopat. čerstvá mut.)	1990	15	34	30
10	dysplázie kyčlí	1980	25	24	20
11	idiopatická skolióza	1981	24	30	21
12	idiopatická skolióza	1985	20	26	28
13	hemihypertrofie levé horní končetiny	2001	4	20	26
14	achondroplázie	1985	20	20	20
15	pedes transverse - excavati	1985	20	24	25
16	luxatio coxae congenita	1988	17	53	24
17	achondroplázie	1991	14	30	26
18	artrogryposis multiplex congenita	1994	11	32	24
19	Hajndu - Cheyny (kostní dysplázie)	1990	15	25	20
20	achondroplázie	1995	10	26	25
21	idiopatická skolióza	1984	21	43	41
22	m. Reklinghausen	1981	24	37	34
23	skoliosis thoracalis	1984	21	43	41
24	achondroplázie	1991	14	45	25
25	redukční končetinová vada (HK)	1962	43	34	19
26	spondyloepifyzární dysplázie	1984	21	34	29
27	idiopatická osteoporóza	1985	20	35	25
28	mnohočetná epifyzální dysplázie (typ Ribbing)	1984	21	32	29
29	Riegrův syndrom	1991	14	27	24
30	Madelungova deformita	1976	29	27	24
31	achondroplázie	1998	7	39	36
32	osteogenesis imperfecta	1994	11	28	22
33	achondroplázie	1981	24	45	39
34	achondroplázie	1984	21	27	21
35	hypodaktylie	2001	4	37	29
36	redukční vada končetin (HK)	1999	6	37	31
37	kraniodiafyzární dysplázie	1989	16	26	22
38	idiopatická skolióza	1986	19	23	19
39	syndrom Leri - Weil	1981	24	32	32
40	syndrom Noonarové	1987	18	41	34
41	Cornelia de Lange syndrom	2000	5	43	34
42	polydaktylie	1988	17	36	30
43	pravostr. hemihypotrofie, levostr. hypertr.	1985	20	29	23
44	ektodermální dysplázie	1974	31	29	22
45	dentinogenesis imperfecta	1982	23	32	24
46	kostní dysplázie (malý vzrůst)	1985	20	32	20
47	syndrom Bonnevie - Ullrych	2001	4	43	36
48	foramina parietalia permagna	1998	7	35	22
49	di George syndrom	1983	22	30	26
50	kostní dysplázie	1997	8	44	32
51	syndaktylie DK	2002	3	36	31
52	hypoplázie levého bérce	1989	16	25	22
53	spondyloepifyzární dysplázie	1977	28	27	26
54	brachydaktylická končetinová vada	1998	7	34	30

<b>číslo</b>	<b>A</b>	0,50	0,25	0,125	0,0625	<b>B</b>	0,50	0,25	0,125	0,0625	<b>C</b>	0,50	0,25	0,125	0,0625
1	1,13	1	2	1	0	0,50	1	0	0	0	0,50	1	0	0	0
2	0,50	0	2	0	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
3	0,25	0	0	2	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
4	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
5	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
6	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
7	0,50	0	1	2	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
8	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
9	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0
10	0,63	0	1	3	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
11	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
12	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
13	0,25	0	0	2	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
14	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
15	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
16	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0
17	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
18	0,88	0	2	3	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
19	1,25	1	3	0	0	0,00	0	0	0	0	0,50	0	2	0	0
20	0,38	0	1	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
21	0,38	0	1	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
22	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	1,75	2	3	0	0
23	0,38	0	1	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
24	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
25	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
26	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
27	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,50	0	1	2	0
28	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
29	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
30	0,50	0	2	0	0	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0
31	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
32	0,63	0	2	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
33	0,06	0	0	0	1	0,13	0	0	0	2	0,00	0	0	0	0
34	0,50	0	1	2	0	0,13	0	0	1	0	0,50	1	0	0	0
35	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
36	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,75	1	1	0	0
37	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
38	0,63	0	1	3	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
39	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
40	0,63	0	2	1	0	0,13	0	0	1	0	0,50	1	0	0	0
41	0,63	0	2	1	0	0,00	0	0	0	0	0,63	1	0	1	0
42	0,25	0	1	0	0	0,50	1	0	0	0	0,00	0	0	0	0
43	0,50	0	1	2	0	0,13	0	0	1	0	0,50	1	0	0	0
44	0,38	0	1	1	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
45	0,38	0	1	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
46	0,63	0	2	1	0	0,00	0	0	0	0	0,75	1	1	0	0
47	0,25	0	0	2	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
48	0,38	0	1	1	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
49	0,50	0	1	2	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
50	0,38	0	1	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
51	0,25	0	0	2	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
52	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0
53	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
54	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0

číslo	D	0,50	0,25	0,125	0,0625	E	0,50	0,25	0,125	0,0625	F	0,50	0,25	0,125	0,0625
1	0,88	1	1	1	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
2	0,38	0	1	1	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
3	0,38	0	1	1	0	0,38	0	1	1	0	0,13	0	0	1	0
4	0,50	0	1	0	4	0,25	0	0	2	0	0,38	0	1	1	0
5	0,00	0	0	0	0	1,25	1	1	4	0	0,50	1	0	0	0
6	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0	0,75	1	1	0	0
7	1,50	2	2	0	0	0,25	0	0	2	0	0,25	0	0	2	0
8	0,00	0	0	0	0	0,50	0	2	0	0	0,00	0	0	0	0
9	0,38	0	1	1	0	0,13	0	0	1	0	0,88	1	1	1	0
10	0,63	0	1	3	0	0,25	0	0	2	0	0,00	0	0	0	0
11	0,13	0	0	1	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
12	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,38	0	0	3	0
13	0,00	0	0	0	0	0,38	0	0	3	0	0,25	0	0	2	0
14	0,13	0	0	1	0	0,50	0	1	2	0	0,50	0	1	2	0
15	0,88	0	3	1	0	0,13	0	0	1	0	0,25	0	1	0	0
16	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0
17	0,50	0	2	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
18	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
19	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
20	0,25	0	1	0	0	0,38	0	1	1	0	0,00	0	0	0	0
21	0,50	0	2	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	0	2	0
22	0,25	0	1	0	0	0,25	0	1	0	0	0,75	1	1	0	0
23	0,50	0	2	0	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
24	0,63	0	2	1	0	0,25	0	0	2	0	0,00	0	0	0	0
25	0,25	0	1	0	0	0,50	0	2	0	0	0,25	0	1	0	0
26	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
27	0,25	0	1	0	0	0,38	0	0	3	0	0,00	0	0	0	0
28	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
29	0,38	0	1	1	0	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0
30	0,25	0	1	0	0	0,25	0	1	0	0	0,25	0	1	0	0
31	0,50	0	1	2	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
32	0,13	0	0	1	0	0,13	0	0	1	0	0,38	0	1	1	0
33	0,44	0	0	2	3	0,25	0	1	0	0	0,25	0	1	0	0
34	0,38	0	1	1	0	0,25	0	0	2	0	0,00	0	0	0	0
35	0,38	0	1	1	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
36	0,13	0	0	1	0	0,38	0	1	1	0	0,50	1	0	0	0
37	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,38	0	1	1	0
38	0,13	0	0	1	0	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0
39	0,63	0	2	1	0	0,50	0	0	4	0	0,25	0	1	0	0
40	0,75	1	1	0	0	0,13	0	0	1	0	0,13	0	0	1	0
41	0,13	0	0	1	0	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0
42	0,38	0	0	3	0	0,63	0	2	1	0	0,00	0	0	0	0
43	0,88	1	1	1	0	0,50	0	1	2	0	0,13	0	0	1	0
44	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
45	0,50	1	0	0	0	0,25	0	1	0	0	0,50	0	2	0	0
46	0,25	0	1	0	0	0,13	0	0	1	0	0,38	0	1	1	0
47	0,50	0	2	0	0	0,25	0	1	0	0	0,13	0	0	1	0
48	0,38	0	1	1	0	0,38	0	1	1	0	0,13	0	0	1	0
49	0,25	0	1	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
50	0,25	0	1	0	0	0,13	0	0	1	0	0,25	0	1	0	0
51	0,25	0	1	0	0	0,13	0	0	1	0	0,13	0	0	1	0
52	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
53	0,75	0	3	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
54	0,13	0	0	1	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0

číslo	G	0,50	0,25	0,125	0,0625	H	0,50	0,25	0,125	0,0625	I	0,50	0,25	0,125	0,0625
1	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
2	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
3	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
4	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
5	0,25	0	0	2	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
6	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
7	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
8	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
9	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
10	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,88	1	1	1	0
11	1,00	2	0	0	0	0,00	0	0	0	0	1,00	2	0	0	0
12	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0
13	0,38	0	1	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
14	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0	0,50	0	2	0	0
15	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
16	1,13	1	2	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
17	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
18	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
19	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
20	0,19	0	0	1	1	0,13	0	0	1	0	0,13	0	0	1	0
21	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0	0,13	0	0	1	0
22	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
23	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0
24	0,50	1	0	0	0	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0
25	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
26	0,50	1	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
27	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
28	0,50	0	1	2	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
29	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
30	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
31	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
32	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
33	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
34	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
35	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
36	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,50	1	0	0	0
37	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,50	0	2	0	0
38	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0
39	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
40	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
41	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
42	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
43	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
44	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,13	0	0	1	0
45	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
46	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
47	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
48	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
49	0,63	0	2	1	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
50	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
51	0,13	0	0	1	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
52	0,25	0	1	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0
53	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,25	0	1	0	0
54	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0