
POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

1+2/2000

Pokroky ve výzkumu, diagnostice
a terapii

LOCOMOTOR SYSTEM

1+2/2000

Advances in Research, Diagnostics
and Therapy

OBSAH

MONOGRAFIE

Mařík I. Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu – 1. část: diagnostické, terapeutické a biomechanické aspekty

- 1. Úvod 83
 - 1.1. Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu 1994 – 2000
 - 1.2. poděkování
- 2. Osteochondrodysplazie 89
 - 2.1. Etiopatogenetické poznámky
 - 2.2. Kostní dysplazie ve vývoji lidstva
 - 2.3. Diagnostika
 - 2.4. Klasifikace
 - 2.5. Diagnostika a klasifikace souboru pacientů
- 3. Končetinové vady 111
 - 3.1. Embryologické a etiopatogenetické poznámky
 - 3.2. Končetinové vady v historii lidstva
 - 3.3. Diagnostika a klasifikace
 - 3.4. Končetinové vady u kostních dysplazií, kombinovaných vad a genetických syndromů
- 4. Genetická diagnostika a poradenství 131
 - 4.1. Specifická genetická vyšetření
 - 4.2. Genetické poradenství
 - 4.3. Prekoncepční péče

CONTENTS

MONOGRAPH

Mařík I. Systemic, limb and combined defects of the skeleton – part 1: diagnostic, therapeutical and biomechanical aspects

- 1. Preface 83
 - 1.1. Ambulant centre for Defects of Locomotor Apparatus 1994 – 2000
 - 1.2. Acknowledgments
- 2. Osteochondrodysplasias 89
 - 2.1. Notes to etiopathogenesis
 - 2.2. bone dysplasias in history
 - 2.3. Diagnostics
 - 2.4. Classification
 - 2.5. Diagnostics and classification of a group of patients
- 3. Congenital Limb Deficiencies 111
 - 3.1. Notes to embryogenesis and etiopathogenesis
 - 3.2. Congenital limb anomalies in history
 - 3.3. Diagnostics and classification
 - 3.4. Limb defects at bone dysplasias, combined anomalies and genetic syndromes
- 4. Genetic diagnostics and counseling 131
 - 4.1. Specific genetic examinations
 - 4.2. Genetic counseling
 - 4.3. Preconception care

4.4. Prenatální diagnostika	
5. Biomechanika	
pohybového aparátu	147
5.1. Minimum z fyziologie kostí a kloubů	
5.2. Funkční adaptace kostí – remodelace	
5.3. Patologická biomechanika pohybového aparátu	
6. Antropometrické metody využívané při objektivizaci proporcionality a nestejně délky končetin	178
6.1. Predikce růstu a zkrácení dolních končetin u kostních dysplazií	
6.2. Predikce růstu a zkrácení dolních končetin u končetinových anomálií	
7. Komplexní léčení	191
7.1. Metody konzervativní	
7.2. Metody operační	
7.3. Biomechanické příčiny komplikací nitrodřeňové a zevní fixace	
8. Závěr	214
ŽIVOTNÍ JUBILEUM	216
Prof.MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.	

4.4. Prenatal diagnostics	
5. Biomechanics	
of Locomotor System	147
5.1. Minimum from bone physiology of bone and joints	
5.2. Functional adaptation of bones – remodelling	
5.3. Pathological biomechanics of locomotor apparatus	
6. Anthropometrical methods used for objectivity of proportionality and limb discrepancies	178
6.1. Prediction of growth and shortening of lower limbs at bone dysplasias	
6.2. Prediction of growth and shortening of lower limbs at limb anomalies	
7. Comprehensive treatment	191
7.1. Conservative methods	
7.2. Surgical methods	
7.3. Biomechanical causes of intramedullary nailing and external fixation complications	
8. Conclusion	214

ANNIVERSARIES

Anniversary of Jaroslav Blahoš, MD, DSc, Prof.	216
---	-----

SYSTÉMOVÉ, KONČETINOVÉ A KOMBINOVANÉ VADY SKELETU - 1. ČÁST: DIAGNOSTICKÉ, TERAPEUTICKÉ A BIOMECHANICKÉ ASPEKTY

IVO MAŘÍK

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu
afilované ke Katedře antropologie a genetiky člověka Přírodovědecké fakulty,
University Karlovy, Praha 3

1. ÚVOD

K publikaci nás vedla potřeba prezentovat komplexní činnost Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu lékařské obci, odborným společnostem, kolegům preklinických oborů, ale i občanským sdružením a iniciativám. Jedním z podnětů bylo i neporozumění a nepochopení zdravotních pojišťoven objektivním výhodám, plynoucím ze zavedené a léty osvědčené komplexní péče, která je poskytována týmem Ambulantního centra (AC) a která je výjimečná nejen v České republice. Skupina pracovníků AC, jež se touto problematikou zabývá již více než 10 let, je týmem odborníků, kteří neztratili ani v dnešní době tržního hospodářství snahu a nadšení pomáhat handicapovaným, často bezmocným jedincům naší společnosti. Větší informovanost naší společnosti o této problematice ve svém důsledku by měla vést k zohlednění komplexnosti a ekonomické náročnosti poskytované péče, což následně umožní léčení většího počtu postižených osob. Po přečtení publikace se snad každý čtenář přesvědčí, že komplexní

dlouhodobé léčení takto postižených patří do rukou zkušených odborníků na specializované pracoviště, kde centralizace postižených "pod jednou střechou" nepochybně vede ke zlepšení kvality komplexního léčení a péče, ale i k ekonomické koncentraci pacientů, zaškoleného personálu, materiálových prostředků a k hodnocení výsledků léčení i novým vědeckým poznatkům zejména v oblasti diagnostiky vrozených vad a aplikované biomechaniky. Biomechanické poznatky se dnes využívají ve všech etapách konzervativního a operačního léčení pacientů s vadami pohybového aparátu.

Předkládaná publikace je určena především pediatrům, ortopedům, genetikům, dětským radiologům, ortopedickým protetikům, zainteresovaným biomechanikům a dalším specialistům, kteří se podílejí na komplexním léčení a péči o pacienty s kostními dysplaziemi, generalizovanými (dismorfickými) vadami a genetickými syndromy. V komplexně řešené velmi složité problematice vrozených vad mohou najít poučení i rodiče našich pacientů.

Zejména pak členové občanského sdružení Paleček – společnost lidí malého vzrůstu (která byla založená na jaře 1998) zde naleznou informace o diagnostice, genetickém riziku opakování vady v rodině, genetické prevenci, prognóze a léčení, které i přes překotný vývoj ve všech biomedicínských oborech je stále symptomatické. Úvodem předkládáme informace o vzniku a rozvoji Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze a přehled o rozsahu činnosti i dosažených výsledcích za sedmileté období existence.

1.1. Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu afiliované ke Katedře antropologie a genetiky člověka, PřF UK v Praze, Olšanská 7, Praha 3 (1994 - 2000)

Od roku 1984 v rámci *dětské ortopedické kliniky FN Motol* pod vedením samostatného vědeckého pracovníka a odborného asistenta MUDr. I. Maříka, CSc. se konstitovala skupina odborníků se zaměřením na komplexní péči o děti se systémovými vadami pohybového aparátu. V říjnu 1992 byla ustavena *Maříkova nadace* s cílem podpořit vybudování centra pro komplexní péči o děti i dospělé s vadami pohybového aparátu. Projekt Nadace byl přijat a podpořen odbornými lékařskými společnostmi a významnými odborníky. Přesto se ale nepodařilo získat vládní finanční podporu. Prostředky získané dvouletou činností Nadace byly mimo jiné vloženy do vybudování Ambulantního centra (AC) pro vady pohybového aparátu v pronajatých prostorách Integračního centra pro mentálně postižené děti v Praze 3.

Začátkem roku 1995 došlo vzhledem k objektivním organizačním důvodům k ukončení činnosti Nadace a k přesídlení AC do nově pronajatých a na náklady jednotlivých specialistů upravených prostor v budově polikliniky Olšanská 7, Praha 3.

Od začátku existence AC je hlavním zaměřením specializovaná klinicko-radiologická diagnostika a léčba vrozených a získaných vad pohybového aparátu pacientů z celé ČR. V současnosti se činnost AC zakládá na:

- pediatrickém a laboratorním vyšetřování se zaměřením na kostní metabolismus,
- chirurgickém léčení (ve spolupráci s lůžkovými ortopedickými pracovišti Středočeského kraje),
- ortoticko-protetickém ošetřování (aplikace individuálních korzetů, končetinových ortéz a ortoprotéz),
- antropologickém a antropometrickém vyšetřování,
- genetickém vyšetření a poradenství (včetně molekulárně genetické diagnostiky),
- preventivním vyšetřování dětských kyčlí (klinické a ultrasonografické vyšetřování případně RTG vyšetření s cílem včasné diagnostiky vrozené dysplazie kyčelních kloubů a kostních dysplazií s převážným postižením epifýz).

Nepostradatelnou součástí činnosti AC jsou neurologicko-rehabilitačně-ortopedicko-ortotické semináře s prezentací pacientů, zaměřené na operační indikace dětí s neuroortopedickými chorobami (s dětskou mozkovou obrnou a vrozenými neuromuskulárními chorobami), dětí s končetinovými, kombinovanými a systémovými vadami skeletu (tzv. kostními dysplaziemi), dále zajišťování ústavní komplexní rehabilitace

ve spolupráci s rehabilitačním oddělením NsP v Kostelci nad Č. l. (do června 2000, kdy toto zařízení bylo zrušeno na základě rozhodnutí MZ ČR), Novými lázněmi v Teplicích v Čechách a Léčebnou Dr. L. Filipa v Poděbradech. Každoročně organizujeme diagnostický seminář s prezentací pacientů, u nichž nebyla určena diagnóza, za účasti předního světového odborníka v diagnostice kostních dysplazií a genetických syndromů Doc.Dr. Med. Kazimierze S. Kozlowskiho, M.R.A.C.R (the children's hospital at Westmead, Locked Bag 4001 Westmead NSW 2145 Sydney Australia).

Vědecko-výzkumná činnost zahrnuje systematické zpracovávání poznatků o etiopatogenezi a biomechanice vrozených a získaných vad pohybového aparátu, jejich diagnostice a léčení a prezentace dosažených výsledků na sjezdech v ČR i zahraničí.

AC je zakladatelem a současně spoluvydavatelem již 7. ročníku odborného časopisu "***Pohybové ústrojí - pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii***" s interdisciplinárním a mezinárodním zaměřením - EMBASE/Excerpta Medica. V roce 2000 byl AC udělen grant Grantovou agenturou České republiky na výzkumný projekt "*Funkční adaptace a patobiomechanika končetinového a axiálního skeletu při silových účincích*", který bude řešen do roku 2002.

Výuková a celospolečenská činnost se týká organizace doškolovacích seminářů s tematikou dětská ortopedie, systémové, končetinové a kombinované vrozené vady pohybového ústrojí, podologie (podiatrie), ortotika končetin a páteře, spondylologie, chirurgie ruky (MUDr. Václav Smrčka, CSc), biomechanika a patobiomechanika.

1.1.1998 se uskutečnila afiliace

Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu ke Katedře antropologie a genetiky člověka Přírodovědecké fakulty University Karlovy v Praze a byla zavedena výuka nového předmětu "*Biomechanika a patobiomechanika pohybového aparátu*" (bližší informace o předmětu a přednášených tématech jsou dostupné na internetové stránce http://www.volny.cz/ambul_centrum).

Doškolovací charakter měl náš videofilm "*Komplexní léčení pacientů s vrozenou kostní lomivostí*", který jsme zhotovili ve spolupráci s Institutem pro postgraduální vzdělávání v Praze. Nyní připravujeme výukový videofilm "*Komplexní péče o pacienty s achondroplazií a vrozeně disproporcionální krátkou postavou*", který bude určen i nově vzniklému občanskému sdružení "Paleček - společnosti lidí malého vzrůstu".

Tříletému postgraduálnímu doškolování v oboru chirurgie ruky se věnoval kolega pan MUDr. V. Smrčka, CSc., který uveřejnil se spoluautory monografii "*Extenzory ruky*" (1998) a "*Flexory ruky*" (1999). Tuto vynikající práci obhájil v roce 2001 jako práci habilitační v oboru chirurgie 1. LF UK v Praze.

19.5.2000 bylo Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu jmenováno účastníkem projektu "Dekáda kostí a kloubů 2000 - 2010", jehož koordinátorem pro ČR je prof. MUDr. K. Pavelka, CSc.

Za sedmileté období existence Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze 3 bylo diagnostikováno 58 nozologických jednotek kostních dysplazií u souboru 271 pacientů. V původní práci „*Klasifikace*,

biomechanické aspekty a komplexní léčení končetinových anomálií u generalizovaných skeletálních vad“ byl uveden tabelární přehled (kde byly shrnuty diagnostické výsledky, symptomatologie a aplikované terapeutické postupy) 50 nozologických jednotek kostních dysplazií, kombinovaných vad s abnormální morfogenesou a genetických syndromů, u kterých se současně vyskytuje závažné typické postižení končetin. Tento soubor 283 pacientů jsme diagnostikovali v letech 1994 – 1999. Pacienty s uvedenými vrozenými vadami dispenzarizujeme na našem pracovišti s cílem komplexního léčení postižených i členů jejich rodin. Nyní dispenzarizujeme přibližně 400 pacientů s vrozenými defekty končetin, páteře a s různými genetickými syndromy, které se projevují postižením pohybového systému.

Komplexní péče o tyto postižené pacienty je finančně mimořádně náročná. Náklady na technické zajištění operačních výkonů (např. speciální zevní fixátory pro korekce a prolongace končetin, implantáty pro dlahovou a zejména nitrodřeňovou fixaci, individuálně vyráběné endoprotézy apod.), ortotické a protetické vybavení pacientů (ortézy pro konzervativní i pooperační dlouhodobé léčení, speciální obuv, ortoprotézy a protézy), invalidní vozíky i další adjuvatika a kompenzační pomůcky a medikamentózní léčení osteoporózy a osteoartrózy (např. kalciotropními léky respektive strukturu modifikujícími léky, které zabraňují progresi osteoartrózy), vysoce přesahují průměrné úhrady pojišťoven. Dále přetrvávající podhodnocení nákladů základní péče vytváří trvale narůstající deficit v hospodaření zdravotnických zařízení (ambulantních i lůžkových).

Za sedm let naší činnosti bylo vyšetřeno a podchyceno více než 30 000 pacientů, z nichž přibližně jedna třetina bydlí v městské části Praha 3, asi dvě třetiny pacientů jsou děti od narození do 18 let věku.

Z ambulantní operativy, kterou provádíme na našem pracovišti v lokální nebo celkové anestézii (jednodenní chirurgie), jsme se specializovali na rekonstrukční operace ruky a nohy, především operace vrozených a získaných deformit. Provádíme i některé plastické operace včetně kosmetických a estetických výkonů.

V případě zájmu o vyšetření nebo léčení se obraťte na níže uvedené specialisty našeho týmu, kteří působí v Ambulantním centru pro vady pohybové aparátu v Praze 3, Olšanská 7, 3. patro:

MUDr. Ivo Mařík, CSc. - ortoped a traumatolog, specialista v ortopedické protetice, pediater

MUDr. Miloslav Kuklík, CSc. - klinický genetik, pediater

MUDr. Václav Smrčka, CSc. - plastik, chirurg ruky

MUDr. Emilie Hyánková - pediater

MUDr. Petr Zubina - ortoped a traumatolog

MUDr. Jiří Meluzín - ortoped a traumatolog

Ing. Pavel Černý - ortopedický protetik

MUDr. Dobroslav Kalina - ortoped a traumatolog

RNDr. Dana Zemková - antropolog

Doc. RNDr. Ivan Mazura, CSc. - molekulární genetik

MUDr. Roman Baláž - anesteziolog (AROMA)

MUDr. Světlana Mazurová - pediater

Prof. Ing. Miroslav Petráč, DrSc. - biomechanik

Doc. Dr. Med. Kazimierz S. Kozlowski, M.R.A.C.R. - konzultant pro diagnostiku kostních dysplazií a genetických syndromů (the children's hospital at Westmead, Locked Bag 4001 Westmead NSW 2145 Sydney Australia).

1.2. Poděkování

Upřímně děkuji všem svým spolupracovníkům z Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze, bez jejichž obětavé spolupráce, entusiasmů a přátelství by nebylo možné poskytovat komplexní léčení a péči pro postižené s vrozenými a získanými vadami pohybového ústrojí z celé České republiky. Děkuji členům redakční rady časopisu Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii u vydavatelí Ortotika s.r.o., jejichž zásluhou je stále se zlepšující úroveň časopisu. Jménem týmu Ambulantního centra využívám této příležitosti k poděkování kolegům ortopedicko-traumatologického a chirurgického oddělení N s P v Příbrami, chirurgického oddělení N s P v Sedlčanech, chirurgického oddělení N s P v Mělníce, Oddělení dětské chirurgie FN KV v Praze a Kliniky dětského a dorostového lékařství I. LF University Karlovy v Praze. Zejména pak děkuji kolegovi a příteli panu MUDr. M. Zahradníkovi, který se zasloužil v roce 1994 o kontinuitu operačního léčení postižených dětí v Příbrami. Za spolupráci při laboratorní diagnostice a všestrannou podporu děkuji přednostovi Oddělení klinické biochemie a hematologie nemocnice Na Homolce panu prof. MUDr. J. Hyánkovi, DrSc. Za spolupráci při vyšetřování a hodnocení markerů kostního metabolismu patří poděkování pracovnímu

týmu pana prof. MUDr. M. Adama, DrSc., za histologickou, histochemickou a elektronmikroskopickou diagnostiku děkuji panu prof. MUDr. C. Povýšilovi, DrSc. Zavádění molekulárně genetických diagnostických metod u pacientů s osteogenesis imperfecta je zásluhou pana doc. RNDr. I. Mazury, CSc. Na tomto místě chci vzpomenout a poděkovat kolektivu rehabilitačního oddělení N s P v Kostelci nad Č. l., který se podílel na komplexním rehabilitačním léčení mnoha našich pacientů v letech 1991 až 2000, kdy v červnu byla N s P Ministerstvem zdravotnictví zrušena.

Má vzpomínka a poděkování patří mým učitelům panu prim. MUDr. Z. Haicovi, panu doc. MUDr. R. Vrabčovi, CSc., panu doc. MUDr. I. Hadrabovi, CSc., s kterými spolupráce při řešení často velmi složitého komplexního léčení postiženého dítěte vždy pro mě byla poučením a povzbuzením. S nostalgií vzpomínám na své učitele ortopedie, a to vážené pány doc. MUDr. K. Mayera, CSc., prof. MUDr. S. Popelku, DrSc. a prof. MUDr. R. Kubáta, DrSc., kteří na mě mimo jiné zapůsobili svou osobností a velikostí. Bylo pro mě štěstí a snad i osud, že jsem měl příležitost v době svých ortopedických a vědeckých začátků pod jejich vedením pracovat na Ortopedické klinice Fakulty dětského lékařství v Praze. Po mém neočekávaném odchodu z Ortopedické kliniky 2. LF UK, FN v Motole mi při budování a rozvíjení činnosti Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze 3 poskytoval nezištnou odbornou podporu pan prof. MUDr. R. Kubát, DrSc., emeritní přednosta Ortopedické kliniky FN v Motole, který do posledních dnů svého života v našem centru působil (zemřel 13. 8. 1996) a další můj učitel (v oboru biomechaniky) pan

doc. Ing. Z. Sobotka, DrSc., který mi byl nejbližší. Obdivoval jsem na něm jeho životní optimismus, entusiasmus, skromnost a takt, stejně jako jeho mimořádnou pracovitost, vytrvalost a píli – tyto vlastnosti jej šlechtily až do konce jeho života (zemřel 6.8.1998). V neposlední řadě si cením spolupráce a odborné pomoci věhlasných radiologů pana prof. MUDr. Jaromíra Koláře, DrSc. a doc. Dr. Med. Kazimierze S. Kozlowskiho, M.R.A.C.R. z New Children Hospital v Sydney. Všichni jmenovaní učitelé a spolupracovníci svými názory a moudrostí - každý zcela jinak - ovlivnili současnou úroveň poskytované komplexní léčebně-preventivní péče v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze.

Recentní výsledky v oblasti biomechaniky a patobiomechaniky skeletu u vrozených vad byly dosaženy za podpory grantu Grantové agentury České republiky číslo 106/00/0006.

Za recenzi textu a podnětné připomínky děkuji své ženě MUDr. A. Maříkové a dceři MUDr. O. Maříkové. Za úpravu textu a počítačovou sazbu včetně zpracování obrazové dokumentace výpočetní technikou patří mé poděkování příteli panu MUDr. P. Zubinovi. Hluboce si vážím všestranné podpory a pomoci celé své rodiny. S láskou a smutkem vzpomínám na své rodiče, kteří mi byli nenahraditelnou oporou v době mých studií a medicínských začátků.

ortotika s.r.o.



2. OSTEOCHONDRODYSPLAZIE

Pokroky ve výzkumu pojiva v posledních dvaceti letech, kam patří histologické, histochemické a elektronmikroskopické nálezy chondroeseální tkáně (63 – Rimoin 1974, 64 -Rimoin et al. 1974, 72 - Silberberg 1974, 79 - Šlais et al. 1981, 60 -Povýšilová et al. 1987, 45 - Mařík et al. 1994), mikrochemická analýza růstových chrupavek a kostní tkáně (77 - Stanescu et al. 1972, 1 - Aulthouse 1989, 2 – Aulthouse 1992, 73 - Sokolov 1992, 46 - Mařík et al. 1995) a současné převratné objevy stále nových mutací v lidském genomu (20), které jsou patognomonické pro určité n o z o l o g i c k é j e d n o t k y osteochondrodysplazií (OCHD), jednoznačně ukazují, že ***OCHD jsou dědičné poruchy metabolismu chrupavčité, kostní a vazivové tkáně, které vznikají na základě endogenních faktorů (monogenní a polygenní dědičnost) v době koncepcce za spoluúčasti teratogenních vlivů.*** OCHD v širším slova smyslu označované jako kostní dysplazie (KD) se vyznačují zpravidla krátkou nesouměrnou postavou, abnormalitami tvaru lebky, hrudníku, pánve, obratlů a disproporcionálními většinou deformovanými dlouhými kostmi končetin s různě závažnou poruchou funkce kloubů končetin i páteře. U dětí bývá kloubní hyperlaxita (v některých případech naopak kloubní ztuhlost), s růstem progredují geneticky předurčené deformity dlouhých kostí a páteře, zvyrazňují se malpozice kloubů (poruchy torse dlouhých kostí) zejména dolních končetin (DK). Později většinou vzniká omezení rozsahu pohybu a kloubní kontraktury v důsledku nekongruence kloubních ploch s

předčasným rozvojem osteoartrózy nosných kloubů dolních končetin a spondylózy a spondylartrózy páteře. Generalizované (systémové) dysplazie jsou vývojové choroby růstových epifýz (plotének, chrupavek) dlouhých kostí i obratlů. Termín ***dysplazie*** je odvozen od „disordered growth“ a vyjadřuje symetrickou poruchu vývoje a růstu celé kostry na rozdíl od termínu ***dysostóza***, kterým označujeme jednak vrozené malformace jednotlivých kostí (končetiny) nebo více kostí (hrudník, páteř aj.) a jednak získané malformace skeletu vlivem zánětu, úrazu, ozáření apod. (43 - Mařík et al 1994). Statistickým zpracováním vrozených vývojových vad (VVV) se zabývá epidemiologie VVV, tzv. ***populační teratologie***. Incidence vyjadřuje poměr počtu zjištěných VVV na 1000 živě narozených dětí. Hlášení VVV v ČR bylo zavedeno v roce 1956. V roce 1959 byly VVV rozděleny do 13 systémů, kostní anomálie byly zařazeny do 10. systému. Povinná registrace všech VVV byla zavedena od roku 1965 (vyplňování statistických lístků dítěte s VVV). Incidence VVV kolísají v různých časových intervalech a různé nadmořské výšce (36 - Mařík 1986). Dosud nikdo neprokázal, že VVV celosvětově přibývá (M. Kučerová – symposium *Novinky v klinické genetice, Průhonice 29.4.2001 - osobní sdělení*). Preventivní zaměření pediatrického oboru a neustálý rozvoj diagnostických metod na všech úrovních poznání vede k zjišťování stále většího počtu VVV zejména metabolických (36 - Mařík 1986).

Celkový počet KD není celosvětově známý. Vyskytují se častěji než nádory pohybového ústrojí u dětí (85 - Wilner 1982). K. Kozłowski a P. Beighton (30) v

podruhé vydané monografii „Gamut Index of Skeletal Dysplasias“ v roce 1995 uvádějí, že závažné vrozené vady kostry se zjišťují u více než 500 genetických a vrozených syndromů. Ačkoliv se většina z nich vyskytuje vzácně, jako soubor jsou běžné. Autoři podle vlastních zkušeností se pokusili zjistit relativní frekvence u nozologických jednotek KD citovaných v připojené Mezinárodní klasifikaci osteochondrodysplazií publikované v roce 1992 (19), kde je uveden i způsob mendelovské dědičnosti a pořadové číslo choroby podle McKusickova katalogu.

Průměrná incidence OCHD byla odhadována 0,24 – 0,47 : 1000 porodů (57 - Orioli et al. 1986), nověji se uvádí 0,30 - 0,45 : 1000 živě narozených dětí (13 - Hagenäs 1996).

Otázkou **celosvětového počtu lidí s kostní dysplazií** se zabývali *autoři internetového serveru dwarf.org*, kteří došli k těmto počtům: Frekvence výskytu achondroplazie se uvádí 1 : 26 000 – 1 : 15 000 dětí. Odhaduje se, že achondroplazie se vyskytuje u 80 % tzv. „malých lidí“. Světová populace čítá 6 060 350 000 lidí. Když toto číslo vydělíme 26 000 dospějeme k počtu 233 090 lidí s achondroplazií (při vydělení 15 000 by byl počet jedinců s achondroplazií 404 023), což představuje již uvedených 80 % z celosvětového počtu „malých“ lidí (s nějakou kostní dysplazií). Z této kalkulace dospějeme k výskytu kostních dysplazií v populaci žijící na Zemi v rozmezí **291 363 - 505 029** (In: *Zpravodaj 2, ed. T. Cikrt, Praha: Paleček – společnost lidí malého vzrůstu, 2000, s. 26*).

Podle dostupných statistik VVV odhadujeme, že se v ČR ročně narodí okolo **100** novorozenců s nějakou kostní dysplazií, což znamená, že ve věkovém

rozmezí od narození do 20 let potřebuje komplexní péči přibližně **2000** jedinců s disproporcionální krátkou postavou (43 - Mařík et al. 1994).

2.1. Etiopatogenetické poznámky

Odhalení příčinných souvislostí patologického procesu má význam nejen pro teoretické obory, ale i pro klinické obory z hlediska prevence, profylaxe a léčby (36 – Mařík 1986). Vrozený malformační syndrom se oprávněně uznává za samostatnou nosologickou jednotku pouze tehdy, když se prokáže etiologie, to znamená porucha enzymu, genu (84 - Warkany 1973). Nosologie zahrnuje i poznání dědičné podstaty onemocnění.

Ke změnám geometrických a mechanických vlastností kostry a strukturní konfigurace kostní tkáně dochází vlivem abnormálních biochemických charakteristik na podkladě molekulárně genetických vlivů a funkční adaptace kostí (73 - Sobotka a Mařík 1995, 10 - Frost 1964, 15 - Heřt 1990). Příčinou jsou vrozené abnormality jednotlivých složek kostí, a to především vysokomolekulární bílkoviny kolagenu (rozdělují se tzv. kolagenopatie s mutacemi v kolagenu typu I, II, IX, X a XI), glykosaminoglykanů a oligosacharidů (tzv. lysosomální choroby) aj. Funkční adaptace kostí a remodelace chondrooseální tkáně u kostních dysplazií, i když je v řadě případů vrozeně odlišná, se řídí do jisté míry zákonitostmi, které platí pro kosti zdravé (11 - Frost 1987, 73 - Sobotka a Mařík 1995, 52 - Mařík et al. 2000).

Pro experimentální zjišťování etiopatogeneze osteochondrodysplazií jsou

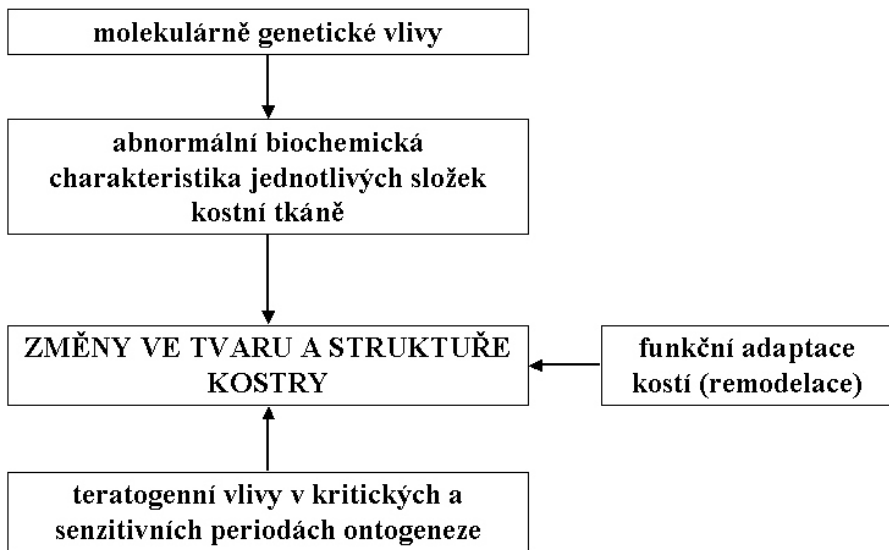
významné *zvířecí achondroplazie* s porušenou enchondrální osifikací (např. *achondroplastický pudl*) a *chondrodysplazie*, u kterých je normální morfologie enchondrální osifikace (např. *chondrodystrofický basset*). Došlo zde k nepochopení či záměně pozorovaných změn enchondrální osifikace. Na RTG snímku achondroplastického pudla se pozorují dysplastické změny epifýz, metafýz a obratlů podobné lidské pseudoachondroplazii. Tato psí plemena vznikla s největší pravděpodobností šlechtěním heterozygotů, u kterých osteochondrodysplazie je následkem čerstvé (de novo) autosomální dominantní mutace. Známé jsou molekulárně genetické studie myší osteopetrózy, kde byla zjištěna recesivní mutace na chromosomu 19. Byla diagnostikována i bovinní osteopetróza (cit. sec. 36 - Mařík 1986).

Nelze opominout experimentálně podložené práce M. Rotha o úloze neurálního dlouživého růstu v patomechanismu kostních dysplazií a jejich experimentálních modelů, které jsou charakterizované zkrácením postižených kostí jakoby "zespodu" v souvislosti se zákonem kraniokaudálního (proximodistálního) vývojového směru. Růstová nedostatečnost periferního nervového skeletu se projeví „neuroadaptivní mikromelií“. KD mohou být vysvětlovány jako "neuroadaptivní" odpověď rostoucích kostí na insuficienci zranitelného neurálního růstu nebo-li jako neuroadaptivní („dysplastické“) deformity skeletu (68 - Roth 1995, 69 - Roth 1998). Na **obr. 1** jsou prezentovány neuroadaptivně-dysplastické změny kostry zadních končetin pulce (Rosničky kubánské) chovaného v 0,5% roztoku



Obr. 1. Neuroadaptivně-dysplastické změny kostry zadních končetin pulce (Rosničky kubánské) chovaného v 0,5% roztoku alkoholu (uverejněno se souhlasem autora).

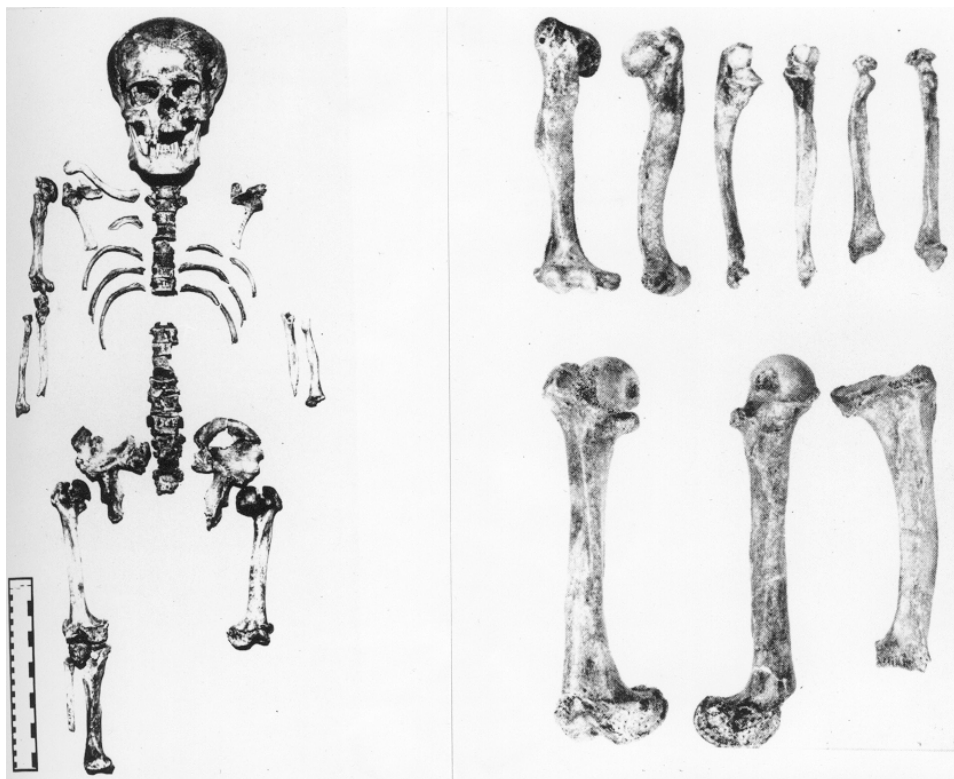
alkoholu, který vedle známého centrálně-nervového působení zřejmě narušuje neurální růst. To se projevuje makromorfologicky přímějším průběhem (kratšího) sedacího nervu vzhledem k ohnutému, tj. delšímu femoru (uverejněno se souhlasem autora). Spolupůsobení **etiopatogenetických vlivů** je uvedeno na **obr. 2**.



Obr. 2. Schématické znázornění etiopatrogenetických vlivů, jejichž spolupůsobením vznikají změny tvaru a struktury kostry.

Pro KD platí vysoká variabilita, a to jak pro dysplazie kloubů, tak pro deformity skeletu. Patobiomechanické změny končetin i páteře se různě závažně projevují u jedinců se stejnou nosologickou jednotkou. Modelace a remodelace kostí a kloubů je různě abnormální od narození do konce života (73 - Sobotka a Mařík 1995) a je regulována biochemickými reakcemi vyvolanými různým mechanickým zatěžováním a velmi pavděpodobně i neuroadaptivními vlivy (70 - Roth 2000). **H. Frost** (cit. sec. 21 - Jee 2000) v roce 1995 navrhl tzv. *Utah paradigma* (vzor) *kostní fyziologie*, podle kterého mechanické faktory ovládají kontrolu biologických mechanismů, které řídí změny v postnatálním vývoji kostní tkáně a pojiva. Dědičně podmíněné anatomické osteoartikulární změny končetin a páteře (vrozené subluxace až luxace nosných

kloubů, vrozené skoliózy a kyfózy), vrozená kloubní hyperlaxita nebo kloubní ztuhlost a častá koincidence se sekundární osteoporózou (později se rozvíjí i osteoporóza z inaktivity) jsou hlavní patobiomechanické příčiny vzniku osteoartrózy, spondylózy a spondylartrózy, které se v dětském věku označují jako preartróza nebo preartrótická dispozice (Mařík I, Kuklík M. *Osteochondrodysplazie s postižením epifýz a metafýz: Dědičné a biomechanické příčiny preartrózy a sekundární osteoartrózy, biomechanické aspekty léčení. Abstrakta. Skelet 99, mezinárodní konference, Praha 24. – 25.2.1999*). U jedinců s OCHD (kde příčinou jsou poruchy hormonální nebo metabolické) bývá častěji porušen psychomotorický a duševní vývoj - postižení jsou oligofrenní. Často se diagnostikují i přidružené vrozené vady



Obr. 3. Vlevo je neúplná kostra dospělého muže s achondroplazií, kde jsou typické krátké robustní kosti, klenuté čelo a vpáčený kořen nosu. Vpravo jsou zobrazeny dlouhé kosti ženy.

jiných systémů (např. kardiovaskulárního, hemopoetického, centrálního nervového systému, močopohlavního ústrojí, smyslových orgánů, kůže a kožních adnex, ale i některé jiné metabolické vady).

2.2. Kostní dysplazie ve vývoji lidstva

Kostní dysplazie jsou známé podle nálezů paleopatologů již z **doby prehistorické**

(3 - Brothwell a Sandison 1967, 37 - Mařík a Kuklík 1987, 8 - Enderle et al. 1994). V královské nekropoli v hrobce Kong Mersekliia byly nalezeny kostry muže a ženy s achondroplazií, jejichž stáří se odhaduje na více než 5000 let (3 - Brothwell a Sandison 1967).

Na **obr. 3** vlevo je neúplná kostra dospělého muže s achondroplazií, kde jsou typické krátké robustní kosti, klenuté čelo a vpáčený kořen nosu, vpravo jsou zobrazeny dlouhé kosti končetin ženy.



Obr. 4. Socha trpaslíka Seneba a jeho rodiny.

Přístup a postoj k předkům, postiženým vrozenými vadami pohybového aparátu, se výrazně měnil během existence a vývoje lidstva. Ve starém Egyptě byli trpaslíci ctěni a váženi. Obecně se uznávalo etické rčení "nesměj se slepému ani si nedělej žerty z trpaslíka". Z dalších důkazů existence starověkých kostních dysplazií je známá socha trpaslíka Seneba a jeho rodiny - obr. 4, pocházející z doby V. dynastie asi z roku 2700 př.n.l., která je vystavená v egyptském muzeu v Káhiře. Sochařská práce vytesaná ve vápenci byla objevena blízko pyramid v Gize v roce 1927 expedicí Vídeňské Akademie věd. Nápadné je taktní sochařovo uspořádání rodiny tak, aby byla zachována symetrie skupiny a hierarchie s ohledem na hlavu rodiny (3 - Brothwell a Sandison 1967).

Napopak ve Spartě ve starém Řecku byla neperspektivní nemluvnata shazována ze skály (v pohoří Taygetos), neboť jen silní a zdatní měli právo na život. V dnešní době je cílem společnosti vytvořit tělesně postiženým podmínky pro důstojný, smysluplný a spokojený život a zařadit je do společnosti jako plnohodnotné jedince (51 - Mařík et al. 1999). Překrásnou a vysoce záslužnou prací je obrazově dokumentované dílo „*Small People – Great Art*“, které se zabývá retardací růstu především z uměleckého a lékařského (i psychologického a sociologického) aspektu v historii lidstva (8 - Enderle et al. 1994). Tato kniha napomáhá hledat nové cesty, jak vytvořit snazší život pro odlišné bytosti, vyznačující se velmi krátkou postavou („restricted growth“).

2.3. Diagnostika

Diagnostika zaznamenala v posledních třiceti letech ohromný pokrok v důsledku rozvoje vědy a techniky. Přibližně 50 % všech kostních dysplazií lze diagnostikovat na základě klinického, radiologického a genetického vyšetření.

Bez ohledu na nové etiopatogenetické poznatky díky úžasným pokrokům v biochemii a molekulární genetice, **diagnostika** OCHD se stále opírá o klinicko-genetické a kompletní rentgenologické vyšetření (71 - Rubin 1964, 22 - Kaufmann 1973, 75 - Springer et al. 1974,

7 - Cremin a Beighton 1978, 30 - Kozłowski a Beighton 1995, 29 - Kolář 1998), které zobrazuje dlouhé kosti, ruku, páteř, hrudník a lebku v období růstu a je ve většině případů rozhodující pro stanovení genetické diagnózy. Systematické

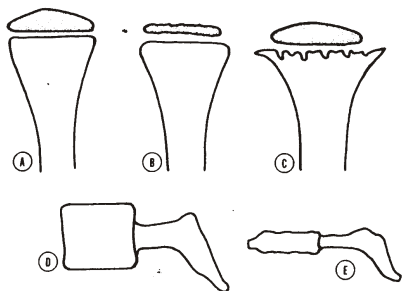
analytické pátrání je nejlepší cestou, jak nepřehlédnout důležité příznaky. U většiny KD jsou radiografické abnormity po uzavěru růstových štěrbin nespecifické, takže přesná diagnóza z radiogramů dospělých disproporcionálních jedinců již není možná. Na snímek ruky a zápěstí pohlížíme jako na zrcadlový obraz kostní dysplazie nebo vrozeného malformačního syndromu (61 - Poznanski 1974), který odráží dysplastické změny epifýz a metafýz, kostní věk a jiné tvarové i strukturální odlišnosti (12 - Garn et al. 1972). Hodnotíme například metakarpofalangeální vzory (5 - Butler et al. 1986, 6 - Butler et al. 1987), karpální úhel (62 - Poznanski et al. 1976), index tloušťky kortikalis (58 - Parsons 1980) aj. U neurčitých nálezů bývá přínosné přezkoumání radiogramů zhotovených v různém věku, neboť radiologické obrazy mnohých KD se mění s věkem.

Klinická diagnostika zahrnuje klinické a antropometrické vyšetřovací metody. Obecně postižení s disproporcionální krátkou postavou mají KD, kdežto pacienti s relativně normálními tělesnými proporcemi mají endokrinní, hematologické, renální, neurologické, kardiopulmonální, gastrointestinální (nutriční) někdy již prenatální příčiny poruchy růstu. Pro stanovení syndromologické diagnózy je významné, zda se vada projevuje již při narození anebo až v pozdějším životě. Všimáme si proporcionality postavy, hlavy, trupu, končetin (často na první pohled lze rozlišit KD s krátkými končetinami od KD s krátkým trupem), dále kožních adnex (nehty, kůže, vlasy) a pigmentací, barvy očních sklér a kostní lomivosti (osteogenesis imperfecta), opalescence oční čočky (mukopolysacharidózy),

hydrocefalu (achondroplazie), poruchy vývoje zuboviny a skloviny, malformací uší, obličeje, čelistí, poruch sluchu, zraku a konečně malformací rukou, nohou a zakřivení (tzv. „bowing“) dlouhých kostí, případně valgosity či varosity kolenních kloubů (35 - Mařík a Popelka 1985). Porovnáním s příslušnou literaturou můžeme dospět k správné diagnóze – jedná se o tzv. stupnicový přístup k diagnostice (22 - Kaufmann 1973, 30 - Kozłowski a Beighton 1995).

Pro stanovení klinicko-genetické diagnózy je velmi důležité přesné antropometrické určení proporcionality, disproporcionality a růstové rychlosti včetně predikce výšky v dospělosti. Využíváme praxí ověřenou kombinaci klasické neinvazivní antropometrie a měření z rtg snímků zhotovených na dlouhé kazety u stojících pacientů (tzv. „telerentgenogramy“), což využíváme i při rozvaze o rekonstrukčním operačním léčení. Na základě literárních údajů, vlastních ověřovacích studií a klinické zkušenosti jsme modifikovali a ověřili predikční metody výpočtu zkratu segmentů končetin v dospělosti (67 - Robinow a Chumlea 1982, 41 - Mařík et al. 1989, 87 - Zemková a Mařík 1998, 33 - Laron et al. 1995). Využíváme známé růstové grafy pro některé KD (86 - Wynne-Davies 1985, 14 - Hesinger 1986) například pro achondroplazii (16 - Horton et al. 1978).

Na RTG snímcích se hodnotí tzv. dysplastické symetricky se vyskytující změny tvaru a struktury epifýz, metafýz, diafýz a obratlů (25 - Kolář a Zídková 1986). Takto se rozlišují epifyzární a metafyzární kostní dysplazie, které se dále dělí v závislosti na případném současném



Obř. 5. Radiologická klasifikace osteochondrodysplazií založená na postižení dlouhých kostí a páteře: rozlišují se epifyzářní a metafyzární kostní dysplazie, které se dále dělí v závislosti na případném současném postižení páteře na spondyloepifyzářní, spondylometafyzární a spondyloepifmetafyzární dysplazie. A normální tvar epifyzy, D normální tvar obratle, B,C,E schéma dysplastických změn

postižení páteře (**obr.5**).

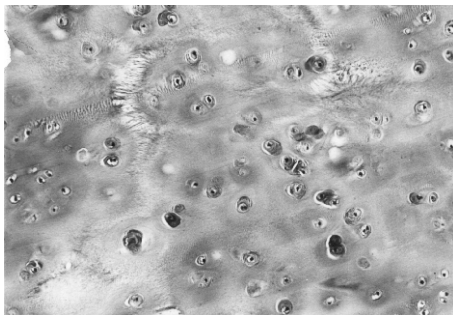
Základním hygienickým požadavkem je maximální omezení radiační zátěže, a proto se omezujeme u pacientů s kostními dysplaziemi na rentgenové vyšetřeni rukou a zápěstí v a/p projekci (změny skeletu ruky jsou zrcadlovým obrazem vrozeného malformačního syndromu), dále na snímek pánve s kyčelními klouby. Třetím doporučeným snímkem je rentgenogram páteře v bočné projekci (u malých dětí jim lze často zachytiti celý hrudní i bederní oddíl najednou). Čtvrtou doporučenou oblastí je bočný snímek lebky. Snímky "celého člověka" se dnes už naštěstí neprovádějí. Jakékoliv známky odchýlného vývoje, tvaru či struktury takto dokumentovaných kosterních oddílů nás pak vedou k doplnění potřebné druhé projekce, podle obecných zásad rentgenového snímkování, eventuálně k vyšetřeni dalších oddílů kostry (29 - Kolář 1998). Radiografie skeletu postačuje pro určení přesné diagnózy u 25 % KD na

základě rozpoznání spolehlivých, plně diagnostických či patognomonických příznaků. V ostatních případech určíme pouze obecný typ KD (např. spondylo-epifmetafyzární dysplazie). Na tomto místě je dlužno zmínit Rubinovu horizontální analýzu, založenou na rozpoznání radiografických abnormalit, která se stala základem pro tzv. dynamickou klasifikaci kostních dysplazií (71 - Rubin 1964).

Klinický a radiologický obraz KD je velmi variabilní. Přesto u téměř poloviny nosologických jednotek jsou klinické nálezy a rentgenologické změny kostry v růstovém období natolik charakteristické, že lze stanovit genetickou diagnózu (25 - Kolář a Zídková 1986, 30 - Kozłowski a Beighton 1995). Existuje i široká variabilita postižení funkce pohybového ústrojí v rámci jedné nosologické jednotky. Na druhé straně podobná klinická symptomatologie může vzniknout na různém genetickém základě, což se označuje termínem genetická heterogenita. Jako příklad můžeme uvést různé typy osteogenesis imperfecta. Někteří pacienti jsou imobilní již v dětském věku a jsou odkázáni na invalidní vozík, jiní prožijí relativně normální život.

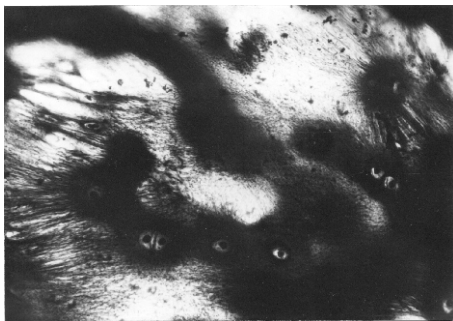
Diagnostické vyšetřování chondrooseální morfologie u OCHD se datuje od roku 1960. Průkopníkem byl Stanescu, který předem ověřil, že biopsie části růstové chrupavky z tibie králíků nepoškozuje další růst kosti. U souboru pacientů s OCHD provedl z diagnostických důvodů 51 biopsií. Vzorek chrupavky velikosti 5x5x15 mm získával z anteromediální plochy proximálního konce tibie. U žádného z operovaných dětí nebyla pozorována deformita ani porucha růstu tibie (76 - Stanescu et al. 1970). Histologické, histochemické a

elektronmikroskopické vyšetření chondrooseální tkáně může přispět k stanovení správné diagnózy, ale i etiopatogeneze u těch OCHD, které nelze diagnostikovat klinickoradiologickým vyšetřením (64 - Rimoin et al. 1974, 72 - Silberberg 1974, 17 - Hwang 1979, 79 - Šlajs et al. 1981, 60 - Povýšilová et al. 1987). Histologické vyšetření kostochondrální chrupavky a apofyzární chrupavky hřebene kyčelní kosti ukazuje podobné uspořádání chondrocytů. V apofyzární chrupavce kyčelní kosti jsou však sloupce chondrocytů kratší. Vyšetření růstových chrupavek na sekčním materiálu ukazuje, že žeburní chrupavka se více podobá růstové chrupavce dlouhých kostí, kdežto chrupavka apofýzy kyčelní kosti je velmi podobná apofyzární chrupavce obratlových těl (64 - Rimoin et al. 1974). U OCHD v těchto oblastech kostry, které na RTG vykazují dysplastické abnormality, lze prokázat téměř stejné histopatologické změny v enchondrální osifikaci (platí jen pro období růstu). V kostech, jež osifikují vazivově, se morfologické abnormality nezjišťují. Stejně tak histologická vyšetření kostní tkáně z různých míst kostry pacientů s různými OCHD (např. s achondroplazií, pseudoachondroplazií, metafyzární dysplazií typu Schmid aj.) neukázala mikroskopické abnormality (až na výjimky – např. osteogenesis imperfecta). Přesto ale dochází k tvarovým deformacím jednotlivých dlouhých kostí, pánve a páteře charakteristickým pro určité nosologické jednotky nebo alespoň skupiny OCHD. Povýšil et al. (60 - Povýšilová 1987) prokázal u *diastrofické dysplazie* identické histochemické a elektronmikroskopické změny v chrupavce talu a v apofyzární chrupavce hřebene lopaty kosti kyčelní. Patologické změny



Obr. 6. Degenerované chondrocyty klidové vrstvy chrupavky apofýzy kyčelní kosti. Meziuněčná hmota je ložiskovitě rozvlákněná a v okolí chondrocytů s pyknotickými jádry jsou koncentricky vrstvené prstěncové lemy tvořené hutnější meziuněčnou hmotou. HE, 64x (C. Povýšil, In: 36 - Mařík 1986).

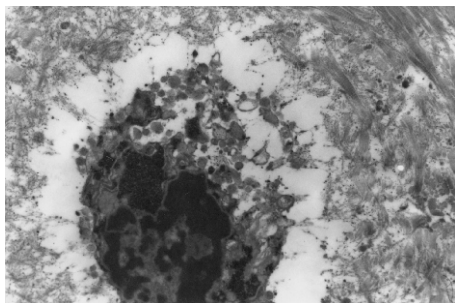
byly více vyjádřeny u těžkých forem diastrofické dysplazie. Na **obr. 6** jsou degenerované chondrocyty klidové vrstvy chrupavky apofýzy kyčelní kosti. Meziuněčná hmota je ložiskovitě rozvlákněná a v okolí chondrocytů s pyknotickými jádry jsou koncentricky vrstvené prstěncové lemy tvořené hutnější meziuněčnou hmotou. HE, 160x.



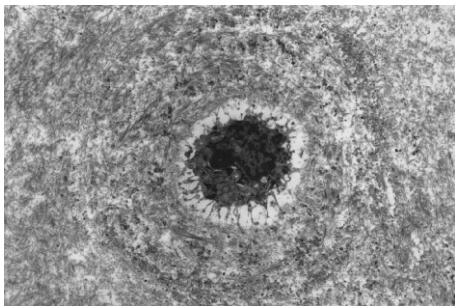
Obr. 7. Detail rozvolněné a rozvlákněné meziuněčné hmoty, Gomoriho metoda, 160x (C. Povýšil, In: 36 - Mařík 1986).

Obr. 7 ukazuje detail rozvolněné a rozvlákněné meziuněčné hmoty,

Gomoriho metoda, 160x. Elektronmikroskopické vyšetření potvrdilo přítomnost těžce regresivně změněných chondrocytů s pyknotickými jádry a se zmnoženým intraplasmatickým glykogenem – **obr. 8**. Prstýnkům patrným v histologickém obraze odpovídala perilakunární zóna mezibuněčné hmoty tvořená cirkulárně orientovanými kolagenními fibrilami a hrudkovitým densním materiálem odpovídajícím matrix vesikulám – **obr. 9**.



Obr. 8. Elektronmikroskopické vyšetření potvrdilo přítomnost těžce regresivně změněných chondrocytů s pyknotickými jádry a se zmnoženým intraplasmatickým glykogenem (C. Povýšil, In: 36 - Mařík 1986).



Obr. 9. Prstýnkům patrným v histologickém obraze odpovídala perilakunární zóna mezibuněčné hmoty tvořená cirkulárně orientovanými kolagenními fibrilami a hrudkovitým densním materiálem odpovídajícím matrix vesikulám (C. Povýšil, In: 36 - Mařík 1986).

Na základě patologické morfologie růstové chrupavky je možno rozdělit OCHD na dysplazie s nepoškozenou enchondrální osifikací, dysplazie s abnormalitami chondrocytů, dysplazie s porušenou morfologií matrix a dysplazie s abnormalitami v místech chondrooseální přestavby (zóna provizorního zvápenatění). Tato zóna provizorní kalcifikace má významnou úlohu v patogenezi některých OCHD (76 - Stanescu et al. 1970). U některých OCHD se mohou vyskytovat abnormality chondrocytů, matrix i v místech chondrooseální přestavby současně (64 – Rimoin et al. 1974). Dosud popsané patologické nálezy u jednotlivých OCHD jsou ojedinělé, a proto bez zkušeností ve vyšetřování chrupavky a při vědomí značné variability v normální růstové chrupavce a jemných rozdílů, které mohou být mezi různými OCHD, je nezbytná a odůvodněná opatrnost při stanovení patologické diagnózy.

Histologické a kvantitativní histomorfometrické vyšetření bylo provedeno během léčení souboru pacientů s osteogenesis imperfecta kalcitoninem (46 - Mařík et al. 1995). Byl studován objem trabekulární kosti, objem osteoidní tkáně a šířka kortikalis. Histomorfometrické vyšetření před léčením kalcitoninem ukázalo snížený obsah spongiosní kosti, menší šířku kortikalis i trabekulární tloušťku u všech vyšetřovaných typů OI. Pro poruchu mineralizace svědčil zvětšený objem osteoidní tkáně a rozšíření osteoidních lemů. **Obr. 10** ukazuje tetracyklinem dvojité značený kostní vzorek odebraný z lopaty kyčelní kosti, kde se pomocí fluorescenčního mikroskopu v histologických preparátech hodnotí tzv. dynamické parametry. Základem pro toto

hodnocení je měření vzdálenosti mezi dvěma liniemi zelenožluté fluorescence, která odpovídá označeným liniím mineralizace. Z této vzdálenosti lze vypočítat množství nově mineralizované kostní tkáně za den. Resopční aktivita nebyla zvýšená. Nezjistily se statisticky významné rozdíly mezi morfologickými nálezy před a po léčení kalcitoninem.



Obr. 10. Tetracyklinem dvojité značený kostní vzorek z lopaty kyčelní kosti (C. Povýšil, In: 36 - Mařík 1986).

Mikrochemická analýza růstové chrupavky zaznamenala pokrok zásluhou rozvoje biologie a technologie kolagenu a chemie proteoglykanů. Biochemik může s výhodou využívat nálezů chondrooseální patologie při rozhodování zda zkoumat

poruchy biologie kolagenu, nebo chemie proteoglykanů. Například u pseudoachondroplazie a Kniestovy dysplazie byly zjištěny abnormality proteoglykanů gelovou elektroforézou. U diastrofické dysplazie byla prokázána porucha polypeptidu kolagenu typu II (78 - Stanescu et al. 1982). Polyakrylamidovou elektroforézou kolagenních proteinů, extrahovaných pepsinovou digescí, byl prokázán III. typ kolagenu v kostní tkáni u 8 z 12 pacientů s různými typy osteogenesis imperfecta. (46 - Mařík et al. 1995) - **obr. 11.** Čtvrtý sloupec (vpravo) ukazuje analýzu kolagenních proteinů z kostní tkáně chlapce s osteogenesis imperfecta typ IV B. Kromě fibril kolagenu typu III zde bylo zachyceno zvýšené množství beta dimerových řetězců – beta 2,2 dimerů (74 - Sokolov et al. 1992).



Obr. 11. Polyakrylamidová gelová elektroforéza

kolagenů extrahovaných pepsinovou digescí z kostní tkáně a kůže. Čtvrtý sloupec (vpravo) ukazuje analýzu kolagenních proteinů z kostní tkáně chlapce s osteogenesis imperfecta typ IV B. Kromě fibril kolagenu typu III zde bylo zachyceno zvýšené množství beta dimerových řetězců beta 2,2 dimerů (74 - Sokolov et al. 1992).

Dnes již jsou běžné i metody kultivace chondrocytů z růstové chrupavky in vitro po enzymatickém uvolnění. Hlavním problémem zůstává extrémní labilita fenotypu chondrocytů, které rychle mění svůj tvar a fenotyp při kultivaci in vitro (23 - Kimura et al. 1984, 1 - Aulthouse 1989, 2 - Aulthouse 1992).

Velkou pomocí při *diferenciálně diagnostické rozvaze* je kromě přesně provedeného klinicko-geneticko-radiologického, laboratorního (včetně markerů kostního metabolismu /52 - Mařík et al. 2000/) a histopatologického (včetně elektronmikroskopického) vyšetření vynikající monografie autorů K. Kozłowski a P. Beighton „*Gamut Index of Skeletal Dysplasias. An Aid to Radiodiagnosis*“ (30) podruhé vydaná v roce 1995. Autoři připravují již 3. vydání (poznámka autora).

K potvrzení suspektní diagnózy využíváme radiologické atlasy kostních dysplazií, genetických syndromů a metabolických chorob (např. 22 - Kaufmann et al 1973, 75 - Spranger et al. 1974, 86 - Wynne-Davies et al. 1985, 80 - Taybi a Lachman 1996). Z našich učebnic je dlužno citovat „*Nárys kostní radiodiagnostiky*“ autorů J. Kolář a H. Zídková (25) a „*Diagnostika syndromů a malformací*“ autora J. Žižky (88). V posledních letech je dostupná „On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM)“ p o m o c í I n t e r n e t u (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>). Součástí diferenciální diagnostiky je i

pátrání po přidružených vrozených vývojových vadách (VVV) ostatních systémů, což bude uvedeno v kapitole „*Genetická diagnostika a poradenství*“.

Od roku 1994 v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze je každoročně organizován syndromologický seminář, kde jsou prezentováni pacienti s dosud nediodagnostikovanými kostními dysplaziemi nebo genetickými syndromy, za účasti Doc. Dr.Med. Kazimierze S. Kozłowskiho, M.R.A.C.R. (the children's hospital at Westmead, Locked Bag 4001 Westmead NSW 2145 Sydney Australia) předního světového odborníka v diagnostice skeletálních vad u dětí (Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 4, s. 196). Společně indikujeme další potřebná vyšetření jako CT, MRT, neurologické vyšetření, EEG, EMG vyšetření, molekulárně genetické vyšetření aj. i vyšetření dalšími odborníky s cílem zjistit i přidružené VVV.

2.4. Klasifikace KD

Klasifikace je podkladem pro diferenciaci jednotlivých odchylek (vrozenných vad, poruch, anomálií, syndromů, chorob), pomáhá zařadit zjištěné defekty do známých syndromů a nozologických jednotek, přispívá k stanovení genetické diagnózy, poskytuje přehled o vadách (chorobách), které náleží do určitého lékařského oboru, a tak nepřímo odráží úroveň dosaženého vědeckého pokroku (43 - Mařík et al. 1994).

Klasifikací KD bylo vytvořeno mnoho. Objev rentgenových paprsků fyzikem W. C. Röntgenem v r. 1896 umožnil rozvoj morfologických klasifikací. Vědecký

základ klasifikaci KD dali genetici Rischbieth a Barrington již v roce 1912. Uveřejnili obsáhlou monografii o trpaslictví, která obsahovala 664 kasuistik, 120 vyobrazení a dokonce 233 rodokmenů trpaslíků, které byly popsány v té době v lékařské literatuře (66 - Rischbieth a Barrington 1912). V roce 1972 Volkov uvádí více než 50 různých klasifikací, počínaje Virchowem v roce 1865 a konče vlastní klasifikací v roce 1962 (81 - Volkov 1972). Volkov (81 - 1972, 82 - 1985) i většina jiných autorů klasifikují KD společně s kostními nádory pro podobnost některých tumorů s kostními dysplaziemi. Jedná se především o rozsáhlou skupinu KD s dezorganizovaným vývojem chrupavčitých a fibrosních složek kostry. Některé nosologické jednotky se řadí mezi chondrogenní nádory (např. mnohočetné enchondromy a mnohočetné osteochondromy), dále mezi nádory jiné nebo nejisté histogeneze (např. neurofibromatóza a Pagetova choroba) a jiné jsou zařazeny k nádorům podobným onemocněním kostí (např. fibrózní dysplazie) (54 - Matějovský et al. 1988). Každoročně se popisují a uveřejňují díky novým poznatkům a pokrokům vědy desítky kasuistik popisujících novou symptomatologii a syndromologii, jež opravňuje diagnózu nové nosologické jednotky a zařazení do určité skupiny osteochondrodysplazií. Popisování stále nových vrozených malformací kostry, nejednotnost v užívání terminologií a narůstající počet odlišných klasifikací, vytvořených pro účely různých oborů spolu s přibývajícimi poznatky etiopatogeneze vnesly do problematiky KD značný chaos. Proto bylo nezbytné vytvořit jednotnou mezinárodně platnou klasifikaci KD. Již byla zmíněna Rubinova dynamická

klasifikace kostních dysplazií, založená na rozpoznání radiografických abnormalit (71 - Rubin 1964), která se historicky uznává jako jeden z hlavních kroků kupředu v rozvoji oboru KD. Klasifikace shrnuje poznatky o jednotlivých nosologických jednotkách KD do seznamu a vnesla do oboru logiku a pořádek.

Mezinárodní nomenklatura konstitučních kostních chorob byla poprvé vypracována výborem pro nomenklaturu intrinsických chorob kostí Evropské společnosti pro pediatriickou radiologii (C. Fauré, H.J. Kaufmann, K. Kozłowski, L.O. Langer, J. Lefèvre, P. Maroteaux, J. Sauvegrain, F.N. Silverman, J. Spranger) v Paříži v roce 1969 (9 - Faure et al. 1971). V roce 1977 byla provedena první revize (24 - Kolář 1979, 4 - Brychnáč 1979, 65 - Rimoin et al. 1979) a roku 1983 druhá revize Mezinárodní nomenklatury (18, 27 - Kolář 1994). Snahou obou revizí bylo dosáhnout v mezinárodním styku jednotné terminologie, odstranit množství synonym a nepřesných názvů pro řadu identických jednotek, eliminovat označení dwarfismus a zavést označení dysplazie (např. místo diastrofický dwarfismus užívat název diastrofická dysplazie) a konečně zařadit nově definované KD. Při druhé revizi byla zařazena nová skupina nazvaná „Rozmanité choroby s postižením skeletu“, zahrnující již dříve známé syndromy, např. Marfanův syndrom, Coffinův-Lowryho a cerebrohepatorenální syndrom, neurofibromatózu aj. První dvě verze Mezinárodní nomenklatury (1969 a 1977) i podruhé revidovaná Mezinárodní nomenklatura KD (1983) – třetí verze se vyznačovaly neúplností a nepřehledností (59 - Pazderka a Brychnáč 1981). Nedokonalost této klasifikace byla způsobena hlavně současným používáním

klinicko-radiologické klasifikace a zaváděním klasifikace etiopatogenetické. Třetí revize (čtvrtá verze) **Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií** (MKO) byla provedena na schůzce Mezinárodní pracovní skupiny pro konstituční onemocnění kostí v Bad Honnef v roce 1991 (Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií 1992 /28 - Kolář 1994, 30 - Kozłowski a Beighton 1995/). Proti předějším verzím prodělala několik větších změn. Vycházela výlučně z radiodiagnostických hledisek, podle nichž byly sdruženy do "rodin" kostní dysplazie s morfologicky podobnými vývojovými odchylkami chondrooseální tkáně. Nosologické jednotky byly rozděleny do 3 hlavních skupin, zahrnujících **A. Defekty dlouhých (a plochých) kostí anebo osového skeletu**, **B. Deorganizovaný vývoj chrupavčitých a vazivových složek kostry** a **C. Idiopatické osteolýzy**. Skupina A. obsahovala 24 podskupin rozdělených na základě společných rentgenologických symptomů. V klasifikaci bylo uvedeno více než 180 nosologických jednotek a současně i číslo, pod kterým je kostní dysplazie uvedena v McKusickově katalogu "Mendelova dědičnost u člověka" (Mendelian inheritance in man). U většiny jednotek byl uveden způsob mendelovské dědičnosti. U některých KD byly uvedeny informace o lokalizaci genu na určitém chromosomu (chromosomální mapování) či známé genové sekvence, genové mutace a jejich fenotypový projev na úrovni struktury proteinu. Např. u mukopolysacharidózy IV B se jedná o defekt v genu GLB1, lokalizovaném na krátkém raménku 3. chromosomu (3p21-p13.2) a kódujícím proteinovou sekvenci enzymu Beta-galaktosidázy.

Do **3. revize MKO** oproti přechozím verzím Mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob nebyly zahrnuty *dysostózy* (s postižením lebky a obličejce, s převážně axiálním postižením a s převážným postižením končetin), čímž se značně zvětšila její neúplnost. Pracovní skupina nebyla schopna provést přehodnocení této rozsáhlé heterogenní skupiny. *Chromosomální aberace* byly přiřazeny k 13. podskupině tečkovaných epifýz (chondrodysplasia punctata) spolu s warfarinovou embryopatií a fetálním alkoholovým syndromem. *Nosologické jednotky ze skupiny primárních metabolických chorob* (verze MN konstitučních kostních chorob z roku 1983) jsou uvedeny jako samostatné podskupiny ve skupině A, a to jako 10. podskupina - *Dysostosis multiplex* (mukopolysacharidózy) a 23. podskupina - *Dysplazie s defektní mineralizací*. *Homocystinurie* a *Menkesův syndrom* byly zařazeny k 22. podskupině - Dysplazie se sníženou kostní hutnotou.

Etiopatogenetické znalosti i přes velmi rychlé pokroky v biochemii a molekulární biologii byly dosud příliš úlomkovité, aby bylo možné zavedení kauzální klasifikace.

Čtvrtou revizi **Mezinárodní nomenklatury a klasifikace osteochondrodysplazií** provedla Mezinárodní pracovní skupina kostních dysplazií v Los Angeles v Californii v roce **1997** (Mezinárodní nomenklatura a klasifikace osteochondrodysplazií 1998). Rodiny chorob byly znovu uspořádány na základě recentních etiopatogenetických informací, týkajících se genového anebo proteinového defektu. Kostní dysplazie byly seskupeny do zvláštních rodin podle základního defektu, který vznikl mutacemi ve stejném genu. Patří sem *choroby skupiny*

achondroplazie s mutacemi ve fibroblast growth factor receptoru 3 (FGFR-3), choroby skupiny diastrofické dysplazie s mutacemi diastrophic dysplasia sulfate transporter gene, II. typ kolagenopatií s mutacemi kolagenu typu II, XI. typ kolagenopatií a choroby s mutacemi v cartilage oligomeric matrix proteinu (COMP). Bylo přidáno několik nových skupin včetně skupiny letální skeletální dysplazie s fragmentovanými kostmi a skupina různé těžké neonatální dysplazie.

Přejmenována byla skupina osteodysplastických štíhlých kostí. Skupina dysplazií se zvýšenou kostní hustotou byla rozdělena do 3 nových rodin: 1. zvýšená kostní hustota bez modifikace tvaru kostí, 2. zvýšená kostní hustota s postižením diafýz a 3. zvýšená kostní hustota s metafyzárním postižením. Stále existuje množství kostních dysplazií, u kterých základní molekulární defekt není rozpoznán. Se stoupajícím tempem molekulárních objevů bude klasifikace a nomenklatura průběžně doplňována a obměňována. Mezinárodní pracovní skupina i v této verzi vynechala klasifikaci dysostóz s vědomím, že je nezbytná reklasifikace této rozsáhlé heterogenní skupiny ve světle rychlého vývoje našich znalostí o genomu člověka. Určité jednotky původně uváděné mezi dysostózami byly již zařazeny k osteochondrodysplaziím, protože jsou způsobeny mutacemi v genech, které jsou sdruženy s dysplaziemi (např. brachydaktylie C, Hunter-Thompsonova dysplazie a Grebeho dysplazie). K spondyloepimetafyzárním dysplaziím uvedeným v 10. skupině byla v Nomenklatuře nově zařazena Chondrodystrofická myotonie. Jako 32. skupina jsou nově zařazeny dysplazie pately.

Ze seznamu dysplazií se zvýšenou kostní hustotou vypadla bez zdůvodnění Pachydermoperiostóza a chromosomální aberace byly zcela opomenuty přestože patognomonické dysplastické nálezy na skeletu jsou u většiny známých aberací jako např. Turnerův a Downův syndrom. Ve 4. i 5. verzi Mezinárodní nomenklatury postrádáme většinu nosologických jednotek uvedených ve 3. verzi Nomenklatury z roku 1983 pod názvem Rozličné odchylky postihující kosti jako například Marfanův syndrom, vrozená arachnodaktylie s kontrakturami, syndrom nevoidního bazaliomu, neurofibromatóza aj.

Mezinárodní nomenklatura a klasifikace osteochondrodysplazií z roku 1997 (20) je dostupná pomocí Internetu na Webové stránce „International Skeletal Dysplasia“ (<http://www.csmc.edu/genetics/skeledys/>), kde každá jednotka je připojena k OMIM, takže popis choroby, její genetika, patogeneze, molekulární diagnostika a literární odkazy mohou být ihned vyhledány.

Na zpřístupnění původní pařížské Mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob i dalších jejích verzí - revizí naši lékařské veřejnosti měl největší zásluhu J. Kolář, který uveřejnil překlady názvosloví seznamů kostních chorob včetně nezbytných komentářů v časopisech Česká radiologie (24 - Kolář 1979) a Pohybové ústrojí (27 - Kolář 1994, 28 - Kolář 1994).

2.5. Diagnostika a klasifikace souboru pacientů

Již v roce 1986 autor zhodnotil v disertační práci „Kostní dysplazie“ (36 -

Mařík 1986) soubor 180 pacientů s vrozenými systémovými, končetinovými a kombinovanými vadami. Soubor obsahoval 46 nosologických jednotek, které byly klasifikovány s ohledem na *Mezinárodní nomenklatura konstitučních kostních chorob* z roku 1983. V roce 1994 se spoluautory publikoval původní práci „Komplexní přístup k systémovým a kombinovaným končetinovým vadám pohybového ústrojí“ (43 - Mařík et al. 1994), kde byl hodnocen soubor 620 pacientů, u kterého bylo diagnostikováno 74 nosologických jednotek. I v této práci byl soubor pacientů klasifikován podle *Mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob* z roku 1983.

V dalších původních sděleních „Diagnostika, klasifikace a komplexní péče o pacienty s osteochondrodysplaziemi“ (50 - Mařík a Kozłowski 1998) a „Osteochondrodysplazie - diagnostika, klasifikace, terapie“ (51 - Mařík et al. 1999), kde jedním ze spoluautorů byl K. Kozłowski, bylo prezentováno 35 nosologických jednotek diagnostikovaných u souboru 220 pacientů za pětileté období existence Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze. Soubor pacientů s OCHD byl rozdělen s ohledem na potřeby revidovanou *Mezinárodní klasifikaci osteochondrodysplazií* z roku 1991 založenou výlučně na radiodiagnostické diagnostice a stratifikaci.

Z dalších diagnosticky zaměřených prací se autor zasloužil o publikování kasuistik o dysplastické osifikaci kyčelních kloubů (34 - Mařík et al. 1984), vitamin D rezistentní křivici (44 - Mařík a Kuklík 1994), těžké formě pseudoachondroplazie

(49 - Mařík a Kozłowski 1998), torakopánevní dysostóze (52 - Mařík et al. 2000) a s dalšími spoluautory uveřejnil souborná a původní sdělení o osteogenesis imperfecta (38 - Mařík et al. 1988, 39 - Mařík et al. 1988, 74 - Sokolov et al. 1992, 42 - Mařík et al. 1992, 46 - Mařík et al. 1995), mukopolysacharidózách a oligosacharidózách (45 - Mařík et al. 1994), neurofibromatózy von Recklinghausen, typ I (47 - Mařík a Kuklík 1995), juvenilní idiopatické osteoporóze (48 - Mařík a Kuklík 1996), markerech kostního metabolismu (52 - Mařík et al. 2000) aj. (32 - Kuklík et al. 1999, 40 - Mařík 1989, 55 - Mazurová et al. 1995, 56 - Mazurová et al. 1999).

V tabulce 1 je uvedeno rozdělení souboru 271 pacientů s osteochondrodysplazií, kde bylo diagnostikováno 58 nosologických jednotek podle čtvrté revize verze **Mezinárodní nomenklatury a klasifikace osteochondrodysplazií (1997/20)**.

Literatura

1. Aulthouse AL, Beck M, Griffey E et al. Expression of the Human Chondrocyte Phenotype in Vitro. *In vitro Cell Dev Biol*, 25, 1989, č. 7, s. 659-68.
2. Aulthouse AL, Carubelli CM, Dow TM et al. Influence of retinol on human chondrocytes in agarose culture. *Anat Rec*, 232, 1992, s. 52-59.
3. Brothwell D, Sandison AT. *Diseases in antiquity. A Survey of the Diseases, Injuries and Surgery of Early Populations*. Springfield, Illinois, USA: Charles C. Thomas, 1967.
4. Brychnáč V. Nomenklatura konstitučních kostních chorob, *Čs Pediat*, 34, 1979, č. 5, s. 308-310.
5. Butler MG, Meaney FJ, Kaler SG. Metacarpophalangeal Pattern Profile Analysis in Clinical Genetics: An Applied Anthropometric Method. *Americal Journal of Physical Anthropology*, 70, 1986, s. 195-201.
6. Butler MG, Gale DD, Meaney FJ. Metacarpophalangeal Pattern Profile Analysis in

- Diastrophic Dysplasia. American Journal of Medical Genetics, 28, 1987, s. 685–89.
7. Cremin BJ, Beighton P. Bone Dysplasias of Infancy. A Radiological Atlas. Berlin: Springer-Verlag, 1978, 107.
8. Enderle A, Meyerhöfer D, Unverfehrt G. Small People – Great Art. Restricted growth from an artistic and medical viewpoint. Hamm – Germany: Artcolor Verlag, 1994, 324 s.
9. Fauré C, Kaufmann HJ, Kozłowski K, et al. Nomenclature of Constitutional (Intrinsic) Diseases of Bones. Pediatrics, 47, 1971, s. 431–36.
10. Frost HM. The Laws of Bone Structure. 4th ed. Springfield: C. C. Thomas, 1964. 167 s.
11. Frost HM. Osteogenesis imperfecta. The set point proposal (a possible causative mechanism). Clin Orthop, 216, 1987, s. 280–96.
12. Garn SM, Hertzog KP, Poznanski AK, Nagy JM. Metacarpophalangeal length in the evaluation of skeletal malformation. Radiology, 105, 1972, s. 375–381.
13. Hagenäs L. Auxological Standards in Bone Dysplasias. Horm Res, 45 (suppl 2), 1996, s. 24–34.
14. Hesinger RN. Standards in Pediatric Orthopedics. Tables, charts, and graphs illustrating growth. New York: Raven Press, 1986, 403 s.
15. Heřt J. Wolfův transformační zákon po 100 letech. Acta Chir orthop Traum čech, 57, 1990, č. 6, s. 465–76.
16. Horton WA, Rotter JJ, Rimoin DL, Scott CHI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. Journal of Pediatrics, 93, 1978, č. 3, s. 435–438.
17. Hwang WS, Tock EPC, Tan KL, Tan LKA. The pathology of cartilage in chondrodysplasias. J Pathology, 127, 1979, s. 11–18.
18. International nomenclature of constitutional diseases of bone. Revision, May, 1983, Ann Radiol, 26, 1983, č. 6, s. 457–462.
19. International classification of osteochondrodysplasias. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone /Communicated by J. Spranger/, Eur J Pediatr, 151, 1992, s. 407–415.
20. International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997). International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. Amer J Med Gen, 79, 1998, s. 376–382.
21. Jee WSS. Principles in bone physiology. J Musculoskel Neuron Interact, 1, 2000, č. 1, s. 11–13.
22. Kaufmann HJ. Intrinsic Diseases of Bones. Progress in Pediatric Radiology, Vol. 4, Basel, München, Paris, New York, Sydney: S. Karger 1973. 593 s.
23. Kimura T, Yasui N, Ohsawa S, Ono K. Chondrocytes embedded in collagen gels maintain cartilage phenotype during long-term cultures. Clin Orthop, 186, 1984, s. 231–39.
24. Kolář J. Mezinárodní nomenklatura konstitučních kostních chorob. Čs Radiol, 33, 1979, č. 2, s. 135–139.
25. Kolář J, Zídková H. Nárys kostní radiodiagnostiky. Praha: Avicenum 1986. 419 s.
26. Kolář J. Signály generalizovaných a systémových chorob kostry v rentgenovém obraze páteře. Čs Radiol, 45, 1991, č. 2, s. 65–89.
27. Kolář J. Mezinárodní nomenklatura konstitučních kostních chorob. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 1, s. 17–24.
28. Kolář J. Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 2., s. 69–84.
29. Kolář J. Páteř u osteochondrodysplazií. Pohybové ústrojí, 5, 1998, č. 3–4, s. 108–118.
30. Kozłowski, K., Beighton, P.: Gamut Index of Skeletal Dysplasias. An Aid to Radiodiagnosis. 2nd ed., London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer-Verlag 1995. 214 s.
31. Kubát R, Mařík I. Vrozené vady pohybového ústrojí. Acta Chir orthop Traum čech, 52, 1985, č. 3, s. 191–200.
32. Kuklík M, Mařík I, Zobanová A. Syndrom Hallermannův-Streiffův-Francoisův (dysmorphia mandibulo-oculo-facialis). Pohybové ústrojí 6, 1999, č. 2, s. 131–142.
33. Laron Z, Mastragostino S, Romano C et al. Limb lengthening for whom, when and how? Modern Endocrinology and Diabetes. Series Editor: ZVI Laron, Vol. 3, London, Tel Aviv: Freund Publishing House Ltd, 1995, 254 s.
34. Mařík I, Zeman J, Kuklík M. Primární dysplastická osifikace kyčelních kloubů. Acta Chir orthop Traum čech, 51, 1984, č. 3, s. 241–47.
35. Mařík I, Popelka S. Systémová onemocnění skeletu. In: Kubát R et al. Ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1985, s. 59–65.
36. Mařík I. Kostní dysplazie. Kandidátská disertační práce, 1. a 2. svazek. Praha: Fakulta dětského lékařství University Karlovy, 1986, 470 s.
37. Mařík I, Kuklík M. Historické aspekty kostních dysplazií. Čs Pediatr, 42, č. 5, 1987, s. 304–306.
38. Mařík I, Kuklík M, Kubát R. Osteogenesis imperfecta I. Klinicko-genetická charakteristika. Acta Chir orthop Traum čech, 55, č. 4, 1988, s. 318–26.
39. Mařík I, Kuklík M, Kubát R. Osteogenesis imperfecta II. Diferenciální diagnostika a terapie. Acta Chir orthop Traum čech, 55, č. 4, 1988, s. 327–34.
40. Mařík I. Osteodysplastie (tzv. Melnickův -

- Needlesův syndrom). *Čs Pediat*, 44, 1989, č. 8, s. 505.
41. Mařík I, Zemková D, Kubát R et al. Predikce tělesné výšky a zkrácení dolního segmentu těla v dospělosti u achondroplázie. *Acta Chir orthop Traum tchec*, 56, 1989, č. 6, s. 507-515.
42. Mařík I, Kubát R, Kuklík M et al. Complex care for patients with osteogenesis imperfecta with the use of Calcitonin Rorer. Videofilm. Prague: Videostudio of Institute for Postgraduate Studies, 1992.
43. Mařík I, Zubina P, Kuklík M, Hadraba I, Kříž V. Komplexní přístup k systémovým a kombinovaným končetinovým vadám pohybového ústrojí. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 1, s. 33–49.
44. Mařík I, Kuklík M. Vitamin-D Resistant Rickets. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 2, s. 99-101.
45. Mařík I, Kuklík M, Hyánek J, Povýšil C. Mucopolysaccharidoses and Oligosaccharidoses. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 3, s. 137-150.
46. Mařík I, Kuklík M, Povýšil C, Hausmann J, Hyánek J, Handzel J. The effect of calcitonin Rorer in osteogenesis imperfecta. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 1, s. 8-14.
47. Mařík I, Kuklík M. Generalizovaná forma neurofibromatózy von Recklinghausen I. typu s lokalizovaným gigantismem: souborný referát s kasuistikou. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 4, s. 150-162.
48. Mařík I, Kuklík M. Idiopatická juvenilní osteoporóza. *Pohybové ústrojí*, 3, 1996, č. 3, s. 162–179.
49. Mařík I, Kozłowski K. Severe pseudoachondroplasia in a mother and son. *Radiol Med*, 96, 1998, s. 98–100.
50. Mařík I, Kozłowski KS. Diagnostika, klasifikace a komplexní péče o pacienty s osteochondrodysplaziemi. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 3+4, s. 172–189.
51. Mařík I, Kuklík M, Zemková D, Kozłowski K. Osteochondrodysplazie – diagnostika, klasifikace, terapie. *Čs Pediat* 54, 1999, č. 5, s. 183–189.
52. Mařík I, Hulejová H, Špaček P, Hyánek J, Adam M, Hyánková E, Mazurová F, Zemková D. Hodnoty některých biochemických ukazatelů kostního metabolismu u kostních dysplazií. *Čes-slov Pediat*, 55, 2000, č. 1, s. 9–15.
53. Mařík I, Grochova J, Kozłowski K. Thoracic-pelvic dysostosis. *Clinical Dymorphology*, 9, 2000, č. 4, s. 285–287.
54. Matějovský Z., Povýšil C, Kolář J. Kostní nádory. Praha: Avicenum / zdravotnické nakladatelství, 1988, 447 s.
55. Mazurová F, Mazura I, Kuklík M, Mařík I. Možnosti prenatální diagnostiky achondroplazie molekulárně genetickými metodami. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 4, s. 145-49.
56. Mazurová F, Mazura I, Mařík I. Možnosti diagnostiky achondroplazie a neurofibromatózy (NF-1) molekulárně genetickými metodami. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 1, s. 6–10.
57. Orioli JM, Castilla EC et al. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. In: *J Med Genet*, 23, 1986, S, 328 s.
58. Parsons V. A Colour Atlas of Bone Diseases. Holland: Wolfe Medical Publications Ltd 1980, 112 s.
59. Pazderka V, Brychnáč V. Kritické poznámky k rozdělení osteochondrodysplazií (první sdělení). *Čs Patol*, 17, 1981, č. 4, s. 173-183.
60. Povýšilová V, Povýšil C, Mařík I. Diastrophic dysplasia: Histochemical and ultrastructural study of the enchondral growth plate. *Path Res Pract*, 182, 1987, č. 4, s. 544.
61. Poznanski AK. The Hand in Radiologic Diagnosis. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1974, 588 s.
62. Poznanski AK, Gorn SM, Shaw HA. The carpal angle in the congenital malformation syndromes. *Ann Radiol*, 19, 1976, č. 1, s. 141–150.
63. Rimoin DL. Histopathology and ultrastructure of cartilage in the chondrodysostoses. *Birth Defects*, 10, 1974, č. 9, s. 1–18.
64. Rimoin DL, Hollister DW, Lachman RS, Kaufmann RL et al. Histologic studies in the chondrodysostoses. In: Bergsma D, ed. *Skeletal Dysplasias. Birth Defects. Orig Art Ser*, X, 1974, č. 12, New York: The National Foundation - March of Dimes, 1974, s. 274–295.
65. Rimoin DL, Hall JG, Maroteaux P et al. Nomenclature of constitutional diseases of bone with bibliography. *Birth Defects, Orig Art Ser*, XV, 1979, č. 10.
66. Rischbieth H, Barrington A. Treasury of Human Inheritance, Parts VII, VIII, Section XV A, Dwarfism, London 1912, 355 s.
67. Robinow M, Chumlea WC. Standards for Limb Bone Length Ratios in Children. *Radiology*, 143, 1982, s. 433–436.
68. Roth M. The role of neural growth in the pathomechanism of skeletal dysplasias: an experimental study. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 3, s. 85-111.
69. Roth M. Neuroadaptivní patomechanismus u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 3+4, s. 127–132.
70. Roth M. Neuroadaptive changes of seemingly primary bone affections. *Pohybové ústrojí*, 7, 2000, č. 1, s. 15–23.
71. Rubin P. Dynamic Classification of Bone Dysplasias. Chicago: Year Book Medical Publishers 1964, 410 s.

-
72. Silberberg R. Ultrastructure of cartilage in chondrodystrophies. In: Bergsma D, ed. *Skeletal Dysplasias. Birth Defects. Orig Art Ser*, 10, 1974, č. 12, New York, The National Foundation - March of Dimes 1974, s. 306–313.
73. Sobotka Z, Mařík I. Remodelation and regeneration of bone tissue at some bone dysplasias. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 1, s. 15–24.
74. Sokolov BP, Sher BM, Hausmann J, Mařík I, Deyl Z, Kalinin VN. Altered ratio of collagen chains in bone of a patient with non-lethal osteogenesis imperfecta. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1138, 1992, s. 93–96.
75. Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR. *Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development*. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag, 1974, 369 s.
76. Stanescu V, Bona C, Ionescu V. The tibial growing cartilage biopsy in the study of growth disturbances. *Acta Endocrinol*, 64, 1970, s. 577–601.
77. Stanescu V, Stanescu R, Szirmai JA. Microchemical analysis of human tibial growth cartilage in various forms of dwarfism. *Acta Endocrinol*, 69, 1972, s. 659–687.
78. Stanescu V, Stanescu R, Maroteaux P. Pathogenesis of pseudoachondroplasia and diastrophic dysplasia. In: *Skeletal Dysplasias*. New York: Alan R. Liss, 1982, s. 385–394.
79. Šlais J, Fakan F, Vaněk J, Jr. Změny růstové chrupavky u některých osteochondrodysplazií. *Čs Patol*, 17, 1981, č. 4, s. 171–174.
80. Taybi H, Lachman RS. *Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias*. 4th ed. St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, 1135 s.
81. Volkov MV. *Childhood Osteology. Bone Tumours and Dysplasias*. Moscow: Mir Publishers, 1972, 466 s.
82. Volkov MB. *Bolezni kostěj u dětej*. Moskva: Medicina, 1985, 512 s.
83. Warkany J. *Congenital Malformations. Notes and Comments*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1971, 1309 s.
84. Warkany J. Dwarfs and other little people: An overview. *Seminars in Roentgenology*, VII, 1973, č. 2, s. 135–139.
85. Wilner D. *Radiology of Bone Tumors and Allied Disorders. Vol I*. Philadelphia: Saunders, 1982.
86. Wynne-Davies R, Hall Ch M, Apley A G. *Atlas of skeletal dysplasias*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985, 646 s..
87. Zemková D, Mařík I. Antropometrie a její využití v komplexní péči o pacienty s kostními dysplaziemi. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 3+4, s. 119–126.
88. Žižka J. *Diagnostika syndromů a malformací*. Praha, Bratislava: Galen, 1994, 414 s.

Tabulka 1. Rozdělení souboru 271 pacientů s osteochondrodysplazií.

Osteochondrodysplazie	počet
<i>1. Skupina achondroplazie</i>	
Achondroplazie	38
Hypoachondroplazie	14
<i>3. Skupina metatropických dysplazií</i>	
Metatropická dysplazie	2
<i>4. Skupina dysplazií s krátkými žebry</i>	
Chondroektodermální dysplazie (Ellis van Creveld)	3
<i>6. Skupina diastrofické dysplazie</i>	
Diastrofická dysplazie	3
<i>8. II. typ kolagenopatií</i>	
Spondyloepifyzární dysplazie (SED) vrozená	1
SED s brachydaktylií	3
<i>9. XI. typ kolagenopatií</i>	
Sticklerova dysplazie	1
<i>10. Jiné spondyloepi-(meta)-fyzární dysplazie</i>	
X-vázaná spondyloepifyzární dysplazie pozdní	1
Epimetafyzární s minimálním postižením páteře	1
Chondrodystrofická myotonie (Schwartzův Jampelův Syndrom)	1
<i>11. Mnohočetná epifyzární dysplazie a pseudoachondroplazie</i>	
Pseudoachondroplazie	11
Mnohočetná epifyzární dysplazie (Typ Fairbank a Ribbing)	17
Jiné MED (Meyerova dysplazie)	8
<i>12. Chondrodysplasia punctata</i>	
Conradi-Hünemann typ	4
<i>13. Metafyzární dysplazie</i>	
Schmid typ	13
McKusick typ (cartilage hair hypoplasia)	2
Metafyzární dysplazie s pankreatickou insuficiencí a cyklickou neutropenií (Shwachman Diamond)	2

<i>15. Brachyolmia spondylodysplazie</i> Autosomálně dominantní typ	2
<i>16. Mesomelické dysplazie</i> Dyschondroosteosis (Leri-Weill)	6
<i>17. Akromelické a akromesomelické dysplazie</i> Kranioektodermální dysplazie Trichorinofalangeální dysplazie, typ I Brachydaktylie typ E Akrodysostosis	1 5 3 2
<i>18. Dysplazie s nápadným postižením membranosních kostí</i> Kleidokraniální dysplazie Osteodysplasty (Melnick-Needles)	3 1
<i>20. Mnohočetná vykloubení s dysplaziemi</i> Larsenův syndrom Podobné syndromy	1 1
<i>21. Skupina dysostosis multiplex</i> Mukopolysacharidóza II Mukopolysacharidóza IIIA Mukopolysacharidóza IVB Mukopolysacharidóza VI Alfa Manosidóza Mukolipidóza II Mukolipidóza III	2 1 1 1 1 1 1 1
<i>23. Dysplazie se sníženou kostní hustotou</i> Osteogenesis imperfecta IA Osteogenesis imperfecta IB Osteogenesis imperfecta II Osteogenesis imperfecta III Osteogenesis imperfecta IVB Osteoporosis-pseudoglioma dysplazie Idiopatická juvenilní osteoporóza	27 4 2 10 3 2 14
<i>24. Dysplazie s defektní mineralizací</i> Hypofofatázie dospělá forma Hypofofatázie infantilní forma Hypofofatemická křivice	3 4 13

25. <i>Zvýšená kostní hustota bez modifikace kostního tvaru</i> Melorheostóza	1
26. <i>Zvýšená kostní hustota s postižením diafýz</i> Kenny Caffey dysplazie	1
Osteoektazie s hyperfosfatázií (juvenilní Paget)	1
27. <i>Zvýšená kostní hustota s postižením metafýz</i> Kraniometafyzární dysplazie mírný typ	2
28. <i>Neonatální těžké osteosklerotické dysplazie</i> Caffeyova choroba s prenatalním začátkem	1
30. <i>Desorganizovaný vývoj chrupavčitých a fibrózních složek skeletu</i> Mnohočetné kartilaginózní exostózy	11
Enchondromatóza, Ollier	3
Enchondromatóza s hemangiomy (Maffucci)	1
Spondyloenchondromatóza	2
Fibrózní dysplazie (McCune-Albright aj.)	1
31. <i>Osteolýzy</i> Multicentrická převážně tarzální a interfalangeální	1
Hajdu-Cheney syndrom	2
32. <i>Dysplazie pately</i> Nail patella dysplazie (Osteo-onychodysplazie)	4
Celkem 58	271

3. KONČETINOVÉ VADY

Vrozené končetinové vady (VKV) byly uváděny v prvních třech verzích *Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií* (z let 1969, 1977 a 1983 /67/) jako podskupina rozsáhlé skupiny *dysostóz* označovaná „*Dysostózy s převládajícím postižením končetin*“. V dalších dvou verzích (z roku 1991 /68/ a 1997/69/) již nebyly uvedeny a Mezinárodní pracovní skupina pro konstituční choroby kostí konstatovala nutnost reklasifikovat celou skupinu dysostóz s ohledem na rychlý vývoj našich znalostí o lidském genomu. Některé nosologické jednotky, původně uváděné jako dysostózy, byly již na základě zjištěných mutací genů zařazeny mezi osteochondrodysplazie (OCHD) (69 - International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias 1998).

VKV se vyskytují jednak izolovaně a jednak jako součást nebo patognomonický symptom u některých generalizovaných abnormalit skeletu a syndromů, a to u tzv. *kombinovaných vad s abnormálním vývojem různých tkání a orgánů (dysmorfické vady), genetických syndromů a kostních dysplazií*. (např. palec sevřený do dlaně u distálního typu artrogrypózy, longitudinální radiální aplazie u syndromu TAR(K), VA(C)TER(L) anebo symfalangismus proximálních interfalangeálních /PIP/ kloubů a tzv. stopařský palec u diastrofické dysplazie aj.) Typ vady končetiny je určen stupněm jejího vývoje, kdy inzult (noxa) působil. Závažnost vady pak odráží stupeň destrukce mezenchymu končetiny (7 - Conway and Bowe 1956, 6 - Burtch 1966, 9 - Day 1988).

Vrozené končetinové vady a malformace ruky se vyskytují relativně často. Zřejmě první statistické zpracování výskytu vrozených vad ruky pochází od Birch-Jensena v Dánsku z roku 1949 (2 - Birch-Jensen 1949). Nalezl celkem 625 pacientů s malformací rukou, tj. jeden postižený připadal na 6438 obyvatel Dánska. Jeho soubor ale nezahrnoval polydaktylie a syndaktylie. Conway a Bowe (7 - 1956) sledovali v letech 1932 - 1945 výskyt vrozených vad ruky u dětí narozených v New Yorku. Udávají frekvenci výskytu jedné malformace na 626 živě narozených dětí. V ČSSR byla povinná registrace všech vrozených vad od roku 1965. Podle statistických hlášení frekvence výskytu vrozených vad ruky ze začátku osmdesátých let připadala jedna malformace na 744 živě narozených dětí (30 - Martinová 1982). V roce 1982 Výbor pro vrozené malformace Mezinárodní federace společností pro chirurgii ruky (IFSSH) uvedl prevalenci přibližně 11 anomálií na 10 000 obyvatel. Tyto údaje byly získány ze statistik 7 center ve Velké Británii, Japonsku a USA (cit. sec. 17 - Jobe and Wright 1992). Nejčastěji se vyskytující izolované anomálie ruky jsou syndaktylie (1 : 2000 živě narozených dětí), polydaktylie (preaxiální se vyskytuje asi 1 : 3000, postaxiální asi 1 : 300 živě narozených dětí /cit. sec. 17 - Jobe and Wright 1992/), vrozené amputace (incidence 6,8 : 10 000 /62 - Wynne-Davies and Lamb 1985, cit. sec. 17 - Jobe and Wright 1992/), kamptodaktylie (podobná incidence jako u vrozených amputací /12 - Flatt 1977/), klinodaktylie (incidence Kirnerovy deformity se odhaduje na 1 : 410 živě narozených /8 - David and Burwood 1972/), defekty jako následek amniálních zaškrcenin končetin (incidence se uvádí 1 :

15 000 narozených dětí /40 - Patterson 1961/ a manus vara (výskyt 1 : 100 000 /12 - Flatt 1977, 64 - Yamaguchi et al. 1973/).

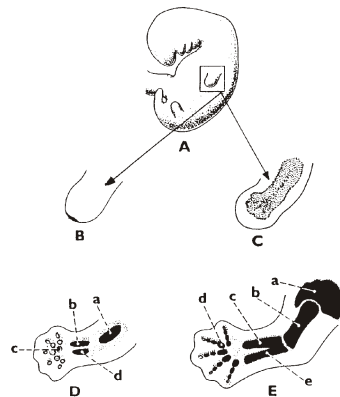
Výskyt vrozených malformací končetin (včetně rukou a nohou), které se vyskytují jako součást genetických syndromů, kombinovaných dysmorfických vad nebo kostních dysplazií, je na rozdíl od izolovaných končetinových vad raritní. Např. incidence vrozené deficeience tibie v USA byla 0,001 : 1000 živě narozených dětí (5 - Brown 1971). Incidence vrozených dysostóz se všeobecně odhaduje v širokém rozmezí 0,1 - 1 : 1000 živě narozených (31 - Mařík et al. 1994). Průměrná incidence kostních dysplazií (osteochondrodysplazií) podle světových statistik se uvádí 0,30 - 0,45 : 1000 živě narozených dětí (15 - Hagenäs 1996).

3.1. Embryologické a etiopatogenetické poznámky

Embryologie

Končetiny se vyvíjejí až po vytvoření hlavní osy těla, kdy je zřetelně diferencována hlava i kaudální konec zárodka a mezoderm je rozdělen na somity. Vývoj každého orgánu je výsledkem interakce minimálně dvou buněčných populací - u končetin jde o interakce mezenchymu a ektodermu.

Diferenciace končetin lidského embrya je pozorována v určitém sekvenčním pořadí. Horní končetiny se vyvíjejí dříve než dolní, a i ve vývoji vnitřních struktur končetiny (jednotlivých kostí, kosterních spojení a svalů) je výrazný proximodistální gradient, tj. paže a předloktí se formují dříve než ruka (11 - Dylevský 1999, 52 - Swanson 1981). Základ ploutvovitých končetin, tzv.



Obr. 1. Schématické zobrazení základních stádií vývoje horní končetiny (podle 11 - Dylevský 1999).

končetinových pupenů se formuje na boční stěně trupu mezi 24. - 26. dnem po fertilizaci. V tomto stadiu je embryo přibližně 4 mm dlouhé. Dolní končetiny se diferencují později než horní končetiny mají pět až sedmidenní zpoždění. Zároveň je zachován v diferenciaci gradient radioulnární, resp. tibiofibulární, tj. radiálně orientované struktury na horních končetinách či tibiální struktury na dolních končetinách se diferencují dříve. K rozlišení, *stylopodia* (paže, stehno), *zeugopodia* (předloktí, bérce) a *autopodia* (ruka, noha) dochází v průběhu 32. dne. Prsty jsou separovány 41. den a 48. den po početí je vzhled ruky dobře definován - skelet je chrupavčitého charakteru s výjimkou terminálních falang, které dosud nejsou chondrifikovány. Po 50. dnu se již další diferenciaci nepozoruje a pozdější změny se týkají pouze velikosti, relativního postavení a proporcí částí (52 - Swanson 1981). Na **obr. 1** je schématické zobrazení základních stádií vývoje horní končetiny (podle 11 - Dylevský 1999). Osifikace

chrupavčitého základu kostry končetin začíná 56. den gestačního věku, kdy penetrace nutritivní tepny do základu humeru určuje konec embryonálního období vývoje. Lateralita souvisí s přednostním zásobením levé strany kyslíkem (aortální oblouk odstupuje doleva), a proto diferenciaci končetinových pupenů na levé straně o něco předchází stranu pravou (rovněž malformace častěji postihují levou stranu). Časový rozptyl v intervalu diferenciaci lze měřit v desítkách minut, a proto lze prakticky ignorovat lateralitu sledovaných struktur symetrických končetin.

Vývoj kloubů se děje v závislostech na vývoji skeletu. V primárním mezenchymu se vyvine kloubní disk a v něm vzniká štěrbina jako základ budoucího kloubu. Buňky této primitivní dutiny se diferencují v synoviální membránu a pouzdro kloubní a od 10. týdne gestačního věku je kloub již dobře formovaný. Předpokladem správné morfogeneze kloubu je aktivní fetální pohyb.

Končetinové svaly vznikají z mezodermy a jejich vývoj není přímo závislý na vývoji kostry a kloubů (45 - Slačálková a Seichert 1981). Zárodečná svalová tkáň může být rozpoznána už v 5. týdnu, k rozlišení svalových skupin dochází kolem 44. dne. 32 dnů po vzniku končetinového pupenu (který je patrný 24. 26. den po fertilizaci) se pozorují první sporadické a chaotické pohyby článkované končetiny. Ve 12. týdnu můžeme zaznamenat první spontánní pohyb. Vývoj svalů, co do počtu vláken, je prakticky ukončen už při narození.

Magistrální cévy a nervy vstupují do základů končetin 36. den. Fetální pohyblivost, způsobená aktivní svalovou činností, je nutná pro správný vývoj

nervového systému. Nervová činnost a pohyb jsou na sobě vzájemně závislé. Nervové zásobení se správně vyvíjí jen za předpokladu růstu a pohybu. Příkladem může být úchylna polohy plodu (malpozice), která brání aktivním pohybům plodu a v budoucnu se může projevit poruchou nervového zásobení příslušné oblasti.

Zevní utváření tvaru končetiny i základu skeletu jsou morfologicky výrazné a dobře sledovatelné procesy. Morfologické diferenciační procesy uvnitř končetinových pupenů jsou sledovatelné pouze na mikroskopické a molekulární úrovni. V posledních letech byly dosaženy významné pokroky v molekulární embryologii vyvíjejících se končetinových pupenů (61 - Winter a Tickle 1993, 11 - Dylevský 1999). Vývoj všech stavebních složek končetiny je výsledkem celé kaskády procesů exprimovaných genů (11 - Dylevský 1999). Zásadní význam má především poměrně krátká sekvence 180 nukleotidů, která je u člověka součástí čtyř genů, ležících na 2., 7., 12. a 17. chromozomu. Sekvence se označuje názvem homeobox (Hox geny). Geny, které obsahují homeobox, mají ve vývoji různých druhů živočichů včetně člověka zásadní význam, protože „vsunuté“ nukleotidy označují polohu, prostorovou orientaci a geometrii těla zárodků včetně geometrie a symetrie končetin.

Vývoj končetin z hlediska homeotických genů (29 - Markoš 1997, 61 - Winter a Tickle 1993).

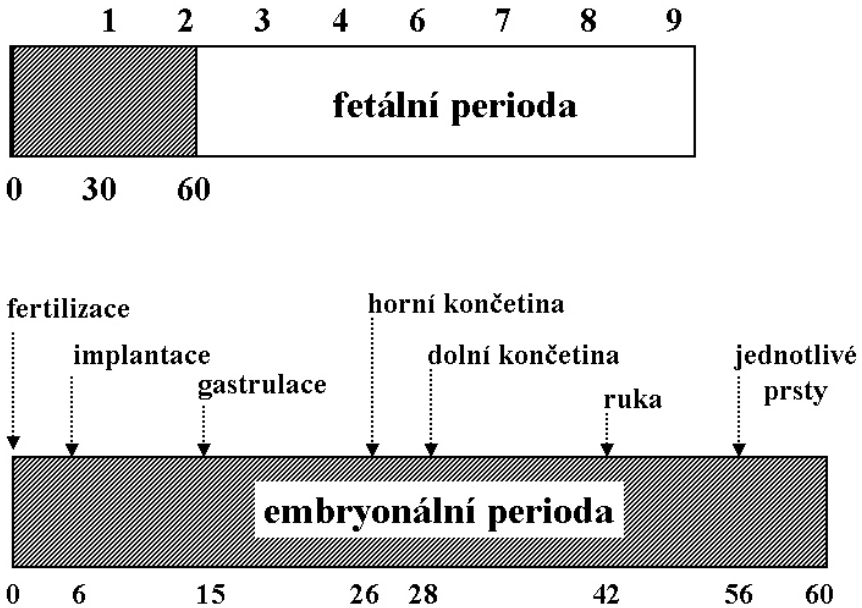
Řízená exprese homeotických genů se neomezuje jen na definování úseků hlavní tělní osy. Osy končetin a vnitřních orgánů jsou rovněž definovány homeotickým kódem. Končetina obratlovců se vyvíjí z homeotického pupene a její jednotlivé

anatomické části jsou determinovány ještě předtím, než jsou poznatelné jako nově se vynořující struktura. Jde o determinaci morfologickou, nikoliv o diferenciaci. Prsty, předloktí, paže i rameno obsahují stejné typy buněk. Tyto buněčné typy nejsou ještě v pupenu diferencované a vyskytují se tam jen ve formě determinovaných prekurzorů. Determinace těchto buněčných typů proběhla už dříve a jinak - na úrovni indukčních pochodů v zárodečných listech. Zda pupen dá základ končetině přední nebo zadní bylo rozhodnuto na úrovni identity segmentu při definování tělní osy. Zda se bude jednat o končetinu pravou nebo levou je druhotný proces, stejně tak určení jejich anatomických částí /rameno a paže, předloktí, prsty/. Jde o sérii pochodů řízených opět homeotickými geny. Schéma distribuce homeotické řady na předozadní ose těla a na ose končetiny přímo nahrává teorii o vzniku končetiny v evoluci rozpadem ploutvového lemu u dávných obratlovců. Homeotických genů - tzv. selektorů je v končetině pět a na této úrovni je již předurčena pětiprstá končetina.

Fosilní ploutve lalokoploutvých ryb ukazují, že ve velkém počtu paprsků se dá rozpoznat pět různých typů. Ontogenetická anomálie - polydaktylie znamená pak jen zdvojení některého typu prstu - nevznikne nový neznámý typ. Úseky končetin a prstů se vyvíjejí druhotným využitím regulačního aparátu genů (29 - Markoš 1997).

Mechanismus účinku Hox genů spočívá nejen v řízení mitotické aktivity jednotlivých mezenchymových zón končetinového pupenu, ale prostřednictvím sekvenční tvorby vazebných proteinů, je regulována i prostupnost buněčných membrán pro

signální molekuly a prostupnost stěny kapilár, které hned v začátku vývoje končetinového pupenu vytvářejí v bázi končetiny okrajový sinus. Hox geny např. svojí časovou expresí určují proximodistální gradient diferenciaci chrupavčitých základů končetin a osu základních stavebních článků horní a dolní končetiny. Základ končetinového skeletu se vytvoří v průběhu 64 hodin sekvenčního působení homeoboxu. Kromě Hox genů se regulačních procesů vývoje končetiny zúčastní další početné *neskupinové geny a onkogeny, resp. protoonkogeny*, které vstupují do počátků regulací všech morfogenetických procesů, růstem počinaje a buněčnou smrtí konce. Genetická kontrola morfogeneze je v podstatě iniciální a globální. Navádí určitý vývojový proces na rozhodující nebo alespoň magistralní kolej (54 - Tabin 1992, 11 - Dylevský 1999). Další vývojový osud konkrétních končetinových struktur je závislý především na *lokálních řídicích faktorech*. K jejich pochopení je především nezbytné blíže definovat vlastnosti zdánlivě homogenního končetinového pupenu. Základ každé končetiny se skládá ze tří zón: na konvexitě ploutvovitého základu se diferencuje apikální ektodermový hřeben (AR) a mikroskopicky homogenní mezenchym, který je rozlišen na proliferační zónu (PZ) postapikálního hřebenu a zónu polarizační aktivity (ZPA) na postaxiálním okraji končetiny. AR je tvořen vysokými válcovými buňkami, které produkují aktivní molekuly především růstový faktor (FGF4), který v interakci s mezenchymem proliferační zóny, řízené skupinou tzv. Shh genů, určuje proximodistální růst končetiny. V interakci se zónou polarizační aktivity ovlivňuje apikální hřeben vývoj postaxiálního



Obr. 2. Kritické a senzitivní periody v ontogenetickém vývoji člověka (16 - Heminki et al 1984)

(malíkového) okraje končetiny. Mezenchym *proliferační zóny* také zabezpečuje separaci jednotlivých prstových paprsků. V mechanismu separace se kombinují dva morfogenetické procesy: apoptóza buněk (programovaná smrt) s následnou fagocytózou a formace nestejně masivních paprsků ruky. Skupina mezenchymových buněk *zóny polarizační aktivity* je zdrojem pozičních signálů, které zřejmě v pěti vlnách navozují selekci pětiprstových paprsků. Signály aktivizují separační mechanismy proliferační zóny a apikálního hřebenu. Buňky *ZPA* produkují *endogenní kyselinu retinovou*, která ovlivňuje vzájemnou adhezivitu buněk a je jednou z látek působících jako prstový morfogen. Pro tuto kyselinu byly v

mezenchymu *PZ* prokázány i specifické receptory. V experimentech bylo prokázáno, že nadbytek retinoidů může být příčinou polydaktylie u kuřecích mutantů, naopak jejich nedostatek může vyvolat oligodaktylii (61 - Winter a Tickle 1993).

Etiologie a patogeneze

Z hlediska **etiologie vzniku** končetinových vad se uvádí, že asi 10 % vrozených malformací končetin je způsobeno chromosomálními aberacemi, 20 % je monogenních (mendelovských) vrozených vad, 60 % se dědí polygenně za spoluúčasti zevních vlivů a jen u 10 % se na jejich vzniku negativně podílí pouze

faktory zevního prostředí (41 - Rogala et al 1974, 52 - Swanson 1981).

Vznik vrozených vad z hlediska zásahů zevního prostředí sleduje *teratologie*, která pracuje metodou experimentu (zvířata s vrozenými vadami) a metodou epidemiologického sledování populace (populační teratologie). Obecně se teratogenní faktory rozdělují na fyzikální, chemické, nutriční, hormonální, infekční. Infekce jsou dosud málo ovlivnitelným a stále všudypřítomným teratogenem (22 - Kučera 1973). Do popředí se dostává problematika průmyslových chemikálií, látek znečišťujících životní prostředí, léků, součástí stravy a dalších. Neúplné znalosti o těchto vlivech, uplatňujících se potenciálně negativně při vývoji embrya, jsou překážkou jejich odstranění. Proto je nemožné zcela ochránit exponované matky před těmito vlivy. Naštěstí incidence závažných vrozených defektů končetin je poměrně nízká a vývojové faktory negativně se uplatňující jsou často vnitřního charakteru (intrinické, genetické), nikoliv podmíněné zevním prostředím.

Pro porozumění **patogenezi vzniku** vrozených vývojových vad je důležité vymezení *kritické a senzitivní periody v ontogenetickém vývoji člověka*, kdy se může uplatnit teratogen či jiný etiopatogenetický činitel **obr. 2 (16 - Heminki et al 1984)**. K poznání těchto malformací je třeba znát embryonání a fetální periodu člověka ve vztahu k morfogenezi člověka.

Většina končetinových defektů se vyvíjí v průběhu embryonální fáze (přibližně od 4. do 7. týdne). V průběhu tohoto období teratogenní faktory mohou inhibovat podíl a pořadí diferenciaci jednotlivých částí. Může to být způsobeno

tím, že určité celulární komponenty jsou více senzitivní než ostatní. Teratogenní faktory zpravidla inhibují tu část vyvíjející se končetiny, která se vyvíjí nejrychleji a jejíž buňky jsou proto v tom časovém období k inzultu nejcitlivější (52 - Swanson 1981).

Inzult na vyvíjející se pupen může být příčinou deformity a může být srovnáván s formací abscesu v tkáních u dospělého jedince. Pochody probíhající při tvorbě abscesu mohou vést ke strukturální deformitě. Výsledný typ deformity může vést k určení stadia, ve kterém zasáhla škodlivina. V této souvislosti je třeba připomenout že tlak v embryogenezi může způsobit změnu v expresi genů. Existují již prokázané koreláty tlaku a aktivity enzymatických systémů buněčných membrán a též změny v aktivitě tzv. transkripčních faktorů.

Typ malformace končetiny je předurčen stupněm diferenciaci struktur končetiny. Z hlediska časového působení zevních faktorů se rozlišují *blastopatie* vznikající v okamžiku fertilizace a rýhování vajíčka (sporná skupina těžkých a závažných vad, např. anencefalie, enchondromatóza aj.), dále *embryopatie* - nejzávažnější morfologické abnormality, vznikající ve 4. - 7. týdnu po početí ve stadiu organogeneze a *fetopatie* - vznikající později v období fetální periody (spíše poruchy tkání a funkční změny). Závažnost malformace odráží stupeň destrukce mezenchymu končetiny a podle závažnosti se pak malformace rozdělují na hypoplazie, částečné aplazie a aplazie (defekty nebo deficiencie).

Malformace končetin, u kterých se předpokládá genetický původ, vznikají na základě endogenních vlivů v době koncepcí zřejmě za spoluúčasti faktorů

zevního prostředí. Tato kombinace zevních vlivů s vlivy dědičnými dává nekonečný počet možností pro vznik vrozené vady (**58** - Tolarová 1979). Vrozené malformace končetin mohou být nejrůznějšího typu a stupně a mohou se navzájem sdružovat. Cíleným anamnestickým vyšetřením je třeba odlišit vady vzniklé na základě úchylek polohy plodu a zvýšeného tlaku (mechanická komprese) na vyvíjející se končetiny během nitroděložního života, tzv. *malpozice (deformace)*, které vznikají až ve fetální periodě (**21** - Kubát a Mařík 1985). Proces, který vede k intrauterinní deformaci, se nazývá sekvence. U *sekvence* (např. Robinova sekvence, Sprengelova sekvence, Klippelova-Feilova sekvence) je inzultem postižen základ jedné oblasti na rozdíl od *syndromu*, který se projevuje postižením více orgánů či systémů (jde o primární genetický zásah do genomu). Fetální období je pro vznik deformací velmi vnímavé (vznikají takto např. syndromy vrozených kontraktur, pes calcaneovalgus, vrozená luxace kyčelních kloubů, pes equinovarus congenitus aj.). Malpoziční vady mívají příznivou odpověď na rehabilitační a ortotickou léčbu. Malpozice však může nepříznivě ovlivnit malformace končetin vzniklé na dědičném (např. OCHD) nebo teratogenním základě (např. blastopatie a embryopatie/**21** - Kubát a Mařík 1985/). Ve fetální periodě vznikají exogenním zásahem do nitroděložního vývoje plodových obalů tzv. *disrupce*. Amniální pruhy z porušených plodových obalů mohou sekundárně způsobit zaškrcení již vytvořené končetiny, může dojít i k intrauterinní amputaci, jindy mohou vyvolat jednostrannou syndaktylii nebo někdy mohou být příčinou asymetrické polydaktylie, ale i Polandova syndromu.

Existují i *kombinované disrupce a deformace* jako např. syndrom kaudální regrese. Změny ve tvaru, struktuře a funkční adaptaci kostry se dají pozorovat již prenatálně (sonografické, fetoskopické a radiologické vyšetření) nebo během postnatálního vývoje skeletu. U OCHD dochází k symetrickým změnám geometrických a mechanických vlastností skeletu a strukturní konfigurace kostní tkáně vlivem abnormálních biochemických charakteristik na podkladě molekulárně-genetických vlivů a funkční adaptace kostí (**31** - Mařík et al. 1994).

V patogenezi porušeného růstu končetin (ale i páteře, neurokrania a splanchnokrania) se beze sporu uplatňují i *neuroadaptivní vlivy*, jak je ve svých pracích vysvětluje M. Roth (**42** - Roth 1995, **43** - Roth 1998, **44** - Roth 2000). Růstová nedostatečnost *periferního nervového skeletu*, který definoval Donaldson (**10** - 1937) jako nesmírně hustou, vatovitou plst'ovinu nervových vláken a větví pronikající celým tělem, všemi orgány a končetinami, se projeví „*neuroadaptivní mikromelií*“, tj. zkrácením kostí, které v souvislosti se zákonem kraniokaudálního a proximodistálního vývojového směru nastává jakoby „zespodu“. Růst těla obratlovců včetně člověka probíhá totiž kraniokaudálně, od hlavy k distálnímu konci, čehož nejnápadnějším důkazem je ascensus míchy, postupné sešikmování původně kolmo z embryonální míchy odstupujících nervových kořenů a vznik kaudy equiny. Jako inhibiční činitel neurálního růstu působí u člověka oxidyativní deficiencie, provázející například intrauterinní centrální poruchy, a jiná onemocnění CNS (např. poliomyelitis). Experimentálně se užívají různé "kosterní" teratogeny



Obr. 3. Osteolathrogenní luxace (44 - Roth 2000) - uveřejněno se souhlasem autora.

(alkohol, organofosfáty, tálum, cholinomimetika aj.), které primárně inhibují zranitelný neurální růst, což se projevuje stereotypními neuroadaptivními deformitami kostry. Experimentálně vyvolané deformity se nápadně podobají kostním dysplaziím (viz. **obr. 1** v kapitole osteochondrodysplazie). Mechanismem poruchy neurálně dlouhivého růstu lze vysvětlovat i nejrůznější končetinové vady včetně neuroadaptivní luxace velkých kloubů dolních končetin (**obr. 3**) nebo dokonce rozštěp patra (44 - Roth 2000). U makrodaktylie jsme peroperačně pozorovali zmnožení, ztlustění a prodloužení interdigitálních a digitálních nervů (*pozorování autora*).

3.2. Končetinové vady v historii lidstva

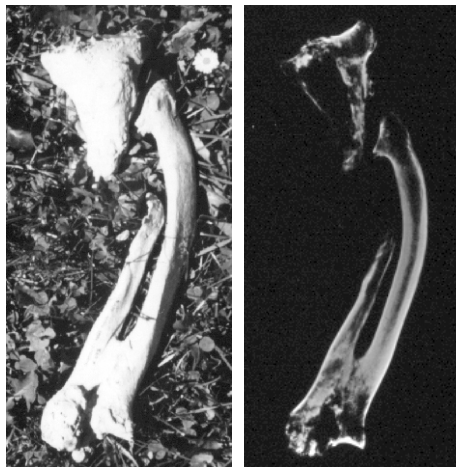
Pátrání po důkazech o výskytu vrozených končetinových vad (VKV) v dobách minulých nebylo úspěšné, protože zpravidla bývá zachován kranální skelet a z postkranálního skeletu, pokud je

přítomen, nebývají zachovány akrální kosti. Nejstarší písemná zpráva je v bibli, kde je psáno o obru Goliášovi se šesti prsty na rukou a nohou. Perokresbou oboustranného femorálního fokálního defektu je ilustrována kniha "*Des monstres et prodiges*", jejímž autorem byl Ambroise Paré (1573), zakladatel moderní protetiky.



Obr. 4. Perokresba oboustranného femorálního fokálního defektu ilustrující knihu "*Des Monstres et prodiges*" (Amboise Paré - 1573).

Zobrazená stigmatizace obličeje a kombinované malformace končetin odpovídají velmi sugestivně syndromu femorální hypoplazie a zvláštního obličeje - **obr. 4**. Obraz svaté Kateřiny alexandrijské v obrazárně Pražského hradu od Bartholomaea Sprangera, vytvořený asi kolem roku 1600, zachycuje 6 prstů na pravé bosé noze vysunutě z hábitu abatyše, která byla dle legendy mučena a sřata počátkem 4. století (**1** - Aleš 1997). V roce 1917 Dribkwater popsal symfalangii z doby Jindřicha VI (**30** - Martinová 1982). Kuklík s Vlčkem (**25** - 1994) popsali vrozenou vadu stehenní kosti na kostře nalezené v mladopaleolitickém trojhrubu v Dolních Věstonicích, kterou zařadili jako proximální femorální fokální deficienci. Ojedinělý je nález nového typu částečně vymezené longitudinální aplazie tibiae (**obr. 5a, b**) a sdružené skeletální abnormality, patřící mužskému skeletu, který byl objeven v pohřebišti kláštera v Olomouci (11. století) (**47** - Smrčka et al. 1998).



Obr. 5a,b. Nález nového typu částečně vymezené longitudinální aplazie tibiae, patřící mužskému skeletu, z pohřebiště kláštera v Olomouci (11. století), **5b** - RTG snímek (**47** - Smrčka et al. 1998).

určité vady se vyskytují v určitých časových intervalech a v určitých epidemiologických oblastech a nadmořských výškách.

3.3. Diagnostika a klasifikace

Do poloviny 20. století se používaly pro jednotlivé vrozené vady končetin historické řecké a latinské termíny jako acheirie, apodie, tetrafokomelie aj. Snahou bylo zachytit všechny dosud popsané končetinové vady do jednotné terminologické a klasifikační soustavy. Objev rentgenových paprsků v roce 1896 se stal základem pro anatomickou diagnostiku a rozvoj morfologických klasifikací. Přesná diagnostika a klasifikace umožňuje stanovení incidence kongenitálních malformací a provedení epidemiologických studií. Ukazuje se, že

Historický vývoj klasifikací

Kritéria dělení vrozených končetinových vad byla rozličná:

- *deskriptivní* - popisuje a charakterizuje zevní znaky vad (1836 Fort, 1841 Otto, 1884 Polaion, 1886 Annadale, 1894 Young, 1932 Kanavel, 1939 Browne - cit. sec. Guzanin /**14** - 1978/, 1964 Bunnel /**4** - Boyes 1964/),

- *etiologická* základy nejstarší moderní teratologie pocházejí z roku 1832, kdy zoolog a teratolog Isidor Geoffroy Saint-Hilaire (syn slavného přírodovědce zoologa Étiennea) publikoval „*Histoire générale et particulière des anomalies de*

l'organisation chez l'homme et les animaux, des monstrosités, des variétés et vices de conformation“, kde uvedl termíny *ektrodaktylie, ektromelie* aj. a samostatnou kapitolu věnoval *dwarfismu*,

- *embryologická* (1962 Hamilton, 1964 a 1976 Swanson /49 - 1964, 51 - 1976/),

- *morfogenetická* (1971 Warkany /59 - 1971/, 1969 Willert a Henkel /60 - 1969/ - tzv. *dysmelie* u thalidomidových embryopatií),

- *topografická a anatomická* - postižení skeletu končetin s ohledem na lokalizaci (1951 O'Rahilly /38 - 1951/, 1978 Guzanin /14 - 1978/).

Ukázalo se, že pro VKV nejlépe vyhovuje rozdělení anatomické, upřesněné z hlediska genetického a teratologického. V roce 1959 K. Lindemann et al. (28 - 1959) rozdělili longitudinální defekty končetin: *amelia* (chybění celé končetiny), *peromelia* (odpovídá amputačnímu pahýlu), *phocomelia* (ruka nebo noha nasedá přímo na pletenec ramenní nebo pánevní), *ectromelia* (hypoplazie nebo aplazie prstů nebo ruky).

V roce 1961 CH. Frantz a R. O'Rahilly (13 - 1961) uveřejnili klasifikační systém pro končetinové defekty, který je založen na 3 úvahách:

1. defekt postihuje buď celou šíři končetiny - tzv. *transverzální defekt*, nebo pouze před či postaxiální stranu končetiny - tzv. *longitudinální defekt*,
2. defekt může být *terminální* nebo *vmezeřený*, defekt ruky může být *centrální*,
3. rozsah defektu je popisován jako *amelia, hemimelia (peromelia), acheiria nebo apodia, adactylia, aphalangia, phocomelia*. Tato klasifikace se však nehodí pro thalidomidové embryopatie.

V roce 1964 a 1966 A. B. Swanson (49 - Swanson 1964, 50 - Swanson 1969)

zveřejnil a rozpracoval klasifikaci vrozených vad ruky na základě poruch embryonálního vývoje vlivem endogenních a exogenních vlivů. Na rozdíl od dřívějších klasifikací je toto rozdělení založeno na podobnosti defektů.

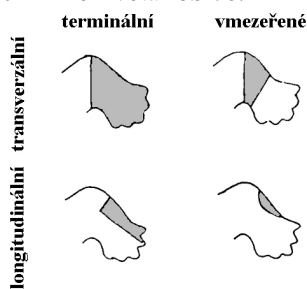
V následujících letech se o klasifikaci končetinových vad snaží tito autoři:

V roce 1965 R. L. Burtch publikoval novou klasifikaci končetinových poruch a podrobil kritice klasifikaci Frantze a O'Rahillyho (6 - Burtch 1966), uveřejněnou v roce 1961.

V roce 1966 S. Temtamy a V. A. McKusick (56 - 1969) rozdělují končetinové vady do sedmi základních skupin: 1. absence (deficitní vady), 2. brachydaktylie, 3. syndaktylie, 4. polydaktylie, 5. kontraktury, 6. symfalangie a 7. zaškrceniny. Neuvádějí malformace končetin u generalizovaných vad a genetických syndromů.

V roce 1969 R. O'Rahilly (39 - 1969) a nezávisle na něm A. B. Swanson (50 - 1969) rozdělili 1. skupinu z hlediska teratologického na defekty transversální - longitudinální - terminální - vmezeřené.

Za základ schématu této subklasifikace byla vzata končetina v 6. týdnu vývoje intrauterinního života - **obr. 6.**



Obr. 6. Rozdělení 1. skupiny končetinových vad na defekty transversální - longitudinální - terminální - vmezeřené. Schéma končetiny v 6. týdnu vývoje intrauterinního života (39 - O'Rahilly - 1969).

Thalidomidová tragedie koncem padesátých a začátkem šedesátých let v Německu, kde se narodilo přes 5 000 dětí s končetinovými redukčními malformacemi, stimulovala výzkum v oblasti končetinových defektů. Velkou zásluhu o léčení dětí s thalidomidovými deformitami měl Ch. H. Frantz, který byl do Evropy vyslán prezidentem D.D. Eisenhowerem v roce 1962.

V roce 1969 H. G. Willert a H. L. Henkel v práci "*Klinik und Pathologie der Dysmelie*" (60 - 1969) shrnuli své zkušenosti z thalidomidových embryopatií. Mezi dysmelie řadí longitudinální defekty, které rozdělili na horní (dolní) končetině do 4 hlavních typů:

1. ectromelia - distální forma - chybění nebo abnormality radiální strany ruky, radia a humeru (tibiální strany nohy, tibie a femuru). Autoři poukázali na existenci disto-proximální posloupnosti defektu kostí v distální polovině končetiny s nejmírnějšími formami ektromelie postihující palec ruky (nohy) a těžšími formami s postižením palce ruky, radiální strany karpu a radia (palce nohy, tibiální strany tarsu a tibie). Střední a nejzávažnější distální formy defektů jsou spojeny s defekty humeru (resp. femuru), kde se defekt manifestuje v proximo-distální posloupnosti. Např. zbývá dolní konec humeru, ulna a ulnární strana ruky (dolní konec femuru, fibula a fibulární část nohy). Na malformované končetině se pozoruje retardace osifikace, defekty jsou často bilaterální a symetrické. Horní končetiny mohou být postiženy samostatně, ale postižení dolních končetin je vždy sdruženo s nějakým defektem horních končetin.

2. ectromelia - axiální forma

3. phocomelia

4. amelia

V roce 1978 Š. Guzanin (14 - 1978) uveřejnil v Rozhledech v chirurgii „*Klasifikáciu vrodených vývojových chýb horných končatin*“. Jeho cílem bylo zavést jednotnou klasifikaci, která by přispěla k přesnější a dokonalejší evidenci vrozených vad horních končetin - k epidemiologickému sledování v různých oblastech ČSSR. Od 1.1.1965 se evidovaly podle zdravotnické statistiky pouze tyto malformace končetin: polydaktylie, syndaktylie, synpolydaktylie, hyperfalangie palce, talipomanus, amélie, fokomelie a peromelie. Klasifikace byla provedena z pohledu topograficko-anatomického a defekty horní končetiny byly rozděleny do 6 skupin a mnoha podskupin i subpodskupin. Vychází převážně z klasifikace Frantze a O'Rahillyho (13 - 1961) a z klasifikace vrozených deformit ruky a předloktí, kterou v r. 1974 uveřejnil H. Kelikian (19 - 1974). Směšuje řeckou terminologii s teratologickou klasifikací (defekty transversální, longitudinální /centrální/, terminální a vmezeřené). Přínosem jeho práce je i podrobný výčet autorů, kteří klasifikovali z různých aspektů VKV v minulosti. Z našich autorů citoval práce P. Nožárové (1951), Z. Nejedlé (1952) a V. Mikyšky (1968).

Moderní koncepce klasifikace VKV

V roce 1975 *Mezinárodní společnost pro protetiku a ortotiku* (International Society for Prosthetics and Orthotics - ISPO) uspořádala mezinárodní pracovní konferenci, kde byl navržen mezinárodně přijatelný terminologický systém. Byla přijata tato základní doporučení: **1.** vyloučit

z řečtiny odvozené termíny, 2. přiblížit se amputační terminologii u transversálních defektů s použitím termínů paže, předloktí, stehno, bérec apod., 3. u longitudinálních defektů uvádět chybějící kosti formou substantiva - humerus, radius, femur, apod., adjektiva užívat jako kvalifikátoru - např. carpus partialis radialis označuje, že radiální část karpu chybí.

Byl vypracován plán teoretické a klinické studie. Tyto studie měly ověřovat navrženou novou terminologii, a to jednak klinikami, které se přihlásily ke spolupráci, jednak vybranými odborníky (*Hadraba 1990 - osobní sdělení*). Na práci se za Evropu zúčastnili čtyři Angličané (Day, Duthie, Edwards a Ring), dva Skotové (Lamb a Mitchell) a čtyři Němci (Henkel, Kuhn, Marquardt a Willert), ze zámoří jeden Kanaďan (Gibson) a devět Američanů (Aitken, Swanson, Epps, Kruger, Mayer, Stelling, Pellicore, Setoguchi a Toms).

V roce 1976 A.B. Swanson uveřejnil *Klasifikaci vrozených malformací končetin* (51 - 1976), jež byla postupně přijata Americkou společností pro chirurgii ruky (American Society for Surgery of the Hand - ASSH), Mezinárodní federací společností pro chirurgii ruky (International Federation of Societies for Surgery of the Hand - IFSSH), Mezinárodní společností pro protetiku a ortotiku (International Society of Prosthetics and Orthotics - ISPO) a v roce 1978 byla Swansonova klasifikace uznána jako standardní nomenklatura Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization - WHO).

A. B. Swanson vychází z klasifikace CH. Frantze a R. O'Rahilly (13 - 1961) a klasifikace S. Temtamy a V. A. McKusicka (56 - 1969), které respektují embryologické inzulty. Swansonova klasifikace je v podstatě založena na podobnosti defektů,

subklasifikace určují závažnost defektů. Deformity pouze měkkých tkání se považují za mírnou manifestaci určité malformace.

VKV jsou rozděleny do sedmi hlavních kategorií, jež se ještě dále dělí:

1. chybný vývoj částí končetin (zástava vývoje, absence)
 - a) transversální
 - b) longitudinální
2. chybná diferenciacce nebo separace částí končetin
3. zdvojení
4. nadměrný růst (gigantismus)
5. nedostatečný růst (hypoplazie)
6. syndrom vrozených konstrikcí (amniotické zaškrceniny)
7. generalizované skeletální abnormality

Terminální defekty jsou buď transversální nebo longitudinální, vymezené defekty byly vypuštěny, protože existence skutečných vymezených defektů je sporná (distálně od vymezené longitudinální aplazie existuje vždy jistý stupeň částečné aplazie či hypoplazie akrálního segmentu končetiny pozn. autora).

Současné aspekty klasifikace VKV

V roce 1988 H. J. B. Day byl pověřen výběrem ISPO agendou "*Tělesně defektní dítě*" a ve spolupráci s profesorem Marquardtem publikací nových poznatků. V roce 1989 Day navrhl vypracování ISPO registru s využitím nové nomenklatury, která byla připravena technickým výborem ISO (the International Organization for Standardization)/TC 168, Prosthetics and orthotics a uveřejněna v Mezinárodním standardu ISO 8548/1 pod názvem „*Prosthetics and orthotics - Limb*

deficiencies - Part 1: Method of descibing limb deficiencies present at birth“ (70 - 1989). ISPO registr měl umožnit získat demografické znalosti o končetinových defektech v různých zemích, pomoci klinikám a zemím k vypracování statistik o jejich řešení i pomoci při plánování poskytování odpovídající péče.

Metodika popisu končetinových defektů přítomných při narození má 3 omezení:

1. omezuje se na defekty skeletu končetin, a to zejména na skupinu chybného vývoje - tedy na 1. kategorii Swansonovy klasifikace,
2. defekty jsou popisovány pouze na na bazi anatomické a radiologické,
3. byly vyloučeny dříve užívané řecké termíny jako hemimelia, peromelia, acheiria, apodia aj. pro nedostatek preciznosti významu a pro nesnáze při jejich překladu do jazyků, které nemají vztah k řečtině.

Defekty popisujeme buď jako transverzální nebo longitudinální. U transversálních defektů se končetina vyvíjela normálně až k příslušné úrovni, za níž již neexistuje žádný skeletální element, i když zde mohou být tzv. prostorové brděčky (pupence). Takové defekty se popisují tak, že se uvádí ten segment, u kterého rudiment končetiny končí, a pak se popíše úroveň spolu se segmentem, za nímž již nejsou další skeletální elementy. Je možné použít dalšího deskriptoru u článků prstů k upřesnění úrovně ztráty v oblasti prstů. U longitudinálních defektů se jedná o redukci nebo chybění elementů v průběhu dlouhé osy končetiny a v takovém případě mohou existovat normální skeletální elementy distálně od postižené kosti nebo kostí. Longitudinální defekt popisujeme takto: **1.** Podstatným jménem nazýváme

Popis úrovně příčných defektů

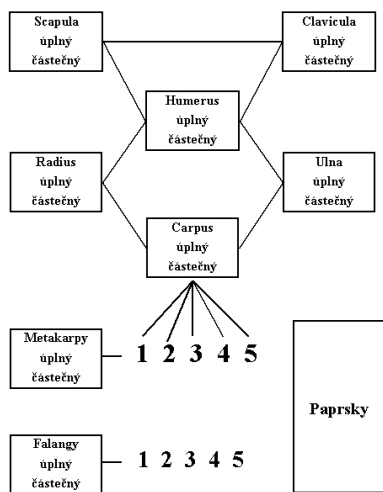
HORNÍ KONČETINA		DOLNÍ KONČETINA
ramenní	úplný	pánevní
pažní	úplný horní 1/3 střední 1/3 dolní 1/3	stehenní
předloketní	úplný horní 1/3 střední 1/3 dolní 1/3	bércový
karpální	úplný částečný	tarzální
metakarpální	úplný částečný	metatarzální
falangeální	úplný částečný	falangeální

Obr. 7. Schéma popisu úrovně příčných defektů na horní i dolní končetině.

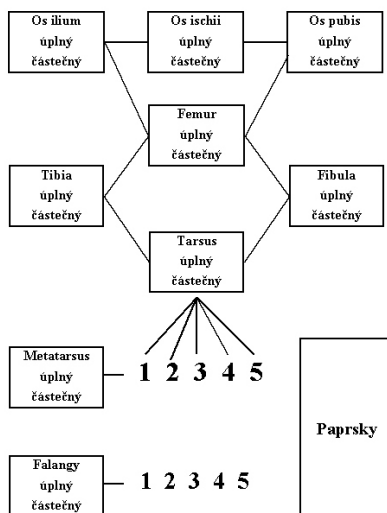
postiženou kost nebo kosti v proximodistální posloupnosti. Kost normálního tvaru na postižené končetině není v popisu uvedena. **2.** Uvedeme, která z postižených kostí chybí úplně nebo částečně. **3.** V případě částečného chybění (parciálního defektu) určíme přibližně velikost a pozici defektní části. **4.** Počet prstů by se měl stanovit v souvislosti s metakarpy (metatarsy) a prstovými články. Počítáme od preaxiální - radiální (tibiální) strany. **5.** Termín "paprsek" se užívá ve vztahu k příslušnému metakarpu (metatarsu) a jemu odpovídajícím článkům prstů.

Na připojeném **obr. 7** je přehled popisu úrovně příčných defektů na horní a dolní končetině. Na **obr. 8 a 9** je schematicky zobrazen popis podélných defektů horní a

Popis podélných defektů horní končetiny



Popis podélných defektů dolní končetiny



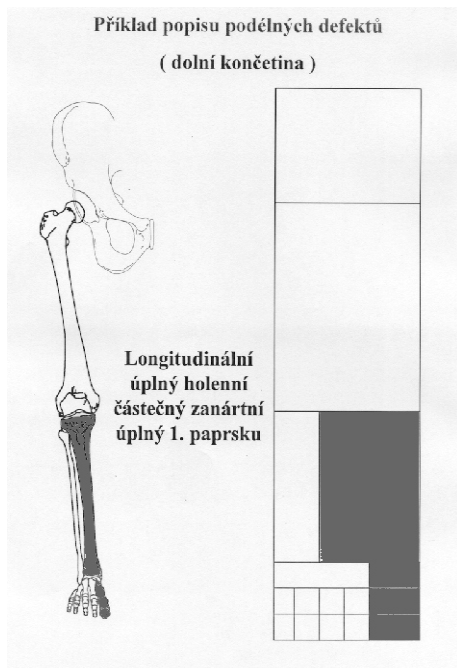
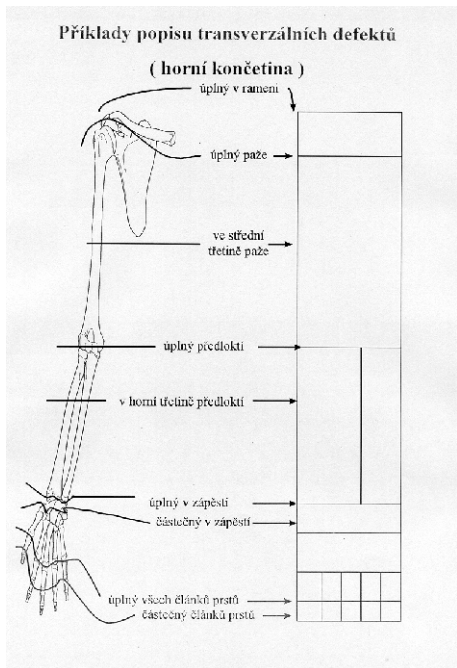
Obr. 8 a 9. Schématické zobrazení popisu podélných defektů horní a dolní končetiny.

dolní končetiny. Na **obr. 10** a **11** jsou uvedeny příklady příčných (transversálních) a podélného (longitudinálního) defektu a navrhovaný slovní a grafický způsob jejich záznamu. Tento způsob registrace je přehledný a využitelný i při záznamu opakovaných vyšetření dítěte. O novém způsobu registrace i o terminologických otázkách bylo referováno *I. Hadrabou* na celostátním semináři lékařů a ortopedických protetických techniků v Praze již v září 1989. Uvedená metodika popisu končetinových defektů se začala užívat ve všech státech, které jsou členy organizací ISPO a ISO.

Chybný vývoj části nebo celé končetiny, prstů nebo jejich částí ve spojení se zaškrceninami se dosud označuje podle výše absence buď jako *ektromelie*, nebo

ektrodaktylie (oligodaktylie). Toto rozlišení je významné z hlediska genetického, i z hlediska etiopatogeneze. Zatímco v 1. kategorii VKV (chybný vývoj částí končetin) jsou vedle většiny exogenně podmíněných vad i vady podmíněné autozomálně dominantně, autozomálně recesivně i multifaktoriálně, ve skupině vad spojených se zaškrceninami (6. kategorie) se jedná pouze o etiologii exogenní.

V roce 1978 S. Temtamy a V.A. McKusick (57 - 1978) předložili klasifikaci izolovaných polydaktylií a syndaktylií založenou na anatomickém přístupu. Na základě převratných molekulárních a embryologických poznatků byla v r. 1993 navržena R. M. Winterem a CH. Ticklem reklasifikace syndaktylií a polydaktylií (61 - 1993). Pro značnou složitost se tyto navržené klasifikace v klinické praxi



Obr. 10 a 11. Příklady příčných a podélného defektu - slovní a grafický způsob jejich záznamu.

neujaly. Na základě těchto klasifikací se v praxi začala užívat označení upřesňující lokalizaci vady na skeletu ruky. Pro abnormální separaci prstů se užívají názvy syndaktylie preaxiální, mesoaxiální, postaxiální a totální (např. u Apertova syndromu). Lokalizaci zpřesňující adjektiva preaxiální, mesoaxiální a postaxiální se užívají analogicky i pro popis většího (menšího) počtu prstů - polydaktylie (oligodaktylie). Polydaktylie i oligodaktylie mohou být spojeny s abnormální separací, a pak se popisují jako poly- nebo oligo-syndaktylie preaxiální, mesoaxiální a postaxiální.

V roce 1997 T. Ogino na základě klinických a experimentálních studií

modifikoval klasifikaci vrozených deformit ruky (37 - Ogino 1997), která byla navržena k přijetí Mezinárodní federací společností pro chirurgii ruky (IFSSH) a později přijata pod názvem Modifikovaná IFSSH klasifikace (71 - 2000). Ogino vychází ze Swansonovy klasifikace vrozených deformit ruky (51 - 1976, 52 - 1981, 53 - 1983), rozlišuje ale 9 kategorií, z nichž většina je rozdělena na další podskupiny. Na základě výzkumu teratogenních mechanismů ulnárních a radiálních defektů dospěl k závěru, že longitudinální defekty (kromě centrálního defektu) jsou způsobeny deficitem mesenchymálních buněk následkem poškození ještě před formací končetinového pupenu (33 - Ogino

a Kato 1988, 18 - Kato et al. 1990). Experimentálně indukoval polydaktylie, syndaktylie nebo rozštěp ruky působením stejných teratogenů na embryo v různé vývojové periodě, a to znamená, že patří do stejné teratogenní jednotky - "nedostatečná indukce prstových paprsků" (34 - Ogino 1990, 35 - Ogino a Kato 1993).

A. B. Swanson řadí brachysyndaktylie do skupiny nedostatečný růst (undergrowth, hypoplazie), příčný defekt do skupiny chybná formace - vývoj částí a atypický rozštěp ruky neklasifikuje (51 - Swanson 1976). W. Blauth a J. Gekeler (3 - 1986) na základě klinických pozorování navrhli, aby brachysyndaktylie, transversální defekty ruky a atypický rozštěp ruky byly klasifikovány do stejné kategorie (podle Ogino /37 - 1997/ do Kategorie IV. Nedostatečná indukce prstových paprsků). Podle Swansonovy klasifikace se trifalangeální palec samostatně nezařazuje. Trifalangeální palec neschopný opozice se řadí k radiálním defektům. Podle Ogino et al. (36 - 1994) opozice schopný trifalangeální palec může vznikat jako výsledek neúplné fúze zdvojeného palce.

V roce 1998 Smrčka a Dylevský (46 - 1998) navrhli klasifikaci pro vrozené anomálie flexorových šlach na základě embryonálního vývoje flexorového komplexu.

Závěr: Z podaného přehledu vývoje klasifikací VKV na základě nových poznatků a objevů zainteresovaných oborů vyplývá nutnost přehodnocení současné užívaných klasifikací s odstupem času zcela analogicky jako se reviduje Mezinárodní nomenklatura kostních chorob (67 - 1983, 68 - 1992, 69 - 1998). Ze zkušenosti víme, že podrobné klasifikace se neujaly. Jejich autoři je ani sami na

soubor pacientů neaplikovali (např. 14 - Guzanin 1978). Pro mezioborovou spolupráci je žádoucí užívat jednoduchou jednotnou klasifikaci aplikovanou nejen na ruku, ale na celou horní a dolní končetinu. **Pro klinickou praxi se nám osvědčila již zmíněná Swansonova klasifikace zpřesněná Mezinárodním standardem ISO 8548-1 s jednoduchým grafickým záznamem do chorobopisu pacienta. Grafický záznam redukční vady je dobře využitelný i pro VKV, které jsou součástí generalizovaných skeletálních vad.** Novinkou je **Oginova „Current classification“** (37 - Ogino 1997, 32 - Mařík et al. 1999) a pozdější její verze publikovaná pod názvem **„Modified IFSSH Classification“** (71 - 2000), které zohledňují i měkké tkáně. V obou verzích je vyčleněna nová kategorie "Selhání či abnormální indukce prstových paprsků", která obsahuje kožní a kostěné syndaktylie, rozštěpy dlaně bez a s chyběním centrálních paprsků včetně kompletního rozštěpu ruky, kamptodaktylie, centrální polydaktylie a trifalangeální palec. Nedostatkem Oginovy klasifikace je primární aplikace na ruku a horní končetinu.

3.4. Končetinové vady u kostních dysplazií, kombinovaných vad a genetických syndromů

Ve Swansonově klasifikaci z roku 1976 (52 - Swanson 1981) jsou do 7. skupiny zařazeny *Generalizované skeletální abnormality*, u kterých defekty ruky (nohy) mohou být patognomonickým projevem systémového defektu skeletu, například dyschondroosteóza Leri-Weil, achondroplazie, Marfanův syndrom (s

arachnodaktylií) nebo diastrofická dysplazie.

Oginova recentní klasifikace i Modifikovaná IFSSH klasifikace jsou určeny především pro vrozené malformace horní končetiny a ruky. Ogino v "Současné klasifikaci vrozených deformit ruky" (37 - Ogino 1997), která byla přijata Mezinárodní federací společností pro chirurgii ruky (71 - 2000), uvádí *kategorii VIII. Generalizované skeletální abnormality a syndromy*, ale rozbořem ani výčtem generalizovaných chorob skeletu se nezabývá.

V roce 1994 autor se spolupracovníky publikoval více než desetileté zkušenosti s diagnostikou a léčením systémových kostních dysplazií a kombinovaných končetinových vad (31 - Mařík et al. 1994). Dysostózy s převážným postižením končetin jsou zde klasifikované podle Mezinárodní nomenklatury konstitučních chorob kostí z roku 1983 (67 - 1983) a s použitím Swansonovy klasifikace pro izolované VKV (52 - Swanson 1981).

V roce 1998 Mařík a Kozłowski publikovali soubor 220 pacientů s kostními dysplaziemi (**cit. sec. 32**), klasifikovaný podle Mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob z roku 1991 (68 - 1992). V této revidované Mezinárodní nomenklatuře osteochondrodysplazií i v další poslední verzi této nomenklatury z roku 1997 (69 - 1998) již dysostózy nebyly zahrnuty, ale některé nosologické jednotky, původně uváděné jako dysostózy, byly již na základě zjištěných mutací genů zařazeny mezi osteochondrodysplazie (OCHD), např. brachydaktylie typ A1-A4, B, C, D a E, nail-patella dysplazie (*osteonychodysostóza*), kranioektodermální dysplazie (okulomandibulofaciální syndrom v

literatuře často uváděný jako syndrom Hallermannův-Streiffův-Francoisův) aj.

V letech 1994 - 1999 bylo u souboru 283 pacientů diagnostikováno 50 nozologických jednotek *generalizovaných abnormalit skeletu* (kostních dysplazií, kombinovaných vad a genetických syndromů) s typickými (patognomonickými) končetinovými vadami. V tabelárním přehledu byly uvedeny diagnostické výsledky, symptomatologie a aplikované (nebo doporučené) terapeutické postupy u souboru převážně dětských pacientů (32 - Mařík et al. 1999). Vzácně se vyskytující *makrodaktylie* postihují na rukou i nohou nejčastěji 2. a 3. prst. *Hypoplazie* rukou/nohou (včetně dominantně dědičných brachydaktylií) byly autory pozorovány zejména jako součást symptomatologie některých kostních dysplazií, genetických syndromů a kombinovaných vad. Mutilující postižení rukou patří k častému projevu *syndromu amniálních konstrikcí*. *Kamptodaktylie* prstů rukou (i nohou) byly pozorovány u genetických syndromů, například u vrozené arachnodaktylie s kontrakturami (Bealsův syndrom).

Při mezioborové spolupráci se osvědčilo užívat pro popis defektů, vyznačujících se chybnou formací částí (1. skupina Swansonovy klasifikace), schematický grafický záznam aplazie se slovním popisem doporučený H. J. B. Dayem (9 - 1988). Již v předchozích letech jsme propracovali a zavedli komplexní přístup k diagnostice a terapii dětí s vrozenými vadami pohybového aparátu, založený na týmové mezioborové spolupráci (31 - Mařík et al. 1994). Diagnostika kostních dysplazií je založena na klinicko-radiologickém vyšetření

celého skeletu v růstovém období. Kombinované dysmorfické vady se diagnostikují podle syndromologických projevů. Pro zařazení do nozologických jednotek se využívají známé atlasy konstitučních kostních chorob a genetických syndromů (např. 48 - Spranger et al. 1974, 27 - Lazovskis 1990, 20 - Kozłowski a Beighton 1995, 63 - Wynne-Davies et al. 1985, 66 - Žižka 1994, 55 - Taybi a Lachman 1996). VKV u generalizovaných chorob a syndromů se radiologicky verifikují a redukční defekty jsou graficky zaznamenávány. Růst, proporcionalita a nestejná délka končetin je vždy hodnocena antropometrickým vyšetřením ve spolupráci s klinickým antropologem. Tzv. "telarentgenogramy" (rtg snímky obou dolních končetin ve stoje na filmy 40 x 80 cm) využíváme k upřesnění proporcionality segmentů zejména dolních končetin před plánovanou operační léčbou (65 - Zemková a Mařík 1999).

Vždy byl kladen důraz na zjišťování a diagnostiku přidružených vrozených vývojových vad (VVV) skeletu i jiných systémů. V těchto případech kromě specializovaného ortopedického vyšetření byla indikována další odborná vyšetření, např. pediatrické, kardiologické, nefrologické, neurologické (včetně EEG, CT, EMG a MRT), vyšetření plastickým chirurgem, neurochirurgem a dalšími odborníky. Rodinám bylo vždy nabídnuto a ve většině případů se realizovalo genealogické a genetické vyšetření včetně dermatoglyfického, kterým byly často odhaleny mikrosymptomy u ostatních členů rodiny (23 - Kuklík 1985, 24 - Kuklík et al. 1988, 26 - Kuklík a Mařík 1999, 32 - Mařík et al. 1999).

Mezi obory, zabývajícími se

vrozenými vadami horních nebo dolních končetin a současně i tvrdými a měkkými tkáněmi, je třeba najít společný jazyk. Jen za cenu kompromisů a na rozhraní oborů budou nalezena racionální pravidla pro "společnou" (v praxi akceptovatelnou) klasifikaci a pro komplexní léčení malformací horních a dolních končetin s ohledem na skutečnost zda jde pouze o izolovaný výskyt VKV anebo o končetinovou vadu či malformaci, která se vyskytuje jako průvodní (často patognomonický) symptom u vad kombinovaných (s abnormální morfogenezí více systémů) a u kostních dysplazií (porušený vývoj celé kostry), kde se jedná o problematiku mnohem složitější, kterou musí řešit tým specializovaných odborníků někdy i na mezinárodní úrovni.

Literatura

1. Aleš B. Mysterium šestiprstých. Pohybové ústrojí, 4, 1997, č. 3+4, s. 33 - 36.
2. Birch-Jensen A. Congenital deformities of the upper extremities. Copenhagen: Munksgard, 1949.
3. Blauth W, Gekeler J. Zur Morphologie und Klassifikation der Symbrachydaktylie. Handchir Mikrochir Plast Chir, 18, 1986, s. 161 - 95.
4. Boyes JH. Bunnell's Surgery of the Hand, 4th ed. Philadelphia and Toronto: JB Lipincott Company, 1964, 791 s.
5. Brown FW. The Brown operation for total hemimelia tibia. In: Aitken GT. Selected Lower-Limb Anomalies: Surgical and Prosthetics Management. Washington: DC National Academy of Sciences, 1971, s. 21-28.
6. Burtch RL. Nomenclature for congenital skeletal limb deficiencies, a revision of the Frantz and O'Rahilly classification. Artificial Limbs, 10, 1966, č. 1, s. 24 - 25.
7. Conway H, Bowe J. Congenital deformities of the hands. Plast Reconstr Surg, 18, 1956, s. 286 - 92.
8. David TJ, Burwood RL. The nature and inheritance of Kimer's deformity. J Med Genet, 9, 1972, s. 430 - 433.

9. Day HJB. Nomenclature and classification in congenital limb deficiency. In: G Murdoch, RG Donovan ed. *Amputation surgery and lower limb prosthetics*. Oxford, London Edinburgh: Blackwell Scientific Publications, 1988, s. 271 - 278.
10. Donaldson HH. The nervous skeleton. *Trans American neural Ass*, 63, 1937, s. 19.
11. Dylevský I. Morfologické poznámky k vývoji axiálního systému a koncepcie vývoje končetin. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3-4, s. 180 - 186.
12. Flatt AE. *The Care of Congenital Hand Anomalies*. St Louis: CV Mosby Company, 1977, 371 s.
13. Frantz Ch, O'Rahilly R. Congenital skeletal limb deficiencies. *J Bone Jt Surg*, 43-A, 1961, s. 1202-1224.
14. Guzanin Š. Klasifikácia vrodených vývojových chýb horných končatín. *Rozhledy v chirurgii*, 57, 1978, č. 2, s. 160 - 166.
15. Hagenäs L. Auxological Standards in Bone Dysplasias. *Horm Res*, 45 (suppl 2), 1996, s. 24 - 34.
16. Heminki K et al. *Occupational Hazards and Reproduction*. Washington: Hemisphere Publishing Corporation, 1984.
17. Jobe MT, Wright II PE. Congenital Anomalies of Hand. In: AH Crenshaw, 8th ed. *Campbell's operative orthopaedics*, Vol 5, St Louis, Baltimore, Boston: Mosby Year Book, 1992, s. 3353 - 3425.
18. Kato H, Ogino T, Minami A, Ohshio I. Experimental study of radial ray deficiency. *J Hand Surg* 15B, 1990, s. 470 - 76.
19. Kelikian H. *Congenital Deformities of the Hand and Forearm*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Company, 1974, s. 993.
20. Kozlowski K, Beighton P. *Gamut Index of Skeletal Dysplasias. An Aid to Radiodiagnosis*. 2nd ed. London, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1995, 214 s.
21. Kubát R, Mařík I. Vrozené vady pohybového ústrojí. *Acta Chir orthop Traum čech*, 52, 1985, č. 3, s. 191 - 200.
22. Kučera J. Vliv chemických látek na vývoj plodu. *Čs Gynecol*, 38, 1973, č. 8, s. 580 - 582.
23. Kuklík M. Význam struktury papilárního systému ruky. *Vesmír*, 64, 1985, 9, s. 528 - 529.
24. Kuklík M, Barnová I, Mařík I, Handzel J. *Dermatoglyphics in bone dysplasias. Proceedings of the 4th Valšík's Memorial and 13th Bartoš's Symposium on dermatoglyphics*, Bratislava: Veda, vydavateľstvo SAV, 1988, s. 189 - 194.
25. Kuklík M. Úvaha k nálezům z mladopaleolitického trojhrubu v Dolních Věstonicích z pohledu genetiky. In: E. Vlček, ed. *Acta Musei Nat Pragae*. Praha: Pierot, 1994, s. 148 - 151.
26. Kuklík M, Mařík I. *Genetika končetinových vad. Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3-4, s. 168 - 179.
27. Lazovskis I. *Přehled klinických symptomů a syndromů (překlad Dobiáš V)*. Praha: Avicenum, 1990, 581 s.
28. Lindemann K et al. *Lehrbuch der Krankengymnastik BC, I-IV*, Stuttgart: Thieme, 1959 - 1963.
29. Markoš A. *Povstání živého tvaru*. Praha: Vesmír, 1997.
30. Martinová M. Vrozené vývojové vady rukou. In: V. Kubáček et al. *Chirurgie ruky*. Brno: Universita J. E. Purkyně, 1982 s. 139 - 180.
31. Mařík I, Zubina P, Kuklík M, Hadraba I, Kříž V. Komplexní přístup k systémovým a kombinovaným končetinovým vadám pohybového ústrojí. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 1. s. 33 - 49.
32. Mařík I, Smrčka V, Kuklík M, Kříž V, Hadraba I. Klasifikace, biomechanické aspekty a komplexní léčení vrozených končetinových anomálií u generalizovaných skeletálních vad. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3+4. s. 187 - 223.
33. Ogino T, Kato H. *Clinical and experimental studies on ulnar ray deficiency*. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 20, 1988, s. 330 - 37
34. Ogino T. *Teratogenic relationship between polydactyly, syndactyly and cleft hand*. *J Hand Surg*, 15B, 1990, s. 201 - 209.
35. Ogino T, Kato H. *Clinical and experimental studies on teratogenic mechanisms of congenital absence of longitudinal deficiencies*. *Cong Anom*, 33, 1993, s. 187 - 96.
36. Ogino T, Ishii S, Kato H. *Opposable triphalangeal thumb. Clinical features and results of treatment*. *J Hand Surg*, 19A, 1994, s. 39 - 47.
37. Ogino T. *Current classification of congenital hand deformities based on experimental research*. In: Saffar P, Amadio PC, Foucher G. *Current Practice in Hand Surgery*. London: Martin Dunitz, 1997, 431 s.
38. O'Rahilly R. *Morphological patterns in limb deficiencies and duplications*. *Am J Anat*, 89, 1951, s. 135 - 193.
39. O'Rahilly R. *The nomenclature and classification of limb anomalies*. *Birth Defects*, 5, 1969, č. 3, s. 14 - 17.
40. Patterson TJS. *Congenital ring-constrictions*. *Br J Plast Surg*, 14, 1961, s. 1 - 31.
41. Rogala JE, Wynne Davies R, Littlejohn A, Gormley J. *Congenital limb anomalies: frequency and aetiological factors*. *Journal of Medical Genetics*, 11, 1974, s. 221 - 231.
42. Roth M. *The role of neural growth in the pathomechanism of skeletal dysplasias: an experimental study*. *Pohybové ústrojí* 2, 1995, č. 3, s. 85 - 111.

43. Roth M. Neuroadaptivní patomechanismus u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 3 + 4, s. 127-32.
44. Roth M. Neuroadaptive changes of seemingly primary bone affections. *Pohybové ústrojí*, 7, 2000, č. 1, s. 15-23.
45. Slačáková J, Seichert V. Vzájemný vztah skeletu a svaloviny. *Acta Chir orthop Traum čech*, 48, 1981, č. 4, s. 281-87.
46. Smrčka V, Dylevský I. Congenital contracture of the superficial flexor of the hand. *Acta chirurgiae plasticae*, 40, 1998, č. 4, s. 109-111.
47. Smrčka V, Mařík I, Dočkalová M, Svensonová M. Congenital deficiency of the tibia at a medieval monastic cemetery in Olomouc (Czech Republic). *Journal of Paleopathology*, 10, 1998, č. 3, s. 111-120.
48. Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR. *Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development*. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag, 1974, 369 s.
49. Swanson AB. A classification for congenital malformations of the hand. *Bull NY acad Med*, 10, 1964, s. 166-169.
50. Swanson AB. Classification of limb malformations on the basis of embryological failures: A preliminary report. *NY Univ Inter Clin Info Bull*, 8, 1969, s. 9-18.
51. Swanson AB. A classification for congenital limb malformations. *J Hand Surg*, 1A, 1976, s. 8-22.
52. Swanson AB. Congenital limb defects - classification and treatment. *Clinical Symposia CIBA*, 33, 1981, č. 3, s. 3-32.
53. Swanson AB, Swanson GG, Tada K. A classification for congenital limb malformations. *J Hand Surg*, 8A, 1983, s. 693-702.
54. Tabin CJ. Hox genes and the evolution of paired limbs. *Development*, 116, 1992, s. 289-96.
55. Taybi H, Lachman RS. *Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias*. 4th ed. St. Louis, Baltimore, Boston, Mosby 1996, 1135 s.
56. Temtamy S, McKusick VA. Synopsis of hand malformations with particular emphasis on genetic factors. *Birth Defects*, 5, 1969, č. 3, s. 125-84.
57. Temtamy S, McKusick VA. Absence deformities as isolated malformations. *Birth Defects*, 14, 1978, s. 36-42.
58. Tolarová M. Genetická prognóza vrozených vad končetin. *Rozhledy v chirurgii*, 58, 1979, č. 5, s. 281-89.
59. Warkany J. *Congenital Malformations. Notes and comments*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1971, 1309 s.
60. Willert HG, Henkel HL. *Klinik und Pathologie der Dysmelie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1969, 147 s.
61. Winter RM, Tickle Ch. *Syndactylies and Polydactylies: Embryological Overview and Suggested Classification*. *Eur J Hum Genet*, 1, 1993, s. 96-104.
62. Wynne-Davies R, Lamb DW. Congenital upper limb anomalies: an etiologic grouping of clinical, genetic, and epidemiologic data from 382 patients with "absence" defects, constriction bands, polydactylies, and syndactylies. *J Hand Surg*, 10-A, 1985, 6 pt 2, 958.
63. Wynne-Davies R, Hall ChM, Apley AG. *Atlas of Skeletal Dysplasias*. Edinburgh: Churchill and Livingstone, 1985, 646 s.
64. Yamaguchi S et al. Incidence of various congenital anomalies of the hand from 1961 to 1972. In: *Proceedings of the sixteenth annual meeting of the Japanese Society for Surgery of the Hand*, Fukuoka, 1973.
65. Zemková D, Mařík I. Predikce růstu a zkratů segmentů u končetinových vad. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3-4, s. 224-43.
66. Žižka J. *Diagnostika syndromů a malformací*. Praha, Bratislava: Galen, 1994, 414 s.
67. *International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone*. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. *Ann Radiol*, 26, 1983, s. 457-462.
68. *International Classification of osteochondrodysplasias*. The International Working Group on Constitutional Disease of Bone. *Europ J Pediat*, 151, 1992, s. 407-415.
69. *International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997)*. *Amer J Med Gen*, 79, 1998, s. 376-382.
70. ISO 8548-1:1989 (E). *Prosthetics and orthotics - limb deficiencies. Part 1. Method of describing limb deficiencies present at birth*.
71. *Congenital Hand Committee of the Japanese Society for Surgery of the Hand. Modified IFSSH Classification*. *J Jpn Soc Surg Hand*, 17, 2000, s. 353-365.

4. GENETICKÁ DIAGNOSTIKA A PORADENSTVÍ

Cílem genetického vyšetření je stanovení nebo ověření správné diagnózy, sledované genetickou prognózou, prevencí a prenatalní diagnostikou.

Stanovení správné genetické diagnózy je základem pro vysvětlení etiopatogeneze vady a genetického rizika opakování stejné vady v rodině. Genetická diagnóza nás **n e p ř í m o i n f o r m u j e o z n á m é** symptomatologii, životní prognóze a zkušenostech s léčením u ojediněle se vyskytujících generalizovaných chorob skeletu a syndromů. Nesprávná genetická diagnóza může vést k následným závažným omylům, které ohrožují či nepřímo poškozují další jedince (28 - Mařík 1986). Základem genetického vyšetření je objektivně zjištěná genealogie. Genealogické vyšetření je rozšířenou formou rodinné anamnézy, která musí být provedena podle přesných pravidel (12 - Kapras 1981) a která vede k určení způsobu genetického přenosu a tím také k stanovení genetického rizika ve vyšetřované rodině podle specifické genetické zátěže. Výše genetického rizika je ovlivňována případnou nespecifickou zátěží (předchozí neúspěšná těhotenství, expozice mutagenům, endokrinopatie apod.).

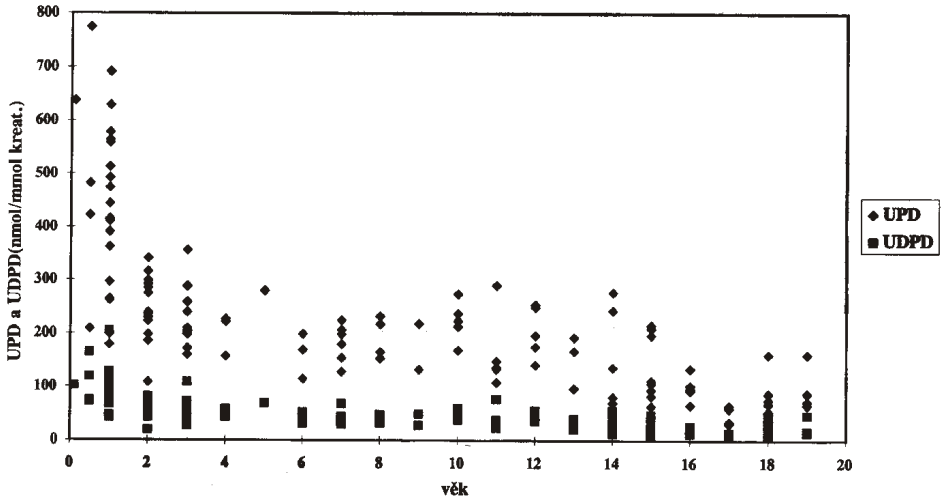
Genetická diagnostika, prevence a poradenství u končetinových, kombinovaných a systémových vad pohybového aparátu představuje specifickou část klinické genetiky. Určení genetické diagnózy je předpokladem správné genetické prognózy. Klinická genetika klade důraz na aspekci, kdy základem zhodnocení fenotypu je bedlivé zhodnocení i malých nápadností ve fenotypu, které mohou mít značný význam

diferenciálně diagnostický a tím i prognostický. Řada onemocnění, která mají značně podobný (při povrchním vyšetření dokonce zdánlivě totožný) fenotyp, se mohou dědit zcela odlišným způsobem. V těchto případech se hovoří o genetické heterogenitě jako např. u syndromu osteogenesis imperfecta. Typické vrozené abnormality a anomálie muskuloskeletálního systému patří do symptomatologie značné části syndromů a nosologických jednotek. Není vždy snadné zařadit vrozenou končetinovou vadu a určit správnou diagnózu systémové nebo kombinované vady či zařadit genetický syndrom. Morfologická diagnóza vady, jež vyhovuje z hlediska anatomického a chirurgického, se často neshoduje s diagnózou genetickou, která je nezbytná pro určení genetické prognózy, empirického rizika a pro genetické poradenství (31 - Mařík et al. 1994).

4.1. specifická genetická vyšetření

Klinický genetik, poskytující konzultaci, se musí opírat o výsledky vyšetření radiologického, ortopedického, pediatrického, interního (zhodnocení fenotypu) a dalších odborníků. Potvrzuje diagnózu stanovenou na odborném pracovišti a v indikovaných případech doplňuje jak biochemická a odborná klinická vyšetření, tak **specifická genetická vyšetření**, kam patří:

1. *cytogenetické vyšetření* - vyšetření karyotypu (13 - Kučerová 1982). Toto je indikováno u vrozených vývojových vad s mentální retardací, suspektních chromozomálních syndromů (41 - Nyhan 1983), poruchy růstu a vývoje gonád, některých monogeně dědičných chorob



Graf 1. Rozptyl hodnot pyridinolinu (UPD) a deoxypyridinolinu (UDP) v moči u zdravých dětí od 1 roku do 19 let. Křivka se podobá křivce růstových rychlostí (35 - Mařík et al. 2000).

(např. trichorinofalangeální syndrom /56 - Zaletajev a Marincheva 1983/, syndrom Cornelia de Lange, Praderův – Williho syndrom /51 - Smith 1999/), dysfertilních manželství, mentálních retardací vázaných na X chromosom (fragilní X) a mutagenního ovlivnění rodičů (na stupeň celkového mutagenního ovlivnění lze usuzovat na základě získaného poškození chromosmů). Cytogenetické vyšetření využívá identifikačních pruhovacích technik (41 - Nyhan 1983).

2. *biochemická vyšetření vrozených poruch metabolismu* jsou prováděna ve specializovaných biochemických laboratořích, jejichž provoz je velmi nákladný. Vzhledem k velmi nízké frekvenci výskytu metabolických vad v populaci jsou řešena v rámci vnitrostátní i mezinárodní spolupráce. U kostních dysplazií v indikovaných případech se stanovují glykosaminoglykany v moči, které jsou signifikantně zvýšeny u

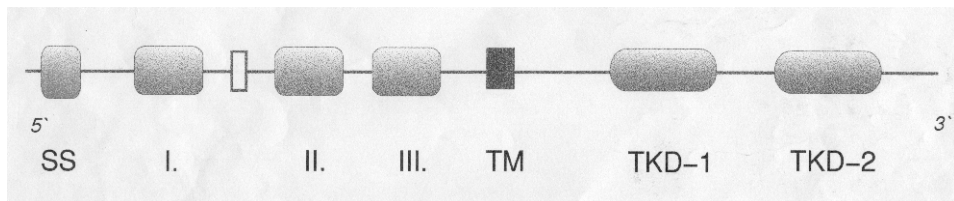
mukopolysacharidóz (9 - Hyánek et al. 1990) nebo se určuje nadměrné vylučování sialyl-oligosacharidů v moči u oligosacharidóz (47 - Sewel 1979). Z epidemiologického hlediska se ukazuje v ý z n a m n é s t a n o v e n í hyperhomocysteinemie u některých kostních dysplazií (10 - Hyánek et al. 1999). Zvýšená syntéza a zvýšené hodnoty cartilage-oligomeric matrix proteinu v krvi či kloubním punktátu se zjišťují například u pseudoachondroplazie a mnohočetné epifyzární dysplazie (gen je lokalizován na krátkém raménku v pericentromerické oblasti 19. chromosomu) /57 - International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias – 1997/) a jejich rutinní stanovení bude zřejmě významným markerem preartrotických stavů (*poznámka autora*). Jako citlivý ukazatel destrukce chrupavek, který je nepochybně i ukazatelem intenzity synovitidy, se začal užívat chrupavkový glykoprotein

Chondrex (YKL-40), patřící mezi chitinázy (1 - Adam 1998). U některých nosologických jednotek kostních dysplazií, které řadíme k vrozeným poruchám metabolismu kostní tkáňe a chrupavky, bylo zjištěno signifikantní zvýšení markerů kostního obratu u dětí i dospělých. Prokázali jsme významně zvýšený kostní obrat u dětí s osteogenesis imperfecta, idiopatickou juvenilní osteoporózou, hypofosfatemickou křivicí a s exostózovou chorobou. U pseudoachondroplazie byly zjištěny nadprůměrné hodnoty. Nejvyšší hodnoty močového pyridinolinu (UPD) a deoxyypyridinolinu (UDPD) byly u dětí s hypofosfatazií, kde byla současně snižena celková ALP, kostní isoenzym ALP byl v rozsahu referenčních hodnot. I v průběhu prodloužení a konsolidace kostních regenerátů bylo prokázáno významné zvýšení UPD a UDPD. **Graf 1** ukazuje rozptyl hodnot pyridinolinu (UPD) a deoxyypyridinolinu (UDPD) v moči u zdravých dětí od 1 roku do 19 let. Intraindividuální zvýšení kostního obratu je zrcadlem růstového spurtu v pubertě, kdy se zjišťují vysoké hodnoty UPD a UDPD, ale může být i odrazem malignizace kostních exostóz a enchondromů bez ohledu na věk. Rozptyl hodnot markerů kostního obratu u pacientů s osteochondrodysplaziemi je významně vyšší než u kontrolního souboru. Vysoká variabilita markerů kostního obratu v rámci jedné diagnózy zřejmě souvisí s genetickou heterogenitou některých skupin kostních dysplazií (35 - Mařík et al. 2000). Zvýšené vylučování ukazatelů intenzity katabolických pochodů chrupavkového a kostního kolagenu pyridinolinu respektive deoxyypyridinolinu moči však nerozliší, která část jejich obsahu v moči je dána procesem osteoartrotickým a jaká je dána

zvýšeným katabolismem kostního kolagenu v rámci rozvíjející se osteoporózy (1 - Adam 1998).

3. Recentní pokroky v molekulární biologii umožňují aplikaci *molekulární genetické diagnostiky*, která významně ovlivňuje jak včasné vyhledávání genetických determinant onemocnění, tak kontrolu léčby již klinicky manifestovaných příznaků. Mapování lidského genomu v roce 2001, které bylo zahájeno přibližně před 10 lety, učinilo velký pokrok. Základní poznatky o skladbě lidské DNA byly shrnuty a zveřejněny (11 - Jasny a Kennedy 2001). Dnes je známo více než 3000 definovaných lidských dědičně vázaných chorob, jejichž příčinou jsou mutace v jediném genetickém lokusu – tzv. monogenní onemocnění. Genetické nálezy u určitých nosologických jednotek kostních dysplazií byly uvedeny v práci Hagenáse (7 – 1996) a v Mezinárodní nomenklatuře a klasifikaci osteochondrodysplazií z roku 1997 (57). U nás jedna z prvních kostních dysplazií diagnostikovaných molekulárně genetickou metodou byla achondroplazie a neurofibromatosis von Recklinghausen, typ 1.

Achondroplazie je výsledkem mutací ve fibroblastovém růstovém receptoru 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR-3), které jsou lokalizované na krátkých raménkách 4. chromosomu v oblasti p16.3 distálně od genu pro Huntingtonovu choreu. FGFR-3 je protein o velikosti 115 – 150 kD, patřící do rodiny transmembránových glykoproteinů, vážících skupinu 9 polypeptidových molekul, fibroblastových růstových faktorů s pleiotropním efektem na nejrůznější buněčné linie a vývojová stadia tkání. Na **obr. 1** je schematické znázornění



Obr. 1. Schéma struktury části FGFR-3 genu s transmembránovou doménou (TM), využívanou pro přímou diagnostiku mutace.

I., II., III. - 3 extraacelulární domény podobné imunoglobulinu

SS - signální sekvence FGFR-3 genu

TM - transmembránová doména

TKD-1,2 - tyrosin kinázové domény

struktury transmembránové domény (TM) FGFR-3 genu. Gen kóduje tři z extracelulární domény podobné imunoglobulinům, pravděpodobně signální sekvenci FGFR-3 genu SS na 5' konci a dvě tyrosinkinázové domény (TKD 1 a TKD 2). Současné možnosti molekulárně genetické diagnostiky se odvíjejí od znalosti přesné lokalizace nalezených mutací v transmembránové doméně FGFR-3 genu (rozlišují se 3 typy mutací – jedna v kodónu 375, další dvě v kodónu 380). Pro genetickou analýzu se využívá polymerázová řetězová reakce, kterou se amplifikuje příslušná část genu a následuje restrikční analýza pomocí specificky štěpících restrikčních endonukleáz, rozeznávajících jednonukleotidové záměny v pozici 1138 transmembránové domény FGFR-3 genu (Msp I, Sfc I). Pro molekulárně diagnostická vyšetření je nezbytné izolovat nukleovou kyselinu. Jako zdroje se používají leukocyty, lymfocyty, amniocyty, choriové klky, tkáně fixované v parafinu (i zemřelých osob) či stěry bukalní sliznice. Rutinní diagnostika bývá provedena do 2 – 3 týdnů po odběru kompletního rodokmenu. Prenatální vyšetření je možné

realizovat do 7 – 10 dnů od data odběru. Hlavním cílem molekulárně genetické diagnostiky achondroplazie je sledovat riziková těhotenství a diagnostikovat homozygotické formy achondroplazie v 1. trimestru gravidity (**38** - Mazurová et al. 1995, **39** - Mazurová et al. 1999). Analogickou poměrně jednoduchou molekulárně genetickou analýzou je možno určit mutace FGFR-3 i u dalších kostních dysplazií, a to u *hypochondroplazie a thanatoforické dysplazie* a některých syndromů s *kraniosynostózou* jako je Muenkeho syndrom. Crouzonův syndrom je vyvolán bodovou mutací FGFR-2 genu, jenž je lokalizován na 10q, Pfeifferův syndrom mutací FGFR-1 genu lokalizovaném na 8p (cit. sec. 7 - Hagenůs 1996).

Neurofibromatóza, typ 1 je výsledkem mutací v genech umístěných na chromosomu 17 v pericentromerické oblasti dlouhých ramének (v pozici 17q11.2). Molekulárně genetická diagnostika NF-1 je možná vazebnou analýzou v rodinách, kde není znám konkrétní typ mutace, klasickou diagnostikou využívající polymerázové řetězové reakce a nově molekulárně

genetickými testy, jakými jsou „protein truncation test“ či sekvenační analýza.

Neurofibromatóza, typ 2 je výsledkem mutací genů na dlouhém raménku 22. chromosomu (v oblasti 22q4.12). Možnosti molekulární diagnostiky jsou především v klonování a následně sekvenační analýze exponované oblasti chromosomu 22 (36 - Mazura et al. 1995, 39 - Mazurová et al. 1999), což ale předpokládá dostupnost náročného a poměrně ekonomicky nákladného sekvenačního zařízení.

Recentní molekulárně genetické poznatky o *mutacích kolagenních genů* (COL1A1 a COL1A2) vedly k poznání etiologie a vysvětlení patogeneze heterogenního *syndromu osteogenesis imperfecta* (OI) a umožnily rozdělení OI do několika podskupin (42 - Passarge 1995, 45 - Rosenthal 1995). Gen COL1A1, který kóduje a 1 řetězec, je umístěn na dlouhém raménku 17. chromosomu (v pozici 17q21.31 - 22.05) a sestává z 51 exonů. Gen COL1A2, kódující a 2 řetězec, se nachází na dlouhém raménku chromosomu 7 (v oblasti 7q21.3 - 22.1) a obsahuje 52 exonů.

V patogenezi syndromu OI se uplatňují jistě „univerzální“ zákonitosti, a to:

- *poliční efekt*: mutace, vyskytující se blíže k N-konci, jsou fenotypově méně devastující než mutace bližší k C-konci.

- *řetězový efekt*: mutace v genu pro a 1 řetězce (COL1A1) jsou častější než mutace v genu pro a 2 řetězce (COL1A2).

- *rozměrový efekt*: mutace v glycinové pozici způsobují nejzávažnější deformace stavby trojitě šroubovice kolagenu.

Z biomechanického aspektu se mutace projeví buď v kvalitě kolagenních řetězců, nebo v počtu syntetizovaných kolagenních vláken. Klinický obraz heterozygotů s mutací COL1A2 je méně závažný než je tomu u mutací COL1A1. Produkt mutantní

alely COL1A1 je zabudován do kolagenových molekul syntetizovaných heterozygotní buňkou s normální druhou COL1A1 alelou. Mutace COL1A2 přechází pouze do poloviny kolagenových molekul, což vysvětluje méně závažné fenotypické postižení.

V současné době "The Human Gene Mutation Database, Cardiff (<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/119061.html>)" rozlišuje celkem 124 mutací COL1A1, z nichž největší počet představují nukleotidové substituce.

Mazura et al. (37 - 2000) v pilotní molekulárně genetické studii analyzovali 15 případů osteogenesis imperfecta. Stejná mutace byla diagnostikována u pacientů s různými typy OI diagnostikovanými podle Sillence et al. (50 - 1979). V krevním vzorku české dívky s těžkým atypickým klinickoradiologickým nálezem OI určili novou mutaci. Jednalo se o *malou inserci (CCGT) v exonu 30 COL1A1 genu*, která je odlišná od popsaných malých insercí v „Cardiff Mutation Database“. Nález uvedené malé inserce podporuje náš názor, že OI je velmi heterogenní syndrom s dosud nejasnou etiopatogenezí a že vztah genotypu a fenotypu u syndromu OI je velmi složitý. Existuje dosud mnoho nosologických jednotek OI, u kterých nebyl základní molekulární defekt rozpoznán a na druhé straně se vyskytují případy OI, kde zjištěná mutace nevysvětluje těžký klinickoradiologický nález, a proto lze předpokládat jiné dosud neznámé COL1A1 nebo COL1A2 mutace či jiné genové změny. Klinická variabilita syndromu OI a velké množství popsaných genových mutací (40 - Nuytinck et al 1996, 46 - Sainz et al. 1999, 49 - Schwartze et al. 1999, 4 - De Vos et al. 2000) vyžaduje pro stanovení přesné etiologické diagnózy

využití všech dostupných vyšetřovacích metod (klinickoradiologických, biochemických, denzitometrických, histologických, histomorfometrických, molekulárně genetických aj.). Správná molekulárně genetická diagnóza provedená včas v rodinách s genetickou zátěží OI bude významnou specifickou vyšetřovací metodou genetického poradenství.

Je třeba zdůraznit, že genetická etiologie je podrobně prozkoumána pouze u některých nejčastěji se vyskytujících monogenních chorob, které jsou velmi závažné, ale mají nízkou frekvenci v populaci. Genetické determinanty byly objeveny např. u diastrofické dysplazie (genová porucha je lokalizována na 5q a je příčinou deficitu sulfátového transportéru – diastrophic dysplasia sulfate transporter), pseudoachondroplasie a mnohočetné epifyzární dysplazie typu Fairbank (kde porucha genu pro chrupavkový oligomerní protein – cartilage oligomeric protein /COMP/ je lokalizována na 19p v pericentromerické oblasti), osteogenesis imperfecta, vrozené spondylepifyzární dysplazie (mutace kolagenu typu II je lokalizována na 12q) a dalších. Naším současným cílem je zavést rutinní molekulárně-genetickou diagnostiku některých typů osteogenesis imperfecta.

4. dermatoglyfické vyšetření je antropogenetickou a biomechanickou charakteristikou doplňující fenotyp pacienta. Daktyloskopické stopy dlaní a prstů jsou tradiční metodou, která se běžně využívá v kriminalistice. Termín *dermatoglyfy* byl zvolen pro kožní papilární linie, které jsou primárně geneticky determinovány a jejich uspořádání se po narození nemění. Jejich

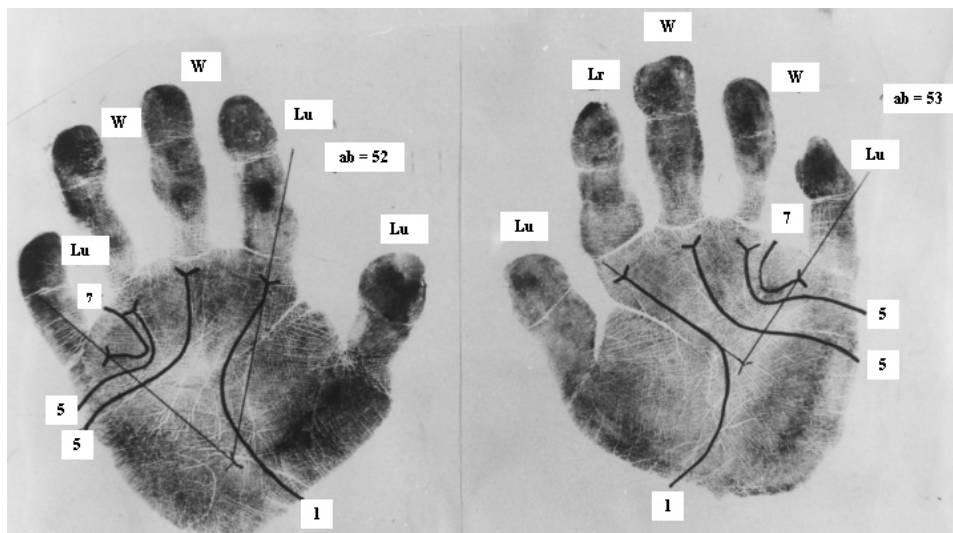
vývoj souvisí s vývojem ruky mezi 13. – 19. týdnem prenatalního života. Za zakladatele současné dermatoglyfiky se pokládá Cummins (2 - 1926). Dermatoglyfy se snímají z dlaní a prstů obou rukou, někdy i z plosek nohou. Hodnotí se řada dermatoglyfických obrazců (vzorů), daných specifickým uspořádáním epidermálních linií. Základem tvorby vzorů jsou souběžně probíhající epidermální linie, podmíněné elevací keratinu, patrné již od 21. týdne života. Průběh těchto linií je ovlivněn tzv. fetálními polštářky na rukou, které jsou patrné od 6. – 7. týdne. Vlastní papilární lišty, jejichž hodnocení nás především zajímá, jsou spojeny s vývojem hmatového čidla a pod jejich vlivem se formují vlastní linie. Kožní reliéf se skládá ještě z ohybových rýh, které jsou předmětem pozornosti. Typ kreseb papilárních linií je kromě zmíněných hmatových polštářků ovlivňován dalšími navzájem souvisejícími faktory – tlakem embryonální tkáně, tloušťkou epidermis a nahromaděním tekutin v epidermis. Sledování dermatoglyfů lze využívat k sledování různých patologických vztahů uplatňujících se již prenatálně (19 - Kuklík 1985, 28 - Mařík 1986).

Lékaře zajímá především korelace mezi dermatoglyfickými vzory a malformacemi rukou pro diferenciální diagnostiku a pro rozlišení chromosomálně nebo genově podmíněných vrozených vývojových vad (48 - Schaumann a Alter 1976). Dermatoglyfické vyšetření může odhalit rovněž vyšší nespecifickou genetickou zátěž (např. účinek teratogenů). Podle novějšího pojetí dědičnosti dermatoglyfů je počet linií určen mnoha geny s additivním účinkem (polygenní typ dědičnosti). Koeficient korelace mezi

rodiči a dětmi je přibližně 0,5, což potvrzuje hypotézu polygenní podmíněnosti dermatoglyfických kvalitativních hodnot. Je známá velká variabilita dermatoglyfů, podmíněná i jemnými výkyvy intrauterinního prostředí (třeba i u monozygotních dvojčat jsou v určitých obrazcích odchylky). Rovněž v různých etnických skupinách jsou variabilní nálezy, což svědčí pro jejich genetickou determinaci. K hodnocení dermatoglyfů je nutné znát populační průměry, ke kterým vztahujeme výsledky (17 - Kuklík et al. 1984, 18 - Kuklík a Nováková 1984). Není zcela správné je vztahovat výsledky na populace z jiných zemí, protože tím pomíjíme antropologickou variabilitu jednotlivých etnických skupin. Byly popsány topologické vztahy uspořádání

dermatoglyfů ke kostěnému podkladu ruky, což je vývojově určený jev (43 - Penrose 1965). Poznanski et al. (44 - 1969) popsali *radiodermatografii*. Tato technika umožňuje zobrazit dermatoglyfické obrazce a jejich vztah ke skeletu ruky. Radiodermatografie využívá opalescentní tantalový prach, který se nasype a veře na volární stranu ruky, která je předem promaštěna krémem. Prostory mezi kožními rýhami a brázdami se vyplní tantalem. Pak se zhotoví snímek ruky v zadopřední projekci (dlaň se položí na kazetu s filmem).

U skeletální *malformací ruky* lze z uspořádání kožního papilárního terénu a průběhu ohybových rýh dlaňových a prstových usuzovat na patologické uspořádání kostí ruky (20 - Kuklík et al. 1988, 21 - Kuklík et al. 1992). Izolované



Obr. 2. Signifikantně abnormální dermatoglyfy rukou pacienta s diastrofickou dysplazií. Dermatoglyfické vyšetření u 3 pacientů z nepříbuzných rodin prokázalo tyto společné abnormality: zvýšení atd úhlu, distální pozice axiálního triradiu t, atypický průběh hlavních dlaňových linií (linie A končí v oblasti 1, linie C jsou redukovány), atypie ohybových rýh dlaně (téměř vymizelé, jemná struktura), chybí ohybové rýhy prstů v oblasti proximálních interfalangeálních kloubů.

končetinové vady mají odchylný dermatoglyfický relief ve shodě s obecnými zákonitostmi růstu a vývoje papilárního terénu dlaně a plosky nohy (16 - Kuklík a Novák 1980, 17 - Kuklík et al. 1984, 19 - Kuklík 1985). U jednostranných vad zdravou končetinu považujeme za intraindividuální kontrolu. U končetinových vad patřících do 1. skupiny Swansonovy klasifikace (zástava vývoje) dermatoglyfy ukazují na poruchu formace a segmentace skeletálních částí a úzce korelují s růstovými silami uplatňujícími se v embryogenezi v době vzniku papilárních linií. U biomechanicky nejzávažnějších malformací se vyskytuje extrémní zjednodušení papilárních vzorů (34 - Mařík et al. 1999).

S vrozenými abnormalitami vývoje kostry u *kostních dysplazií* korelují typické abnormality dermatoglyfů rukou a nohou, které všeobecně považujeme za antropogenetické a biomechanické charakteristiky. Mikropříznaky lze někdy zjistit i u rodinných příslušníků a tak dermatoglyfy významně přispívají k určení mendelovské dědičnosti v rodině *pro banda*. *Patognomonické* dermatoglyfické obrazce byly definovány u Turnerova syndromu (15 - Kuklík et al. 1980), diastrofické dysplazie a arthrogryposis multiplex congenita (29 - Mařík et al. 1992, 30 - Mařík et al. 1992). U arthrogrypózy a diastrofické dysplazie je chybění prstových ohybových rýh rukou prenatalně determinováno a určuje klouby, v kterých vzniká fibrózní nebo kostěná ankylóza - symfalangismus proximálních respektive distálních interfalangeálních kloubů (**obr. 2**). Signifikantní abnormality byly popsány u mukopolysacharidózy typ VI-A (32 - Mařík et al. 1994), achondroplazie (33 - Mařík et al. 1999),

Polandova-Möbiusova syndromu (25 - Kuklík 2000) a u chorob z chaotického růstu pojiva. Nově byly objeveny abnormální dermatoglyfy u dvou sester se syndromem 3M (*poznámka autora*).

4.2. genetické poradenství

Genetické poradenství se obecně řídí principy totožnými jako u jiných typů genetických konzultací. Genetické poradenství ve vztahu k prenatalní diagnostice musí řešit otázky primární a sekundární prevence vrozených vývojových vad (VVV). Primární prevence zahrnuje prekoncepční a perikoncepční péči, která pozitivně ovlivňuje nespecifická rizika anamnestická a životního prostředí. Jde tedy ve smyslu klasické genetické terminologie o snahu eugenickou. Mapování lidského genomu a nové poznatky o genech, které do určité míry ovlivňují budoucí onemocnění organismu, jež však není jisté a ani jej nelze přesně časově odhadnout, otevírají řadu etických problémů pro lidskou společnost. *Genetické poradenství respektuje platné právní a etické normy, v neposlední řadě přání rodiny*. Nové genetické metody i výzkum musí být prováděny za přísných etických pravidel, aby nepoškodily testovaného a přinášely prospěch celé společnosti.

Genetické poradenství je i formou *psychoterapie*. Nelze zapomínat na psychologické aspekty genetického poradenství i tam, nebo zejména tam, kde je prognóza infaustní. Často jsme svědky toho, jak se může rodina rozpadnout v souvislosti s narozením dítěte tělesně anebo mentálně poškozeného, ve výjimečných případech však společně

neštěstí vztah zocelí (24 - Kuklík a Mařík 1999). Lékař musí respektovat přání rodiny, to znamená, že v případě nepříznivé prognózy nemusí nutně následovat interrupce.

Končetinové vady, které nejsou součástí syndromů, se vyskytují v rodokmenu většinou izolovaně (někdy i vícečetně). Jako u všech polygenních či polyfaktoriálních vad zde platí zásada, že riziko závisí na stupni postižení - na expresi. Izolované vady mírného stupně jednostranného charakteru mají riziko opakování nižší než vady oboustranné s plnými projevy redukce skeletu a případným familiárním výskytem nebo výskytem mikrosymptomů v rodině. Z hlediska odhadu empirického rizika je významné vyhledávání tzv. minimální symptomatologie u rodičů nebo sourozenců. Genetické poradenství má zde význam především pro příbuzné I. stupně. Konzultace s matkou někdy pomůže odhalit případné etiopatogenetické rizikové faktory teratogenního charakteru v tzv. kritických vývojových periodách, které jsou zároveň periodami senzitivními (8 - Heminki et al. 1984). Znalost časového faktoru je zde velmi důležitá v souvislosti s organogenezí, tj. dobou, kdy se příslušný orgán tvoří a je vnímavý k případným zásahům teratogenů. Nežádoucím způsobem ovlivňují vývoj plodu endokrinní choroby matky včetně chorob štítné žlázy, diabetes mellitus, metabolická onemocnění, hypertenze, ranné gestózy, chronická zánětlivá onemocnění apod. Optimalizace zdravotního stavu matky ještě před těhotenstvím a úprava životního režimu s vyloučením nepříznivých zevních vlivů jsou důležité zejména u polygenních a polyfaktoriálních chorob a též v prevenci chromosomálních aberací de novo (22 -

Kuklík 1994).

Systémové vady pohybového aparátu – kostní dysplazie vznikají nejčastěji jako autosomálně dominantní dědičné choroby (např. achondroplazie). Mezi autosomálně recesivní kostní dysplazie patří rozsáhlá skupina primárně metabolických vad, vyvolávajících sekundární osteopatie, např. „lysosomal storage diseases“, kam patří především mukopolysacharidózy a oligosacharidózy s typickými změnami skeletu označovanými jako „dysostosis multiplex“ (32 - Mařík et al. 1994) . Mezi kostními dysplaziemi jsou vzácné choroby vázané na pohlaví – X recesivní (např. Hunterův typ mukopolysacharidózy nebo diastrofická dysplazie) nebo X dominantní (např. receptorová choroba vitamin D rezistentní křivice).

Chromozomální aberace jsou kostními dysplaziemi sui generis a představují rozsáhlou skupinu s patognomonickou skeletální symptomatologií (např. u Turnerova syndromu). Bohužel nebyly již uvedeny v poslední 5. verzi Mezinárodní nomenklatury a klasifikace osteochondrodysplazií z roku 1997 (57 - 1998).

4.3. Prekoncepční péče

Prekoncepční péče (3 - Červenka a Kapras 1980) je indikována u polygenních vad, vrozených chromosomálních aberací vzniklých na základě non disjunkce a také u vad nejasné etiologie, kde jsou jasné příčiny špatného zdravotního stavu matky apod. Optimalizace zdravotního stavu budoucí matky zahrnuje vitaminovou preventivní clonu dle doporučeného schématu.

Těhotenská cholestáza a hepatopatie, exacerbace cholelithiasy, hyperbilirubinemie apod. jsou okruhem

chorob, které lze léčebně příznivě ovlivnit (55 - Vaništa a Lasovská 1979). Používají se hepatoprotektivní preparáty jako flavonoidy (např. Flavobion nebo Essentiale forte), které mají širší význam než pouze dodávka nezbytných vitaminů. Z vitaminových preparátů má význam dodávka především vitaminů B komplexu (Lipovitan je jediným perorálním preparátem s vitamínem B12), dále vitamin C (doporučován je preparát Ascorutin, obsahující zároveň vitamin P – rutin). Vitamin E představuje důležité antioxidanty. Vitaminy A a D jsou v graviditě nebezpečné z hlediska možného předávkování. Vitaminy rozpustné v tucích (ADEK) se snáze předávkují než ty, které jsou rozpustné ve vodě (např. vitamin C) a jejichž přebytek se vyloučí močí. Nebezpečné jsou deriváty vitamínu A syntetického původu, které se považují za morfogen a předávkování nebo arteficiální dodávka v podobě některých kosmetických krémů proti akne může způsobit některé skeletální vady např. polydaktylii nebo syndaktylii v závislosti na dávce (27 - Markoš 1997). Klíčovou úlohu v proteosyntéze hraje kyselina listová - Acidum folicum. Pokud je před graviditou a v jejím průběhu podávána, uplatňuje se při prevenci rozštěpových obličejových vad (54 - Tolarová 1982), defektů neurální trubice (NTD) a dalších polygenních vad a může účinně kompenzovat nedostatek mesenchymální tkáně stimulací proteosyntézy. Vitaminová prevence je doplňována nyní i různými stopovými prvky (selen, zinek aj.). V souvislosti s vitaminovou prevencí je nutno připomenout, že výživa má vliv na zdárný průběh těhotenství zcela výjimečným způsobem. Složení stravy má dokonce vliv na sex ratio při porodu. Existují dokonce

studie, které se zabývají fenoménem predilekce pohlaví v souvislosti se stravovacími zvyklostmi. Je známo z populační teratologie, že skupiny obyvatel vystavené malnutrici a strádání mohou vykazovat větší podíl vrozených vývojových vad v potomstvu (23 - Kuklík 1998).

V rámci prekoncepční péče je důležité vyléčení případné fokální infekce matky ještě před plánováním těhotenství, protože zánětlivé toxiny se zejména v embryonální periodě mohou nežádoucím způsobem uplatnit v etiopatogenezi vrozených vývojových vad (VVV). Jedná se především o zánětlivá onemocnění gynekologická, adnexitidy, mykotické infekce, projevující se fluorem apod. Léčba musí být kausální s přihlédnutím k etiopatogenetickému agens a imunologickému stavu matky. Horečnaté stavy v těhotenství mohou být příčinou poruch vývoje plodu, zejména lebky /anencefalie/ a rozštěpových vad patere. Klasické je parazitologické a virologické vyšetření toxoplasmosy, rubeoly, cytomegaloviru a herpetických virů. Toxoplasma gondii je intracelulární parazit a viry jsou všudypřítomnými teratogeny. Intrauterinní infekce se mohou projevovat typickými klinickými obrazy - jako je adnatní toxoplasmosa, rubeolový syndrom, varicellový syndrom apod. Uvažuje se o možné etiopatogenetické souvislosti toxoplasmosy s non disjunkcí (5 - Elis a Elisová 1983, 6 - Fuchs 1985).

Hormonální stav matky (3 - Červenka a Kapras 1980, 5 - Elis a Elisová 1983) je důležitým kritériem pro posuzování příslušné úspěšnosti budoucí gravidity. Orientační informaci o hormonálním stavu poskytne poševní cytologie, následovaná cíleným hormonálním vyšetřením. Důležité

je diagnostikovat případné ovariální cysty (zpravidla ultrasonograficky - transabdominální sondou při plném močovém měchýři k lepšímu znázornění gonadálních struktur nebo vaginální ultrazvukovou sondou) a ověřit zda nedochází k anovulačním cyklům. Zaléčení běžných ovariálních cyst je možné thiaminem. Endogenní nadprodukce prolaktinu může vést k zástavě menstruace a tvorbě mléka u těžších stavů i mimo graviditu. Terapeuticky se používá blokády farmakologické. I mírné formy hyperprolaktinemie mohou mít za následek neplodnost. Hyperprolaktinemie se vyskytuje též relativně často v rodinách s vrozenými vývojovými vadami v potomstvu.

Thyreopatie matky mohou být součástí celkové hormonální dysbalance organismu. Autoimunní poruchy štítné žlázy se uvádějí v etiopatogenetické souvislosti např. s tvorbou protilátek vůči centromerám a se vznikem non-disjunkce v průběhu meiotických procesů.

Gestózy ranné a pozdní se vyskytují relativně častěji u matek dětí s VVV. Nadměrné hmotnostní přírůstky v graviditě, hypertenze, otoky a nadměrné zvracení jsou základními projevy, ke kterým se mohou přidat zejména u pozdních gestóz fatální komplikace. Léčba těhotenské hyperemesy Conterganem v začátku šedesátých let 20. století byla příčinou vzniku typických thalidomidových deformit končetin u více než 6000 novorozenců v Německu (52 - Swanson 1981). Kompenzace diabetes mellitus a těhotenské cukrovky matky má význam pro fyziologický vývoj plodu. Děti diabetických matek mají často nadměrnou porodní hmotnost a častěji trpí vrozenými

vývojovými vadami. Častější výskyt cukrovky nacházíme u matek dětí s vrozenými chromosomálními aberacemi, zejména trisomickou formou Downovy choroby. Diabetes mellitus se může projevit pouze v těhotenství jako těhotenská glykosurie. Diabetes mellitus matky by měl být kompenzován ještě před plánovaným těhotenstvím. Neléčená nebo dekompenzovaná cukrovka může být příčinou vzniku syndromu kaudální regrese, který vzniká z poruchy homeostázy v embryonální vývojové periodě. Existují etiopatogenetické vztahy k syndromu femorální hypoplázie s nezvyklým obličejem nebo proximálnímu femorálnímu fokálnímu defektu. Klasicky známé jsou též syndrom diabetické embryopatie a diabetické fetopatie.

Adrenogenitální syndrom je autosomálně recesivně dědičná metabolická vada. Projevuje se hormonální nerovnováhou, která kromě virilizace znamená poruchy plodnosti. Virilizace je do jisté míry reparable chirurgicky, obtížnější je léčba ovariální dysfunkce.

Existuje celá *řada dalších definovaných chorobných stavů matek, které mohou představovat specifické i nespecifické ohrožení plodu*. Jedná se například o těhotenství matek s fenylketonurií, které znamená hledání rovnováhy mezi dietními opatřeními s omezením esenciální aminokyseliny fenylalaninu, jež je však nezbytná pro vývoj plodu (9 - Hyánek et al. 1990). Matky se srdeční vadou (zejména u cyanotických srdečních vad nebo v souvislosti s hypotenzí) představují potenciální poruchu zásobování plodu placentárním oběhem. Rizika se týkají trofiky plodu a nejen samotného rizika vzniku polygenní vady.

V současné době se přehodnocuje řada názorů z minulosti ohledně nepříznivých účinků léků v těhotenství. Užívání léků v těhotenství již není tak častou příčinou indikace interrupce ze zdravotních důvodů. V souvislosti se skeletálními anomáliemi bývá uváděn tzv. warfarinový syndrom, který je podmíněn užíváním antivitaminu K (antikoagulans Warfarin), projevující se agenezí kůstek nosu (lze jej experimentálně vyvolat i u zvířat). Podobně existuje tzv. fetální hydantoinový syndrom u těhotných matek s epilepsií léčených hydantoináty. Diagnostikují se VVV, především vrožené srdeční vady a poškození vývoje skeletu. Typická je orofaciální stigmatizace s hypertelorismem, dysplazie terminálních falang rukou i nohou, dystrofické nehty (26 - Lošan 1979) a tomu odpovídá i specifický dermatoglyfický obraz s výskytem oblouků na prstech. Důležité je monitorování hladin hydantoinátů u těhotných matek s epilepsií, kde nebylo možno léčbu zcela vysadit. Je třeba zdůraznit, že vysazení podávání léku může znamenat těžší postižení vývoje plodu z vlivu choroby matky, než samotný vedlejší účinek farmaka. Situaci je nutno vždy individuálně zvážit.

Fyzická konstituce /habitus/ těhotné matky má etiopatogenetickou souvislost se stavem plodu a budoucího dítěte. Empiricky lze zobecnit očekávání problémů u matek s hmotností nižší než 50 kg a s výškou kratší než 150 cm. U matek s opakovanými spontánními aborty bývají zjišťovány antropometrickým měřením gracilní (hypoplastické) epifyzy dlouhých kostí.

Perikoncepční péče zahrnuje i metody asistované reprodukce v případech, kdy otěhotnění je spojeno s určitými obtížemi. Fertilizace in vitro, umělá inseminace a jiné postupy jsou prokazatelně spojeny s

vyšším rizikem vzniku vývojových vad a chromosomálních aberací. Při poruše motility spermií může být řešením úprava vazkosti spermatu použitím Mucosolvanu (Ambroxoli hydrochloridum) u partnera v perikoncepčním období. Snížení viskozity hlenu je příznivé z hlediska usnadnění průniku spermie k vajíčku.

Ultrasonografické vyšetření může být součástí gynekologické prekoncepční péče se zaměřením na tvar a velikost dělohy (hypoplazie děložní a anomálie dělohy - uterus duplex, uterus arcuatus, uterus septus, uterus subseptus aj.). Tyto anomálie dělohy mohou mít vliv na vznik deformit a sekvenci pohybového aparátu z abnormální polohy plodu – malpozice (takto vznikají např. pedes equinovari, vrožená luxace kyčlí, pedes calcaneovalgi aj.). Podobně musí býti zohledněny biomechanické příčiny při vzniku některých disruptčních deformit, které vznikají zaškrcením končetiny amniálním pruhem a ischemií končetiny. Na ultrasonografické vyšetření v rámci prekoncepční péče navazuje ultrasonografické vyšetření v rámci neinvazivní prenatální diagnostiky (obecně i cíleně zaměřené). O zavedení a rozvoj ultrasonografických vyšetřovacích metod u nás v začátku osmdesátých let se zasloužil E. Čech.

4.4. Prenatální diagnostika

Na genetické poradenství úzce navazuje prenatální diagnostika, která patří do oblasti tzv. sekundární prevence. Lékař poskytující genetickou konzultaci musí volit vhodné indikační spektrum prenatálně diagnostických metod. Riziko metody samotné nesmí přesahovat riziko genetické. Prenatální diagnostika existuje

jako invazivní a neinvazivní. Prenatální diagnostika využívá *neinvazivních vizualizačních technik (metod) ultrasonografie (echokardiografie) a magnetické resonance*, znázorňující věrně i vnitřní orgány plodu. Její provedení je však technicky náročnější (vyžaduje celkovou anestézii s cílem imobilizace plodu). RTG vyšetření plodu v III. trimestru gravidity se provádí jen výjimečně. *Z invazivních metod je to amniocentéza, biopsie choria a fetoskopie*. Některé typy vad je možno diagnostikovat kombinací prenatálních vyšetřovacích metod.

Prenatální ultrasonografická diagnostika kostních dysplázií má svá specifická úskalí. V počátečních stadiích těhotenství má diagnostika pouze obecný význam, stejně tak jako u jiných genetických diagnóz. Ověřuje se vitalita a počet plodů, množství plodové vody, poloha placenty, apod. Výsledný úspěch závisí na rozlišovací schopnosti ultrazvukového přístroje a zkušenostech pozorovatele. Existují sofistikované nomogramy rozměrů skeletu dle délky těhotenství (jako například biparietální šířka, délka femuru, eventuálně se určují délky jiných dlouhých kostí, které slouží jednak k určování pokročilosti těhotenství, ale také k zjišťování případné proporcionality a disproporcionality plodu. V počátečních stadiích těhotenství se k určování délky těhotenství používá rozměr CRL (crown - rump lenght) - rozměr od kraniálního konce až po kaudální konec embrya. Nedostatečné množství plodové vody může být příčinou specifické sekvence (již byly zmíněny malpoziční vady). Nadměrné množství plodové vody může být součástí atrezie zažívacího traktu, která patří jako symptom např. k asociaci většího množství vad u syndromu VATER.

Echokardiografie plodu se dnes stala již rutinním vyšetřením v průběhu těhotenství, kde se očekává vývoj syndromu s vrozenou srdeční vadou (VCC). Rentgenové vyšetření a fetografie dnes již byly nahrazeny ultrasonografickým vyšetřením.

Amniocentéza je další nejrozšířenější metodou prenatální diagnostiky. Provádí se transabdominálně mezi 14. – 16. týdnem po předchozí lokalizaci placenty ultrazvukem. Riziko výkonu pro matku či plod je 0,5 %. Metoda se u nás provádí od r. 1971. Využívá se diagnostice chromozomálních aberací a k zjištění rizikového pohlaví. Na základě biochemického a histochemického vyšetření kultivovaných i nekultivovaných fibroblastů plodu a vyšetření alfa fetoproteinu v plodové vodě je možné diagnostikovat i vrozené poruchy metabolismu a poruchy uzávěru neurální trubice. Nově lze z fibroblastů plodu (amniocytů) izolovat DNA pro molekulárně genetická vyšetření.

Fetoskopie umožňuje mezi 13. – 17. týdnem těhotenství přímou aspekci plodu v děloze pomocí speciálního endoskopu. U nás byly první fetoskopie provedeny v roce 1974 (Zwinger) a první diagnostická fetoskopie v roce 1977 (53 -Tolarová a Zwinger 1981). Provádí se po předchozí lokalizaci placenty a plodu ultrazvukem transabdominálním přístupem pomocí speciálního endoskopu. Využívá se k prenatální diagnostice malformací plodu, které jsou provázeny defekty končetin, obličej, uši, trupu apod. 10 – 15 % fetoskopií končí však potratem z důvodu intrauterinního krvácení.

Biopsie choria se provádí za kontroly ultrazvukem aspirací choriových klků speciální kanylou zavedenou transcervikálně. Výkon se provádí mezi 9. – 11. týdnem od poslední menstruace, při

neúspěchu lze opakovat. Potrat může vyvolat ve 4 – 6 %. Biopsie choria se využívá k zjištění karyotypu a pohlaví plodu již v 1. trimestru těhotenství. Z buněk choriových klků je možné izolovat DNA plodu.

Při indikaci biopsie choria i u fetoskopie musí mít žena povolenou interrupci. Přerušení těhotenství z genetické indikace je u nás uzákoněno. Na základě prenatalní diagnostiky se dovoluje přerušit těhotenství do 26. týdne. Provádí se malou sekci, stále více se zavádí indukce potratu pomocí prostaglandinů aplikovaných intraamniálně nebo v infuzi (28 - Mařík 1986).

Závěr

Cílem této kapitoly bylo shrnutí poznatků o specifické genetické diagnostice, genetickém poradenství a prenatalní diagnostice u kostních dysplazií, kombinovaných (dismorfických) vad a končetinových anomálií včetně metodologie prekoncepční, perikoncepční a prenatalní péče. Bylo poukázáno na biomechanické souvislosti při dermatoglyfickém vyšetření. Je třeba zdůraznit, že klinická a molekulární genetika v současné době zná genetickou etiologii podrobně pouze u nejčastějších monogenních chorob, které jsou velmi závažné, ale mají nízkou frekvenci v populaci. Dosažené znalosti v molekulární genetice pouze zahajují dlouhodobý výzkum, který až v několikaleté budoucnosti dokáže pochopit podrobně funkce jednotlivých lidských genů a jejich vzájemné působení, včetně vlivů zevního prostředí a životního stylu. Genová terapie je ještě ve vzdálenější budoucnosti (14 –

Kučerová 2001)

Porod dítěte s vrozenými biomechanicky závažnými vadami pohybového aparátu, kam patří izolované anomálie končetin, páteře, lebky a obličeje (tzv. dysostózy v užším slova smyslu), systémové kombinované vady s abnormální morfogenezi, metabolické vady s projevy na skeletu, kostní dysplazie a množství genetických syndromů, je tragedií pro rodinu a celou společnost. Problematika ovlivnění embryonálního vývoje v době vzniku těchto vad zůstává otevřená. Pokroky v ortopedii, plastické chirurgii, rehabilitačních technikách, ortopedické protetice, biomechanice a dalších lékařských oborech společně s překotným rozvojem molekulární genetických vyšetřovacích metod a současně zlepšující se socioekonomický potenciál našeho státu jsou nadějí pro zlepšení osudu postižených v České republice.

Literatura

1. Adam M. Chondrex (YKL-40) – ukazatel poškození chrupavky. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 1+2, s. 100 – 103.
2. Cummins H. Epidermal-ridge configurations in developmental defects, with particular reference to the ontogenetic factors which condition ridge direction. *Am J Anat*, 38, 1926, s. 89 – 93.
3. Červenka J, Kapras J. Prekoncepční prevence vývojových vad. *Čs Pediat*, 35, 1980, s. 62 - 67.
4. De Vos A, Sermon K, Van de Velde H, Joris H, Vandervorst M, Lissens W, De Paepe A, Liebaers I, Van Steirteghem A. Two pregnancies after pre-implantation genetic diagnosis for osteogenesis imperfecta type I and type IV, *Hum Genet*, 106, 2000, pp. 605-13.
5. Elis J, Elisová K. Léky v těhotenství. In: *Pokroky ve farmaci* 4, ed. J. Elis a K. Elisová, Praha: Avicenum, 1983, s. 11 - 189.
6. Fuchs V. *Choroby v těhotenství*. Praha: Avicenum, 1985, 352 s.

7. Hagenäs L. Auxological standards in bone dysplasias. *Horm Res*, 45 (suppl. 2), 1996, s. 24–34.
8. Heminki K, Sorsa M, Väinö H. *Occupational Hazards and Reproduction*. Washington, New York, London: Hemisphere Publishing Corporation, 1984.
9. Hyánek J et al. Dědičné poruchy metabolismu. Praha: Avicenum, 1990, 342 s.
10. Hyánek J, Mařík I, Pejznochová H, Hyánková E, Dubská L et al. Diagnostic significance of hyperhomocysteinemia in some bone dysplasias. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3+4, s. 279.
11. Jasny BR, Kennedy D. *The Human Genome*. Science, 291, 2001, č. 550, s. 1153–1156.
12. Kapras J. Základní zákony dědičnosti, s. 33–82. In: Kučerová M. et al. Úvod do klinické genetiky, Praha: Avicenum, 1981, 320 s.
13. Kučerová M. Vrozené a získané poruchy lidských chromosomů. *Bábáková sbírka*. Praha: Avicenum, 1982, 172 s.
14. Kučerová M. Etické problémy nových poznatků ve výzkumu lidské genetiky. *Pohybové ústrojí*, 8, 2001, č. 2–v tisku.
15. Kuklík M, Klán Z, Holík F. Anomálie skeletu ruky, lebky a páteře u skupiny patnácti dětí s Turnerovým syndromem. *Čs Pediat*, 35, 1980, č. 10, s. 529–531.
16. Kuklík M, Novák L. Cíle a perspektivy dermatoglyfiky. *Praktický lékař*, 60, 1980, č. 22–23, s. 785–787.
17. Kuklík M, Nováková M, Šrajber J, Hermely H, Šimůnková M. Dlaňový total ridge count u normální populace. *Čas lék českých*, 123, 1984, č. 36, s. 1124–1127.
18. Kuklík M, Nováková M. AD ridge count. *Proceedings of the 3rd Valšík's Memorial and 12th Bartoš's Symposium on dermatoglyphics*, Bratislava: Veda, vydavatelstvo SAV, 1984, s. 156–66.
19. Kuklík M. Význam struktury papilárního systému ruky. *Vesmír*, 64, 1985, 9, s. 528–29.
20. Kuklík M, Barnová I, Mařík I, Handzel J. *Dermatoglyphics in bone dysplasias*. *Proceedings of the 4th Valšík's Memorial and 13th Bartoš's Symposium on dermatoglyphics*, Bratislava: Veda, vydavatelstvo SAV, 1988, s. 189–194.
21. Kuklík M, Mařík I, Sobotka Z, Hauser G. Biomechanically noted syndromes of bone dysplasias and their dermatoglyphics /Congenital joint diseases/. *Biomechanics of Man* 92, 4th International Conference, Smilovice, 1992, s. 74–77.
22. Kuklík M. Genetické poradenství ve vztahu k prenatální diagnostice. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 3, s. 157.
23. Kuklík M. Genetické poradenství a prenatální diagnostika u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 3+4, s. 133–141.
24. Kuklík M, Mařík I. *Genetika končetinových vad*. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3–4, s. 168–79.
25. Kuklík M. Poland-Möbius syndrome and disruption spectrum affecting the face and extremities: a review paper and presentation of five cases. *Acta Chirurgiae Plasticae*, 42, 2000, č. 3, s. 95–103.
26. Lošan F et al. Fetální hydantoinový syndrom. *Čas lék čes*, 118, 1979, s. 179.
27. Markoš A. *Povstávání živého tvaru*. Praha: Vesmír, 1997, 309 s.
28. Mařík I. *Kostní dysplazie - disertační práce*, svazek 1 a 2, Praha: Fakulta dětského lékařství, 1986, 470 s.
29. Mařík I, Kuklík M, Kraus J et al. Arthrogryposis multiplex congenita. 2. část. *Acta Chir orthop Traum čech*, 59, 1992, č. 2, s. 67–76.
30. Mařík I, Vrabec R, Kuklík M, Kraus J. Flekčně addukční kontraktura palců obou rukou u distální arthrogrypózy typu I. *Acta Chir orthop Traum čech*, 59, 1992, č. 4, s. 246–252.
31. Mařík I, Zubina P, Kuklík M, Hadraba I, Kříž V. Komplexní přístup k systémovým a kombinovaným končetinovým vadám pohybového ústrojí. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, 4, 1, s. 33–49.
32. Mařík I, Kuklík M, Hyánek J, Povýšil C. *Mucopolysaccharidoses and Oligosaccharidoses*. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 3, s. 137–150.
33. Mařík I, Kuklík M, Zemková D, Kozłowski K. *Osteochondrodysplazie – diagnostika, klasifikace, terapie*. *Čs Pediat*, 56, 1999, č. 5, s. 183–89.
34. Mařík I, Smrčka V, Kuklík M, Hadraba I, Kříž V. *Klasifikace, biomechanické aspekty a komplexní léčení vrozených končetinových anomálií u generalizovaných skeletálních vad*. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3+4, s. 187–223.
35. Mařík I, Hulejová H, Špaček P, Hyánek J, Adam M, Hyánková E, Mazurová F, Zemková D. Hodnoty některých biochemických ukazatelů kostního metabolismu u kostních dysplazií. *Čes-slov Pediat*, 55, 2000, č. 1, s. 9–15.
36. Mazura I, Mazurová F, Korabečná M, Petráková A. *Diagnostika neurofibromatózy von Recklinghausen (NF-1) metodou polymerázové řetězové reakce (PCR)*. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 3, s. 118–123.
37. Mazura I, Mařík I, Nutsu-Mazura F, Marikova O, Kruparova M. *Osteogenesis imperfecta type 1: collagen alpha-1 gene mutation in Czech population*. Abstracts, XVIIth Meeting of the Federation of the European Connective Tissue Societies, July 1–5, 2000 /Patras, Greece, K 15.
38. Mazurová F, Mazura I, Kuklík M, Mařík I. Možnosti prenatální diagnostiky achondroplazie molekulárně genetickými metodami. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 4, s. 145–49.

-
39. Mazurová F, Mazura I, Mařík I. Možnosti diagnostiky achondroplazie a neurofibromaózy (NF-1) molekulárně genetickými metodami. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 1, s. 6–10.
40. Nuytinck L, Dalgleish R, Spotila L, Renard J-P, Van Regemorter N, De Paep A. Substitution of glycine-661 by serine in the alpha-1 (I) and alpha-2 (I) chains of type I collagen results in different clinical and biochemical phenotypes. *Hum Genet*, 97, 1996, s. 324-29
41. Nyhan WL. Cytogenetic diseases. In: *Clinical Symposia CIBA*, ed. By A.H. Trench, 35, 1983, č. 1, s. 2–32.
42. Passarge E. *Colour Atlas of Genetics*, New York: Thieme Medical Publishers INS, 1995, 411 s.
43. Penrose LS. Dermatoglyphic topology. *Nature*, 205, 1065, s. 564–46.
43. Poznanski AK, Gall JC Jr, Garn SM. Radiotermography. Simultaneous demonstration of dermatoglyphics and osseous structures of the hand. *Invest Radiol*, 4, 1969, s. 340–42.
44. Rosenthal N. Fine structure of a gene – DNA sequencing. *N Eng J Med*, 332, 1995, s. 589-91
45. Sainz J, Van Tornout JM, Sayre J, Kaufman F, Gilsaur V. Association of collagen type I alpha-1 gene polymorphism with bone density in early childhood. *J Clin Endocrin Metab*, 84, 1999, s. 853-855
46. Sewel AC. An improved thin-layer chromatographic method for urinary oligosaccharide screening. *Clin Chim Acta*, 92, 1979, s. 412–14.
47. Schaumann B, Alter M. *Dermatoglyphics in Medical Disorders*. New York, Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag, 1976, 258 s.
48. Schwarze V, Starman B J, Byers PH. Redefinition of exon 7 in the COL1A1 gene of type I collagen by an intron 8 splice-donor-site mutation in a form of osteogenesis imperfecta : influence of intron splice order on outcome of splice – site mutation. *Am J Hum Genet*, 65/2, 1999, pp.336–44.
49. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J med Genet*, 16, 1979, s. 101–116.
50. Smith A. The diagnosis of Prader-Willi syndrome. Annotation. *J Paediatr. Child Health*, 35, 1999, s. 335–37.
51. Swanson AB. *Congenital Limb Defects: Classification and Treatment*. Clinical Symposia CIBA, 33, 1981, č.3, s. 3–32.
53. Tolarová M, Zwinger A. Indikace fetoskopie u vrozených morfologických vad. *Rozhledy v chirurgii*, 60, 1981, č. 11, s. 758–67.
56. Tolarová M. Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip. *The Lancet*, July 24, 1982, s. 217.
55. Vaništa J, Lasovská J. Infekční choroby v těhotenství. In: *Novinky v medicíně*, 18, Praha: Avicenum, 1979, s. 59–99..
56. Zaletajev DV, Marincheva GS. Langer-Giedion syndrome in a child with complex structural aberration of chromosome 8. *Hum Genet*, 63, 1983, s. 178–82.
57. *International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997)*. International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. *Amer J Med Gen*, 79, 1998, s. 376–382.
-

5. Biomechanika pohybového aparátu

Za praotce biomechaniky je považován Aristoteles, který ve svém díle „*O částech živých tvorů*“ zdůrazňuje spojení mezi fyzikou a živými objekty. Součástí fyziky byla již tehdy i mechanika. Funkce otce biomechaniky byla přířknuta Galileo Galileovi, který ve své vědecké činnosti propojoval matematiku s přírodními vědami, zavedl měření pulsu pomocí kyvadla a vynalezl moderní funkci mikroskopu (74 - Valenta et al. 1985).

Biomechanika se zabývá aplikací zákonů mechaniky v biologii, medicíně, tělovýchově a sportu, kriminalistice apod. Pod pojmem biomechanika je míněno studium mechanických zákonitostí a vlastností biomateriálů a biologických systémů (74 - Valenta et al. 1985). Biomechanika tudíž analyzuje biologické reakce živého organismu způsobené vnějšími a vnitřními účinky z hlediska obecné mechaniky.

Biomechanika bývá označována jako „mechanika pro biologii a medicínu“, která uplatňuje zákonitosti mechaniky na všechny procesy probíhající v živých objektech a na odezvy těchto soustav na mechanické vlivy jejich prostředí. Biomechaniku je možné vymezit jako teoreticko-aplikační vědní obor, který přispívá k řešení těch biologických a medicínských problémů, jejichž součástí jsou i subproblémy mechanického charakteru. Tyto subproblémy lze pak označovat jako „problémy biomechanické“, k jejichž řešení se využívají poznatky, přístupy, metody a teorie inženýrské mechaniky (21 - Janíček 1999). Při jejich výzkumu se využívá analytických metod a jedním z cílů je i matematické vyjádření zjištěných

zákonitostí.

Biomechanika je interdisciplinární věda propojující mechaniku s biologií. Biomechanika v širším smyslu aplikuje poznatky klasické mechaniky (stability, kinematiky, dynamiky, pružnosti a pevnosti, viskoelasticity aj.) na biologické objekty (tkáně, orgány) a plně využívá svého teoretického a experimentálního zázemí ke studiu biologických objektů, např. jejich vlastností, chování, struktur a tvarů. Vychází z mechaniky tuhých a poddajných těles a prostředí. Jinými slovy se biomechanika zabývá mechanickými jevy u těles v tuhém skupenství (Petrtýl a Mařík).

Předmětem zkoumání jsou živé organismy jako evoluční, stále se vyvíjející otevřené systémy, které se adaptují vzhledem k podmínkám života, vlivům okolního prostředí i k působení mechanického zatížení. Biomechanika zkoumá především mechanické jevy v kostech, kloubních chrupavkách, šlachách a vazech, periferních nervech, kosterních svalech, ve velkých i malých kloubech, dále namáhání stěn cév a vnitřních orgánů, jako jsou srdce, žaludek, ledviny, plicní tkáně, rozvíjí se i biomechanický výzkum kůže aj. (62 - Sobotka 1994).

Součástí biomechaniky je *bioreologie*, jejímž předmětem je výzkum mechanického chování tkání a orgánů jakožto otevřených systémů z hlediska jejich vývoje v čase. Bioreologie zkoumá pohyb a vlastnosti tělesných tekutin, krve, lymfy, synoviální tekutiny, sputa, slin, očního moku i vlastnosti kostní dřevě (66 - Sobotková et al 1988, 67 - Sobotková a Sobotka 1992). Biomechanika a její součást bioreologie se rozvinuly do větší šíře teprve ve druhé polovině minulého století. Jsou to vědní obory výrazně

interdisciplinární, jejichž základy byly vytvořeny lékaři, biology, biomechaniky, fyzikálními chemiky a biochemiky. Rozvinuté teoretické a experimentální výsledky mechaniky, teorie vazkopružnosti a plasticity daly významný základ pro rychlý rozvoj těchto vědních oborů (61 - Sobotka 1984, 62 - Sobotka 1994).

Poznatky biomechaniky jsou využívány i ve forenzním (soudním) oboru, zejména v kriminalistice. O zavedení tohoto odvětví do forenzní biomechaniky se u nás zasloužil V. Karas. Aplikacím forenzní biomechaniky v kriminalistice se věnuje jeho mladší kolega J. Straus, který výsledky své výzkumné práce a mnohaleté zkušenosti uveřejnil v monografii „Forenzní biomechanika“ (71 - Straus 1999). Metodiky vypracované pro biomechanický obsah trasologických stop (72 - Straus 1999) společně se známými poznatky o biomechanickém působení sil v dolních končetinách a chodidlech (65 - Sobotka 1996) jsou dnes využívány pro hodnocení podogramů u jedinců s vrozenými nebo získanými vadami nohou, kde dochází k různě vyjádřenému narušení tří základních opěrných bodů nohy, které představují staticky určitou trojnožku.

V biomechanice, technice, biologii i v lékařství se stále více využívá při řešení nejrozličnějších problémů výpočtové modelování (20 - Janiček a Ondráček 1998). V lékařství se poznatků biomechaniky nejvíce využívá v ortopedii a traumatologii pohybového aparátu (47 - Petrýl et al. 1985, 19 - Chao 1997), kde jsou řešeny problémy spojené s rozpoznáváním a léčením vrozených a získaných vad skeletu (68 - Sobotková 1994, 63 - Sobotka a Mařík 1994). Ortopedická chirurgie má svou dlouhou

historii. Již v roce 1775 lékaři Lapeyode a Sicre ve francouzském Toulouse spojovaly úlomky kostí po zlomenině mosaznými, stříbrnými nebo zlatými dráty. První kompletní aloplastiku provedl v roce 1890 Glück, použil umělou hlavici a jamku kyčelního kloubu ze slonoviny (74 - Valenta et al. 1985).

Pro porozumění problematice funkční adaptace kostí a patobiomechanice pohybového aparátu jsou uvedeny bazální poznatky z biochemie a fyziologie skeletu.

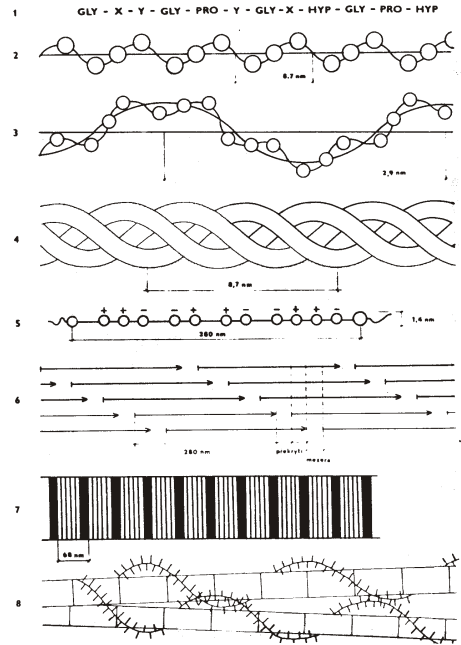
5.1. Minimum z fyziologie kostí a kloubů

Pojivová tkáň je mezenchymálního původu a je schopná částečné regenerace. Hlavní složky pojiva tvoří buňky a vymezená hmota (matrix). Matrix obsahuje převážně proteoglykany, globulární bílkoviny (strukturní glykoproteiny) a vlákna, převážně kolagenní. Všechny složky matrix, s výjimkou elastinu, patří mezi glykoproteiny (42 - Musil 1978).

Kosterní systém zajišťuje ochranu pro vnitřní orgány. Stavba a struktura jednotlivých kostí, které jsou spojeny klouby, vazy a úpony kosterních svalů vytvářejí podmínky pro pohyb v životním prostředí. *Kostní tkáň* je specializovaná pojivová tkáň, obsahující buňky a organickou extracelulární matrix. Kost je rezervoárem esenciálních minerálů především kalcia. Krystaliky kostního minerálu *hydroxyapatitu* $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, obsahující 99 % vápníku lidského těla, jsou pevně uzavřeny v různě orientovaných *fibrilách kolagenu* (kostní typ I), jež tvoří přibližně 95 % extracelulární matrix. Zbývajících 5 % jsou *proteoglykany*. 65-70 % kostní sušiny je tvořeno minerály (hydroxyapatitem) a 25

% obsahuje kolagen. Obsah vody v kosti je okolo 25 % její celkové váhy. Přitom asi 85 % vody bylo zjištěno v organické matrix kolem kolagenních fibril (typ I) a v hydratačních obalech kolem kostních krystalů. Zbývajících 15 % je v kanálcích a pericelulárních lakunách (43 - Nordin a Frankel 1989).

Kolagen je esenciální biopolymer, který patří mezi nejstarší a zároveň nejrozšířenější bílkoviny. Kolagen je všudypřítomná bílkovina, která tvoří asi 1/3 všech bílkovin lidského organismu, přitom asi 1/2 veškerého kolagenu je obsažena ve skeletu. Hraje úlohu v hemostáze, objevuje se v nejčasnějších stádiích ontogeneze účastní se v morfogenezi a při diferenciaci během embryonálního vývoje. V současné době se rozlišuje více než 20 typů kolagenu. Společnou charakteristikou je trojnásobná šroubovice větší části molekuly. Koncentrace jednotlivých typů se během ontogeneze a stárnutí mění ve prospěch kolagenu typu I. Kolagen typu II, IX a X se vyskytuje v chrupavkách a některých dalších tkáních, například rohovce a bělímě. Typy I, II, III a V vytvářejí charakteristické fibrily, jež jsou odpovědné za funkční integritu tkání jako kůže, kosti, šlachy, vazy, chrupavky a spolu s elastinem se účastní na integritě cév a vnitřních orgánů. Jednotlivé typy kolagenu se od sebe liší svojí primární strukturou, jež je určující pro uspořádání do struktur čtvrtého a vyšších řádů. Ty se pak od sebe liší podle toho, který kolagenní typ a jaký proteoglykan se účastní na agregaci kolagenních molekul. Tak je dosaženo velké morfologické variability podpůrných elementů. Jednou se vyskytují ve formě silných vláken se zřetelným příčným pruhováním, jako ve šlachách a vazech,



Obr. 1. Schéma struktury molekuly kolagenu typu I a kolagenních vláken.

někdy ve formě tenkých vláček s jen nezřetelným příčným pruhováním v chrupavkách. Jindy vytváří jemné sítě v nejrůznějších orgánech a konečně mohou mít formu amorfních hmot, jako v bazálních membránách, kde však jednotlivé molekuly vytvářejí prostorové sítě namísto vláken. Molekulu některých kolagenních typů tvoří tři stejné řetězce (u typů II, III, VII, VIII), jiné jsou pak tvořeny dvěma i třemi druhy řetězců (typy I, IV, V, VI, IX, X). Základem kolagenních fibril jsou molekuly tropokolagenu, jejichž délka je u typu I asi 280 nm, průměr kolem 1,4 nm, molekulární hmotnost asi 300 000 Daltonů (300 kDa). Tropokolagen je vláknitá bílkovina, skládající se z více než

99 % z aminokyselin (AMK). U kolagenu typu I třetinu AMK tvoří glycin. Prolin a hydroxyprolin zastupují asi pětinu všech AMK (1 - Adam 1995, 2 - Adam et al. 1996, 3 - Adam 1999). Schéma struktury molekuly kolagenu typu I a kolagenních vláken je na obr. 1. Primární strukturu tvoří sekvence aminokyselin v řetězci (1) a (2). Sekundární strukturu tvoří levotočivé spirály polypeptidových řetězců (3). Tři alfa řetězce vytvářejí pravotočivou trojnásobnou šroubovici tropokolagenu terciární strukturu (4), ve které se střídají polární a apolární oblasti (5). Molekuly tropokolagenu se při agregaci do fibril navzájem překrývají asi o 1/5 délky (6), což je příčinou příčného žíhání kolagenních vláken v elektronovém mikroskopu (7). In vivo jsou kolagenní vlákna chráněna strukturálními glykoproteiny (protein-polysacharidové komplexy (8)), které se podílejí na fibrilogenezi pojiiva a svým složením regulují jeho strukturu a vlastnosti (14 - Handzel 1984). Nezbytným předpokladem pro tvorbu trojnásobné šroubovice jsou vodíkové a disulfidické můstky a kovalentní příčné intermolekulární vazby mezi jednotlivými řetězci tropokolagenu (tzv. cross-linking), na kterých se podílejí postranní řetězce lysinu a hydroxylysinu. U mnohých vrozených chorob kolagenu (např. osteogenesis imperfecta, Marfanův a Ehlersův-Danlosův sy) jsou právě tyto intermolekulární vazby porušeny. Charakteristickými AMK kolagenu jsou *hydroxyprolin* (tvoří necelých 10 % molekuly typu I) a *hydroxylysin*. Protože pro obě tyto AMK neexistuje kod na ribosomech, nemohou být reutilisovány a jsou tedy katabolisovány. Kromě kolagenu obsahuje tyto AMK i komplementová podjednotka C1q, jež převážně ovlivňuje

hodnoty močového hydroxyprolinu, zatímco ta část hydroxyprolinu, pocházející z kostí je metabolizována hlavně v plicích. Koncentrace hydroxyprolinu v moči je na druhé straně ovlivňována jeho obsahem v potravě. Proto v dnešní době je od jeho stanovení jako ukazatele kostního katabolismu upouštěno. *Hydroxylysin* je ve větším množství přítomen zvláště v kolagenu typu II (kolagen chrupavek) a typu IV (kolagen basálních membrán). Kostní kolagen typu I je seřetěžen deoxyypyridinolinem resp. pyridinolinem, které jsou odvozeny od tří lysylových resp. hydroxylysylových zbytků, spojujících řetězce tří různých kolagenních molekul. Daný typ příčnovazebných elementů je přítomen i v chrupavkovém kolagenu, kde tvoří příčnou vazbu i mezi typem II a typem IX a pravděpodobně i mezi typem XI a IX. Vzhledem k nesrovnatelně většímu množství kostní tkáně, ovlivňují změny v chrupavkách množství pyridinolinu resp. deoxyypyridinolinu v moči podstatně méně než změny v kostní tkáni. Protože pyridinolinové příčné vazby nejsou v organismu metabolisovány a celý jejich pool je vylučován močí, slouží jako dobrý ukazatel katabolických pochodů v kostní tkáni (1 - Adam 1995). Biosyntéza kolagenních molekul probíhá jednak intracelulárně podle základních principů proteosyntézy, kdy je biosyntéza regulována geny kodujícími jednotlivé řetězce, skládající trojitý helix molekuly kolagenu a jednak extracelulárně, kdy je přeměna prokolagenu na tropokolagen katalyzována enzymem prokolagen peptidázou. Buňkou, ve které kolagen vzniká, je fibroblast nebo jiné z něj odvozené buňky (osteoblasty, chondroblasty, odontoblasty,

cementoblasty) (42 - Musil 1978).

Prokolagen má na svých koncích tzv. prokolagenní peptidy, které po extruzi z buňky a před agregací do fibril jsou odštěpovány. N-propeptid typu I má ve své střední části triphelikální strukturu, není glykosylován, je však fosforylován. Jeho koncentrace v séru bývá užívána jako ukazatel intensity kostní syntézy. Kolagenní N-propeptid není však pro kostní tkáň specifický a k zvýšení jeho koncentrace v krvi dochází i při fibrotických procesech včetně jaterní cirhosis. Všechny tři C-propetidy kolagenu typu I jsou spojeny bisulfidickými vazbami a vytvářejí globulární strukturu o velikosti asi 25 000.

Mezi nejdůležitější kostní bílkoviny kromě kolagenu patří *kostní alkalická a kyselá fosfatáza, osteokalcin a osteonektin* (SPARC secretorin protein, acidic, rich in cysteine). Stanovují se dnes běžně v krevním séru a užívají se jako ukazatelé (markery) osteosyntézy nebo osteoresorbce (kostního metabolismu). Defekty osteonektinu, který se uplatňuje především při mineralizaci skeletu (je známo, že NH₂ koncová doména má schopnost vazby na kolagen typu I), hrají roli v patogenezi některých geneticky determinovaných onemocnění, jako např. Treacher Collinsův Franceschettiův syndrom (mandibulofaciální dysostóza) nebo diastrofická dysplazie (25 - Kuklík 1996).

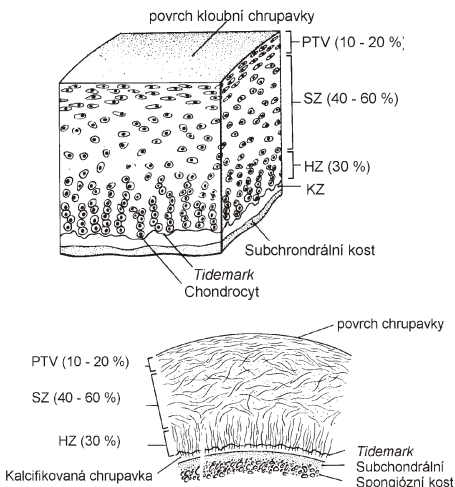
Mikroskopickou strukturální jednotkou kostní tkáně je osteon nebo haverský systém. V centru každého osteonu je malý kanálek (haverský kanál) obsahující krevní cévy a nervová vlákna. Osteon se skládá z koncentrických lamel mineralizované matrix. Marotti dokázal, že vrstvy lamel osteonů se od sebe liší

hustotou mikrostruktury mineralizovaných vláken, tj. dochází ke střídání hustých a řídkých lamel osteonů (28 - Marotti 1996). Průměr osteonu je asi 200 μm. V dlouhých kostech jsou osteony uspořádány longitudinálně, jednotlivé osteony mezi sebou anastomozují. Na makroskopické úrovni jsou kosti tvořeny kortikální (kompaktní) a spongiosní (trabekulární) kostí. Kortikální kost vždy obklopuje spongiosní kost. Relativní kvantita obou typů kostí je různá v jednotlivých kostech podle funkčního zatěžování (43 - Nordin a Frankel 89, 50 - Pettrýl et al. 1996).

Složení a struktura kloubní chrupavky synoviálního kloubu (75 - Van Mow et al. 1989)

Konce kostí synoviálního kloubu jsou pokryty slabou (1 - 5 mm) hustou bílou pojivovou tkání nazývanou hyalinní kloubní chrupavka (existují ještě dva typy embryologicky a histologicky příbuzné chrupavky, a to *chrupavka vláknitá a elastická*, které ale mají odlišné mechanické a biochemické vlastnosti). Kloubní chrupavka distribuuje zatížení na celou plochu kloubu a umožňuje pohyb kloubních povrchů s minimálním třením a opotřebením.

V kloubní chrupavce jsou v zónách uspořádány chondrocyty, které tvoří méně než 10 % jejího objemu. Chondrocyty tvoří hlavní organické složky extracelulární matrix, která je složena z husté sítě jemných kolagenních fibril (chrupavkový typ II) vpletených do koncentrovaného roztoku proteoglykanů. Chondrocyty a podobně kolagenní síť je uspořádána ve vrstvách (zónách) obr. 2a,b (75 - Van Mow et al. 1989). Povrchní tangenciální (tvoří asi 10 - 20 % její tloušťky), střední (40 - 60 %), hluboká (30 %), která je ohraničena tzv.



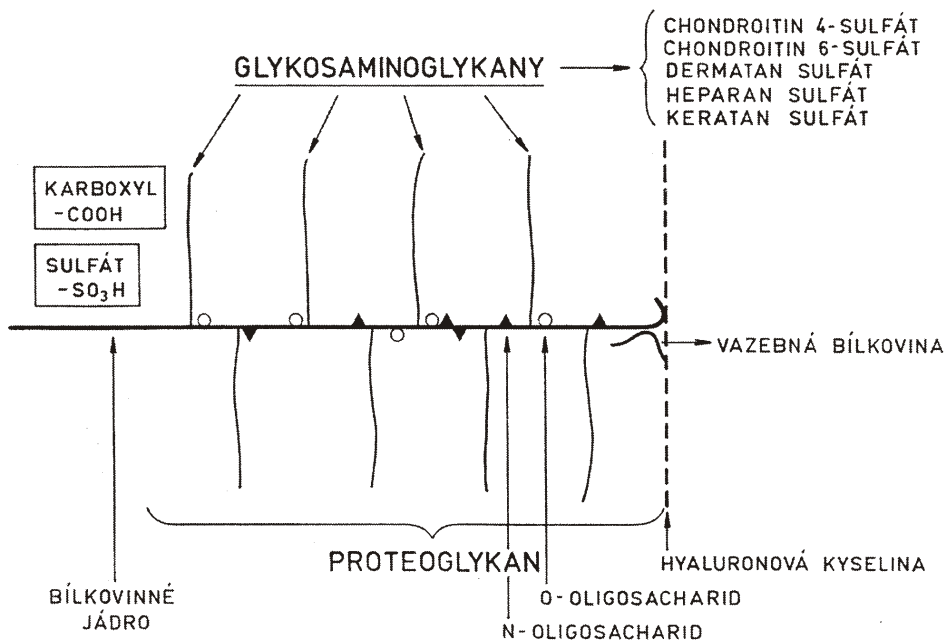
Obr. 2a a 2b. Uspořádání chondrocytů a kolagenní sítě ve vrstvách (zónách) (75 - Van Mow et al. 1989). **Obr. 2a.** V povrchní zóně (PTV) jsou oploštělé chondrocyty s podélnou osou paralelní ke kloubnímu povrchu, ve střední (SZ) jsou chondrocyty náhodně rozmístěny, v hluboké vrstvě (HZ) jsou uspořádány ve sloupcích orientovaných kolmo k *tidemark*. **Obr. 2b.** V povrchní tangenciální zóně (PTV) jsou kolagenní fibrily hustě propleteny ve vrstvě paralelní s povrchem kloubní chrupavky, která se nazývá lamina splendens. Ve střední vrstvě (SZ) se náhodně uspořádané fibrily méně hustě shlukují a obsahují nejvíce proteoglykanů a vody. Kolagenní fibrily v hluboké vrstvě (HZ) jsou orientovány radiálně do svazků, které kříží *tidemark*, vstupují do kalcifikované zóny a jsou ukotveny do subchondrální kosti (podle 75 - Van Mow et al 1989).

tidemark (ohraničení kalcifikované a nekalcifikované tkáně) od kalcifikované zóny chrupavky, subchondrální kosti a spongiózy. Pro kolagenní vlákna platí vysoká tahová tuhost a pevnost a naopak malá pevnost ke stlačení v podélném směru.

Kloubní chrupavka obsahuje od 10 do 30 % čisté váhy kolagenu a 3-10 % vlhké váhy proteoglykanů. Zbývajících 60-87 % je voda, anorganické sole a malé množství

jiných proteinů matrix, glykoproteinů a lipidů. Proteoglykany jsou považovány za podtřídou glykoproteinů, což jsou sloučeniny obsahující glycid nebo glykan kovalentně vázaný k bílkovině. Proteoglykany jsou produkovány většinou eukaryotických buněk, jsou důležitými složkami pericelulární a extracelulární matrix. Proteoglykany jsou bílkoviny glykosylované jedním nebo více glykosaminoglykany. Mohou také obsahovat jeden nebo více oligosacharidů. Glykosaminoglykany (GAG) jsou lineární polymery sestávající až z 200 disacharidových jednotek, tvořených hexosaminem (D-glukosaminem nebo D-galaktosaminem) střídajícím se s uronovou kyselinou (D-glukuronovou nebo L-iduronovou) nebo s neutrálním cukrem D-galaktózou. Hexosaminy jsou obvykle N-acetylovány a u některých glykosaminoglykanů je D-glukosamin N-sulfatován. V proteoglykanech se nejčastěji vyskytuje chondroitin 6-sulfát, chondroitin-4-sulfát, dermatansulfát a heparansulfát. Vzhledem k tomu, že glykosaminoglykany obsahují uronové kyseliny a estericky vázaný sulfát, jsou anionickými polyelektrolyty obr. 3.

Tato vlastnost glykosaminoglykanů, daná vysokým množstvím karboxylových a fosfátových skupin, tedy skupin záporně nabitých, je rozhodující pro hlavní funkci proteoglykanů ve tkáni. Negativní náboj přitahuje ionty s opačným kladným nábojem. Osmotická nerovnováha, která vzniká v důsledku vysoké koncentrace iontů, je příčinou velkého přesunu vody z nejbližšího okolí. Pomocí tohoto mechanismu udržují proteoglykany tkáňovou matrix optimálně hydratovanou. Struktura proteoglykanů není konstatní, ale liší se podle původu tkáně i podle věku. Bez



Obr. 3. Schematické znázornění molekuly proteoglykanu a jeho vazby na kyselinu hyaluronovou (podle 77 - Zajíček 1996).

ohledu na tuto variabilitu má struktura všech proteoglykanů jedno společné přítomnost centrálně uloženého bílkovinného jádra, ke kterému je vázán 1 100 glykosaminoglykanových řetězců. V závislosti na druhu tkáně a z něho vyplývajících funkčních nárocích se proteoglykany liší typem a počtem glykosaminoglykanových řetězců připadajících na bílkovinné jádro, stupněm jejich sulfatace, celkovou molekulovou hmotností a v neposlední řadě strukturou bílkovinného jádra. Proto jsou proteoglykany mimořádně heterogenní skupinou makromolekul, kterou je možno třídit podle několika kritérií, například strukturních nebo funkčních (77 - Zajíček 1996).

Chrupavkové proteoglykany (PG) jsou velké protein-polysacharidové molekuly, které se vyskytují jako monomery nebo jako agregáty. **PG monomer** je složen ze dvou sulfatovaných glykosaminoglykanů (GAG) keratan sulfátu a chondroitin sulfátu, které jsou kovalentně vázány k centrálně uloženému bílkovinnému jádru. Na proteinovém jádru jsou tři globulární oblasti a oblastí bohaté na keratan sulfát a chondroitin sulfát. PG monomery si lze představit jako strukturu podobnou kartáči na mytí lahví, kde GAG jsou připojeny kolmo radiálně k proteinovému jádru. **PG agregát komplex** je složen z kyseliny hyaluronové a nekovalentně navázaných PG monomerů. Tato makromolekula má molekulovou hmotnost přibližně 200

milionů daltonů. Vazebné proteiny (malé glykoproteiny) stabilizují interakce mezi vazebnou oblastí PG monomeru a hyaluronovou jadernou molekulou. PG agregáty podporují imobilizaci PG uvnitř kolagenní sítě a tvoří strukturální tuhost extracelulární matrix (41 - Muir 80).

Voda tvoří velmi hojnou složku kloubní chrupavky a jak již bylo uvedeno představuje asi 60 - 87 % její celkové váhy. Nejvíce vody je obsaženo při povrchu chrupavky - asi 80 %, v hluboké zóně přibližně 65 %. Tato tkáňová tekutina obsahuje volné kationy (např. sodík a kalcium), které významně ovlivňují biomechanické chování chrupavky. Velmi malé procento vody je intracelulárně, asi 30 % vody spojeno s kolagenními vlákny. Nejvíce vody je v intermolekulárním prostoru a při zatížení chrupavky tlakovým gradientem se okolo 70 % vody pohybuje. Pohyb vody je důležitý pro biomechanické chování chrupavky (dovoluje difuzi plynů, živin a odpadních produktů zpět a dále mezi chondrocyty a živinami bohatou synoviální tekutinou) a lubrikaci kloubu. Jak kloubní chrupavka dospívá, snižuje se obsah vody a obsah chondroitin sulfátu. Na druhé straně množství keratan sulfátu se zvyšuje během růstu a stárnutí. Poměr chondroitin sulfátu ke keratan sulfátu je při narození asi 10 : 1, u dospělých je v kloubní chrupavce tento poměr pouze okolo 2 : 1. Podobně se mění poměr chondroitin-6-sulfátu a chondroitin-4-sulfátu: u plodu je roven 1, v dospělosti se zvyšuje na poměr 25 : 1 ve prospěch chondroitin-6-sulfátu. Kolagenní vlákna a proteoglykany podporují vnitřní mechanické tlaky, které vznikají při zatížení kloubní chrupavky a společně s vodou určují biomechanické chování chrupavky.

Kloubní chrupavka je i za

fyziologických podmínek vysoce zatěžovaný materiál (tlakem, tahem a smykem), který má tekutou fázi (intersticiální vodu s rozpuštěnými anorganickými solemi) a tuhou fázi (organickou matrix). Lze ji považovat za porézní permeabilní medium naplněné tekutinou nebo analogicky jako vodou saturovanou houbu s viskoelastickými vlastnostmi. *Při konstantním tlaku*, působícím na viskoelastický materiál, vzniká „creep“ počáteční rychlá deformace je sledovaná pomalou (na čase závislou) postupně klesající deformací, dokud není dosaženo rovnováhy. *Při zatížení tahem* se kolagenní vlákna orientují svými podélnými osami do hlavního směru deformace. Zvyšováním tahového napětí se prodlužují, nabývají příčných směrů, a to až do okamžiku jejich poruchy. *Při zatížení smykovým napětím* nevznikají objemové změny ani tlakové gradienty. Proto se nevyskytuje ani tkáňový tok. Kloubní chrupavka má schopnost poskytovat synoviálnímu kloubu samolubrikační schopnost, která je možná za fyziologických zátěžových podmínek. Funkcí kloubní chrupavky je zvětšovat oblast distribuce zatížení a poskytovat hladký povrch, který je odolný k opotřebení při zatěžování.

5.2. Funkční adaptace kostí remodelace

Kostní tkáň (ale i ostatní pojivové tkáně) se neustále přestavuje - remodeluje. *Remodelace kosti* je trvalý stav, charakterizovaný cyklickou aktivitou osteoklastů a osteoblastů s klasickým trváním cyklu asi 6 měsíců. Vlivem mnohоядерных kostních buněk, tzv. osteoklastů se kostní tkáň odbourává a

probíhá velice složitá 1. fáze kostní remodelace (osteoresorbce), na kterou navazuje 2. fáze remodelace (osteoformace), při které se uplatňují osteoblasty, buňky tvořící novou kostní tkáň. Vzájemná interakce osteoblastů/stromálních buněk a osteoklastů je nepochybná. Osteoblasty se regulačními ději velmi intenzivně účastní na celém metabolickém obratu kosti, tedy nejen na novotvorbě kostní tkáně. Prostřednictvím mediátorů a působků ovlivňují i tvorbu, dozrávání a aktivitu osteoklastů a přispívají k složitému řízení kostního metabolismu. Za nejvýraznější regulátory tvorby a funkce osteoklastů se považují molekuly a parakrinní působky typu *osteoprotegerin* (OPG), který může blokovat hyperkalcemický efekt parathormonu, vybraných cytokinů a vitamínu D₃ a *osteoprotegerin-ligand*, jež patří do „rodiny TNF receptorů“ (44 - Palička 2001). Fyziologická obměna kostní tkáně - remodelace probíhá různě intenzivně po celý život v tzv. *Hoffshipových lakunách* na povrchu trámeček kostních, subperiostálně, na kortikoendostálním povrchu i v haverském systému kortikalis. *Periost* je fibrosní různě silná membrána na povrchu všech kostí prostoupená krevními cévami a nervovými vlákny, které prostupují do kortikalis přes Volkmannovy kanálky, které jsou spojeny s haverskými kanálky a šíří se až do spongiosní kosti. Vnitřní vrstva periostu, naléhající na kompaktu, obsahuje osteoblasty. Ke kortikalis je připevněn kolagenními tzv. Sharpeyovými vlákny. Adheze periostu u dospělých vlivem silnějších a četnějších vláken je podstatně větší než u dětí, takže při zlomenině se periost zpravidla přeruší po celém obvodu a dojde k dislokaci fragmentů. U dětí

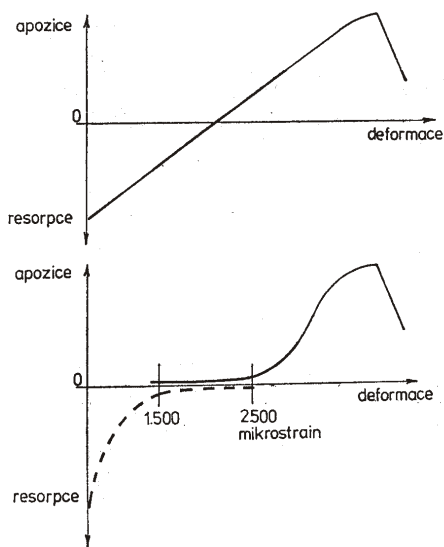
přibližně do 10 let věku se periost při fraktuře zpravidla pouze roztrhne nebo sloupne jako slupka od banánu. Proto u dětí je často možná nekrevavá repozice periost zajišťuje spolu s fixačním obvazem retenci fragmentů (*poznámka autora*). Endost je slabší membrána, která ohraničuje medulární dutinu, jež je vyplněna červenou nebo žlutou kostní dřeví (v závislosti na věku). Endost obsahuje osteoblasty i osteoklasty (43 - Nordin a Frankel 1989). Podle lokaliace má Hoffshipova lakuna tzv. *základní mnohobuněčná jednotka* odlišný tvar konický v kortikalis a plochý na povrchu trámeček. Osteoresorbce trvá 13 týdnů, osteoformace je rozdělena na 2 stadia syntézu matrix a její mineralizaci. Jak v kortikální tak ve spongiosní kosti trvá asi 3 měsíce. Obě fáze trvají asi 4 měsíce, ale dalších 3 - 6 měsíců trvá než je nová kost zralá (dospělá) (45 - Parfitt 1987). Kostní metabolismus závisí na věku, neaktivnější je v prvních letech života a v období tzv. růstového spurtu v pubertě, kdy je ovlivňován pohlavními hormony. Metabolismus kostí se stabilizuje až koncem třetího decenia, kdy kostní hmota dosahuje maxima (u žen to bývá ve 25 - 30 letech, u mužů ve 40 - 45 letech). Poté začíná kostní hmota ubývat - asi 1 % ročně. Za dobu od dosažení maximální kostní hmoty do 75 let se ztratí přibližně 20 - 25 % kostní hmoty, hovoří se o tzv. stařecké atrofii. Asi u 1/3 žen se úbytek kostní hmoty značně zvýší po menopauze, což je stav endokrinologicky charakterizovaný jako hypergonadotropní hypogonadismus, kdy se snižuje sekrece ženských pohlavních hormonů (podstatou je vyčerpání ovariálního folikulárního aparátu) (5 - Blahoš 1995). Fyziologická kostní tkáň během života zdravého jedince se nalézá několikrát v hlavním slabě stacionárním

stavu, tj. ve stavu, při němž je dlouhodobě dosaženo remodelačního ekvilibria (55 - Petrtýl a Danešová 2000). Etapa „dospělosti“ kostní tkáň (tj. dlouhodobého, obvykle několikaletého stavu remodelačního ekvilibria) může být zkrácena biomechanickými vlivy (například změnou dominantních směrů hlavních deformací a dominantních hlavních napětí v důsledku mimořádných a dlouhodobých změn zatěžování skeletu) nebo vlivy biochemickými (poruchami v metabolismu). Pokud nedojde k zkrácení této etapy, dochází k harmonickým („periodickým“) genetickým aktivizacím („nastartováním“) etapy resorbce v uvažovaném objemovém elementu kostní tkáň. Genetický kód nahodile aktivizuje resorbci skeletu (za fyziologicky „normálních“ podmínek). Podle Parfitta (1983) dochází v nahodile distribuovaných lokalitách k iniciaci resorbce přibližně každých 10 vteřin, a to v závislosti na věku jedince, pohlaví, metabolickém stavu, druhu kostní tkáň, na jejím charakteru a jejích vlastnostech. Genetický faktor udržuje skeletární systém v jeho predeterminovaných funkcích. Genetické vlivy tak mají i funkci řízení délky „života“ limitního cyklu kostní tkáň. Odhaduje se, že vlivem zvýšeného kostního metabolismu v prvních letech života se celá kostra obmění za 0,5 - 2 roky (kojenec v 1. roce ztrojnásobí porodní hmotnost - *poznámka autora*), u dospělých podle věku se kosti remodelují za 6-8 let.

Významným fyziologickým jevem kostní tkáň (potažmo všech pojivových tkání) je její funkční adaptace (modelace), která se projevuje vzrůstem pevnosti skeletu vlivem zvýšeného proměnlivého zatížení a jejím poklesem při omezeném namáhání. Při každodenní činnosti v

interakci s prostředím jsou kosti namáhány poměrně složitým různě intenzivním zatížením, které vyvolává tlak, tah, ohyb, smyk a kroucení, případně jejich kombinace. Základní biomechanické charakteristiky kompaktní a spongiózní kosti, které mají význam při porušení tahem a tlakem výstižně zpracovala E. Sobotková (68 - 1994). Tahová, tlaková a smyková napětí i přetvoření měřil například Evans (7 - 1982), který zjistil, že pevnost v tahu, ve smyku, mezní tahové přetvoření a modul pružnosti jsou o mnoho nižší pro femur než pro tibií a fibulu. S výjimkou plastického modulu přetvárnosti, který je dán sklonem tečny ke křivce závislosti mezi napětím a přetvořením, klesají hodnoty tahových charakteristik femuru s věkem (přibližně od 35 let). U tibií je situace rozdílná v tom, že se tahové charakteristiky od té doby skoro nemění s výjimkou mezního přetvoření a absorpční energie, která ovlivňuje sklon k frakturám. Burnstein et al. (6 - 1976) vysvětluje rozdílné chování těchto kostí tím, že se mechanická zatížení u nich liší a předpokládá i rozdílné rychlosti obratu jejich stavebních složek.

Živá kost se stále mění a prodělává pochody růstu a zesílení (tj. modelace) a opakující se náhrady (tj. remodelace). Při remodelaci přizpůsobuje kost svou strukturu velikostem a směrům dominantních zatížení. Proměnné namáhání způsobuje, že je kost silnější, tužší, pevnější a hustší. Naproti tomu kosti osoby dlouhodobě upoutané na lůžko nebo s dlouhodobě fixovanou končetinou jsou ohroženy zlomeninami pro nedostatečnou pevnost kostní tkáň, která vzniká vlivem zvýšené osteoklastické resorbce z inaktivity celkové nebo lokální (35 - Mařík a Sobotka 1997, 24 Kocián 1996).



Obr 4. Vztah mezi deformací a reakcí kostní tkáň. V rozsahu 1500 - 2500 mikrostrain kost nereaguje. Inaktivita vede k resorbci, deformace nad 2500 mikrostrain k apozici (podle 17 - Heřt 1990).

Začátkem let šedesátých a v sedmdesátých letech byly experimentálně získány podklady pro *vysvětlení mechanismů funkční adaptace kostí*. Mezi průkopníky patří J. Heřt (15 - 1964, 16 - 1972), H.M. Frost (8 - 1964), L.E. Lanyon (26 - 1982, 27 - 1987). V pozdějších letech shrnuli otázky biomechaniky kostí z aspektu analýzy Wolffova zákona o transformaci kostí slovenští autoři (30 - Martinko et al. 1987) a Heřt (17 - 1990). O další poznatky o kostní remodelaci za patologických stavů se zasloužil H.M. Frost (9 - 1987, 10 - 1996, 11 - 1997, 12 - 2000) a A.M. Parfitt (45 - 1983, 46 - 1987). Průkaz percepce a signalizace deformací kostní tkáň osteocyty prokázal G. Marotti (28 - 1996).

J. Heřt se splupracovníky v

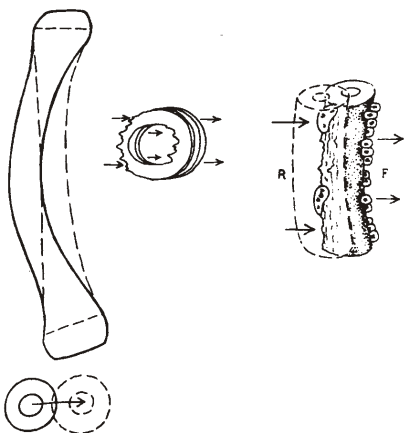
experimentech dokázali, že *základním morfogenetickým podnětem pro apozici kosti je intermitentní zatěžování* při ohybu, tlaku i tahu. Tento objev potvrdili L.E. Lanyon et al. (26 - 1982) a dále zjistili, že rozsah apozice kosti závisí na špičkové hodnotě deformace, na rychlosti změny deformace, na počtu cyklů a řadě dalších parametrů. Jejich nejvýznamnější zjištění bylo, že *apoziční reakce probíhá teprve od určité prahové hodnoty deformace. V rozmezí 1500 - 2500 mikrostrain je kost stacionární nereaguje na tyto deformace.* Přitom 1 mikrostrain je definován jako deformace o 1 miliontinu (10^{-6}) původní délky. *Inaktivita vede k resorbci, deformace nad 2500 mikrostrain k apozici* **obr 4.**

J. Heřt v dalších pracech (17 - 1990, 18 - 1993) uvádí tři základní mechanismy kostní remodelace, která je nejintenzivnější v růstovém období:

1. mechanismus funkční adaptace kostí *závisí na intenzitě proměnlivého namáhání* (vnitřního napětí v kosti), na rychlosti změny deformace, na počtu cyklů aj., ale v podstatě na aktivitě osteoblastů (osteocytů) a osteoklastů, které jsou aktivovány nadprahovými deformacemi (osteocyty již po 5 minutách reagují vzestupem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy /27 - Lanyon 1987/).

2. mechanismus kostní adaptace *je způsoben periostem* - tlak periostu působí resorbci, tah periostu apozici.

3. mechanismus působí jen *v období růstu*. Podle Hüterova - Volkmanova zákona růstová epifyza tvoří kostní tkáň ve směru axiálního tlaku - zvýšení tlaku omezuje růst, odlehčení růstové ploténky růst urychluje. Při šikmém zatížení metafýza přirůstá klínovitě, ploténka se orientuje kolmo na směr tlaku a roste ve směru



Obr. 5. Bočný posun (lateral drift) se označuje modelace zakřivené diafýzy (po fraktuře, mikrofraktuře), která vzniká mechanismem subperiostální (respektive subendostální) resorbce (**R**) na konvexní straně zevního (respektive vnitřního) povrchu a subperiostální (subendostální) apozice (**F** - formace) na konkávní straně zevního (respektive vnitřního) povrchu (podle 9 - Frost 1987).

tlakové rezultanty.

Uvedené mechanismy se různou měrou uplatňují při vyrovnávání dislokace kostních fragmentů ve frontální rovině po zlomenině nebo korekční osteotomii. Tato modelace se označuje *bočný posun (lateral drift obr. 5)* a je využívána v dětské frakturologii přibližně do 10 let věku (před růstovým spurtem) pro spontánní korekci ad axim a ad latus dislokovaných zlomenin ve frontální rovině. Hojení a boční posun probíhá nejrychleji a nejdokonaleji v blízkosti růstové ploténky, kde zůstává zachována červená kostní dřev a spongiózní kost. Dislokace ad axim v sagitální rovině se zpravidla nekorigují ad integrum a dislokace ad periferiam se korigují jen minimálně nebo vůbec ne.

Již začátkem padesátých let G.A. Ilizarov propracoval kompresně-distrakční

techniku prodlužování dlouhých kostí pomocí zevních fixátorů a podal experimentální i klinické důkazy, že pro regeneraci (potažmo apozici) distrahovaného svalku nebo růstové chrupavky je základním morfogenetickým podnětem intermitentní zatěžování. Tricetileté zkušenosti a výsledky G.A. Ilizarov prezentoval v Praze poprvé až v roce 1981. Teprve potom byla jeho metoda prodlužování zavedena i v ostatních vyspělých státech světa.

Do roku 1960 fyziologové a klinici všeobecně uznávali, že efektorové buňky (osteoblasty, osteoklasty, chondroblasty a fibroblasty) jsou kontrolovány nemechanickými agens, které odpovídají za fyziologické i patofyziologické (chorobné) pochody. Na základě pozdějších objevů a poznatků o neuromuskulární fyziologii a o vlivu fyzické aktivity na skeletální architekturu, sílu a mechanickou pevnost navrhl H. M. Frost v roce 1995 tzv. Utah paradigm kostní fyziologie (10 - Frost 1996, 11 - Frost 1997, 23 - Jee 2000). Podle tohoto vzoru mají mechanické faktory dominantní kontrolu biologických mechanismů, které dohlížejí na změny kostí a pojiva v postnatálním období. Nemechanické agens (např. hormony, vitamin D, růstové faktory, cytokiny, genetické vlivy, pohlaví aj.) mohou podporovat nebo zabraňovat vlivu mechanických faktorů, působících na osteoblasty a osteoklasty, ale nemohou je nahradit. Utah paradigm objevuje dříve skrytou tkánovou úroveň (hladinu „dimenzi“ či rozměr) kostní fyziologie.

Kosti se přizpůsobují zatížení vývojem svého tvaru, vlastností, chování a své mikrostruktury. Toto přizpůsobení se mimo jiné projevuje anizotropií, která závisí u kostní tkáně nejen na mechanických, ale

také na biochemických podmínkách. Anizotropie je charakterizována odlišnými mechanickými vlastnostmi v různých směrech. Na rozdíl od většiny technických hmot je anizotropie kostí vlivem jejich adaptivního mechanismu závislá na směru převládajícího místního namáhání, a proto se značně mění s místem (62 - Sobotka 1994).

Reaktivitou kostní tkáně na vnější zatížení se experimentálně v devadesátých letech zabýval *Petrtyl et al.* (51 - Petrtyl a Danešová 1998, 52 Petrtyl a Danešová 1998). Z provedených experimentálních měření a numerických analýz kortikální kosti lidského femuru je patrné, že během remodelace kostní tkáně vždy existuje velmi úzká vazba mezi mechanickým zatížením, dominantním hlavním napětím, orientací struktury a jejími elastickými vlastnostmi. Struktura je orientována tak, aby přenášela vždy relativně největší a současně nejčtenější, avšak fyziologicky přípustná, tlaková nebo tahová napětí se zřetelem k minimalizování, eventuelně vyloučení napětí smykových v hlavních směrech struktury. Petrtyl v roce 1988 prokázal, že remodelace kostní tkáně vždy spěje ke stavu koincidence tří hlavních směrů, tj. hlavního směru anizotropie, hlavního směru struktury (osteonů) a směru prvního dominantního hlavního napětí (48 Petrtyl 1994).

V 2. polovině 90 let *Petrtyl et al.* na základě syntézy poznatků biologických, biochemických, biomechanických a termodynamických zcela originálně exaktně vyjádřili podstatu dvou základních fází kostní remodelace (I. fáze - resorpce kostní tkáně, II. fáze - procesy novotvorby vysokomolekulární kolagenové matrice a její mineralizace), její rychlost, závislost na velikosti mechanického zatížení, závislost

časových změn jednotlivých substrátů, podmínky vzniku stacionárních stavů a rychlostních konstant biochemických reakcí. Definoval remodelační procesy na základě originálních stechiometrických a kinematických rovnic. Aplikace biotermodynamických zákonitostí (platnost zákona zachování hmotnosti atomů při probíhajících chemických reakcích /29 - Maršík 1998/) umožnila integrovat úspěšně biomechanické účinky s procesy biochemickými, a tak determinovat proces vzniku nové - remodelované kompozitní struktury se zřetelem k mechanickým zatěžovacím účinkům (51 - Petrtyl a Danešová 1998, 52 - Petrtyl a Danešová 1998, 53 Petrtyl 1999).

V další studii *Petrtyl s Danešovou* formulovali **obecnou teorii remodelace kostní tkáně** (54 - Petrtyl a Danešová 1999, 55 - Petrtyl a Danešová 2000), kde remodelace je biomechanochemický proces charakterizovaný jako difusní forma transportu molekulárních směsí (vztažených k elementárnímu mikroobjemu). Obecná teorie remodelace definuje slabě stacionární stavy a biochemické procesy v interstacionárních obdobích, charakterizuje podmínky vzniku, funkční stability a zániku kostní tkáně (v jejím objemovém elementu). V práci jsou exaktně definovány slabě stacionární stavy a poprvé jsou exaktně definovány hodnoty bifurkačních parametrů při nichž dochází k porušení slabě stacionárních stavů. Obecná teorie je v souladu s klinickými poznatky o dobách jednotlivých remodelačních etap v kostní tkáni (46 - Parfitt 1983) a s biochemickými procesy probíhajícími při funkční adaptaci abnormální kostní tkáně.

5.3. Patologická biomechanika pohybového aparátu

Patobiomechanika se zabývá patologickými stavy, které se projevují jak změnami geometrických a mechanických vlastností skeletu, tak strukturální konfigurace kostní tkáně. Tyto změny jsou důsledkem abnormálních biochemických charakteristik základních komponent kostní tkáně (na podkladě molekulárně genetických vlivů) a muskuloskeletálních a neuronálních interakcí. V této kapitole jsou rozebrány současné biomechanické poznatky o deformitách skeletu a remodelaci pozorované u kostních dysplazií, na které pohlížíme jako na experimentální modely Přírody.

Kostní dysplazie (KD) jsou v užším slova smyslu nazývané **osteochondrodysplazie (OCHD)**. Jedná se o rozsáhlou heterogenní skupinu dědičných poruch metabolismu chrupavčité, kostní a vazivové tkáně. Termínem dysplazie (dysplasia = disordered growth) se označuje symetrická porucha vývoje celé kostry. Ke změnám geometrických a mechanických vlastností skeletu a strukturální konfigurace kostní tkáně dochází za patologických stavů vlivem abnormálních biochemických charakteristik na podkladě molekulárně genetických vlivů a funkční adaptace kostí. Jinými slovy *fenotyp (klinicko-antropologicko-radiologická symptomatologie nebo charakteristika jednotlivých nozologických jednotek KD je výsledkem geneticky předurčené systémové patologické funkční adaptace skeletu (na které se uplatňují různou měrou biomechanické, biochemické a neurogenní patomechanismy)*. Kostní dysplazie se vyznačují zpravidla krátkou nesouměrnou

postavou, abnormalitami tvaru lebky, hrudníku, obratlů, pánve a disproportionálními zpravidla deformovanými dlouhými kostmi končetin s různě závažnou poruchou funkce kloubů končetin a páteře. Některé KD se vyznačují kloubní hyperlaxitou a hypotonií, což kromě porušené fyziologické osy končetiny významně spolupůsobí při vzniku preosteoartrózy. Častější poruchy duševního vývoje se také nežádoucím způsobem uplatňují při komplexní péči o tyto postižené (33 - Mařík et al. 1994). Průměrná incidence raritně se vyskytujících OCHD se uvádí 0,30 - 0,45 : 1000 živě narozených dětí (13 - Hagenäs 1996).

Za sedmileté období existence Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze autoři diagnostikovali *58 nosologických jednotek u souboru 271 pacientů s kostními dysplaziemi (Tabulka 1 v kapitole Osteochondrodysplazie)*. Biomechanické studie byly a jsou prováděny na základě klinicko-antropologicko-radiologického vyšetření, chirurgických pozorování a zkušeností získaných při chirurgickém i ortotickém léčení.

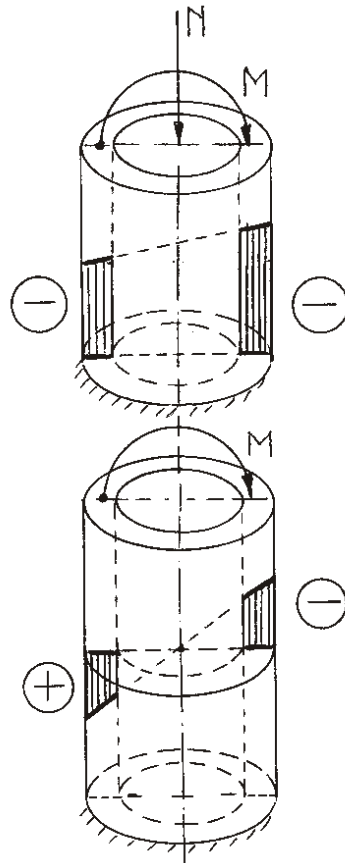
Biomechanické studie byly zaměřeny na vysvětlení patogeneze vzniku patologického *zakřivení femuru do tvaru pastýřské hole, patologických změn průřezů kostí a dřevěného kanálu a nedokonalé kompenzace zakřivení dlouhých kostí bočním posunem*. Na základě studia souboru pacientů a zkušeností s ortotickým a chirurgickým léčením dětí s kostními dysplaziemi objasnil Z. Sobotka a I. Mařík patofyziologické a patobiomechanické mechanismy, jejichž výsledkem jsou pozorované skeletální deformity a

formulovali *deformačně-reologickou teorii remodelace* (63 - Sobotka a Mařík 1994, 64 - Sobotka a Mařík 1995).

1. Zakřivení femuru do tvaru pastýřské hole vzniká u těžkých typů osteogenesis imperfecta **obr. 6a,b,c,d**, ale i u osteoektazie s hyperfosfatazií nebo fibrózní dysplazie. Na femur ve stoje působí značný tlak, ale vlivem excentrické polohy kyčelního kloubu k němu přistupuje ohyb a dále se projevuje smyk a kroucení zvláště v krčku. Samotný ohyb by vyvolal na straně anterolaterální tah a na straně posteromediální tlak.

Zvedneme-li při chůzi nohu (stoj na jedné noze), působí tíha těla nad kyčelním kloubem a tíha zvednuté dolní končetiny na poměrně velkých ramenech ve srovnání se značně krátkým ramenem tahové síly středního a malého hyžďového svalu u kyčelního kloubu dolní končetiny, která zůstává na zemi. Statický moment tahové síly těchto svalů vyrovnává momenty svislé tíhy a zabraňuje, aby člověk nepadal na stranu zvednuté dolní končetiny. Na femur působí tahové síly musculus gluteus medius et minimus podle principu akce a reakce tlakem, který se sčítá s uvedenou tíhou, takže tlaková síla ve femuru se rovná trojnásobku až pětinasobku příslušné tíhy. Navíc ohybový moment odpovídající účinku vlastní tíhy je redukován opačným momentem tahových sil svalů. Proto při relativně velkém tlaku je v tomto případě femur namáhán jen napětím tlakovým, které však vlivem kombinace s ohybem vzrůstá z menších hodnot na straně anterolaterální k větším tlakovým účinkům na straně posteromediální, jak je znázorněno na **obr. 7a**.

Jiné podmínky jsou při stoji na obou nohou. Ohyb zde může převládnout značně



Obr. 7a,b. Rozmístění tlakových a tahových účinků ve femuru na straně anterolaterální a posteromediální při stoji na jedné noze - **obr. 7a** a při stoji na obou nohou - **obr. 7b**. **Obr. 7a.** Průběh normálových napětí v posteromediální a anterolaterální stěně diafýzy femuru vyvolaných účinky normálových sil a ohybových momentů. Vzhledem k přítomnosti nomálových sil jsou normálová napětí v obou stěnách diafýzy femuru téhož znaménka (tj. záporná).

Obr. 7b. Průběh normálových napětí v posteromediální a anterolaterální stěně diafýzy femuru vyvolaných účinky ohybových momentů. Vzhledem k přítomnosti pouze ohybových momentů jsou normálová napětí v anterolaterální stěně diafýzy femuru tahová (se znaménkem plus) a v posteromediální stěně tlaková (se znaménkem minus).



Obr. 6a,b. Zakřivení femuru do tvaru pastýřské hole u 6 leté pacientky s osteogenesis imperfecta III. typu. Femur je vybočen anterolaterálním směrem.



Obr. 6e dentinogenesis imperfecta.

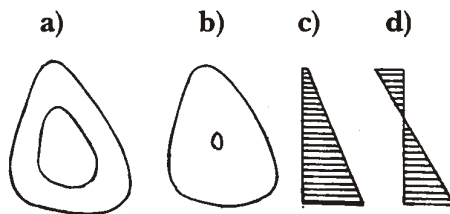
Obr. 6c. RTG levého femuru ukázalo širokou diafýzu, která je typická pro autosomálně recesivní typy OI (tzv. tubulární tvar dlouhé kosti). V rozsahu maximální konvexity femuru není prokazatelná dřevňová dutina, což bylo ověřeno při operaci - vlevo.

Obr. 6d. RTG levého femuru za 6 měsíců po segmentární osteotomii a nitrodřeňové fixaci podle Küntschera.

nad tlakem, takže na straně anterolaterální nastává tah a na posteromedialní tlak, jak je znázorněno na **obr. 7b**. Tělo se instinktivně brání vlivu excentricit a působení ohybu. Je to např. při stoji v pohovu, kdy se výsledná tíha těla přenáší převážně dostředně na jednu dolní končetinu nebo u oboustranné vrozené luxace kyčlí, ale také u osteogenesis imperfecta, kde se insuficience musculus gluteus medius et minimus projevuje kachní chůzí, protože je střídavě téměř dostředným způsobem namáhána pravá a levá dolní končetina. Ve femuru zvednuté dolní končetiny působí vlivem její vlastní tíhy tah s ohybem a toto namáhání přechází při přednožení do vodorovné polohy v prostý ohyb v rovině sagitální. Působením ohybu a zevní rotace dochází často u *osteogenesis imperfecta*, *fibrózní dysplazie a osteoektazie s hyperfosfatazií* k zakřivení femuru do tvaru tzv. *pastýřské hole* - **obr. 6a,b,c**.

2. Patologické změny průřezů kostí a dřevňového kanálu

Při peroperačním pozorování změn průřezů diafýz typicky zakřivených femurů (anterolaterální bowing deformita pastýřské hole) a tibií (anteromedialní bowing šavlovité defomity) bylo u dětí i mladých dospělých s *osteogenesis imperfecta* zjištěno zužování a mizení dřevňové dutiny a její posunutí směrem k vrcholu zakřivení. Průřez zakřivených kostí zde bývá uspořádán do tvaru jakéhosi trojúhelníka se zakřivenými stranami (32 - Mařík et al. 1992) - **obr. 8a,b**. U kosti namáhané mimostředně a prohnuté vlivem ohybu je na konkávní straně základna křivostranného trojúhelníka, kde je více kostní hmoty a na protilehlé straně je jakýsi vrchol. Při současném namáhání tlakem a



Obr. 8a,b,c,d. Průřez zakřivené kosti, mizení dřevňové dutiny a lichoběžníkové rozložení napětí.

ohybem se na konkávní straně sčítají tlaková napětí účinkem ohybu a dostředného tlaku. Na konvexní straně se naopak od tlakového napětí odečítá tahové napětí účinkem ohybu. Výsledkem je buď menší tlakové napětí nebo napětí tahové, jak je znázorněno na **obr. 8c a 8d**. Výsledné napětí je menší, a proto zde není třeba takové množství a taková pevnost kostní tkáně jako na straně konkávní, kde se účinky dostředného tlaku a ohybu sčítají.

Při *osteogenesis imperfecta* se dřevňová dutina zmenšuje nebo dokonce i vymizí, jak se ukázalo při radiologickém a perooperačním vyšetřování pacientů. I. Mařík zjistil při provádění segmentárních osteotomií zajímavou skutečnost, a to že i v zužující se dřevňové dutině zůstává až do jejího vymizení normální kostní dřev. Zužování a mizení dřevňového kanálu je způsobováno těmito příčinami (63 - Sobotka a Mařík 1994):

a) při zhoršených mechanických vlastnostech kostí se projevuje jejich adaptace pro přenášení zatížení vzrůstem průřezové plochy, který odpovídá poklesu napětí.

b) úbytek modulu pružnosti je podstatným způsobem kompenzován přírůstkem průřezové plochy. Tyto změny průřezu ale přispívají jen omezeně k odporu kosti vůči ohybu a kroucení, protože maximální ohybová napětí se vyskytují v zevních

vrstvách průřezu a největší smyková napětí účinkem kroucení jsou na obvodě průřezu.

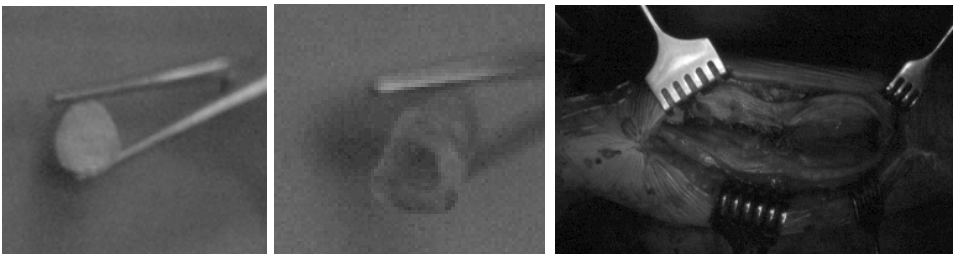
c) kostní dřev v diafýze je méně aktivní. Tato skutečnost také odpovídá vývoji s věkem, kdy červená dřev zde postupně mizí a je nahrazována neaktivní žlutou tukovou dřev. V případech mizení až vymizení dřevového kanálu chybí tlumivé účinky kostní dřev zejména při ohybu a smyku. Analogický jev nastává při ohýbání hadice naplněné vodou, která je na obou koncích uzavřena.

d) vlivem zakřivení kosti při deformitách působí na stěny kosti příčné tlaky, které tlačí k sobě obě části duté kosti. Analogický jev nastává při ohýbání trubky nebo hadice. Příčný tlak vzrůstá přitom se zakřivením kosti.

Při klinickém a radiologickém vyšetřování diafýz dlouhých kostí pacientů s osteogenesis imperfecta byla pozorována excentrická poloha zmenšující se dřevové dutiny, která byla posunuta směrem ke konvexní straně ohnutých kostí. Při značné konvexitě diafýzy (například deformita femuru do tvaru pastýřské hole **obr. 6a,b,c** nebo šavlovitá deformita tibie) dřevová dutina skoro vždy vymizí - **obr. 9a**. Tento jev je způsoben růstem kostní tkáně na

konkávní posteromediální části femuru a na posterolaterální části tibie, kde působí značně vyšší tlakové napětí než při konvexních stranách, jak bylo uvedeno na **obr. 8c a 8d** (63 - Sobotka a Mařík 1994).

Plausibilní teorii příčinného mechanismu *osteogenesis imperfecta* uveřejnil H. M. Frost (9 - Frost 1987). Frost rozlišuje modelaci a remodelaci, protože při stejném stimulu odpovídají odlišně. Například zvýšená modelace zvětšuje zevní průměr kosti a sílu kortikalis. Naopak zvýšená remodelace zvyšuje úbytek trabekul spongiózy a kortikoendosteální kosti. Modelace kontroluje uspořádání a velikost kompaktní kosti a diafýzy, remodelace kontroluje kostní obrat spongiózy a kompakty, obměnu mineralizované chrupavky a primární spongiózy a rovnováhu trabekulární a kortikoendosteální kosti. Frost definoval *minimální efektivní signál (MES)* jako rozmezí deformací, jež odděluje přijatelné od nadměrného nebo biomechanicky triviální bezvýznamné od netriviálního významného. Na **schématu 1A** je zakreslen fyziologický stav remodelace a na **schématu 1B** patologická remodelace změna odpovědi mechanoreceptorů u



Obr. 9a,b,c. Příčné řezy diafýzou stehenní kosti u dospělé pacientky s osteogenesis imperfecta III. typu. **Obr. 9a** - úplné vymizení dřevové dutiny ve středu diafýzy kostní tkáň je velmi tvrdá sklerotická (peroperační nález). **Obr. 9b** - příčný řez v diametafýzární úrovni, kde je dosud zachovalá krvetvorná červená kostní dřev, průřez kosti zde má nepravidelný trojhranný tvar. **Obr. 9c** - periostální „rukáv“ důležitý pro revitalizaci segmentů resekované diafýzy.

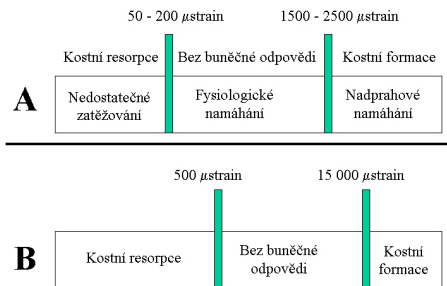


Schéma 1A. Fyziologický stav remodelace.

Schéma 1B. Patologická remodelace snižení sensitivity mechanoreceptorů u hyperparathyroidismu nebo hypoestrogenního stavu v menopauze má za následek osteoresorpci v méně zatěžovaných oblastech skeletu (podle 9 - Frost 1987 a 28 - Marroti 1996).

hyperparathyroidismu nebo hypoestrogenního stavu v menopauze modifikováno podle Frosta a Marrotiho (9 - Frost 1987, 28 - Marroti 1996). Zvýšená prahová hodnota MES způsobuje, že pro remodelaci je třeba poměrně velkých přetvoření. To znamená, že při normální hodnotě MES nedochází k remodelaci a převažuje resorpce. Podle Wienera (cit. sec. 9 - Frost 1987) různé typy signálů mohou kontrolovat systémy zpětnou vazbou. Zpětnou vazbu lze aplikovat i na remodelaci. Nadprahové hodnoty vyvolají remodelaci, která mění velikost a tvar rostoucích kostí, šlach, ligament a fascií takovým způsobem, že jejich nové mechanické napětí (deformace) vrací jejich přetvoření k prahovým hodnotám. Vrozně zvýšená hodnota MES působí negativně při vývoji pojivové tkáně je příčinou hypoplazie vazivové i kostní tkáně, nedostatečné korekce deformit bočním posunem a pod. a může být dosud n e r o z p o z n a n ý m z á k l a d n í m

patomechanismem vzniku kostních dysplazií se sníženou kostní hustotou, kam se řadí osteogenesis imperfecta, juvenilní idiopatická osteoporóza, osteoporóza s pseudogliomem, homocystinurie aj.

Jiným mechanismem funkční patoadaptace je zvětšení průřezů dlouhých kostí subperiostální apozicí kostní tkáně při jejich vnějším povrchu. V některých případech dochází současně k rozšíření dřevového kanálu, jak bylo pozorováno u některých kostních dysplazií s defektní mineralizací, například u *hypofosfatemické křivice, hypofosfatazie, (ale i u osteoektazie s hyperfosfatazií, floridní křivice, renální hyperazotemické osteodystrofie a některých typů mukopolysacharidóz a oligosacharidóz).* Tímto mechanismem se zvyšuje odolnost kostí nejen vůči tlaku a tahu, ale také v ohybu a kroucení, kdy největší napětí (namáhání) působí při zevním okraji průřezu dlouhých kostí (63 - Sobotka a Mařík 1994).

3. Nedokonalé kompenzace zakřivení dlouhých kostí bočním posunem

Zatěžování kostí, které střídavě způsobuje jejich přetváření zkracováním a prodlžováním má velký význam pro apozici a resorpci kostní tkáně v souvislosti s funkční adaptací - remodelací kostí, která se projevuje zvýšením jejich pevnosti vlivem zvýšeného proměnlivého namáhání a jejím poklesem při imobilizaci. Proměnné namáhání způsobuje, že kost je silnější, tužší, pevnější a hustší. Naproti tomu skelet osoby dlouhodobě upoutané na lůžko je ohrožen zlomeninami pro nedostatečnou pevnost a adaptabilitu kostní tkáně v důsledku *osteoporózy z inaktivity*, jak jsme často pozorovali u *děti s osteogenesis imperfecta* dlouhodobě upoutaných na lůžko při frakturách femuru (35 - Mařík a

Sobotka 1997).

Jsme si vědomi, že aplikujeme mechanismy adaptace pojivových tkání, zjištěné u normální kostní tkáně zdravých jedinců, na kostní tkáň biochemicky odlišnou, kde předpokládáme i jiné vrozené modifikované reakce osteoblastů a osteoklastů v kvalitativním i kvantitativním smyslu. Morfologická a funkční diferenciací osteoblastů a osteoklastů je extrémně složitý proces, na kterém se podílejí vedle hormonů, růstových faktorů a vitaminů především cytokiny. Cytokiny jsou somatickými buňkami sekretované informační a regulační molekuly. Jsou to polypeptidy, proteiny i jejich glykosylované formy, které autokrinně, epikrinně a endokrinně mají významné působení na fyziologické funkce produkčních nebo sousedních buněk organismu, na morfogenezi a na udržení homeostázy celého organismu. Již v pikomolárních a nanomolárních koncentracích regulují mnohé funkce jiných buněk (např. proliferaci, migraci, syntetickou aktivitu včetně produkce dalších cytokinů), ale i degrační pochody. Cytokiny mají společné buněčné zdroje a jsou řazeny do skupin převážně podle jejich buněčného původu a funkce, jak charakterizují názvy růstových faktorů (epidermální, fibroblastové, nervové), faktorů stimulujících kolonie krevních buněk nebo nádory nekrotizující faktory. Heterogenita je charakteristická i pro skupinu interleukinů, kterou spojují nikoliv obdobné funkce, ale identifikace jejich primárních struktur a izolace cDNA (57 - Pohunková 1996, 73 - Šterzl 1999).

U obrovského množství biologických jednotek kostních dysplazií není dodnes známá etiopatogeneze, která je komplikována pleiotropismem a

problémem genetické heterogenity. Molekulární analýzou byla prokázána heterogenní etiopatogeneze u vrozených chorob kolagenu, kam patří i osteogenesis imperfecta. Příčinou jsou mutace genů COL1A1 a COL2A2, které kódují 1. a 2. typ kolagenních řetězců (59 - Prockop 1992). Tyto mutace jsou příčinou výskytu III. typu kolagenu v kostní tkáni u některých případů osteogenesis imperfecta (69 - Sokolov 1992). Důsledkem je pak porucha biomechanických vlastností skeletu.

V závislosti na patologických biologických vlastnostech kostní tkáně (spolu s různě vyjádřeným disproporcionálním retardovaným růstem jednotlivých segmentů končetin) dochází k nedostatečné kompenzaci mechanických vlastností skeletu zužováním a mizením dřevňové dutiny, jak jsme pozorovali u pacientů se sníženou kostní hutnotou např. u osteogenesis imperfecta, ale i u pacientů se zvýšenou kostní hutnotou tzv. sklerozujících kostních dysplazií např. u osteopetrózy recesivního typu, u Melnickova-Needlesova syndromu, kraniometafyzární dysplazie a dalších (4 - Beighton a Cremin 1980). Průřez kostí se přitom zvětšuje a tím se vyrovnává snížená odolnost kostí vůči přetváření nebo snížená schopnost kostní tkáně přenášet zatížení. Namáhání kostí je značně ovlivněno excentricitami zatížení, které vyvolávají ohyb. Při mimostředním zatížení se dřevňová dutina posouvá do oblasti menších napětí. Vlivem ohybu se patologické kosti ohýbají a vzniká tak v extrémním případě deformita femuru ve tvaru pastýřské hole a šavlovitá deformita tibie. Zakřivení ohnutých kostí se v období růstu vyrovnává remodelací tzv. bočním posunem, a to aposicí kostní tkáně na konkávní straně a resorpcí na straně konvexní. Tento

mechanismus je však u deformit dlouhých kostí dětí s osteogenesis imperfecta nedostatečný.

U jiných kostních dysplazií se kromě disproporcionální retardace růstu často pozoruje *zakřivení a zkroucení dlouhých kostí, které nabývají tubulární tvar*. Resorpce na konvexním povrchu v metafyzách a apozice na konkávním povrchu v střední části diafýzy se zřejmě uplatňuje při modelaci dlouhých kostí. S touto patologickou remodelací se setkáváme například u již zmíněné *hypofosfatemické křivice a jiných forem vitamin D rezistentní křivice (také u renální hyperazotemické osteodystrofie), hypofosfatázie, pachydermoperiostózy, osteoektázie s hyperfosfatázií, infantilní kortikální hyperostózy* aj., kdy dochází k subperiostálnímu ukládání (apozici) kostní tkáně při vnějším obvodu diafýzy a v některých případech dochází současně k rozšíření dřevového kanálu. Tímto mechanismem se zvětšuje odolnost kostí nejen vůči tlaku a tahu, ale také vůči ohybu a kroucení.

Dalším mechanismem je předpokládaný geneticky determinovaný (naprogramovaný) šikmý růst kostí do délky z epifyzové ploténky (růstové chrupavky) ve směru silové výslednice (rezultanty), který je příčinou varózního zakřivení femurů a tibií ve frontální rovině jak jsme pozorovali u *metafyzární chondrodysplazie typ Schmid, dyschondroosteózy Leri-Weil a některých typů mezomelické dysplazie, u epimetafyzární dysplazie s minimálním postižením páteře* aj.

U výše uvedených KD s působením excentrického zatížení vyvolávajícího ohyb souvisí varózní ohnutí femurů a tibií ve frontální rovině, kde se však vždy

uplatňuje ještě jistý stupeň kroucení, vedoucí k malpozici kyčelních, kolenních a hlezenných kloubů.

Kombinace zmíněných patomechanismů kostní remodelace (zakřivení a zkroucení) lze pozorovat také u *diastrofické dysplazie, pseudoachondroplazie a jiných spondyloepimetafyzárních osteochondrodysplazií*, kde předpokládáme či jsme prokázali zvýšení kostního obratu (např. *pseudoachondroplazie, hypofosfatázie, hypofosfatemická křivice* aj./38- Mařík et al. 2000/).

Odlišný mechanismus vede ke vzniku varózní deformity tibie u *Blountovy choroby*, která se vyskytuje jednostranně ale i oboustranně. Na RTG snímku tibie je patrná porucha růstu lokalizovaná do oblasti mediální poloviny proximální epifyzové ploténky, která se projevuje již v předškolním věku (rozlišuje se 6 vývojových typů podle věku). Deformita často recidivuje po lege artis provedené korekční osteotomii. Velmi dobré výsledky dosáhl Vukašinovič et al. (1996) u nejtěžších vývojových poruch se šikmou mediální oblastí plateau tibie kombinovaným výkonem elevace tibiálního plateau kostním autoštěpem z lopaty kyčelní a vysoká valgizační osteotomie tibie. V další etapě byla provedena epifyzeodéza laterální části růstové chrupavky proximální tibie a proximální fibuly. V některých případech lze s úspěchem deformitu korigovat distrakční epifyzeolýzou proximální tibie pomocí zevního fixátoru kruhového. V časných stadiích je korekce varózní deformity proximálních bérců možná i ortézami s vysokým ohybovým předpětím (*poznámka autora*).

Varozitu bérců u *achondroplazie* v

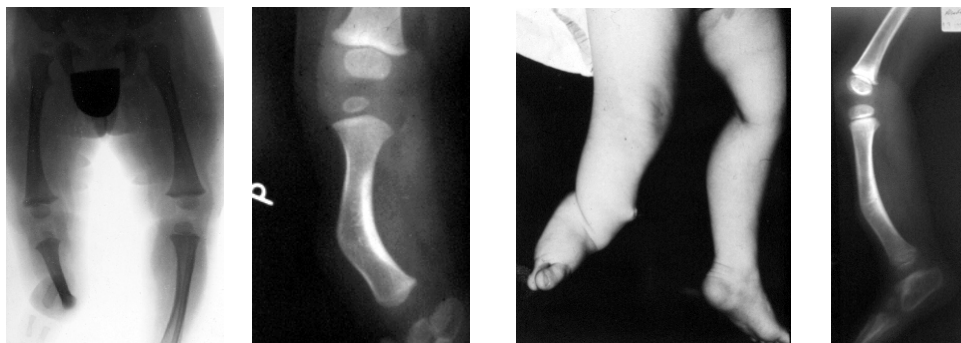
oblasti proximální metafýzy tibia způsobuje zřejmě relativní přerůst fibuly, který jsme opakovaně prokázali RTG vyšetřeními. Relativním přerůstem fibuly vyjadřujeme biomechanicky závažnější retardaci růstu tibia než fibuly.

Metodou volby u biomechanicky závažné varozity je korekce spojená s prolongací pomocí zevních fixátorů anebo prostá resekce segmentu kosti z distální čtvrtiny diafýzy fibuly a následné ortotické léčení s využitím ortéz s vysokým ohybovým předpětím podle Maříka (40 - Mařík a Kozłowski 1998).

Růstová retardace kombinovaná s porušenou modelací metafýz a tubulárním tvarem diafýz a charakteristicky změněný tvar obratlových těl se prokazuje v růstovém období u postižených mukopolysacharidózami a mukolipidózami (nověji oligosacharidózy). Typický RTG obraz, který je nazýván *dysostosis multiplex*, je způsoben nadměrným střídáním glykosaminoglykanů (dříve kyselých mukopolysacharidů) uvnitř buněčných lysosomů, což se prokazuje

histologickým, histochemickým a elektronmikroskopickým vyšetřením chondrooseální tkáň. U všech typů oligosacharidóz se nalézají podobné změny v chondrocytech klidové chrupavky, které jsou zvětšené a obsahují v cytoplasmě vakuoly lysosomů naplněné metabolity proteoglykanů (34 - Mařík et al. 1994). Kostní dysplastické změny jsou kvalitativně podobné u všech mukopolysacharidóz i oligosacharidóz, liší se jen kvantitativním vyjádřením (70 - Spranger et al. 1974).

Patobiomechanické příčiny mají i deformity končetin u některých končetinových a kombinovaných anomálií. V tomto případě, i u jiných hypoplazií končetin, předpokládáme tvarové a strukturní uspořádání jako u kostí zdravých. Například angulace diafýzy tibia ventromediálním směrem u *komplexu femur-fibula-ulna* je nepochybně způsobena jako tětiva působícím fibro-kartilaginózním pruhem v oblasti RTG nekонтрастní fibuly (**obr.10 a,b,c**). Jeho resekce v kojeneckém věku vede k



Obr.10a,b,c,d. Komplex femur-fibula-ulna vpravo. **Obr. 10a.** RTG snímek dolních končetin v předozadní projekci. **Obr. 10b.** RTG snímek bérce v bočné projekci ventromediální angulace diafýzy tibia, na konkávní posterolaterální straně diafýzy tibia je patrné výrazné ztlustění kortikalis. **Obr. 10c.** Dolní končetiny kojence - nad konvexitou hypoplastické angulované tibia je přítomen typický kožní důlek. Biomechanickou příčinou deformity bérce je jako tětiva působící RTG nekонтрастní fibro-kartilaginózní pruh v oblasti fibuly. **Obr. 10d.** Remodelace a částečné vyrovnání osy tibia za 2 roky po resekci vazivového pruhu.

napřimění osy tibie za 1-2 roky po operaci, aniž bychom provedli klínovitou osteotomii tibie (**obr. 10d**). Jiným příkladem funkční kostní adaptace je *částečná aplazie* či *hypoplazie tibie*, kdy dochází k tzv. tibializaci fibuly, která je místo tibie zatěžována střídavým tlakovým napětím (hmotností těla při chůzi a stání) (**60** - Smrčka et al. 1998).

Normálně probíhající remodelaci diafýz dlouhých kostí podle mechanismů zjištěných u pojivových tkání zdravých jedinců jsme pozorovali v kostních regenerátech při prodlužování dlouhých kostí kompresně-distrakční metodou kalotaxí podle Ilizarova u dětí s achondroplazií, metafyzární dysplazií typu Schmid, hypofosfatemickou křivicí i u Turnerova syndromu. **Obr. 11a,b** dokumentuje kvalitní kostní regenerát v

proximální krajině femuru u 15 letého chlapce s achondroplazií 4 měsíce po skončení prodloužení o 10 cm. V průběhu hojení distrahovaných svalků jsme rentgenologicky prokazovali kortikalizaci a tubularizaci kostních regenerátů, ale i zesílení na konkávní straně regenerátu při dislokaci fragmentů ad axim u pacientů s achondroplazií. Mineralizace, osifikace i remodelace probíhala přibližně ve stejném časovém sledu jako při prodlužování dlouhých kostí zdravých dětí v závislosti na dodržení zákonů kostní remodelace a regenerace. Kortikalis se remodeluje do nového rovnovážného stavu, který je v každém bodě (na makroúrovni) charakteristický koincencí prvního hlavního směru anizotropie se směrem prvního dominantního hlavního napětí a hlavním směrem materiálu, tj. populací



Obr. 11a. Kvalitní kostní regenerát délky 10 cm v proximální krajině levého femuru u 15-letého chlapce s achondroplazií. **Obr. 11b.** RTG snímek obou femurů v předozadní projekci v 1 rok po odstranění ZF, vpravo již osifikovaný kostní regenerát 2 měsíce po ukončení prodloužení (ZF Poldi 7).

podélných os osteonů (48 - Petrtyl 1994, 49 - Petrtyl 1995). Intenzita metabolické aktivity závisí nejenom na prokrvení, ale i na funkčním zatěžování prodlužované končetiny. Histologickým a histochemickým vyšetřením byla prokázána v kostních regenerátech prodlužovaných kostí tzv. *svazková tkáň (bundle bone)* jak u dětí s hypoplazií jedné dolní končetiny (např. komplex femur-fibula-ulna), kde předpokládáme stejné biochemické a biomechanické vlastnosti kostní tkáně jako na kontralaterální zdravé končetině, tak u pacientů s achondroplazií (58 - Povýšil et al. 1994).

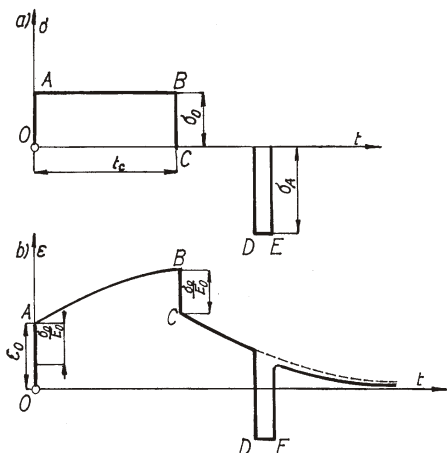
Rychlé hojení mnohočetných osteotomií bylo zjištěno u skupiny dětí s *osteogenesis imperfecta*, kde mezifragmenty byly zcela devitalizovány a úplná remodelace diafýzy dlouhých kostí byla zjištěna jak rentgenologicky tak při reoperacích. Úplná remodelace peroperačně devitalizované kostní tkáně byla prokázána za 6 - 12 měsíců po operaci v závislosti na „izoelestatické“ fixaci, funkčním proměnlivém namáhání, věku dítěte a zřejmě i na typu syndromu vrozené kostní lomivosti. Příčinou častých reoperací byly komplikace vzniklé za různou dobu po výkonu nejčastěji v důsledku anizoeleasticity mezi kostní tkání a použitým osteosyntetickým materiálem (35 - Mařík a Sobotka 1997).

4. Deformačně-reologická teorie remodelace (63 - Sobotka a Mařík 1994, 64 - Sobotka a Mařík 1995).

Tvar, struktura i biomechanické a bioreologické vlastnosti kostí mohou být ovlivněny patologickými projevy kostních dysplazií v různých stupních. Výsledky klinického a radiologického vyšetřování a

pozorování při chirurgických výkonech nás přesvědčili o široké variabilitě různých projevů kostních dysplazií, jak co do druhu, původu a stupně postižení kostí. Proto tvarové a strukturní uspořádání patologických kostí odpovídá v různé omezené míře charakteristickým znakům kostí zdravých. Také funkční adaptace - remodelace patologické kostní tkáně zachovává v různé úrovni některé základní zákonitosti remodelace normální kostní tkáně. Srovnávání charakteristik kostí zdravých a pochodů v nich s kostmi patologickými vede k určování druhů a stupňů postižení při kostních dysplaziích.

Funkční adaptace - remodelace kostní tkáně u jedinců s kostními dysplaziemi, i když je v řadě případů omezena, se řídí do jisté míry zákonitostmi, které platí pro kosti zdravé. Závisí primárně na deformačních stavech (přetvořeních) v kostech a následně na biochemických a patobiochemických procesech (vrozených i získaných). Podle výsledků pozorování i vyšetřování jsme dospěli k *deformačně reologické teorii remodelace kostí*. Podle ní závisí stupeň a intenzita remodelace kostí na změnách jejich přetvoření. Přitom se uplatňují nejen pružné vlastnosti kostí, ale i vlastnosti vazkopružné, které jsou podmíněny přítomností kolagenních vláken, proteoglykanů a tekutin. Vazkopružné vlastnosti způsobují dopružování kostí. Pružné změny jsou krátkodobé a nastávají okamžitě při zatížení a odlehčení kostí. Vazkopružné změny se projevují jednak po zatížení, kdy přetvoření asymptoticky vzrůstá s časem a jednak po odlehčení, kdy přetvoření s časem postupně doznívá. Při stálém (neměnném) a dlouhodobém zatížení se kostní tkáň chová jako vazkopružný materiál. *Deformace (přetvoření) kostní tkáně způsobené*



Obr.12. Namáhání a přetvoření vazkopružné kostní tkáně v čase.

střídavým proměnným namáháním může být vyjádřena sumou okamžitých elastických deformací a vazkopružného (viskoelastického) přetvoření kostní tkáně, které závisí na čase (**obr. 12**)

$$\varepsilon = \frac{\sigma}{E_0} + e^{-\frac{Et}{\lambda}} \left[\frac{1}{\lambda} \int_0^t \sigma(\tau) e^{\frac{E\tau}{\lambda}} d\tau + \varepsilon_0 - \frac{\sigma_0}{E_0} \right]$$

kde E_0 je modul pružnosti kostní tkáně,
 E je modul vazkopružného přetvoření kostní tkáně,
 λ je součinitel vazkosti,
 ε_0 je počáteční přetvoření v čase $t=0$.

Rychlost vazkopružného přetvoření je dána rovnicí:

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \frac{1}{E_0} \frac{d\sigma}{dt} - \frac{E}{\lambda} e^{-\frac{Et}{\lambda}} \cdot \left[\frac{1}{\lambda} \int_0^t \sigma(\tau) e^{\frac{E\tau}{\lambda}} d\tau + \left(\varepsilon_0 - \frac{\sigma_0}{E_0} \right) e^{\frac{Et_0}{\lambda}} \right] + \frac{1}{\lambda} \left[\sigma(t) - \sigma_0 e^{-\frac{Et}{\lambda}} \right]$$

kde E_0 je modul pružnosti kostní tkáně,
 E je modul vazkopružného přetvoření kostní tkáně,
 λ je součinitel vazkosti,
 ε_0 je počáteční přetvoření v čase $t=0$.
 D_0 je počáteční napětí (konstatní zatížení).

Z tohoto vztahu vyplývá, že přetvoření a také intenzita remodelace se snižuje s časem podle reciproční exponenciální funkce (64 - Sobotka a Mařík 1995, 40 - Mařík et al. 2000).

Vazkopružné změny jsou více obvyklé, co do velikosti menší než změny pružné, ale protože trvají mnohem delší dobu, mohou mít pro rozsah remodelace větší význam. Při osteopetróze, charakterizované zvýšeným podílem minerální složky v kostní tkáni, jsou kosti tvrdé a křehké a jejich vazkopružné vlastnosti jsou omezeny. Proto je omezena i jejich remodelace. S tímto jevem se setkáváme také u jedinců v pokročilejším věku. Opačným způsobem je stimulována abnormální remodelace kostí značně měkkých např. při osteomalacii (křivici). Deformačně reologická teorie remodelace kostí, založená na změnách jejich přetvoření, je do jisté míry ve shodě s názorem, podle kterého závisí remodelace kostí jen na přerušovaném zatěžování kostí, kdežto účinek stálého zatížení se při remodelaci neprojevuje (17 - Heřt 1990).

5. Biomechanická hypotéza degenerace kloubní chrupavky etiopatogeneze osteoartrózy

Poškození kloubní chrupavky (a subchondrální kostní tkáně) jakéhokoliv původu vede k porušení normální zátěžové schopnosti tkáně a tím k poruše normální lubrikace v kloubu.

Kloubní nekonkruece zvyšuje

působení zatížení na kloubní povrchy a predisponuje k poškození - selhání chrupavky. Vysoké kontaktní tlaky mezi kloubními povrchy redukuje kloubní lubrikaci. Následkem jsou drsnosti povrchů kloubů a další mikroskopické koncentrace napětí, které jsou odpovědné za další poškození chrupavčité tkáně. Počátečním faktorem je rozvolnění povrchové kolagenní sítě, což dovoluje abnormální expanzi proteoglykanů - výsledkem je snížení tuhosti chrupavky a zvýšení její permeability (75 - Van Mow et al. 1989).

Dědičné změny molekulární a mikroskopické struktury kolagenu a proteoglykanů matrix jsou příčinou vrozené změny mechanických vlastností chrupavčité tkáně a rozvoje sekundární osteoartrózy. Dysplazie epifýz a kloubní nekongruence se vyskytuje buď samostatně jako např. u často nediodagnostikované *mnohočetné epifyzární dysplazie* (typ Ribbing, Fairbank, Meyer /31 - Mařík et al. 1984/ aj.), anebo současně s postižením páteře jako např. *spondyloepifyzární dysplazie* (typ tarda a congenita). Nejzávažnější postižení skeletu a kloubů je u *spondylo-epi-metafyzárních dysplazií* (např. metatropická dysplazie, diastrofická dysplazie, pseudoachondroplazie aj.). Příčinou těchto nosologických jednotek jsou dnes již známé mutace genů pro kolagen II. typu (alfa 1 řetězec), dále alfa 2 řetězce IX. typu kolagenu a cartilagen oligomeric matrix proteinu (19. chromosom). Geneticky předurčené deformity dlouhých kostí, jako poruchy fyziologické osy (ve frontální a sagitální rovině), poruchy torse), deformity tvaru pastýřské hole, lahvovitý tvar metafýz, tubulární forma diafýz včetně malpozice velkých kloubů (porucha torse),

kteří jsou typické kromě výše uvedených nosologických jednotek pro *metafyzární osteochondrodysplazie*, *hypofosfatemickou křivici*, *hypofosfatazii*, *osteogenesis imperfecta* a *spolu s hypermobilitou kloubní* (např. u *Marfanova a Ehlersova-Danlosova syndromu* a již zmíněných kostních dysplazií) jsou dalšími patobiomechanickými příčinami osteoartrózy, která se v období růstu nazývá preartrózou či preartrótickou dispozicí (37 - Mařík a Kuklík 1999). Obecně známou a relativně častou příčinou kloubní nekongruence kyčelních kloubů je *vrozená acetabulární dysplazie*, *morbus LegCalve-Perthes* a *coxa vara adolescentium*. Dalšími příčinami jsou *nitrokloubní zlomeniny*, *stav po meniscektomii*, *po ruptuře kolenních či hlezenných vazů*, *opakovaný hemarthros* (po úrazu, při *hemofilii* aj.), *záněty* (u *kolagenózy*, *bakteriální záněty*, *specifické* aj.). U všech příčin tzv. sekundární osteoartrózy je kloubní chrupavka nosných kloubů porušována již při fyziologickém (normálním) zatížení a pohybu.

6. Závěr

Remodelace kostní tkáně za fyziologického i patologického stavu probíhá po celý život lidského jedince v limitních cyklech. Limitní cyklus je proces během kterého dochází v daném objemovém elementu kostní tkáně ke vzniku nové a k zániku staré pojivové tkáně, a to na všech úrovních struktury (od makrostruktury až po mikrostrukturu). Primárně jsou tyto procesy řízeny geneticky a biomechanochemicky. Remodelace v rozsahu limitního cyklu je přímo ovlivňována zatěžováním kostní

tkáně v závislosti na stavu napjatosti, věku jedince a jeho kostním metabolismu. *Remodelace* kostní tkáně je chápána jako vznik nové tkáně, v určité oblasti, v níž v předchozím limitním cyklu byla přítomná tkáň stejného druhu, která byla novou tkání nahrazena. *Modelace* kostní tkáně je její vznik v oblastech, kde dříve nebyla. Na příklad při extrémním (nefyziologickém) ohybovém namáhání diafýz dochází v tlakových jejich oblastech k apozici tkáně, zatímco v tahové oblasti k jejímu úbytku.

Abnormální tvar skeletu u rostoucího jedince s kostní dysplazií (osteochondrodysplazií) vzniká modelací a remodelací geneticky předurčené patologické kostní tkáně, jež obsahuje abnormální molekuly kolagenu, proteoglykanů, elastinu aj, které se syntetizují v osteoblastech, chondrocytech a pluripotentních pojivových buňkách. Patologické zakřivení a torse dlouhých kostí je výsledkem funkční kostní adaptace biochemicky odlišných základních složek kostní tkáně a abnormálního naprogramovaného růstu. Funkční kostní adaptace je při kostních dysplaziích postižena různou měrou, od normálního průběhu až po výrazně patologické formy. Stejně jako u fyziologicky rostoucího skeletu platí u kostních dysplazií základní principy a zákony kostní remodelace, které byly formulovány koncem v šedesátých a sedmdesátých letech (15 - Heřt 1964, 8 - Frost 1964, 26 - Lanyon et al. 1982) i později (10 - Frost 1996). Biomechanické popudy k remodelaci se vysvětlují změnami deformace kostí. Na apozici kostní tkáně se různou měrou podílí intermitentní cyklické zatěžování. I u KD platí - byť s jistým omezením - Frostova mechanostatická teorie (původně navržená v roce 1964). Růstová chrupavka ovlivňuje

remodalci podle Hüter-Volkmanova zákona - tlak růst zpomaluje, tah zrychluje, při šikmém zatížení roste dlouhá kost (i obratel) ve směru střednice. Periost přitlačením na kostní povrch vyvolává resorbci, naopak jeho odtážením (odtržení Sharpeyových vláken) způsobuje apozici kostní tkáně subperiostálně. Mechanismy odpovědné za kompenzace zakřivení dlouhých kostí tzv. *lateral driftem* (bočním posunem) jsou stejné, ale vzhledem ke geneticky předurčeným výše uvedeným biochemickým abnormalitám jsou neúplné a nedostatečné a mají za následek např. *deformitu femuru ve tvaru pastýřské hole* nebo *šavlovitou deformitu tibie s posouváním, zužováním až vymizením dřeňového kanálu a kostní dřeně*, např. u syndromu vrozené kostní lomivosti. Jindy naopak pozorujeme zakřivení dlouhých kostí se subperiostální apozicí a rozšiřováním dřeňového kanálu např. u různých forem křivice, hypofosfatázie a jiných kostních dysplazií, kdy chybí fyziologická remodelace diafýz. V těchto případech hovoříme o tzv. *tubulárním tvaru* dlouhých kostí, na kterém se jistou měrou podílí i periost (jeho odtážení). Autoři po zhodnocení kostní remodelace u souboru více než 300 pacientů s kostními dysplaziemi a končetinovými vadami dospěli k ***Deformačně-reologické teorii remodelace***, která vychází z vazkopružných vlastností kostní tkáně. Kromě pružných vlastností kostí se při remodelaci uplatňují i vlastnosti vazkopružné, způsobené přítomností kolagenních vláken, proteoglykanů a tekutin. Při stálém (neměnném) a dlouhodobém zatížení se kostní tkáň chová jako vazkopružný materiál. Podle této teorie se přetvoření kostní tkáně mění nejen při změnách zatížení, ale změny přetvoření

pokračují a dozívají při stálém zatížení i po odlehčení. Intenzita remodelace pak závisí na změnách a velikosti přetvoření a době jejich trvání. Jinými slovy vazkopružné změny se projevují jednak po zatížení, kdy přetvoření asymptoticky vzrůstá s časem, a jednak po odlehčení, kdy přetvoření s časem postupně dozívá. Vazkopružné změny jsou více obvyklé (chůze, stání a pod.), co do velikosti menší než změny pružné, ale protože trvají mnohem delší dobu, mohou mít pro rozsah remodelace větší význam. Podle Deformačně-reologické teorie remodelace probíhá i v klidu, kdy účinky nadprahového přerušovaného zatěžování asymptoticky dozívají. Prokázali jsme, že tato teorie platí i pro tzv. kostní dysplazie, kde funkční kostní adaptace je v řadě případů různou měrou utlumená. Kostní remodelace skeletu jedinců s kostními dysplaziami je více než u zdravých dětí ovlivňována svalovým napětím (u KD se často pozoruje hypotonie a hyperlaxita), nelze zanedbat i tlumivé působení kostní dřevě, která vyplňuje někdy zúžený dřevěný kanál. Dlouhodobé nadprahové zatěžování v období růstu je pro regeneraci a remodelaci skeletu postižených KD rozhodující.

Abnormální tvar skeletálního prvku může mít z hlediska formy původ genetický a nebo může vzniknout vlivem dlouhodobých nefyziologických momentových a silových účinků. *Abnormální tvar může být tudíž geneticky předeterminovaný (což je nejčastější případ u geneticky postižených jedinců) nebo jej vyvolají extrémní biomechanické účinky (ale i neurogeni).* Extrémní (nefyziologické) biomechanické účinky mohou být naopak využity, na příklad při léčení abnormálních tvarů, ve smyslu dosažení tvarů bližících se tvarům

normálních jedinců (56 - Pettrýl et al. 2001). Fyzioterapeutické a ortotické léčení je založeno na dlouhodobém zatěžování s cílem stimulace vazkopružného přetvoření pojivové tkáně (40 - Mařík et al. 2001).

Modelování kostní tkáně je velmi významně ovlivněno distribucí napjatosti a (lokálně) hladinami smykových napětí. Tvarové linie skeletálních prvků jsou identické s hladinami maximálních smykových napětí. V těch oblastech kostní tkáně, v nichž hladiny určitých maximálních smykových napětí jsou pod jistou prahovou dolní hladinou, dochází k procesům resorpce. Hladiny jistých maximálních smykových napětí, které jsou nad horní prahovou hladinou, jsou též vystaveny procesům resorpce. Horní a dolní prahové hladiny jsou předeterminovány u každého jedince geneticky. Smyková napětí mezi dolní a horní prahovou hladinou neovlivňují tvarové změny, ale iniciují biochemické procesy (v příslušném objemovém makroelementu tkáně). Smykové plochy, v jejichž okolí došlo k úbytku kostní tkáně, jsou shodné s výsledným geneticky naprogramovaným tvarem rostoucího elementu skeletu. Jinými slovy, maximální smyková napětí nad horní prahovou hladinou a pod dolní prahovou hladinou ovlivňují tvarové změny tkáně (a startují procesy remodelace), zatímco fyziologické hladiny smykových napětí (tj. napětí mezi horní a dolní prahovou hladinou) iniciují („startují“) biochemické procesy v rozsahu příslušného limitního cyklu, tj. ovlivňují remodelační procesy (56 - Pettrýl et al. 2001).

Biomechanicky se na kloubní chrupavku díváme jako na bifázický materiál - tuhá kolagen-proteoglykanová matrix (25 % vlhké váhy), která je

obklopená volně pohyblivou intersticiální tekutinou (75 % vlhké váhy). Důležitými biochemickými vlastnostmi kloubní chrupavky jsou dědičné vlastnosti tuhé matrix a třecí rezistence k toku intersticiální tekutiny skrze porézní permeabilní tuhou matrix. Poškození kloubní chrupavky (a subchondrální kostní tkáně) jakéhokoliv původu (vrozené nebo získané) vede k porušení normální zátěžové schopnosti tkáně a tím k poruše normální lubrikace v kloubu. *Insuficience lubrikace může být primárním faktorem v etiologii osteoartrózy.*

Jednotlivé nosologické jednotky kostních dysplazií lze zařadit na stupnici různých biologických a mechanických vlastností kostní a chrupavčité tkáně. Někde uprostřed je kostní a chrupavčitá tkáň zdravého jedince. Ale i u zdravého se biologické vlastnosti skeletu mění v závislosti na věku a pohlaví (63 - Sobotka 1994). Rychlost kostního obratu je určována stářím kostní tkáně a různými fyzikálními a chemickými vlastnostmi kostí, které závisí na věku (46 - Parfitt 1987) nebo jsou geneticky předeterminovány (39 - Mařík et al. 2000). Proto lze předpokládat, že během vývoje zdravého člověka od narození do konce života se uplatňují proměnlivé mechanismy funkční adaptace pojivových tkání, které mohou být negativně ovlivňovány poruchou regulace metabolismu kostní a chrupavčité tkáně za patologických podmínek.

Literatura

1. Adam M. Hlavní makromolekulární komponenty mezibuněčné hmoty kostní tkáně. In: Compendium osteoporózy, ed. M. Adam, Praha: Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání, 1995, 43 s.
2. Adam M, Špaček P, Hulejová H, Galianová A, Blahoš J. Postmenopauzální osteoporóza. Léčba kalcitoninem při dietě bohaté na kolagenní bílkoviny. Čas. Lék. čes., 135, 1996, s. 74-76.
3. Adam M. Osteoporóza - diagnóza a léčba. Pohybové ústrojí, 6, 1999, č. 1, s. 73-75.
4. Beighton P, Cremin BJ. Sclerosing Bone Dysplasias. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1980, 191 s.
5. Blahoš J. Osteoporóza. Praha: Galén, 1995, 172 s.
6. Burnstein AH, Reilly DT, Martens M. Aging of bone tissue: Mechanical properties. J Bone Jt Surg (Boston), 58, 1976, č. 1, s. 82-86.
7. Evans FG. Bone and bones. J Biomech Eng, 104, 1982, s. 1-5.
8. Frost HM. The Laws of Bone Structure. 4th ed. Springfield: C.C. Thomas, 1964, 167 s.
9. Frost HM. Osteogenesis Imperfecta: The Set Point Proposal (A Possible Causative Mechanism). Clinical Orthopaedics and Related Research, 1987, č. 216, s. 280-297.
10. Frost HM. Perspectives: A proposed general model for the mechanostat (suggestions from a new skeletal-biologic paradigm). Ana Rec, 244, 1996, s. 139-147.
11. Frost HM, Ferretti JL, Jee WSS. Perspectives: Some roles of mechanical usage, muscle strength and the mechanostat in skeletal physiology. Disease and Research Calc Tiss Int, 62, 1997, s. 1-7.
12. Frost HM. Why the ISMNI and the Utah paradigm? Their role in skeletal and extraskelatal disorders. Musculoskel Neuron Interact, 1, 2000, č. 1, s. 5-9.
13. Hagenäs L. Auxological Standards in Bone Dysplasias. Horm Res, 45 (suppl 2), 1996, s. 24-34.
14. Handzel J. Kolagenolytická aktivita některých tkání dutiny ústní. Praha: Universita Karlova, 1984.
15. Heřt J. Regulace růstu dlouhých kostí do délky. In: Plzeňský lékařský sborník, Supplementum 12. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1964, s. 9-132.
16. Heřt J. Reaktion des Knochens auf mechanische Impulse. Teil IX. Bedeutung der Oberflächendrucke für Modellierung der Diaphyse. Gegenbaurs morph. Jahrb., 118, 1972, č. 3, s. 351-68.
17. Heřt J. Wolfův transformační zákon po 100 letech. Acta Chir orthop et Traum čech, 57, 1990, č. 6, s. 465-76.
18. Heřt J. Funkční adaptace kostí. Doktorská dizertační práce. Lékařská fakulta v Plzni. Praha, Univerzita Karlova 1993.
19. Chao EYS. Orthopaedic Biomechanics: The past, present and future. Pohybové ústrojí, 4, 1997, č. 2, s. 63-70.
20. Janíček P, Ondráček E. Řešení problémů modelováním, aneb téměř nic o téměř všem. Skriptum Fakulty strojní VUT v Brně, Brno:, PC-DIR Real

s.r.o., 1998, 335 s.

21. Janíček P. Struktura a vymezení bioinženýrských oborů. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 1, s. 16-23.
22. Janíček P. Biomechanické problémy ortopedie, možnosti a bariéry jejich řešení. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 2, s. 84 - 105.
23. Jee WSS. Principles in bone physiology. *Musculoskel Neuron Interact*, 1, 2000, č. 1, s. 11 - 13.
24. Kocián J. Význam imobilizace a zatěžování kostí pohybem pro jejich densitu. *Pohybové ústrojí*, 3, 1996, č. 2, s. 67 - 71.
25. Kuklík M. SPARC ubikviterní protein pojivových tkání organismu. *Pohybové ústrojí*, 1, 1996, č. 1, s. 3-9.
26. Lanyon LE, Goodship AE, Pye CJ, Mc Fie JH. Mechanically adaptive bone remodeling. *J Biomech*, 15, 1982, č. 3, s. 141-54.
27. Lanyon LE. Functional strain in bone tissue as an objective and controlling stimulus for adaptive bone remodeling. *J Biomech*, 20, , 1987, č. 11/12, s. 1083 - 1093.
28. Marotti G. The structure of bone tissues and the cellular control of their deposition. *Ital J. Anat. Embryol*, 101, 1996, č. 4, s. 25 - 79.
29. Mařík F, Dvořák I. *Biotermodynamika*. Praha: Academia, 1998, 270 s.
30. Martinko V, Jelínek L, Makai F. K otázkám biomechaniky kostí a kostry I. Analýza Wolffova zákona o transformaci kostí z roku 1892. *Acta Chir Orthop Traum čech*, 54, 1987, č. 3, s. 193 - 203.
31. Mařík I, Zeman J, Kuklík M. Primární dysplastická osifikace kyčelních kloubů. *Acta Chir orthop Traum čech*, 51, 1984, č. 3, s. 241-47.
32. Mařík I, Sobotka Z, Povýšil C. Tvar, struktura a vlastnosti kostních tkání s vrozenou kostní lomivostí. In: *Tvary, struktury, funkce a plochy v technice, bionice a biomechanice, ČSSI, Čs. společnost pro biomechaniku, ČVUT, IASS, Praha 1992*, s. 30 - 33.
33. Mařík I, Zubina P, Kuklík M, Hadraba I, Kříž V. Komplexní přístup k systémovým a kombinovaným končetinovým vadám pohybového ústrojí. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 1, s. 33 - 49.
34. Mařík I, Kuklík M, Hyánek J, Povýšil C. Mucopolysaccharidoses and Oligosaccharidoses. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 3, s. 137-150.
35. Mařík I, Sobotka Z. Complications of Intramedullary Nailing and Regeneration of Long Bones at some Bone Dysplasias, *Pohybové ústrojí*, 4, 1997, č. 2, s. 50 - 60.
36. Mařík I, Kozłowski KS. Diagnostika, klasifikace a komplexní péče o pacienty s osteochondrodysplaziemi. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 3+4, s. 172 - 189.
37. Mařík I, Kuklík M. Osteochondrodysplazie s postižením epifýz a metafýz: dědičné a biomechanické příčiny preartrózy a sekundární osteoartrózy, biomechanické aspekty léčeni. In: *Skelet '99, abstrakta (ISBN 80-902147-8-9)*, Praha: Centrum BioMedicinského Inženýrství ČVUT, 1999, s. 36 - 37.
38. Mařík I, Hulejová H, Špaček P, Hyánek J, Adam M, Hyáňková E, Mazurová F, Zemková D. Hodnoty některých biochemických ukazatelů kostního metabolismu u kostních dysplazií. *Čs. Pediat.*, 55, 2000, č. 1, s. 9 - 14.
39. Mařík I, Petrtýl M, Černý P. Regeneration of long bones at skeletal dysplasias respecting the viscoelastic properties. In: *Proceedings, Biomechanics of man 2000*, ed. F. Vaverka, M. Janura. Olomouc: Palacký University, 2000, s. 92 - 95.
40. Mařík I, Petrtýl M, Kuklík M, Černý P. Klinickoradiologická symptomatologie kostních dysplazií jako důsledek geneticky předurčené systémové patologické funkční adaptace skeletu: biomechanické aspekty léčeni. In: *Skelet 2001, abstrakta (ISBN 80-86317-14-5)*, Praha : Centrum biomedicinského inženýrství, ČVUT, 2001, s. 31 - 34.
41. Muir H. The chemistry of the ground substance of joint cartilage. In: *The Joints and Synovial Fluid. Vol II*. Ed by L. Sokoloff. New Yourk: Academic Press, 1980, s. 27 - 94.
42. Musil J. *Glykoproteiny*. Praha: Avicenum, 1978.
43. Nordin M, Frankel VH. Biomechanics of bone. In: M. Nordin and V.H. Frankel. *Basic biomechanics of the musculoskeletal systém*, 2nd ed, Philadelphia, London: Lea and Febiger, 1989, s. 3 - 30.
44. Palička V, Živný P, Jabor A, Řehořková P, Friedecký B. Osteoprotegerin a jeho ligand lokální regulační faktory osteoklastů. *Osteologický bulletin*, 5, 2000, č. 4, s. 107 - 108.
45. Parfitt AM. The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data. In: R.R. Recker. *Bone Histomorphometry*. Boca Raton: CRC Press Inc, 1983, s. 143 - 224.
46. Parfitt AM Bone remodeling and bone loss: Understanding the pathophysiology of osteoporosis. *Clin Obstetr and Gynecol*, 30, 1987, č. 4, s. 789 - 813.
47. Petrtýl M, Ondrouch A, Milbauer M. Experimentální biomechanika pevné fáze lidského skeletu. Praha: Academia, 1985, 186 s.
48. Petrtýl M. Reaktivita kostní tkáně na vnější zatížení. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 2, s. 85 - 92.
49. Petrtýl M. Stav dynamického remodelačního ekvilibria v kortikální kosti. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 3, s. 112 - 117.
50. Petrtýl M, Heřt J, Fiala P. Spatial organization of the Haversian Bone. *Journal of Biomechanics*, 29, 1996, č. 2, s. 161 - 69.
51. Petrtýl M, Danešová J. První fáze remodelace kortikalis. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 1 + 2, s. 29 -

- 39.
53. Petrtyl M, Danešová J. Produkce osteoidu a kalcifikované matrice u zdravé a osteoporotické kortikalisy. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 3 + 4, s. 152-162.
53. Petrtyl M. Biomechanické a biotermodynamické zákonitosti remodelace kostní tkáně. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 1, s. 28 - 48.
54. Petrtyl M, Danešová J. Obecná teorie remodelace kostní tkáně. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3+4, s. 244 - 263.
55. Petrtyl M, Danešová J. Limitní cykly vzniku, funkční stability a zániku kostní tkáně v jejím objemovém elementu. *Osteologický bulletin*, 5, 2000, č. 4, s. 123 - 130.
56. Petrtyl M, Mařík I, Danešová J. Vnější silové a momentové účinky determinující tvar rostoucího skeletu za fyziologického a patologického stavu. In: *Skelet 2001, abstrakta (ISBN 80-86317-14-5)*, Praha : Centrum biomedicínského inženýrství, ČVUT, 2001, s. 38 - 41.
57. Pohunková H. Cytokiny v pojivové tkáni. *Pohybové ústrojí*, 3, 1996, č. 2, s. 58 - 66.
58. Povýšil C, Povýšilová V, Mařík I. Bundle bone pathological processes. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 2, s. 108.
59. Prockop DJ. Mutations in collagen genes as a cause of connective tissue diseases. *New Engl J Med*, 326, 1992, č. 20, s. 540 - 5 46.
60. Smrčka V, Mařík I, Dočkalová M, Svensonová M. Congenital deficiency of the tibia at a medieval monastic cemetery in Olomouc (Czech Republic). *Journal of Paleopathology*, 10, 1998, č. 3, s. 111-120.
61. Sobotka, Z.: *Rheology of Materials and Engineering Structures*. Amsterdam-Oxford-NewYork-Tokyo: Elsevier, 1984, 213 s.
62. Sobotka Z. Biomechanika, bioreologie a jejich úloha v lékařství. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 1, s. 3 - 16.
63. Sobotka Z, Mařík I. Biomechanické jevy u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 3, s. 122 - 36.
64. Sobotka Z, Mařík I. Remodelation and regeneration of bone tissue at some bone dysplasias. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 1, s. 15 - 24.
65. Sobotka Z. Biomechanické funkce dolních končetin a chodidel. *Pohybové ústrojí*, 3, 1996, č. 1, s. 28 - 37.
66. Sobotková E, Hrubá A, Kiefman J, Sobotka Z. Rheological behaviour of bone marrow. *Rheol. Acta*, 26, 1988, s. 468 - 469.
67. Sobotková E, Sobotka Z. Reologické funkce kostní dřevě. In: *Tvary, struktury, funkce a plochy v technice, bionice a biomechanice*. ČSSR, Čs. společnost pro biomechaniku, ČVUT, IASS, Praha 1992, s. 30 - 33.
68. Sobotková E. Současný pohled na mechanické vlastnosti, anizotropii a mikrostrukturu kosti (tlak, tah). *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 1, s. 50 - 56.
69. Sokolov BP, Sher BM, Hausmann J, Mařík I, Deyl Z, Kalinin VN. Altered ratio collagen chains in bone of a patient with nonlethal osteogenesis imperfecta. *Biochim biophys Acta*, 1138, 1992, s. 93-96.
70. Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR. *Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development*. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag, 1974, 369 s.
71. Straus J. *Forenzní biomechanika*. Praha: PA ČR, 1999, 257 s.
72. Straus J. Geometrické a dynamické znaky podogramu dětské nohy. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 2, s. 124 - 130.
73. Šterzl I. Cytokiny struktura a funkce I. a II. *Metabolismus*, 4, 1999, s. 185 - 205.
74. Valenta J et al. *Biomechanika*. Praha: Academia, 1985, 554 s.
75. Van Mow C, Proctor ChS, Kelly MA. *Biomechanics of articular cartilage*. In: M. Nordin and V.H. Frankel. *Basic biomechanics of the musculoskeletal systém*, 2nd ed, Philadelphia, London: Lea and Febiger, 1989, s. 31 - 58.
76. Vukašinović Z, Slavković S, Čobeljić G, Dorič I, Baščarević Z. Surgical correction of medial tibial plateau slope in Blount's disease. *Acta Orthopaedica Iugoslavica*, 27, 1996, č. 2, s. 77 - 84.
77. Zajíček O. *Proteoglykany v roce 1996*. 1. část. *Pohybové ústrojí*, 3, 1996, č. 3, s. 142 - 144.

6. ANTROPOMETRICKÉ METODY VYUŽÍVANÉ PŘI OBJEKTIVIZACI PROPORCIONALITY A NESTEJNÉ DÉLKY KONČETIN

Antropometrické vyšetřovací metody spolu s rentgenologickými nálezy jsou základem pro klinickou diagnostiku kostních dysplazií a některých končetinových dismorfických vad i genetických syndromů. Cílem a úkolem antropologického vyšetření je objektivně zhodnotit odchylky růstu od normy a predikovat patobiomechanickou závažnost skeletálních vad (systémových nebo končetinových). Otázkou je, u kterých částí kostry je růst postižen a zda se odchylky od normy týkají i rozvoje měkkých částí. Nejčastěji používáme projektivní rozměry délek segmentů, přičemž pacienta měříme antropometrem ve stoje. Výhodou tohoto způsobu je, že máme k dispozici české normativy (4 - Bláha 1986-87, 5 - Bláha 1990) i počítačový program na zpracování a vyhodnocení (Antropo). Nevýhodou je někdy obtížné dodržení standardního postoje u postižených často nespolutracujících dětí, zkrácení výsledků při kontrakturách a pod. Přímou délku dlouhých kostí můžeme měřit posuvným měřítkem nebo pásovou mírou. Nevýhodou zde je nedostatek referenčních hodnot celosvětově, české normativy vůbec nejsou k dispozici. Musíme tedy počítat s tím, že v řadě případů se dopouštíme značných nepřesností a naše výsledky jsou pouze orientační, poněvadž skutečnou délku dlouhých kostí na živém člověku antropologickými metodami nelze změřit. Proto u pacientů s kostními dysplaziemi s výhodou používáme *telerentgenogramů*, které umožňují změřit skutečnou délku dlouhých kostí.

Telerentgenogramy jsou snímány buď vleže nebo na dlouhé kazety ve stoje, což je výhodnější, protože dovoluje srovnávání s výsledky klasické antropometrie. S referenčními hodnotami srovnáváme jednotlivé antropometrické rozměry i poměry (indexy) jednotlivých rozměrů, např. poměr délky dolního a horního tělesného segmentu, poměr rozpětí horních končetin k tělesné výšce a další. U všech těchto indexů je třeba si uvědomit, že se během ontogenetického vývoje mění. Totéž platí i pro srovnání délky dlouhých kostí z telerentgenogramů s rtg standardy (40 - Shapiro 1982, 44 - Tanner-Whitehouse 1983). Výsledkem je objektivní zjištění, zda se jedná o malý vzrůst s krátkými končetinami nebo naopak krátkým trupem či je postižen celý skelet. V klinické terminologii používáme pro zkrácení končetiny označení brachymelie a podle toho, který segment je zkrácen, se jedná o *rizomelickou, mezomelickou či akromelickou brachymelii*. V neposlední řadě konzultujeme i otázku, zda těmto metrickým odchylkám od normy odpovídají strukturní změny na skeletu (zejména v oblasti růstových epifýz). Spolupráce ortopeda, genetika a radiologa s antropologem tak vede ke stanovení diagnózy u více než 50 % kostních dysplazií, dismorfických kombinovaných vad a genetických syndromů.

Antropometrické vyšetření významně napomáhá při rozvaze o indikaci operačního léčení a stanovení timingu, tj. nejvhodnější doby k provedení plánovaných operačních výkonů. *Ortoped* hodnotí v období růstu biomechanickou závažnost končetinové vady - to je nestejnou délku, porušenou osu končetiny ve frontální a sagitální rovině, včetně torsní odchylky a zkrácení segmentů zejména

dolních končetin. Cílem ortopedického léčení je konzervativním nebo operačním způsobem co nejlépe biomechanicky vyřešit vrozené (i získané) systémové a končetinové vady, tj. přiblížit se k fyziologické ose končetiny, opravit porušenou torzi, vyrovnat nestejnou délku a zlepšit proporcionalitu a v neposlední řadě kloubní kongruenci. Od klinického antropologa se požaduje objektivně zhodnotit somatický vývoj pacienta a zkrat končetin s ohledem na etiopatogenezi systémové (generalizované) nebo končetinové vady, predikovat růst a velikost zkratu končetin (končetiny) v dospělosti. Jinými slovy úkolem antropologa je předpovídat růst pacienta, jak by pravděpodobně probíhal bez léčebných zásahů. S ohledem na věk dítěte a typ vady je zvolen typ rekonstrukční operace. Pro indikaci operace je rozhodující psychický stav dítěte a pozitivní spolupráce celé rodiny. Antropometrické vyšetření se uplatňuje nejen při indikaci, ale i v hodnocení výsledků komplexní léčby. Včasné provedení predikce zkratu zejména dolních končetin (končetiny) zásadním způsobem ovlivní dlouhodobý individuální léčebný plán u postiženého dítěte. Opakovaná vyšetření vedou k zpřesnění predikce. Po skončení růstu zjištěné odchylky oproti predikovanému zkratu verifikují a objektivizují hodnocení výsledků léčby.

6. 1. Predikce růstu a zkrácení dolních končetin u kostních dysplazií (50 - Zemková a Mařík 1998)

Použití běžných predikčních metod u pacientů s osteochondrodysplaziemi je problematické. Většina antropometrických

rozměrů se u nich liší od normy, habitus je disproporcionální. Znalost vzorců individuálního vývoje umožňuje predikci růstu a dospělé tělesné výšky. Nejznámější predikční metody užívané ve světě jsou Tanner a Whitehouse (TW2) (44 - 1983), RWT (39 - Roche et al. 1975) a Bayley a Pinneau (3 - 1952). Nově se začíná užívat i metoda TW3. Všechny tyto metody užívají k predikci věk v době měření, kostní věk a tělesnou výšku, metoda RWT navíc tělesnou hmotnost. Tyto metody jsou odvozeny ze znalostí vývoje zdravých jedinců, jejich aplikace u pacientů s kostními dysplaziemi je značně omezena. Vyvíjejí se proto různé modifikace predikčních metod založené na klinické zkušenosti, které berou v potaz růstovou anamnézu jedince, výšku rodičů, sexuální maturaci a působení patologických vlivů. Právě růstová anamnéza má velký význam při diferenciální diagnostice různých typů osteochondrodysplazií. Pomáhá rozlišit např. různé typy osteogenesis imperfecta, achondroplazii a hypochondroplazii, pseudoachondroplazii a další. Pro poruchu růstu svědčí především tělesná výška pod 3. percentilem. Může se však jednat o poruchu růstu i u dítěte s výškou v rámci širší normy (např. na 10. percentilu), pokud má velmi vysoké rodiče. Pro poruchu růstu svědčí i růstová rychlost pod 10. percentilem. U těchto případů cíleně zjišťujeme, kdy tato růstová retardace započala: intrauterinně, po narození, po 3. roce života nebo kdykoliv během růstu. Může se i jednat o předčasnou zástavu růstu. Podrobnější informace o auxologii v klinické praxi jsou uvedeny v knize "Růst dětí a jeho poruchy" (17 - Lebl a Krásničanová 1996).

Zvláštní význam pro predikci růstu u kostních dysplazií mají velké soubory

nemocných, podle nichž jsou vytvářeny tzv. *disease specific charts* (7 - De Sanctis a Pinamonti 1997, 9 - Hagenäs 1996). V současnosti jsou již známy růstové křivky pro Turnerův syndrom (37 - Ranke 1994), Downův syndrom, Noonanův syndrom (7 - De Sanctis a Pinamonti 1997), achondroplazii (13 - Horton et al. 1982), diastrofickou dysplazii, pseudoachondroplazii, spondyloepizální dysplazii vrozenou (13 - Horton et al. 1982) a cartilage - hair dysplazii (18 - Makite et al. 1992). U méně častých osteochondrodysplazií existují spíše sporadické zprávy o průběhu onemocnění, obvyklé dospělé výšce, případně kazuistiky dokumentující růst pacienta (16 - Laron et al. 1995, 27 - Mařík et al. 1989, 32 - Palička et al. 1998, 45 - Spranger et al. 1974, 11 - Hensinger 1978, 46 - Wynne-Davies et al. 1985). I tyto údaje jsou velmi cenné pro diagnostiku a predikci růstu a plán léčby u pacientů s KD. Od predikce tělesné výšky se odvíjí i predikce růstu jednotlivých tělesných segmentů. Běžných predikčních metod můžeme použít jen u těch částí skeletu, které se významně neliší od normy, nevykazují výrazné změny kostní struktury a o nichž je známo, že jejich růstová dynamika není narušena.

Jako příklad predikce výšky a zkratu dolních končetin uvádíme *achondroplazii*, která se vyskytuje nejčastěji a s kterou máme nejdelší zkušenost. Stanovení diagnózy nebývá obtížné - klinický, rentgenologický a antropometrický náleze ve shodě konstatují rizomelické zkrácení končetin a makrocefalii. Disproporce jsou patrné již při narození a během růstu se zvyrazňují. V současné době je možná i molekulárně genetická analýza, která diagnózu zpravidla potvrdí (29 - Mazurová et al. 1995). Je nutno zdůraznit, že u

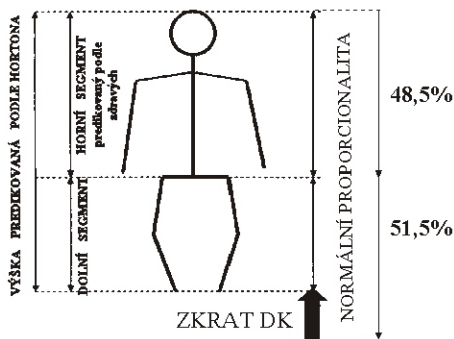
nositelů téže mutace zjišťujeme značnou variabilitu postižení, především co se týče lebky, páteře, hrudníku a osy dolních končetin.

Růstová retardace u pacientů s achondroplazií je zvláště výrazná v prvních letech života, kdy růstová rychlost zdravých dětí je vysoká. Např. mezi druhým a třetím rokem života zdravé dítě vyroste v průměru 8,5 cm, dítě s achondroplazií pouze kolem 5 cm. Později v prepubertálním období se růst zpomaluje i u zdravých dětí na zhruba 5 cm / 1 rok, odchylka od normy se u pacientů s achondroplazií v tomto období výrazně neprohluhuje. K prohloubení růstové retardace a zvýraznění disproporcí dojde v období puberty, kdy u zdravých dětí probíhá růstový spurt a růstová rychlost za rok dosahuje v průměru 8,3 cm u dívek a 9,5 cm u chlapců. U pacientů s achondroplazií v odpovídajícím věku nacházíme přírůstek přibližně 4 cm / 1 rok, urychlení růstu dlouhých kostí nepozorujeme (12 - Horton et al. 1978, 9 - Hagenäs 1996). Používání růstových grafů normální populace je pro děti s achondroplazií zcela zavádějící. Co se týče nástupu a průběhu puberty, neshledali jsme u našich pacientů s achondroplazií významné odchylky od normy ani podle kostního věku, ani pohlavního dospívání. V souboru jsou jak pacienti průměrní, tak s mírným urychlením i mírným opožděním dospívání.

Metoda predikce zkratu dolních končetin u achondroplazie. Retrospektivní studie (27 - Mařík et al. 1989, 47 - Zemková et al. 1990, 48 - Zemková et al. 1991) ukázala, že růst českých pacientů s achondroplazií odpovídá grafu amerických pacientů (12 - Horton et al. 1978), a proto jej můžeme užívat pro predikci i v naší

praxi. Rodiče pacienta se ptají především, jak bude velký v dospělosti, zda lze ovlivnit růst, někteří se zajímají o prodlužovací operace končetin a jejich výsledky, v posledních letech se dožadují i léčení růstovým hormonem. Ortoped se zajímá o pravděpodobnou proporcionalitu, jak velké zkrácení končetin vůči trupu lze v dospělosti předpokládat. *Po opakovaném měření po třetím roce života můžeme predikovat tělesnou výšku v dospělosti podle Hortonova grafu (12 - Horton et al. 1978). Zpřesňování predikované výšky a zkratu dolních končetin se provádí opakovaně po celé období růstu. U žen je variabilita od 122 cm do 137 cm, u mužů od 118 cm do 142 cm. V literatuře se uvádí, že výška trupu je normální (45 - Spranger et al. 1974, 9 - Hagenäs 1996). U našich pacientů je v průměru na dolní hranici normy. Podle retrospektivního výzkumu 12 neléčených pacientů je růstová dynamika horního segmentu v normě a můžeme ji tedy po opakovaných měřeních predikovat podle normální populace. K takto predikované výšce horního segmentu vypočítáme, jak by byl pacient vysoký, kdyby proporce délky dolních končetin a trupu odpovídaly normě. Jestliže od této predikované proporcionalní, "ideální" výšky odečteme výšku predikovanou podle Hortonova grafu, získáme pravděpodobné zkrácení dolních končetin vůči trupu v dospělosti (27 - Mařík et al. 1989, 47 - Zemková et al. 1990, 48 - Zemková et al. 1991, 49 - Zemková et al. 1994).* Schématické znázornění výpočtu zkratu dolních končetin u achondroplazie je na obr. 1. U našich neléčených pacientů zkrat činil 29,1 + 5,8 cm. Prodlužování u achondroplazie je tedy z hlediska proporcionality plně indikováno.

Prodlužovací operace se provádějí v



Obr.1. Schématické znázornění výpočtu zkratu dolních končetin u achondroplazie.

několika etapách a každá je hodnocena (27 - Mařík et al. 1989, 50 - Zemková a Mařík 1998). Délka kostního regenerátu na rentgenovém snímku dovoluje přesně stanovit, o kolik byla kost prodloužena. Úspěšnost prolongace však hodnotíme podle toho, kolik skutečně přispěla ke zvětšení tělesné výšky pacienta. V ideálním případě tělesná výška po operaci se rovná výšce predikované pro daného pacienta v daném věku zvětšené o provedenou prolongaci. Setkáme se však s případy, kdy tělesná výška po operaci je nižší, než bychom očekávali. Ve většině případů je to dáno tím, že během prolongace a v období rekonvalescence je celkový růst pacienta zpomalen, v dalším období následuje "catch-up" růst a můžeme konstatovat, že zisk tělesné výšky se rovná provedené prolongaci. Za neuspokojivý výsledek prolongace pak považujeme případy, kdy se do dvou let od počátku prolongace tělesná výška nezvýší oproti predikci o hodnotu provedené prolongace (50 - Zemková a Mařík 1998).

Tabulka 1. Rozdělení končetinových vad s přihlédnutím k etiopatogenezi a biomechanickým projevům.

KONČETINOVÉ VADY	
vrozené	získané
dysostózy ↓ *	důsledky zánětu ↓↑
hemihyper- nebo hypoplasie	Legg-Calve-Perthesova ch. ↓
na podkladě cévní anomálie ↓↑	coxa vara adolescentia ↓
osteocondrodysplázie	úraz ↓↑
s predilekcí na jednu stranu	iatrogenní trauma ↓↑
- chondrodysplasia punctata ↓	onkologická léčba ↓
- neurofibromatosis ↓↑	dlouhodobá imobilizace ↓
- exostózová choroba ↓↑	hemarthros při hemofilii ↑
- enchondromatosis ↓↑	neurologické postižení ↓
- osteogenesis imperfecta ↓ aj.)	

↓↑ zkrácení, přerůst

* Pod tímto názvem označujeme 1.-6. skupinu Swansonovy klasifikace (23,24)

6. 2. Predikce růstu a zkrácení dolních končetin u končetinových anomálií (51 - Zemková a Mařík 1999)

Nestejná délka končetin je poměrně běžnou ortopedickou problematikou. Vzniká buď zkrácením nebo přerůstem jedné nebo více kostí končetiny. Příčinou je celá řada vrozených vad a chorob. V minulosti byla nejčastější příčinou poliomyelitis acuta anterior. Končetinové anomálie se velmi často projevují zkrácením (či prodloužením) určitých segmentů, což je zejména u dolních končetin příčinou závažné biomechanické patologie, která se projevuje nejčastěji napadáním či kulháním. Později (po skončení růstu) se rozvíjí předčasně

degenerativní kloubní změny na podkladě kloubní inkongruence, způsobené např. šikmým sklonem pánve, analogicky jako u kostních dysplazií. Jednostranný zkrat končetiny vede k asymetrickému zatěžování nosných kloubů dolních končetin i páteře vlivem tzv. statické skoliózy.

Stupeň závažnosti vrozeného porušení růstu končetiny popisujeme od nejllehčího defektu k úplnému chybění, a to termíny *hypoplazie, částečná aplazie a aplazie nebo deficiente*. Případy s vrozeným přerůstem končetin se označují obecně *hyperplazie (gigantismus)* a podle lokalizace postižení se nejčastěji hovoří o makrodaktylii, lokalizovaném gigantismu nebo o hemihyperplazii.

Končetinové vady rozdělujeme na vrozené a získané - **tabulka 1**. Některá *zkrácení* jsou důsledkem *vrozené růstové retardace* postižené končetiny. Zkrácení se vyskytuje především u dysostóz, např. proximální femorální fokální deficiencie (PFFD), vrozeně krátký femur, komplex femur-fibula-ulna (FFU), komplex femur-tibie-radius (FTR), hypoplazie různých segmentů končetiny, hypoplazie jako součást pes equinovarus congenitus nebo vrozeně strmého talu aj. Zkrácení končetin často s postižením stejnostranné horní a dolní končetiny bývá u chondrodysplasia punctata, dysplasia epiphysealis hemimelica, ojediněle u enchondromatózy, exostózové choroby a neurofibromatózy. Vzácně je příčinou zkrácení končetiny angiodyplazie.

Získanou příčinu zkrácení v období růstu mají abreviace u neurologických chorob (poliomyelitis, dětská mozková obrna, myelomeningokéla, centrální a periferní neurogenní léze při nádorovém onemocnění nebo po úrazu). Ozařování jako součást onkologické léčby mívá za následek zkrat končetiny (**42** - Šnajdrová et al. 1997). Infekce kostí a kloubů, které poruší růstovou chrupavku, se projeví různě vyjádřeným zkratem a často i desaxací končetiny (**21** - Mařík et al. 1984, **24** - Mařík et al 1988). Stejně se mohou projevit úrazy tzv. epifyzeolýzy či fyzární fraktury. Nevelký zkrat a deformita proximálního femuru je typický pro morbus Legg-Calve-Perthes a pro coxa vara adolescentia. Zpomalení růstu končetiny jako následek dlouhodobé inaktivity či hypoaktivity se pozoruje u opakovaných zlomenin léčených imobilizací a ortézami, např. u osteogenesis imperfecta - kde se ale na závažnosti zkratu podílí deformita bowing

femuru či tibie (**25** - Mařík et al. 1988), Podobný obraz zakřivení diafýz dlouhých kostí vedoucí k asymetrickému zkratu horních a dolních končetin jsme pozorovali u osteodysplatie (Melnick-Needles) (**26** - Mařík 1989). Dlouhodobá imobilizace dolní končetiny může způsobit předčasný uzávěr růstové epifyzy.

Příčinou nestejně délky může být i *přerůst* jedné končetiny. *Vrozený přerůst končetiny* může být způsoben cévními anomáliemi (arteriovenosní píštěle, hemangiomatóza, angiodyplazie typu Klippel-Trenaunay aj. **14** - Kuklík et al. 1990/) anebo lokálním gigantismem či hemihyperplazií, kterou pozorujeme jako součást syndromu Beckwith-Wiedemann známého také jako syndrom EMG (Exomphalos - Makroglossie Gigantismus **15** - Kuklík et al. 1995/). K přerůstu končetin vede zpravidla již zmíněná neurofibromatóza von Recklinghausen (1. typ **28** - Mařík a Kuklík 1995/), někdy i enchondromatóza a exostózová choroba. Častěji se setkáváme s *přerůsty získané etiologie*, a to po prodělaných zánětech kostí a kloubů, při kterých je hyperémie v epimetafyzární krajině (např. juvenilní chronická arthritida, hemarthros při hemofilii, akutní osteomyelitis). Stejný patomechanismus přerůstu se uplatňuje i po úrazech a operacích v diametafyzární oblasti.

Metody predikce

Podle známé diagnózy je možno orientačně uvažovat o rozmezí zkratu nebo přerůstu v dospělosti. F. Shapiro (**40** - 1982) shromáždil 803 pacientů se zkraty dolních končetin a vyhodnotil délky zkratů u jednotlivých nosologických jednotek. Američtí ortopedi (**31** - Moseley 1988, **34** - Pritchett 1992, **35** - Pritchett 1993)

vytvořili tzv. *straight line graphs*, umožňující predikci růstu dlouhých kostí. Tuto metodu jsme u našich pacientů ověřovali v letech 1988 - 89, ale vzhledem k tehdejšímu vybavení rentgenologického pracoviště se neosvědčila. Proto jsme vytvořili metodu vlastní, která přesněji sleduje růstové tempo jednotlivých kostí v kontextu růstu celého organismu - **tabulka 2A,B**.

Nejprve predikujeme **délku zdravé končetiny**, která má normální růstovou dynamiku (**tabulka 2A**). Vycházíme z predikčních metod užívaných u zdravé populace. Známe tělesnou výšku a délku jednotlivých segmentů (z telerentgenogramů), kalendářní a kostní věk (metodou podle Tannera a Whitehouse /44 - 1983/ nebo Greulich a Pyle /8 - 1959/). Tělesnou výšku predikujeme nejčastěji podle Tannera-Whitehouse

(1983) s přihlédnutím k sexuální maturaci a růstové křivce nemocného (43 - Tanner a Whitehouse 1976). Z predikované tělesné výšky lze odvodit i délku jednotlivých segmentů podle rentgenologických tabulek a grafů. Nejčastěji užíváme tabulky souborně publikované Mc Cammonem (30 - 1970) vycházející z výzkumu z 30. - 50. let (19 - Maresh 1943, 20 - Maresh 1955) a další (1 - Anderson et al. 1963, 2 - Anderson et al. 1964, 34 - Pritchett 1992, 35 - Pritchett 1993). Zde najdeme jak absolutní délku dlouhých kostí z telerentgenogramu vzhledem k věku, tak i jejich poměr k tělesné výšce v daném věku a jejich variabilitu. Při vstupním vyšetření zjistíme poměr jednotlivých segmentů dolní končetiny k tělesné výšce, a to jak z telerentgenogramů - **obr. 2 a 3 (38 - Robinow a Chumlea 1982)**, tak pomocí antropometrického vyšetření (4 - Bláha et

Tabulka 2A,B. Predikce zkratu dolní končetiny.

2A. Postup predikce délky nepostížené (zdravé) končetiny

1. Věk, tělesná výška (TV), kostní věk - predikce výšky podle Tannera-Whitehouse (TV_p)
2. Korekce podle růstové křivky a sexuální maturace
3. Zhodnocení poměru zkoumaného segmentu k tělesné výšce (rtg tabulky - srovnat s antropometrickým vyšetřením) F/TV T/TV
4. Predikce délky nepostíženého segmentu v dospělosti (rtg tabulky) F_p , T_p

2B. Postup predikce délky postižené končetiny u FFU syndromu a PFFD

Předpoklad: Poměr délky postiženého a kontralaterálního nepostíženého segmentu se během vývoje nemění

1. Zjištění poměru postiženého a nepostíženého segmentu F'/F T'/T
2. Predikce délky postiženého segmentu v dospělosti $F'_p = F_p \cdot F'/F$ $T'_p = T_p \cdot T'/T$
3. Predikovaný zkrat dlouhých kostí v dospělosti = $(F_p - F'_p) + (T_p - T'_p)$
4. Při částečné aplasii tarsálních kostí bude celkový zkrat DK o 3-4 cm větší.

al. 1986-1987, **5** - Bláha et al. 1990, **36** - Prokopec 1992). V tabulkách pak vyhledáme pravděpodobný poměr daného segmentu k tělesné výšce v dospělosti a vypočteme délku daného segmentu v dospělosti. (**27** - Mařík et al. 1989, **47** - Zemková et al. 1990, **49** - Zemková et al. 1994).

Obtížnějším úkolem je **predikce postižené končetiny**. Základem predikce je znalost růstu dlouhých kostí. Je známo, že dolní končetiny vyrostou ve věku od 3 do 6 let za jeden rok zhruba o 4 cm (**34** - Pritchett 1992, **35** - Pritchett 1993, **10** - Hajniš et al. 1989, **5** - Bláha et al. 1990, **6** - Bláha et al. 1995, **41** - Sinclair 1985), dále jejich rychlost růstu klesá v prepubertálním období zhruba na hodnotu 3 cm / 1 rok. Pubertální urychlení dolních končetin začíná u dívek po 9. roce, u chlapců po 11. roce. Největší růstové rychlosti okolo 4 cm / 1 rok (Peak Hight Velocity) (**6** - Bláha et al. 1995) dosahují dolní končetiny dříve než celková tělesná výška, a to podle Pradera et al. (**33** - 1989) u dívek mezi 11.- 12. rokem, u chlapců mezi 13.- 14. rokem. Podle Pritchetta (**35** - 1993) u dívek roste tibie ve věku 11-12 let rychlostí 1,1 cm / 1 rok a femur ve věku 11 let 1,6 cm / 1 rok. U chlapců tibie roste ve věku od 11 do 13 let rychlostí 1,3 cm / 1 rok, femur nejvyšší rychlosti dosahuje ve 13 letech, a to 1,8 cm / 1 rok. Růstové ploténky se postupně uzavírají: u dívek v průměru ve 13 - 15 letech, u chlapců v 15-17 letech (**35** - Pritchett 1993). Femur se podílí 55% na délce DK. Na růstu femuru se podílí výrazněji distální ploténka - celkově 70 %. Zhruba do 7 let však je podíl plotének zhruba rovnoměrný, poté se aktivita proximálních plotének výrazně snižuje. Uzavírají se u dívek ve 13 letech, u chlapců v 15 - 16 letech. Na pubertálním růstovém

spurtu se proximální ploténka podílí minimálně (**35** - Pritchett 1993). Distální ploténka zvyšuje aktivitu. Nárůst femuru činí v průměru 1,3 cm ročně - před pubertou 1,2 cm, na vrcholu pak pro chlapce 1,8 cm, pro dívky 1,6 cm za 1 rok (vrchol pro dolní končetiny je u chlapců ve 13 letech, u dívek v 11 letech, tedy jeden rok před celkovým vrcholem růstového výšvihu /**35** - Pritchett 1993, **30** - Mc Cammon 1970, **6** - Bláha et al. 1995). O dva roky později - u chlapců průměrně v 15 letech - se růst femuru snižuje na polovinu. Růst končí s uzavřením distálních růstových plotének u chlapců v průměru v 17, u dívek v 15 letech - tedy zhruba rok před kompletním ukončením růstu (**10** - Hajniš et al. 1989, **6** - Bláha et al. 1995).

Na základě dlouhodobého sledování v Child Research Council v Denveru byly vytvořeny grafy "Growth remaining", ukazující zbývající růst z jednotlivých růstových plotének v tom kterém věku (**35** - Pritchett 1993). Je zde ovšem značná variabilita. Proto je třeba sledovat jak růstovou křivku, tak kostní věk a sexuální maturaci.

Tibie se podílí 45 % na délce DK. Zhruba prvních 10 - 11 let u chlapců a 9 let u dívek se obě ploténky podílejí na růstu rovnoměrně. Distální ploténka však zaniká dříve, v průměru v 15 letech u chlapců, ve 13 letech u dívek. Její aktivita se též snižuje, takže před uzavřením se podílí na růstu tibie pouze asi 20 %. V období pubertálního výšvihu se tedy na růstu tibie již podílí především proximální ploténka (**35** - Pritchett 1993). I u tibie tedy známe normální růst kosti (rentgenové tabulky a „straght line graph“), podíl jednotlivých růstových plotének na růstu v různém věku a zbývající růst pro proximální ploténku. Na základě znalostí etiopatogeneze zkratu

či přerůstu končetiny přistupujeme k individuální predikci.

F. Shapiro (40 - 1982) analyzoval vývojové vzorce zkratu a rozdělil je do pěti základních typů (tabulka 3, obr. 4).

Zkrat končetiny se predikuje podle toho, do jaké skupiny patří. Nejnaléhavějším úkolem bylo vypracovat predikční metodu pro pacienty s velkými zkraty, které se u různých jedinců v rámci dané diagnózy značně liší. Jedná se především o tyto vrozené vady: PFFD, komplex FFU, vrozeně krátký femur a generalizovaná chondromatóza s jednostranným postižením. Ve všech případech se jedná zpravidla o I. typ (upward slope pattern). Poměr nepostížené a postižené strany zůstává stejný. Naše predikční metoda je uvedena v tabulce 2B. Tato metoda nám umožňuje nejen predikovat definitivní výšku a zkrat končetiny v dospělosti, ale v kterémkoliv věku zjistit, zda se pacient odchyluje od predikce, zda po operaci skutečně došlo k trvalému prodloužení končetiny. Zemková a Mařík publikovali své zkušenosti s predikcí zkratu u komplexu FFU a PFFD (23 - Mařík et al. 1988, 22 - Mařík et al. 1988, 51 - Zemková a Mařík 1999).

Závěr

U systémových, kombinovaných i končetinových vad pohybového aparátu geneticky naprogramovaná retardace růstu různého stupně a různé lokalizace, projevující se disproporcionální krátkou postavou, disproporcionálními často zakřivenými končetinami se symetrickým nebo asymetrickým zkrácením jednotlivých segmentů spolu s abnormální funkční adaptací skeletu, která je podmíněna abnormální kostní strukturou, jsou hlavními etiopatogenetickými

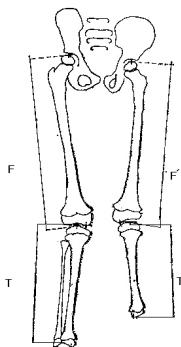
mechanismy, které určují charakteristickou symptomatologii, patobiomechaniku skeletu a startují degenerativní kloubní změny u různých nozologických jednotek a anomálií.

Jak disproporcionality postavy, tak disproporcionality končetin a především nestejná délka dolních končetin jsou příčinou různě závažné patobiomechaniky pohybového aparátu v růstovém období (od mírné asymetrie dolních končetin, která je kompenzována sklonem pánve a minimální skoliózou až po významné zkraty vedoucí k posturální skolióze s rozvojem strukturálních adaptačních změn obratlových těl a intervertebrálních kloubů). Tyto biomechanicky významné asymetrie jsou právem řazeny mezi preosteoartrótické, prespondylotické a prespondylartrótické stavy nebo dispozice stejně jako mnohem závažnější dysplastické změny tvaru a struktury kostní u některých kostních dysplazií (např. s p o n d y l o e p i f y z á r n í a spondyloepimetafyzární kostní dysplazie a kostní dysplazie se sníženou kostní hustotou).

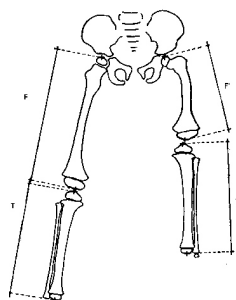
Antropolog je nepostradatelným členem týmu specialistů zabývajících se komplexní péčí o pacienty s kostními dysplaziemi, kombinovanými a končetinovými vadami. Výsledky jeho práce se využívají jak při stanovení genetické diagnózy, tak k indikacím prolongační terapie a jejímu hodnocení. Exaktní hodnocení napomáhá určit rizikové faktory prolongace a vhodný nebo nevhodný věk pro operaci. Umožňuje objektivně informovat rodiče o perspektivě růstu jejich dítěte, možnostech nejvhodnější léčby v nejpříznivějším věku, riziku i o pravděpodobném zisku prolongační operace.

Tabulka 3. Vývojové vzorce zkratů dolních končetin podle F. Shapiro (22).

<p>Typ I - upward slope - Diskrepance rovnoměrně narůstá s věkem až do ukončení růstu (poměr postižené a nepostižené končetiny zůstává stejný): <i>Příklady: destrukce epifyzárních plotének, PFFD, FFU, Ollierova choroba, některé případy anisomelie, poliomyelitis, septické artritidy (těžké formy, po 9. roce, předčasné destrukce růstových plotének), hemihypertrofie cévní i jiné etiologie (přerůst i zkrácení), neurofibromatóza (stimulace růstu na postižené straně), hemiparetické formy dětské mozkové obrny (DMO) aj.</i></p>
<p>Typ II - upward slope - deceleration pattern: Rychlý nárůst zkratu, v období puberty zpomalení a stabilizace. <i>Výskyt: některé případy poliomyelitis, kongenitálně krátkého femuru, hemihypertrofie, Perthesovy choroby aj. (Pravděpodobně tam, kde je postižena více proximální ploténka femuru nebo distální tibia, které se v pubertě již tak výrazně na růstu DK nepodílejí).</i></p>
<p>Typ III - upward slope - plateau: Rychlý nárůst zkratu zpočátku, pak stabilizace. (Předpokládáme opět tam, kde je postižena především či pouze proximální ploténka femuru nebo distální tibia.) <i>Výskyt: např. po fraktuře femuru, Perthesově chorobě, juvenilní rheumatoidní artritidě (nejprve stimulace růstu, pak může dojít k normalizaci v závislosti na věku) neurofibromatóze, v některých případech i při nestejně délce končetin v důsledku cévní anomálie a intrauterinní centrální poruchy. Zde se můžeme setkat s variacemi: IIIA - částečná spontánní úprava + plateau (např. zlomeniny). IIIB - pacienta dokumentujeme až od doby, kdy se zkrat ustálil na stejné hodnotě (plateau)</i></p>
<p>Typ IV - upward slope - plateau - upward: Nárůst zkratu, stabilizace, zvětšení zkratu v pubertě. <i>Příklady: septická artritida, Perthesova choroba.</i></p>
<p>Typ V - upward-plateau-downward: Nárůst zkratu, stabilizace, zmenšení zkratu až vyrovnání délky. <i>Příklady: Perthesova choroba a juvenilní rheumatoidní artritida (přerůst, kompenzace).</i></p>

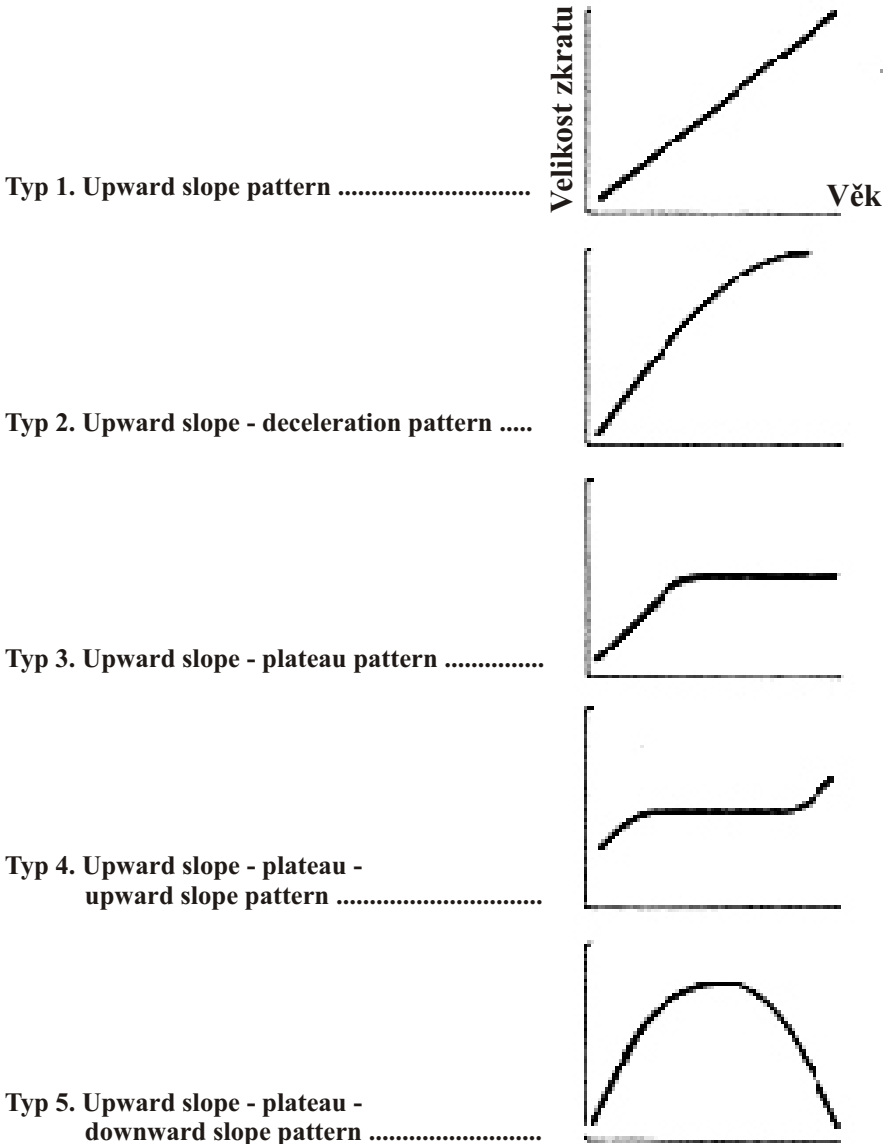


Obr. 2. Schéma telerentgenogramu dolních končetin pacienta s oboustranným komplexem femur fibula (FF) v 6 letech a 9 měsících.



Obr. 3. Schéma telerentgenogramu dolních končetin pacienta s levostranným proximálním femorálním fokálním defektem (PFFD) typu IIIa podle Hamanishiho resp. VII. třídy Pappasovy klasifikace ve věku 2 roky a 6 měsíců.

Obr. 4. Schématické znázornění vývojových vzorců zkratů dolní končetiny podle F. Shapira (82).



Literatura

1. Anderson M, Green W T, Messner M B. Growth and prediction of growth in the lower extremities. J. Bone Joint Surg. 45A, 1963, s. 1-3.
2. Anderson M, Green W T, Messner M B. Distribution of lengths of the normal femur and tibia in children from 1 to 18 years of age. J. Bone Joint Surg., 46A, 1964, s. 1197.
3. Bayley, N., Pinneau, S.R.: Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standards. Journal of Pediatrics, 40, 1952, s. 423 - 441 (errata corrected in Journal of Pediatrics, 41, 1952, s. 371)..
4. Bláha P et al. Antropometrie československé populace od 6 do 35 let. 4 díly. ÚNZ Vrcholový sport, Praha, 1986 - 1987.
5. Bláha P et al. Antropometrie českých předškolních dětí ve věku od 3 do 7 let. 2 díly, Ústav sportovní medicíny, Praha, 1990.
6. Bláha P, Zemková D, Krásničanová H. Rozvoj základních tělesných rozměrů dětí od 3 do 18 let pro potřeby dětských lékařských oborů. I. Délkové rozměry. Čs. pediat., 50, 1995, č. 12, s. 323-327.
7. De Sanctis, V., Pinamonti, A.: Manual of disease-specific growth charts and body standard measurements. Pisa, Pharmacia and Upjohn, 1997, 135 s.
8. Greulich WW et al. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press, 1959.
9. Hagenäs, L.: Auxological Standards in Bone Dysplasias. Horm Res, 45 (suppl 2), 1996, s. 24-34.
10. Hajniš, K, Brůžek, J., Blažek, V.: Růst českých a slovenských dětí. Praha, Academia, 1989.
11. Hensinger R N: Standards in Pediatric Orthopedics: Tables, charts and graphs illustrating growth. New York: Raven Press, 1986, 403 s.
12. Horton, W.A. et al.: Standard growth curves for achondroplasia. Journal of Pediatrics, 93, 1978, s.435-438.
13. Horton, W.A. et al.: Growth curves for height for diastrophic dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia congenita and pseudoachondroplasia. Am.J. Dis. Child 1982, 136, s.1367-319.
14. Kuklík M, Krejčík J, Mařík I. Klinická a genetická charakteristika syndromu Klippel - Trenaunay. Čas. léc. čes., 129, 1990, č. 36, s. 1133 - 1137.
15. Kuklík M, Mařík I, Schutz P. Hemihypertrofie. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č. 2, s. 61 - 64.
16. Laron, Z., Mastragostino, S., Romano, C.: Limb lengthening for whom, when and how? In: Modern Endocrinology and Diabetes. Series Editor: ZVI Laron, Vol. 3, London, Tel Aviv, Freund Publishing House Ltd. 1995, 254 s.
17. Lebl, J., Krásničanová, H.: Růst dětí a jeho poruchy. Praha, Galén, 1996, 157 s.
18. Makite, O. et al. Growth in cartilage-hair hypoplasia. Pediatr Res 31, 1992, s.176-180
19. Maresh M M. Growth of major long bones in healthy children. Amer J. Dis Child, 66, 1943, s. 227.
20. Maresh M M. Linear growth of long bones of extremities from infancy through adolescence. Amer J Dis Child, 89, 1955, s. 725.
21. Mařík I, Frýdl J, Zeman J, Popelka S. Novorozenecká a kojenecká akutní hematogenní osteomyelitis. Acta Chir orthop Traum čech 51, 1984, č. 3, s. 243 - 240.
22. Mařík I, Frýdl J, Meluzín J. Možnosti řešení nestejné délky končetin u komplexu femur - fibula - ulna. Referátový výběr ortopedie, traumatologie a příbuzné obory, 32, 1988, č. 2, s. 130 - 134.
23. Mařík I, Krásničanová H, Zemková D, Kubát R. Predikce růstu segmentů dolních končetin u femorálního fokálního defektu. Acta Chir orthop Traum čech, 55, 1988, č. 5, s. 449 - 455.
24. Mařík I, Kubát R, Filipský J, Galliová J. Osteitis Caused by BCG Vaccination. J Pediatr Orthop, 8, 1988, č. 3, s. 333 - 337.
25. Mařík I, Kuklík M, Kubát R. Osteogenesis imperfecta I. Klinicko-genetická charakteristika. Acta Chir orthop Traum čech, 55, č. 4, 1988, s. 318 - 26.
26. Mařík I. Osteodysplastie (tzv. Melnickův - Needlestův syndrom). Čs Pediat, 44, 1989, č. 8, s. 505.
27. Mařík I, Zemková D, Kubát R et al. Predikce tělesné výšky a zkrácení dolního segmentu těla v dospělosti u achondroplázie. Acta Chir orthop Traum čech, 56, 1989, č. 6, s. 507-515.
28. Mařík I, Kuklík M. Generalizovaná forma neurofibromatózy von Recklinghausen I. typu s lokalizovaným gigantismem: souborný referát s kazuistikou. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č. 4, s. 150-162.
29. Mazurová, F., Mazura, I., Kuklík, M., Mařík, I.: Možnosti prenatalní diagnostiky achondroplázie molekulárně genetickými metodami. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č.4, s.145-49.
30. Mc Cammon R W, ed.: Human growth and development. Springfield, Charles C. Thomas, 1970.
31. Moseley C F. A straight line graph for leg-length discrepancies. J Bone and Joint Surg, 70A(4), 1988, s. 520 - 525.
32. Palička, V., Jabor, A., Řehořková, P. et al.: Osteogenesis imperfecta. Osteologický bulletin 1998: 4, s.93 - 97.
33. Prader, A., Largo, R.H., Molinari, L., Issler, C.:

- Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. *Helvetica Paediatrica Acta*, Supplement 52, 1989, s.1-125.
34. Pritchett JW. Longitudinal growth and growth plate activity in the lower extremity. *Clin Orthop*. 275, 1992, s. 274-279.
35. Pritchett JW. *Practical Bone Growth*. Seattle: J.W.Pritchett, 1993, 164 s.
36. Prokopec, M.: Proměny lidského těla od narození do dospělosti a kritéria k jejich hodnocení. *Acta Hygienica, Epidemiologica et Microbiologica*, 21, 1992, s.15-71.
37. Ranke, M.B. : Growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr*. 83, 1994, s.343-344.
38. Robinow M, Chumlea W C. standards for limb bone length ratios in children. *Radiology* 143, 1982, s.433-436
39. Roche, A.F., Wainer, H., Thissen, D.: Predicting adult stature for individuals. *Monographs in Paediatrics*, 3, 1975, 1 - 114.
40. Shapiro F. Developmental patterns in lower-extremity length discrepancies. *J. Bone and Joint Surg*, Vol.64-A, 1982, č.5, s. 639-651.
41. Sinclair D. *Human Growth after Birth*, 4th Ed. Oxford, New York, Toronto: Oxford University Press, 1985, 251 s.
42. Šnajderová M, Zemková D, Boček P, Mottl H, Lebl J, Koloušková S. Pozdní následky komplexní protinádorové léčby u dětí a mladistvých s extrakraniálními solidními nádory. Vliv na růst, pubertální vývoj a funkci gonád. *Čas. Lék.čes.* 136, 1997, č. 9, s. 276-278.
43. Tanner JM, Whitehouse RH et al. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden Growth Study. *Annals of Human Biology*, 3, 1976, s. 109-126.
44. Tanner JM, Whitehouse RH et al. *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*. London, San Diego, New York, Academic Press, 1983, 107 s.
45. Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR. *Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development*. Jena, VEB Gustav Fischer Verlag, 1974, 369 s.
46. Wynne-Davies R, Hall ChM, Apley AG. *Atlas of Skeletal Dysplasias*. Edinburgh: Churchill and Livingstone, 1985, 646 s.
47. Zemková D, Mařík I, Krásničanová H. Predikce zkratu dolních končetin u achondroplazie a femorální fokální deficiencie. In: *Biomechanika člověka '90*, Liblice, 22.-24. října 1990, s.213-216.
48. Zemková D, Krásničanová H, Mařík I. Prediction of the growth in patients in achondroplasia. *Ärztl. Jugendkd.* 82, 1991, s. 113-114.
49. Zemková D, Krásničanová H, Mařík I. Prediction of growth in some bone dysplasias. In: *Growth and Ontogenetic Development in Man IV*. Edited by K.Hajniš. Prague: Czech Association of Anthropology, 1994, s.263-268.
50. Zemková D, Mařík I. Antropometrie a její využití v komplexní péči o pacienty s kostními dysplaziemi. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 3+4, s. 119-126.
51. Zemková D, Mařík I. Predikce růstu a zkratů segmentů u končetinových vad. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3+4, s. 224-243.

7. KOMPLEXNÍ LÉČENÍ

Léčba dětí i dospělých s osteochondrodysplaziemi (OCHD), kombinovanými (dysmorfickými) vadami a vrozenými končetinovými vadami (VKV) zůstává i přes překotné objevy v molekulární biologii *symptomatická*. Léčení musí být komplexní, zajišťované týmem specialistů, ale vždy individuální. Od narození po neohraničeně dlouhé období se kombinuje a vzájemně doplňuje léčení *medikamentosní* a *operační* s *rehabilitací* a *ortopedicko-protetickým ošetřením*. Důsledky postižení a způsob jeho léčení často hluboce ovlivňují psychickou a sociální situaci rodiny. Spolupráce s rodinou je nezbytným faktorem komplexní léčby. Rodina má být zcela jednoznačně informována o rozsahu, následcích a reálných perspektivách svého postiženého člena (38 - Mařík et al. 1994). Ve všech etapách komplexního léčení a péče je nezbytné přistupovat k postiženým s OCHD, kombinovanými vadami a s VKV u generalizovaných postižení skeletu (i k jejich rodinám) s nejvyšší lékařskou etikou. Cílem komplexního léčení a komplexní péče je připravit děti na důstojný, smysluplný a spokojený život a zařadit je do společnosti jako maximálně plnohodnotné jedince s dobrým sociálním zázemím (27 - Kříž et al. 1996).

7.1. Metody konzervativní

Včasná genetická diagnóza je předpokladem pro stanovení etiopatogeneze, pátrání po přidružených vrozených vývojových vadách ostatních systémů a pro volbu adekvátní léčebně-preventivní péče včetně genetického

poradenství (prenatální a presymptomatická diagnostika v postižených rodinách včele s molekulárně genetickou diagnostikou). Ve všech etapách komplexního léčení a péče je nezbytné přistupovat k postiženým (i jejich rodinám) s KD, kombinovanými vadami a s VKV u generalizovaných postižení skeletu s nejvyšší lékařskou etikou.

U některých primárních metabolických chorob je možná ***substituční, profylaktická nebo roborující terapie*** (17 - Hyánek et al. 1990). *Substituční* medikamentózní terapie je v současné době využívána například u hypofosfatemické formy vitamin D rezistentní křivice, kde se daří více či méně kompenzovat kalciofosfátový metabolismus podáváním kalcitriolu a fosforu. Kompenzace kalciofosfátového metabolismu je předpokladem pro úspěšné operační léčení reziduálních deformit skeletu dolních končetin. *Profylaktický* charakter má dietní terapie např. u fenylketonurie a alkaptonurie. *Roborující* terapií je např. aplikace pyridoxinu u galaktosémie nebo kyseliny listové u hyperhomocysteinémie (18 - Hyánek 1997). Částečně roborující efekt na kostní remodelaci lze zjistit při léčení kalciotropními léky (např. bisfosfonáty, fluorové preparáty, kalcitonin, vitamin D3 a pod.), což lze monitorovat opakovaným vyšetřením markerů kostního metabolismu. Léčení kalciotropními léky je indikováno u některých pacientů s kostními dysplaziemi, které se vyznačují sníženou kostní hutnotou a zvýšeným kostním obratem (47 - Mařík et al. 2000) a při prolongačním nebo jiném rekonstrukčním léčení, kdy se velmi často setkáváme s Sudeckovým algoneurodystrofickým syndromem. V

klinické praxi se již dnes uplatňují některé ***perspektivní prostředky léčby***, k nimž řadíme *léčbu hormonální a transplantaci kostní dřeně*. Prokázalo se příznivé ovlivnění růstu a vývoje sekundárních pohlavních znaků u pacientek s Turnerovým syndromem podáváním růstového hormonu a estrogenů (31 - Lebl 1996). Dosud diskutovanou otázkou je použití růstového hormonu při dlouhodobém léčení dětí s achondroplazií. Výsledky dosavadních studií prokazují nejistý zisk výšky 0,7 9,0 cm (78 - Zemková 2001) za vysokou cenu s možnými vedlejšími účinky růstového hormonu (nádorové bujení, diabetes mellitus, akromegalie, epifýzeolýza hlavice femuru, Perthesova choroba /30 - Lebl a Chládek 1995/, zvýraznění deformit dolních končetin pozorování autora, progrese příznaků komprese míchy a nervových kořenů aj.). Všechny studie se však shodují v tom, že léčba růstovým hormonem u achondroplazie je bezpečná (72 - Tanaka et al. 1998, 56 - Ramaswami et al. 1999). V písemnictví se uvádějí částečné úspěchy s *transplantací kostní dřeně*, například u některých typů mukopolysacharidóz (I., II., III. a VI. typ), mukolipidózy II. typu (39 - Mařík et al. 1994, Starý et al. 1995) a maligní osteopetrózy s předčasnou manifestací (6 - Coccia et al. 1980). První úspěšná transplantace kostní dřeně provedená u dítěte s tzv. maligním (recesivním) typem osteopetrózy u nás byla publikována v Čs. Pediatrii v roce 1993 a první úspěšná transplantace u chlapce s mukopolysacharidózou I. typu v roce 1995 (68 - Starý et al. 1995). V budoucnu se očekávají úspěchy s *genovou terapií* u některých metabolických chorob, například umístěním normálního

klonovaného genu nebo genu supresorového do genomu člověka. *Specifická substituční terapie* lysosomálních chorob čeká na izolaci a syntézu korigujícího enzymu.

Součástí komplexního léčení a péče je individuálně vedená ***léčebná rehabilitace*** (léčebná tělesná výchova, fyzikální terapie, nácvik soběstačnosti a léčba prací či hrou) a *ortoticko-protetické ošetření* včetně psychologické podpory pacienta a jeho rodiny. Včasné zavedení adekvátní léčebné tělesné výchovy a ortoticko-protetického ošetření je další nadějí pro zlepšení zdravotní a sociální situace dětí s biomechanicky závažnými systémovými a končetinovými vadami.

Léčebná rehabilitace je zpočátku hlavně léčebná a sociální, později i výchovná (pedagogická) a pracovní, včetně její nezbytné vazby na protetickou a ortotickou péči (25 - Kříž 1986). Rehabilitace se zaměřuje lokálně na rozvoj, udržení či zlepšení pohyblivosti jednotlivých segmentů končetin a páteře v rozsahu, který je nezbytný a užitečný. Nemusí to být vždy tzv. normální rozsah. V některých případech naopak respektujeme funkční výhodnost nehybnosti, která umožňuje stabilitu kloubu v postavení, jež je pro pacienta optimální. Například u pacientů s arthrogryposis multiplex congenita nebo osteogenesis imperfecta musíme komplexní léčení zaměřit podle závažnosti vrozených kontraktur nebo deformit a rozhodnout včas, zda pacient bude schopen vertikalizace a lokomoce, nebo zda bude odkázán na invalidní vozík (38 - Mařík et al. 1994). Léčebná rehabilitace předpokládá spolupráci pacienta, a proto u nespolupracujících dětí (např. s těžkou mentální poruchou) nemají některé rekonstrukční operace velkou

naději na úspěch. V těchto případech se raději omezujeme na konzervativní léčebné metody nebo na jednodušší ortopedické operace (např. dáme přednost amputaci malformované končetiny s následným ošetřením protézou /46 - Mařík et al. 1999/).

Rehabilitační léčení v před- a pooperačním období je zpravidla vedeno ambulantně na rehabilitačních odděleních v místech bydliště pacientů. Komplexní rehabilitace v plném rozsahu byla do roku 1999 zajišťována pro většinu operovaných dětí na rehabilitačním oddělení NsP v Kostelci nad Černými lesy (26 - Kříž 1994, 27 - Kříž et al. 1996). Nyní využíváme spolupráce s jinými lázeňskými zařízeními pro děti, např. Nové Lázně v Teplicích v Čechách, Léčebna Vesna v Janských Lázních, Léčebna Dr. Filipa v Lázních Poděbrady.

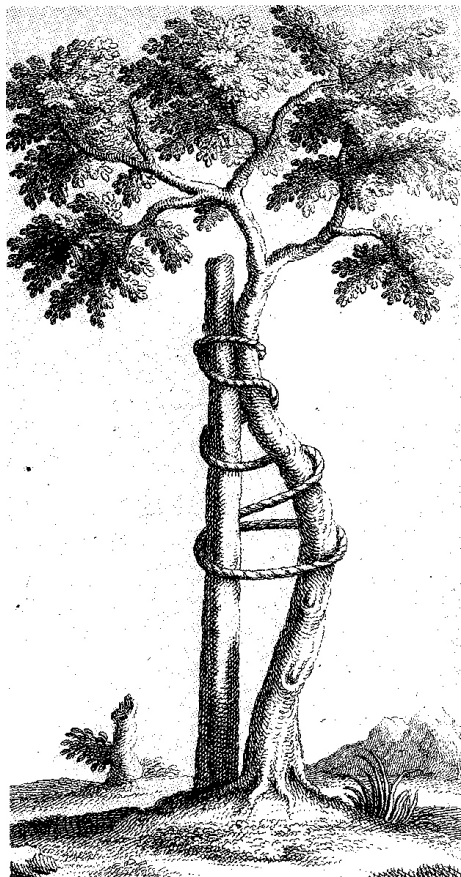
Cílem ortoticko-protetického léčení je prevence zlomenin a deformit, náhrada končetin (protézy, epitézy), udržení operacemi dosažených korekcí (např. ortézy dle Sarmienta po segmentárních osteotomiích u osteogenesis imperfecta nebo dynamické korekční ortézy po operaci pes equinovarus congenitus aj.), ale i korekce deformit páteře v růstovém období dynamickými trupovými ortézami a deformit dlouhých kostí či kloubních kontraktur končetinovými ortézami s ohybovým předpětím (42 - Mařík et al. 1997, 19 - Cheneau 1998, 8 - Černý et al. 1988).

Světového věhlasu v zavedení ortopedické protetiky do klinické praxe dosáhl Jedličkův ústav v Praze, na jehož založení v roce 1913 se významně podílel profesor MUDr. R. Jedlička. S překotným rozvojem vědy a techniky se vyčlenila jednotlivá odvětví ortopedické protetiky, a

to protetika, ortotika (ortotetika), epitetika, kalceotika, adjuvatika a protetometrie. O protetice a jejích odvětvích se dnes hovoří jako o prostředcích technické rehabilitace (27 - Kříž et al. 1996).

S přibývajícimi poznatky o modelaci a remodelaci kostní tkáně je naší snahou příznivě ovlivnit funkční adaptaci skeletu působením různých silových a momentových účinků, které jsou přenášeny na končetiny, páteř, hrudník a pánev ortézami končetinovými a trupovými. Ortézy ovlivňují deformity skeletu nadprahovým mechanickým namáháním, které díky růstu (uplatnění Hüter-Volkmanova zákona), pružným a vazkopružným vlastnostem kostní tkáně nastartuje remodelaci kostní a pojivové tkáně. Jak již bylo uvedeno, remodelace závisí nejen na okamžitých nadprahových změnách namáhání, ale doznívá i při stálém zatížení a v klidu účinkem dopružování kostí (66 - Sobotka a Mařík 1995).

Značné nadprahové tlakové síly je možno aplikovat díky individuálně tvarovaným skořepinám (objímkám), které jsou v místech mechanického namáhání vyloženy atraumatickým materiálem. Korigující síly působí na trojbodovém principu, na kterém je založeno léčení korekčními ortézami. Není náhodou, že tento princip je zobrazen ve znaku ortopedických společností na celém světě (**Obr. 1.**). Jejich velikost je pro každého jedince individuální. Při nastavování tlakového předpětí se dosud řídíme pouze empirickými zkušenostmi. Určení velikosti ohybového předpětí u končetinových ortéz je součástí řešení výzkumného úkolu GAČR číslo 106/00/0006 „*Funkční adaptace a patobiomechanika končetinového a axiálního skeletu při silových účincích*“ (2000 2002).



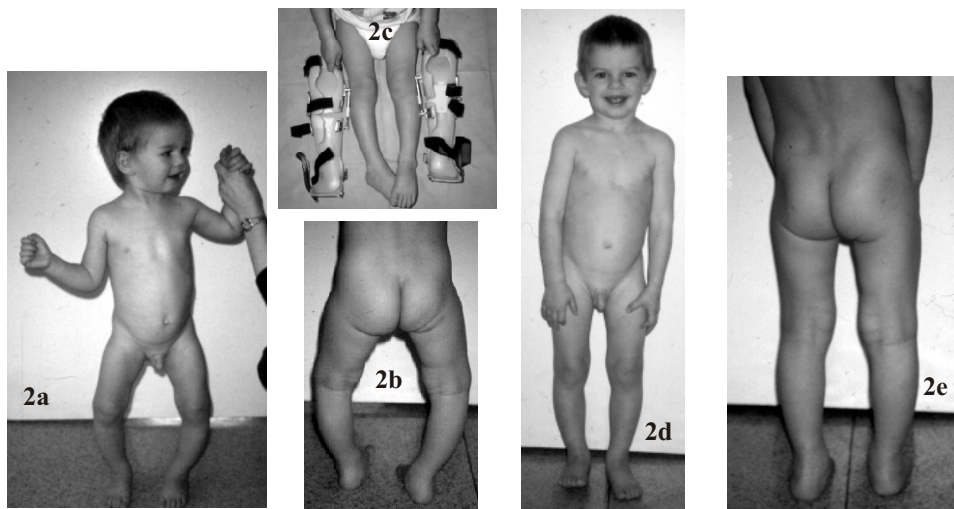
Obr. 1. Pokřivený kmen stromu nebo vinného keře přivázaný k přímému kůlu se stal logem oboru ortopedie na celém světě - převzato z knihy "L'Orthopedie, ou l'art de prevenir et de corriger dans les enfans, les difformites du corps", svazek 1, s. 211, Nicolase Andryho (1658 - 1742). N. Andry odvodil slovo orthopedie z řeckého slova *orthos* (přímý) a *pais* (dítě).

Ortotika má své místo ve všech etapách komplexní léčby. Ortély končetinové i trupové stejně jako chirurgické výkony musí být individuálně zvažovány a indikovány. Ortotické vybavení se již stalo

nepostradatelnou součástí předoperační přípravy i pooperační fyzioterapie (57 - Rose 1986, 60 - Smrčka et al. 1994). V předoperační přípravě je nutné naučit pacienty používat dlahy, končetinové a trupové ortély, aby si zvykli na režim, který od nich bude vyžadován po rekonstrukčním výkonu. Odlišné je dlahování a ortézování horní a dolní končetiny. U dolní končetiny je cílem ortotického ošetření získání stability pro stoj a nácvik chůze. Nejčastěji užíváme rigidní plastové polohovací nebo dynamické ortély zhotovené podle sádrového otisku aktuálního stavu a rozsahu pohybu. U ortéz, navržených Sarmientem, je snahou současně odlehčit, retinovat a mobilizovat s cílem zabránit jak ztuhnutí v kloubech, tak oslabení nebo zkrácení svalů. U horní končetiny je podstatný pohyb v prostoru, který zajišťuje více či méně i končetina zkrácená s omezenou funkcí. Pro kontraktury a deformity rukou vyrábíme ortély a dlahy z nových materiálů (plastů) jako jsou polorigidní (pružný) SoftCast, rigidní Scotchcast a jejich kombinace CombiCast (vyráběné firmou 3M). Cílem je umožnit nebo zlepšit úchop a manipulaci postiženou rukou (60 - Smrčka a kol. 1994, 14 - Hadraba 1995, 15 - Hadraba 1996).

V roce 1997 jsme ve spolupráci s firmou Ortotika s.r.o. Praha vyvinuli končetinové polohovací korekční ortély s ohybovým předpětím, které užíváme především pro korekce deformit a kontraktur dolních končetin ve frontální a sagitální rovině (8 - Černý et al. 1998). Léčení genua et crura vara „idiopathica“ u batolete je dokumentováno na **obr. 2a,b,c,d,e**.

Od roku 1993 používáme pro korekce skolióz páteře modifikovanou ortézu

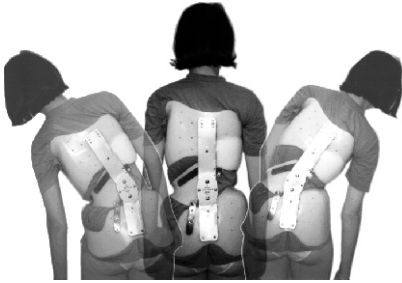


Obr. 2a,b,c,d,e. Léčení crura vara „idiopathica“. U 18 měsíčního batolete s frustní formou rachitis (bylo prokázáno přechodné zvýšení markerů osteoresobce, opožděná osifikace karpu a ruky, velká fontanela byla hmatná na špičku prstu) bylo indikováno ortotické léčení pro varozitu dolních končetin - interkondylární vzdálenost ve stoje byla 6 cm, tibiofemorální úhel na RTG snímku DK byl oboustranně 25 stupňů - **obr. 2a,b.** **Obr. 2c,d,e** výsledek 10 měsíčního léčení ortézami s ohybovým předpětím a suplementace vitamínu D a kalcia.

Cheneau prvního typu (**19** - Cheneau 1998). Pro hrudní křivky užíváme základní vysokou verzi, která je schopna korigovat velmi dobře úhlově i rotačně. Nízká modifikace ortézy Cheneau je vhodná pro bederní křivky. Od roku 1996 používáme i nově vyvinutou Dynamickou korekční trupovou ortézu (DKTO) typ Černý (CZ patent 281800), která umožňuje inklinaci páteře v torakolumbální a lumbální krajině a omezený rozsah pohybu do flexe a extenze páteře při zachování korekčních účinků na zakřivení i rotaci páteře, což spojuje fyzioterapeutické prvky během každodenní činnosti s biomechanicky účinným ortotickým působením na patologická zakřivení páteře, což nastoluje ideální podmínky pro intenzivní

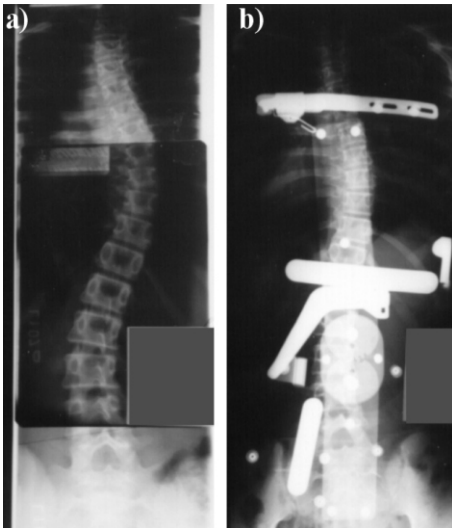
remodelaci osového skeletu (**Obr. 3**).

S výhodou využíváme noční polohování v úklonu do strany konvexity bederní křivky, čímž dochází k zvýšení korekce této křivky. DKTO - typ Černý umožňuje i aktivní posilování paravertebrálního svalstva pod bederní pelotou, aby se zabránilo svalové hypotrofii, kterou pozorujeme při léčení Cheneau korzetem. Oproti Cheneau korzetu se nehodí pro korekci torakolumbálních křivek (King IV) a pro křivky s vrcholem blízko torakolumbálního přechodu, protože právě v této oblasti je skořepina korzetu rozdělena na hrudní a pánevní díl (**42** - Mařík et al. 1997, **8** - Černý et al. 1998). Jako uspokojuvou korekci skoliózy hodnotíme snížení



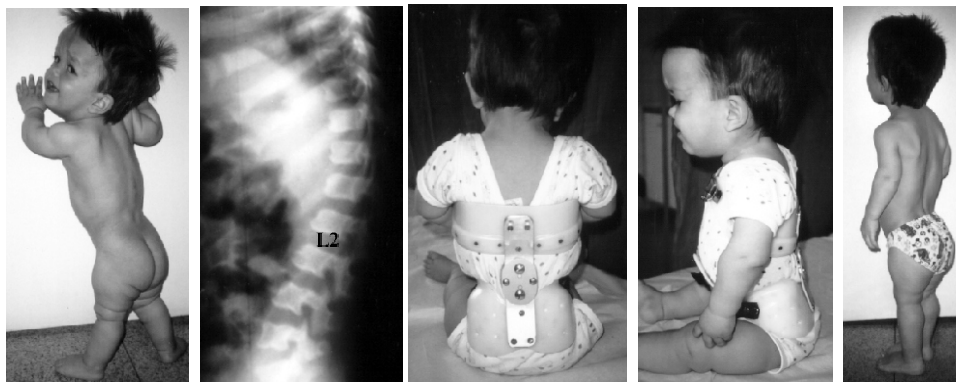
Obr. 3. Dynamická korekční trupová ortéza (DKTO) typ Černý (CZ patent 281800) umožňuje inklinaci a mírnou flexi při zachování korekčních účinků na zakřivení i rotaci páteře.

Cobbova úhlu o 30 %, za dobrý výsledek považujeme 50% a větší korekci (Obr. 4a,b). Korzetoterapii indikujeme při idiopatické skolióze v období akcelerace růstu již při křivce 15 stupňů dle Cobba, léčíme až do skeletální zralosti, u



Obr. 4a,b. Dokumentace účinnosti DKTO typ Černý korekce hrudní křivky u třináctileté dívky ze 40 stupňů dle Cobba na 22 stupňů.

biomechanicky závažnějších křivek až do dospělosti (21 let). Korzetoterapií léčíme i biomechanicky závažné křivky a také sekundární křivky u vrozených skolióz se snahou o maximální korekci až do věku plánované operace. V případech kontraindikovaných ke spondylodéze doporučujeme intermitentní aplikaci korzetu i v dospělosti s cílem zastavit či přibrzdit progresi skoliózy. Trupové ortézy typu CBW, NYOH, Boston, Milwaukee již k léčení skoliózy nepoužíváme. Milwaukee ortéza je pacienty odmítána především z kosmetického důvodu. Pro léčbu deformit páteře v sagitální rovině se nám osvědčil korzet Gschwend a v některých případech reklináční modifikace DKTO typ Černý, například při léčení scheuermannovské kyfoskoliózy, hyperkyfózy u juvenilní idiopatické osteoporózy, osteogenesis imperfecta nebo pro korekci dorsolumbální kyfózy (i lumbosakrální hyperlordózy) u batolat s achondroplazií (**Obr. 5a,b,c,d,e**). Úkolem korekční trupové a končetinové ortézy je působit na páteř a končetinu nadprahovou silou, která vyvolává řízenou funkční adaptaci pojivové tkáně. Jak již bylo uvedeno, ortézy obecně působí tříbodovým principem. Ve skutečnosti ale nejde o bodovou koncentraci tlakových napětí, ale tlakové síly se různě rozkládají do určité oblasti, což se projevuje ohraničeným erytémem na kůži trupu či končetiny. Při nadměrném tlakovém působení na měkké tkáně dochází k dekubitů (nekróze kůže i podkožní tkáně). Individuálně zhotovené plastové objímky a peloty z moderních atraumatických materiálů, vpleené do oblastí koncentrací tlakových napětí, umožňují zajistit optimální účinnost ortézy tj. působení nadprahové tlakové a ohybové síly v požadované rovině jak u končetinových,



Obr. 5a,b,c,d,e. Léčení dorsolumbální hyperkyfózy reklinační DKTO podle Černého, které bylo zavedeno u 1,5 roku starého chlapce s achondroplazií. Obr. **5b** zobrazuje RTG snímek páteře v bočné projekci vleže, kde je vrchol zakřivení lokalizován v Th-L oblasti a obratlové tělo L2 je hypoplastické. **Obr. 5c,d** - účinnost korzetu (podle 8 - Černý et al. 1998), obr. **5e** výsledek intermitentního léčení ve 3,5 letech napřimění hrudní kyfózy, přetrvává akcentace lumbosakrální lordózy ve stoje.

tak trupových korekčních ortéz.

Pro **úspěšné ortotické léčení deformit končetin a trupu** platí především včastnost zahájení korzetoterapie. Úspěšnost léčení deformit končetinovými a trupovými ortézami je ovlivňována a limitována mnoha dalšími faktory, které lze zahrnout mezi *anatomické abnormality, technická omezení korekčního biomechanického působení, komplexní léčení* (úzká spolupráce ortopeda, ortopedického protetika, specialisty v rehabilitaci a dalších odborníků), *přidružené choroby* (neurologické, kardiovaskulární, respirační, kožní aj.) a *morální vlastnosti pacienta* (i rodiny), jak respektuje předepsanou léčbu.

Ortoprotézy (dříve nazývané protézové přístroje) byly a jsou indikovány především u kongenitálních longitudinálních defektů dolních kočetin

(16 - Hadraba 1999). Mají plnit nejen úkoly protézy - nahradit nepřítomné části končetiny a umožnit její základní pohybové funkce, ale i ortézy - kladně ovlivnit přítomné deformity, poruchy funkce, chybná osová postavení zachovaných segmentů končetiny a u rostoucích dětí usměrnit i vývoj a růst malformované končetiny.

Protézy, epitézy, adjuvatika a kompenzační pomůcky (lokomoční i sebeobslužné) jsou také vhodným a často nezbytným doplňkem v resocializaci a integraci dětí s končetinovými, kombinovanými a systémovými vadami (73 - Učík 1969, 37 - Mařík et al. 1992, 14 - Hadraba 1995, 15 - Hadraba 1996).

Při stavbě ortoprotézy i protézy s výhodou využíváme antropometrické metody a tabulky určující proporcionalitu postavy a segmentů končetin. Vybavení protézou je vždy a co nejdříve indikováno při úplném

nebo částečném chybění obou horních končetin. Dítě, které roste s protézou, ji bude užívat mnohem obratněji než amputovaný dospělý. Přednostně se děti ošetřují koncovými pracovními háky, které umožní sebeobsluhu. Je třeba si uvědomit, že pacienti užívají takové protézy, které jim nepůsobí bolest a nejsou poruchové. Děti s defekty dolní končetiny by měly být vybaveny protézou od 12 - 15 měsíců věku. Často se musí navrhnout komplikované nestandardní protézy. Chirurgickým zákrokem je možné v některých případech zjednodušit protetické ošetření. Např. amputace těžce malformované nohy dovolí včas vybavit dítě protézou, s kterou bude vypadat téměř normálně a bude mít skoro normální pohybovou aktivitu. U rostoucích dětí je vždy indikována exartikulace, protože při amputaci v diafýze dochází k přerůstu kosti, která perforuje skrze amputační pahýl. Přerůst kosti může také vzniknout po kongenitální amputaci strangulačním pruhem (amniální amputace). U postižených oboustrannou amelií je potřeba od nejčasnějšího věku trénovat mimořádnou pohyblivost v kyčelních kloubech, která jim umožní využít chápavosti nohou k úplné sebeobsluze (69 - Swanson 1981, 24 - Kostnik a Gillespie 1981, 50 - Murdoch a Donovan 1988). Vybavení dětí tzv. biomechanickou rukou je velmi složitá problematika. V ojedinělých případech je možná konzultace a ošetření v zahraničí (např. Edinburgh).

V současnosti probíhá výzkum v oblasti osseointegrace a jejího využití pro protézování. Princip osseointegrace je perspektivní metoda přímého upevnění titanového implantátu do kostní tkáně. Tato metoda se využívá ve stomatologii u protetických náhrad již od roku 1965.

Titanový čep se integruje do kostní tkáně pahýlu přibližně za 6 měsíců. Na integrovaný čep se pak připojí protéza, která má na proximálním konci speciální objímku se zámkem (64 - Smutný a Rosický 2001).

Individuální speciální ortoticko-protetické ošetření bylo v minulosti zajištěno v Centru protetiky a ortotiky rehabilitační kliniky 1. LF UK v Praze (díky mnohaleté úzké spolupráci s panem doc. MUDr. I. Hadrabou, CSc.). V posledních šesti letech úzce spolupracujeme s firmou Ortotika s.r.o. v Praze (založenou panem Ing. P. Černým), se kterou se podílíme na vývoji nových typů ortéz (8 - Černý et al. 1998).

7.2. Metody operační

Cílem ortopedického léčení je v období růstu co možná nejlépe korigovat patobiomechaniku končetin a páteře. Konzervativní i operační léčení zaznamenalo obrovský pokrok v posledních dvou desetiletích díky vědeckotechnickému rozvoji ostatních oborů jako např. biomechanika, ortopedie a traumatologie, rehabilitace a ortopedická protetika, cévní chirurgie, mikrochirurgie, neurochirurgie, embryologie, teratologie aj. Současný celosvětový trend v léčení VVV pohybového aparátu je snaha o úplné, ale šetrné operační vyřešení anomálie (malformace, deformace, disrupce) pokud možno již v prvním roce života za součinnosti adekvátní rehabilitace od okamžiku zjištění VVV s cílem zabránit opoždění psychomotorického vývoje dítěte. Operační léčení je obecně zaměřeno na korekce deformit a zkratů končetin, prodlužování dlouhých kostí, operace

kyčelních a kolenních kloubů, rekonstrukční operace rukou a nohou, korekce kongenitálních a strukturálních deformit páteře. K rekonstrukčním operacím dlouhých kostí s „normální“ kostní strukturou rutinně užíváme kromě klasické vnitřní osteosyntézy různé typy zevních fixátorů (Wagner, Orthofix, Ilizarov), které používáme i při prolongaci končetin (44 - Mařík a Sobotka 1998). U OCHD, kde příčinou deformit a malpozice velkých kloubů je snížená hustota či porucha mineralizace kostní tkáně, dáváme přednost korekčním často vícečetným osteotomiím a nitrodřeňové fixaci. Respektování izoelastické nitrodřeňové fixace je základní podmínkou pro hojení patologické kostní tkáně (41 - Mařík a Sobotka 1997). V dospělosti jsou metodou volby kromě korekčních osteotomií totální kloubní náhrady (necementované, cementované nebo hybridní) kyčelních a kolenních kloubů. V operačním léčení mladých dospělých mají stále své místo artrodézy velkých kloubů dolních končetin v biomechanicky fyziologickém postavení. U většiny KD s patologickou kostní remodelací nelze použít metod a implantátů určených pro stabilní osteosyntézu. Metodou volby pro osteosyntézu a kostní hojení je zde nitrodřeňové hřebování často doplněné autogenní spongioplastikou. Závažné deformity páteře je třeba řešit prostou spondylodézou s použitím auto- a homoštěpů, někdy z předního i zadního přístupu. Stabilitu adaptační osteosyntézy dlouhých kostí je nutno zajistit sádrovými (CombiCastovými) obvazy, které co nejdříve nahrazujeme funkčními ortézami dle Sarmienta, abychom zabránili osteoporóze z inaktivity. Spondylodézu páteře je třeba často ještě stabilizovat

sádrovým korzetem, později snímací trupovou ortézou. Pokrokiem jsou instrumentace typu Isola nebo Zielke, které považujeme za stabilní. Stabilita osteosyntézy ale záleží na struktuře kostní tkáně. Nebo-li i nejstabilnější fixace nezajistí stabilní fixaci osteoporotické kostní tkáně. U kostních dysplazií se sníženou kostní hustotou je nutno „stabilní“ osteosyntézu či instrumentaci vždy považovat za nestabilní.

Náhrada plnohodnotné kostní tkáně i přes značné úsilí renomovaných pracovišť, zabývajících se kostními implantáty a hojením kostí, nebyla dodnes uspokojivě vyřešena. Jak ukazuje klinická praxe a nové studie, jsou v současné době kromě autologní spongioplastiky nejperspektivnější instilace autologní kostní dřevě (odebrané jehlou z lopaty kosti kyčelní) do kostních dutin (23 - Kopáč et al. 2001) a aplikace autologních osteoblastů nebo osteoblastových prekurzorových buněk kultivovaných in vitro spolu s demineralizovaným kortikospongiózním štěpem (o velikosti zrn v průměru 0,5 mm) do kostního defektu (např. kostní cysta, pseudoartróza, fibrózní kortikální defekt, neosifikovaný kostní fibrom apod. /58 - Rosocha 2001/).

Prolongační operace dlouhých kostí kompresně - distrační metodou podle Ilizarova jsme zavedli v r. 1984 na ortopedické klinice FN v Motole. K prodloužení a korekci osy bérce jsme kromě originálního kruhového Ilizarova zevního fixátoru používali modifikovaný zevní kruhový fixátor vyrobený ve spolupráci s Filmovým průmyslem Barrandov (11 - Frýdl et al. 1988). K prolongaci a korekci osy femurů používáme dosud jednorovinový zevní fixátor (Wagnerův). Při indikacích k

operačnímu léčení nestejné délky končetin se využívají antropologické (34 - Mařík et al. 1990, 76 - Zemková a Mařík 1998, 77 - Zemková a Mařík 1999) a biomechanické poznatky (65 - Sobotka a Mařík 1994, 44 - Mařík a Sobotka 1998), respektujeme fyziologickou osu končetiny (včetně torse) a správnou kloubní kongruenci zejména v růstovém období u dolních končetin. K vyrovnání menších zkratů dolních končetin byla s úspěchem použita perkutánní metoda epifýzeodézy podle Macnicola (32 - Macnicol a Pattinson 1992). U KD se zkráceným dolním segmentem těla (např. achondroplazie) prodlužujeme současně oba bérce, v další etapě vždy jen jeden femur (43 - Mařík et al. 1998, 45 - Mařík et al. 1999). Nejvhodnější věk pro začátek prolongačního léčení podle našich zkušeností u psychicky průměrného dítěte je 5 - 6 let. Další etapa léčení je vhodná za 2 - 3 roky po ukončení I. etapy.

Recentní zkušenosti literární i naše ale ukazují, že velké prolongace je lépe indikovat až po 10. roce věku s ohledem na pohlaví. A. Ganel (12 - 1995) u pacientů s achondroplazií doporučuje chlapce operovat ve věku 8 let a dívky ve 13 14 letech. M. Bellemore uvedl optimální věk pro kalotaxi 10 15 let (Bellemore M. *Advances in limb lengthening*. A lecture at the 2nd Prague-Sydney symposium, National museum, Prague, May 7, 2001). Předpokladem úspěšného léčení je zhodnocení tělesného vývoje a psychiky pacienta i jeho rodiny a zajištění každodenního rehabilitačního léčení co nejdříve po operaci. Nespolečné práce pacienta a rodičů je kontraindikací jakékoliv rekonstrukční operace.

Korekce a prolongace pomocí zevních fixátorů jsme na horní končetině indikovali výjimečně, a to při léčení Madelungovy

deformity ruky (korekce a prolongace distálního konce ulny u exostózové choroby nebo dyschondroosteózy) a u vhodných případů manus vara congenita (prolongace radia u syndromu TARK). Na dolní končetině jsme prolongační léčení indikovali zejména u PFFD, komplexu FFU (33 - Mařík et al. 1988, 34 - Mařík et al. 1990) a achondroplazie (45 - Mařík et al. 1999). V ojedinělých případech jsme prolongovali dolní končetiny u dětí s hypochondroplazií, metafyzární dysplazií typu Schmid, chondrodysplasia punctata (Conradi-Hünemann), osteodysplastia Melnick-Needles, Turnerova syndromu, u částečné tibiální aplazie a syndromu TARK. Prodloužení femuru nebo bérce o 10 cm v jedné etapě je již realitou. Využíváme jak metodu osteotaxe (na bérce s výhodou ve 2 úrovních), tak techniku distrační epifýzeolýzy, která se ukazuje jako metoda volby při řešení velkých zkratů u dětí s komplexem FFU na začátku období prepubertální růstové akcelerace. V těchto případech jsme pozorovali vznik kvalitního regenerátu o průměru distrahované proximální růstové chrupavky, který velmi rychle osifikoval (za 2 - 3 měsíce po skončení prolongace bylo možno zevní fixátor extrahovat).

P r e v e n c í a l é č b o u algoneurodystrofického syndromu, který vzniká relativně často u rekonstrukčních operací ruky a nohy nebo v průběhu prolongačního léčení, a osteoporózy z inaktivity je především fyziologická operační technika, dodržení fyziologických a biomechanických zásad pro angiogenezi a kostní remodelaci a časné funkční zatěžování prodlužované končetiny (od 1. dne po operaci /44 - Mařík a Sobotka 1998/). Při prolongaci končetin se nám osvědčilo léčení kalcitoninem a

bisfosfonáty, které monitorujeme vyšetřováním biochemických markerů kostního metabolismu (47 - Mařík et al. 2000). Přesvědčivé (histologické a histochemické) výsledky účinnosti bisfosfonátů na mineralizaci kostního regenerátu byly prezentovány v experimentu na zvířatech (Little D. *Effect of Pamidronate on bone density orthopaedic implications*, a lecture, New Children's Hospital Westmead, Sydney, December 1, 1999). Příznivý efekt na lymfém a lokální infekci kolem drátů a šroubů zevních fixátorů jsme pozorovali při zavedení systémové enzymoterapie (např. Wobenzym nebo Phlogenzym firmy Mucos Pharma GmbH). Anabolický efekt růstového hormonu jsme ocenili při katabolickém stavu prodlužované pacientky s Turnerovým syndromem s těžkou poruchou mineralizace a osifikace regenerátů.

Vlastní **modifikované metody nitrodřeňové fixace a segmentárních osteotomií** byly zavedeny u pacientů se sníženou pevností kostní tkáňe a to u KD vyznačujících se osteopenií, osteosklerózou a neorganizovaným vývojem chrupavčitých a pojivových složek kostry, nebo-li tzv. anarchickým kostním vývojem, kde je kostní tkáň v lokalizovaných oblastech nahrazena chrupavčitou nebo vazivovou tkání s následnou poruchou biomechanických vlastností a vznikem deformit dlouhých kostí. Při rekonstrukcích dlouhých kostí končetin byly prováděny korekční často vícečetné osteotomie, fragmenty se fixovaly nitrodřeňovými hřeby nebo Kirschnerovými dráty, nově se užívají elastické implantáty jako Prévotovy hřeby, titanové elastické hřeby aj. U deformit dolních končetin, kde se sdružuje více

osových odchylek, indikujeme segmentární osteotomii femuru a tibie jedné DK během jednoho operačního výkonu s cílem korigovat všechny úchytky (ve frontální, sagitální a příčné rovině) najednou. Komplikace této metody plynou z anizoelectricity patologické kostní tkáňe a osteosyntetického materiálu, jak jsme objasnili biomechanickou studií u pacientů s osteogenesis imperfecta (37 - Mařík et al. 1992, 41 - Mařík a Sobotka 1997). V indikovaných případech jsme zavedli léčení kalciotropními léky s cílem zlepšit kalciofosfátový metabolismus, zkrátit dobu kostního hojení a zlepšit mineralizaci. Hodnocení účinnosti kalcitoninu při dlouhodobém podávání dětem s OI se ukázalo více než povzbudivé (40 - Mařík et al. 1995).

Na VII. mezinárodní konferenci o osteogenesis imperfecta, která se konala v Montrealu v září 1999, bylo referováno o léčení osteopenie bisfosfonáty. D.O. Sillence shrnul zkušenosti z prezentovaných studií, kde byly v kontrolovaných souborech sledovány účinky Alendronátu, Zolendronátu, Neridronátu a Risendronátu u dětí s vysokým kostním obratem a vlastní více než šestileté zkušenosti s cyklickým intravenosním podáváním Pamidronátu. Cyklické intravenosní podávání Pamidronátu v dávce 30 mg/m² měsíčně je považováno za „zlatý standard“ v léčbě bisfosfonáty u osteopenických chorob v dětství (Sillence D.O. Medical treatment of osteogenesis imperfecta the New Children's Hospital experience, a lecture, New Children's Hospital Westmead, Sydney, December 1, 1999).

Některé terapeutické výsledky, ale i komplikace ortopedického léčení u biomechanicky nejzávažnějších KD a

kombinovaných vad již byly publikovány (35 - Mařík, Kuklík et al. 1992, 36 - Mařík, Vrabcet et al. 1992, 41 - Mařík a Sobotka 1997, 44 - Mařík a Sobotka 1998) nebo prezentovány na kongresech doma i v zahraničí. Zkušenosti s komplexním léčením syndromu vrozené kostní lomivosti byly zpracovány v podobě videofilmu (37 - Mařík et al. 1992). Segmentární osteotomie a nitrodřeňové fixace byly prováděny u skupiny dětí s osteogenesis imperfecta, vitamin D rezistentní křivici, hypofosfatazií, fibrozní dysplazií, enchondromatózou a ojediněle jako zajištění prolongace zevním fixátérem. U skupiny 21 pacientů s různými typy osteogenesis imperfecta bylo provedeno 57 segmentárních osteotomií, u 4 pacientů s hypofosfatemickou křivici 16 mnohočetných osteotomií (41 - Mařík a Sobotka 1997).

Probíhají dlouhodobé biomechanické studie hodnocení účinnosti ortotického léčení deformit páteře a dlouhých kostí zejména dolních končetin (42 - Mařík et al. 1997, 8 - Černý et al. 1998, 47 - Mařík et al. 2000) podporované *grantem GAČR číslo 106/00/0006* a studie hodnotící významnost biochemických ukazatelů kostního metabolismu u některých KD (např. hypofosfatemická křivice, osteogenesis imperfecta, idiopatická juvenilní osteoporóza aj. /47 - Mařík et al. 2000/)

Závěr

Pro rekonstrukční operace pohybového aparátu platí obecná zásada operovat co nejdříve vzhledem k zabránění vzniku nežádoucích adaptačních změn vlivem růstu na jedné straně a vzhledem k vytvoření podmínek a dostatečně dlouhého časového období (pro další funkční

modelaci, remodelaci a neuroadaptaci) po operaci na straně druhé. Určení nejvhodnějšího věku pro operace, jakož i rozsahu výkonu, je však vždy individuální a rozhoduje zde mnoho okolností včetně rodinného zázemí, které je pro volbu léčebné metody často rozhodující.

V předoperačním období musíme zabránit takovým prostředkům konzervativní léčby, které by mohly způsobit atrofii anebo bránit růstu a vývoji měkkých tkání končetin použitelných třeba i jen částečně pro rekonstrukční výkon. Cílem operačního léčení je na prvním místě zlepšení funkce končetiny, ruky (nohy) a tím vytvoření podmínek pro úspěšnou rehabilitaci. Až na druhém místě je cílem estetický vzhled končetiny, ruky (nohy). U některých generalizovaných abnormalit skeletu je VKV pouze jedním z patognomických symptomů a nevadí postíženému v činnostech každodenního života (např. brachydaktylie typu E u achondroplazie, pseudoachondroplazie, brachydaktylie a konické epifýzy u trichorinofalangeální dysplazie, dále addukční kontraktura palce u syndromu Freemanova-Sheldona nebo symfalangismus PIP kloubů a částečné měkké syndaktylie u diastrofické dysplazie aj.). V zásadě se indikují a často kombinují ablační a rekonstrukční výkony co možná nejdříve. Předpokladem pro úspěch plánovaného rekonstrukčního výkonu je objektivní zhodnocení závažnosti (stupně) malformace, tělesného vývoje a psychiky i postoje (náзору) pacienta a jeho rodiny včetně zajištění odborně vedené každodenní rehabilitace již před plánovanou operací.

Prolongační operace, ale i jiné rekonstrukční výkony, plánujeme zpravidla v období tzv. „růstového klidu“,

abychom minimalizovali pooperační růstovou retardaci vyvolanou chronickým stresem. V případech prolongačních výkonů se velmi pravděpodobně jedná i o růstovou retardaci vyvolanou zvýšeným tlakem na růstové epifýzy podle Hüter-Volkmanova zákona. Období růstové akcelerace je pro prolongace a jiné rekonstrukční výkony na dlouhých kostech zejména DK nevhodné (s výjimkou jednostranné distrakční epifýzeolýzy, kterou indikujeme ke konci růstového spurtu, protože nepředpokládáme další růst z této epifýzy).

Jak při stanovení klinicko-genetické diagnózy, tak při rozhodování o rekonstrukčním operačním léčení (zejména prodlužování končetin) a hodnocení výsledků léčení se neobejdeme bez klinické antropometrie. Využíváme praxi ověřenou kombinací klasické neinvazivní antropometrie a měření z rtg snímků zhotovovaných na dlouhé kazety u stojících pacientů. Na základě literárních údajů, vlastních ověřovacích studií a klinické zkušenosti jsme modifikovali a ověřili predikční metody výpočtu zkratu segmentů končetin v dospělosti (76 - Zemková a Mařík 1998, 77 - Zemková a Mařík 1999). Nedílnou součástí predikčních metod je přesné stanovení kostního věku (metodou Tanner-Whitehouse 2 nebo Greulich-Pyle), což využíváme pro indikace jak k prolongačním operacím, tak k epifýzeodézám s cílem vyrovnání nestejně délky končetin.

V posledních letech jsou uváděny i velmi dobré výsledky využívající mikrochirurgické techniky, např. při přenosu prstů z nohy na rudimentární ruku (13 - Gilbert 1985, 5 - Buck-Gramko 1990). Tyto operace však mají velmi omezené

indikace a lze je provést jen u vhodných případů. Indikací pro přenos jednoho či dvou prstů nohy na ruku je nejčastěji bezprstá ruka. Přenos se provádí u dominantní ruky. První přenos nejčastěji mezi 18. - 24. měsícem. Angiografie se k výkonu nepožaduje vzhledem k dalším anestetickým rizikům a obtížnou interpretaci. Je nezbytné upozornit rodiče, že výsledkem této rekonstrukce není vytvoření normality a že jde o výkon, který má více komplikací než jiné rekonstrukční operace na ruce a noze. Potřebné dva přenosy (pro vytvoření úchopové jednotky) je lépe rozdělit na etapy vzhledem k dlouhému časovému zatížení pacienta i operátora při operaci (74 - Van Holder et al. 1999). Pravidlem je čím více přenosů, tím více sekundárních operací. Při dobré spolupráci s rehabilitačními pracovníky je možné některé rekonstrukční výkony indikovat až v 5. - 6. roce (např. rekonstrukce vrozené labutí šije /61 - Smrčka et al. 1998/). U každého plánovaného operačního výkonu je třeba také zvážit s ohledem na věk, na jak dlouho vyřadí dítě z normálního psychomotorického vývoje (lokální nebo celkovou imobilizací, nezátěžováním pohybového systému i vyčleněním dítěte z kontaktu s normální zdravou dětskou populací).

Pro většinu pacientů se systémovými, kombinovanými a končetinovými vadami, kteří jsou dispenzarizováni v *Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze*, zajišťujeme dlouhodobě komplexní léčení a péči. Mnoho dětí již dospělo, a tak při individuálně plánovaném často etapovitým operačním léčením využíváme celý repertoár standardních operačních metod ortopedické a plastické chirurgie pro děti i

dospělé, které jsou uvedeny jednak v mnoha učebnicích ortopedické chirurgie a chirurgie ruky (např. 2 - Blauth a Schneider-Sickert 1976, 3 - Blauth a Schneider-Sickert 1981, 4 - Boyes 1964, 9 - Dobyns et al. 1988, 10 - Dungal 1989, 21 - Kelikian 1974, 22 - Kubáček et al. 1982, 49 - Morrisy 1996, 59 Sharrard 1993, 61 - Smrčka et al. 1998, 63 - Smrčka a Dylevský 1999, 70 - Šimun 1980, 71 - Tachdjian 1990 aj.), jednak jsou rozptýleny v časopisech s tematikou ortopedické a plastické chirurgie a chirurgie ruky. Autor publikoval nebo se podílel na původních či kasuistických sděleních o komplexu femur-fibula-ulna (33 - Mařík et al. 1988, 34 - Mařík et al. 1990), femur-tibie-radius (62 - Smrčka et al. 1998), artrogrypóze (35 - Mařík, Kuklík et al. 1992, 36 - Mařík, Vrabec et al.), aj. (28 - Kuklík et al. 1995).

7.3. Biomechanické příčiny komplikací nitrodřeňové a zevní fixace

Pro rekonstrukční operace dlouhých kostí s "normální" kostní strukturou užíváme různé typy zevních fixátorů /dle Ilizarova, Wagnera, Hoffmanna aj./ U postižených, kde je příčinou deformit dlouhých kostí snížena (někdy i nadměrně zvýšená) hutnota či porucha mineralizace kostry dáváme přednost nitrodřeňové fixaci. Pro nekomplikované hojení kostních regenerátů i korekčních osteotomií respektujeme izoelastické podmínky fixace. Dáváme přednost takovým nitrodřeňovým implantátům či zevním fixátorům, které mají co možná nejpodobnější elasticitu se zdravou, ale i patologickou kostní tkání. Při nitrodřeňové fixaci respektujeme koncentrace napětí na koncích hřebů či drátů a na vrcholu

fyzilogické konvexity. Biomechanické příčiny komplikací zevních fixátorů při prodlužování kostí vznikají hlavně při styku drátů nebo šroubů s kostí a fixátorem.

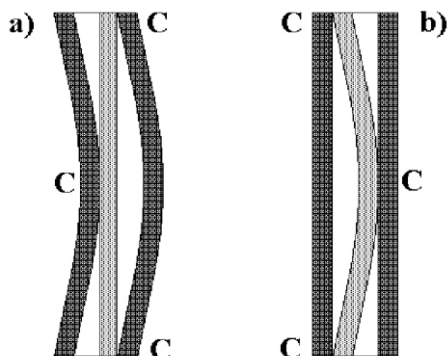
1. Komplikace při nitrodřeňovém hřebování

V posledních letech se zásady nitrodřeňového hřebování a zejména zajištěné hřebování využívají stále častěji v traumatologii dlouhých kostí. V dětské traumatologii a ortopedii využíváme k nitrodřeňové fixaci s větším či menším úspěchem Küntschery a Enderovy hřeby, a především Kirschnerovy dráty. G. Küntscher (28 - 1958) popsal biomechanické rozdíly mezi jehlicemi, pruty a hřeby. Jehlice udržují seřazení fragmentů, pruty brání odchýlkám v seřazení a translaci (posunutí ad latus), hřeby zabraňují uvedeným odchýlkám a navíc i rotaci fragmentů. Nitrodřeňové hřebování indikujeme z terapeutických nebo preventivních důvodů, a to k léčení patologických zlomenin, deformit vrozených či získaných, k fixaci pseudoartróz a někdy k stabilizaci kostních regenerátů po prolongaci dlouhých kostí. Desetileté zkušenosti s nitrodřeňovou fixací a poruchami regenerace kostní tkáně zejména u osteogenesis imperfecta byly publikovány (41 - Mařík a Sobotka 1997, 48 Mařík et al. 2000), zfilmovány (37 - Mařík et al. 1992) a prezentovány na sjezdech doma i v zahraničí (např. Mařík I, Sobotka Z. *Nitrodřeňové hřebování a jeho komplikace u některých kostních dysplazií*. VI. Ortopedické symposium s mezinárodní účastí. Souhrny přednášek (ISSN 1211 7927), Trade Centrum Hradec Králové 1997, Mařík I, Sobotka Z, Černý P, Korbelař P. *Regeneration of long bones involved by intramedullary nailing. A*

poster, XVIth Meeting of the FECTS, Uppsala, Sweden, August 1-6, 1998). Při biomechanicky závažných deformitách dolních končetin (DK) s malpozicí kyčelního, kolenního a hlezenního kloubu byly současně operovány deformity femuru a tibie s cílem korigovat osu a malpozice DK najednou.

Remodelace a regenerace probíhá v omezené míře u všech kostních dysplazií s vrozenou poruchou hutnoty kostní tkáně anebo poruchou mineralizace (79 - International Classification of osteochondrodysplasias 1992, 80 - International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias /1997/, 65 - Sobotka a Mařík 1994). Z biomechanického hlediska má základní význam pro hojení osteotomií spolupůsobení hřebů a kostí. Optimální stav by nastal při stejné tuhosti hřebů a kostí, což odpovídá jejich ideální izoelasticitě. V takovém případě by se hřeby dotýkaly stěny dřevěného kanálu po celé své délce. Tohoto ideálního stavu, charakterizovaného stejnou přetvárností (deformabilitou) hřebů a kostí, se však z technických důvodů nedá dosáhnout. Aby se přetvárnost hřebů přiblížila deformabilitě kostí, používá se drátovitých hřebů.

Pro rozdílné přetvárné (deformační) vlastnosti je omezena kontaktní délka mezi vnitřní stěnou kortikální kosti a hřebem. Proto nastává dotyk jen v krátkých úsecích v okolí kritických bodů, kde vznikají koncentrace kontaktních napětí. Tato koncentrace napětí u konců hřebů a na fyziologické konvexitě diafýzy spolu s torsní nestabilitou hřebů a nedostatečným třením mezi kostí a hřebem jsou nejčastějšími biomechanickými příčinami



Obr. 6a,b. Schéma dvou hlavních příčin omezeného kontaktu mezi hřebem a vnitřním povrchem kortikalis. C kritické body lokální koncentrace napětí.

pozorovaných komplikací. Proto je snaha o používání hřebů s podobnou ohybovou tuhostí, jakou mají dlouhé kosti. Nejčastěji jsme používali a dosud užíváme Kirschnerovy dráty v různém počtu, Küntscherovy a Enderovy hřeby, které jsme zaváděli otevřenou technikou podle Sofielda a Millara (67 - 1959). S teleskopickými nitrodřevnými hřeby Bailey a Dubow (1 - 1965) nemáme vlastní zkušenosti. Nově jsou na trhu titanové elastické hřeby - TEN firmy Synthes, kterými lze dosáhnout elastickou stabilní osteosyntézu.

K poruchám osy dlouhé kosti při použití nitrodřevných hřebů dochází jednak při ohnutí příliš ohebného hřebu v dřevěné dutině (**Obr. 6b**) a jednak při angulaci kosti na konci příliš rigidního hřebu (**Obr. 6a**). V obou případech jsou kritické body u konců hřebů a ve střední části diafýzy. Podle vzájemných poměrů tuhostí hřebů a kostí nastává i rozdělení tlaků na hřeby a kosti. Tužší prvek přebírá i větší zatížení. Při použití jednoho drátu

(hřebů) s nedostatečnou torsní tuhostí a při nízké adhezi mezi drátem (hřebem) a kostí se projevuje i nestabilita vůči kroucení, která je provázána malpozicí kloubů v období hojení po operaci.

Na základě klinických pozorování a rentgenologického vyšetření jsme komplikace nitrodřeňového hřebování dlouhých kostí zařadili do devíti skupin:

1. ohnutí hřebu a kostní mikrofraktura, **2.** proximální nebo distální migrace hřebu, **3.** pseudoartróza (pakloub v místě osteotomie), **4.** fraktura kosti na hřebu, **5.** zlomení hřebu a fraktura kosti, **6.** proniknutí konce hřebu skrz kost, **7.** fraktura kosti na hrotu hřebu, **8.** resorbce kostní tkáně kolem hřebu (subperiostální nebo kortikální atrofie po předvrtání diafýzy), **9.** malpozice sousedních kloubů. Nejčastějšími komplikacemi bylo ohnutí hřebu, fraktura na hrotu hřebu a pseudoartróza. U osteogenesis imperfecta jsme vždy pozorovali více či méně vyjádřenou sekundární malpozici sousedních kloubů (primární malpozice byla řešena operací).

Pozorované komplikace nitrodřeňového hřebování mají různé příčiny biomechanického a biologického charakteru (především porucha cévního zásobení a porušení kostní tkáně při operaci). Aby se zabránilo uvedeným komplikacím a zajistily se korekce, dosažené chirurgickými výkony, doporučujeme z biomechanického aspektu zvýšit odpor vůči kroucení a ohybu použitím 2 a více spolupůsobících Kirschnerových drátů z důvodu relativní isoelasticity s abnormální kostní tkání. Použití drátů se závitem zabrání termální nekróze v okolí při vrtání a může zvýšit tření mezi kostní tkání a drátem a také mezi sousedními kostními fragmenty. Bipolární

nitrodřeňové zavrtání Kirschnerových drátů zabrání prořezání distálního konce drátu diafýzou dlouhé kosti, kde vznikají koncentrace tlakových napětí během růstu. Teleskopické extensibilní hřeby nemají rotační stabilitu a jejich zavedení vyžaduje otevření kolenního a hlezenního kloubu (**55** - Porat et al 1991). Po dobu remodelace **devitalizovaných segmentů** (mezifragmentů), která u dětí trvá 6 - 12 měsíců, je nutno zajišťovat dosažené korekce dlouhých kostí individuálními funkčními ortézami podle Sarmienta. Odborně vedená fyzioterapie s funkčním zatěžováním dolních kočentín co nejdříve po operaci spolu s kalciotropními léky zabrání osteoporóze z inaktivity a příznivě se uplatní při regeneraci a remodelaci kostní tkáně.

Závěr

Nitrodřeňové hřebování je optimální metoda osteosyntézy při korekci deformit a léčení patologických fraktur nebo pseudoartróz u KD se sníženou (ale i abnormálně zvýšenou) hustotou kostí, jako je osteogenesis imperfecta, idiopatická juvenilní osteoporóza (osteopetróza) aj., dále u KD s defekty mineralizace, jako je hypofosfatázie, hypofosfatemická rachitida aj. a u KD s dezorganizovaným vývojem chrupavčitých a pojivových složek kostry, jako je enchondromatóza, fibrózní dysplazie, aj.

2. Komplikace během prodlužování zevními fixátory

Metody prodlužování končetin se datují již od roku 1905, kdy *Alessandro Codivilla* (7 - 1905) uveřejnil v anglické literatuře první zprávu o chirurgickém prodlužování končetin. První souhrnné zásady týkající se prodlužování končetin

presentoval počátkem XX. století *Vittorio Putti*, profesor ortopedie na Universitě v Bologni. První výsledky však byly velmi špatné, infekční komplikace byly řešeny v mnoha případech amputací. Základní metoda distrakce zevním fixátorem a provedení osteotomie se ve své podstatě za posledních 90 let nezměnila. V 70. letech *H. Wagner* znovu zavedl prodlužování pomocí jednorovinného aparátu. Jeho technika dovozovala mobilizaci pacientů o berlích bez zatěžování prodlužované končetiny. Po skončení prodloužení zevním fixátorem bylo nutno provést spongioplastiku a vnitřní dlahovou fixaci (75 - 1978). Metodu fyziologického prodlužování intenzivně rozvíjel v posledních čtyřiceti letech *Gavriil Abramovič Ilizarov* v sibiřském Kurganu, který zavedl a prováděl prodlužování dlouhých kostí kruhovým zevním fixátorem (20 - 1969). Ilizarov se též progresivně zabýval biomechanickou distrakční metodou stimulace vzniku kostní tkáně, během rozšiřování osteotomie. Vytyčil základní podmínky pro neoosteogenezi po osteotomii, i v průběhu postupné prodloužení, které lze shrnout takto:

- a) maximální zajištění zásobení krví extraoseálními a nitrodřeňovými cévami,
- b) stabilní vnější fixace segmentů,
- c) dostatečný časový interval před zahájením distrakce,
- d) rychlost distrakce jeden milimetr za den v častých malých krocích nebo kontinuální prodlužování speciálními distraktory,
- e) dostatečné období stabilní neutrální fixace po skončení prodlužování,
- f) fyziologické zatěžování prodlužované končetiny od začátku léčení.

V roce 1981 jsme se zúčastnili dvoudenního sympozia v Praze, kde G. A.

Ilizarov se svými spolupracovníky prezentovali neuvěřitelné výsledky dosažené Ilizarovovým zevním fixátorem. V roce 1984 jsme začali používat modifikovaný ZF podle Ilizarova (11 - Frýdl et al. 1988, 33 - Mařík et al. 1988) na Dětské ortopedické klinice v Motole. Vyhodnocení biomechanického působení zevních fixátorů a komplikací, které nastávají během prodlužování dolních končetin i po celou dobu aplikace fixátorů na základě vlastních 15 letých zkušeností (1984-1998) bylo referováno i publikováno na ortopedickém i biomechanickém fóru (Mařík I, Sobotka Z. *Biomechanical causes of complications of external fixators at prolongation of legs*. VII. Ortopedické symposium s mezinárodní účastí, Souhrny přednášek /ISSN 1211 7927/, Trade Centrum Hradec Králové 1998, Mařík I, Sobotka Z. *Biomechanické spolupůsobení zevních fixátorů při komplikacích během prodlužování dolních končetin*. Biomechanika člověka '98, VII. Konference České společnosti pro biomechaniku, Abstrakta /ISBN 80-902147-6-2/, FTVS UK Praha 1998).

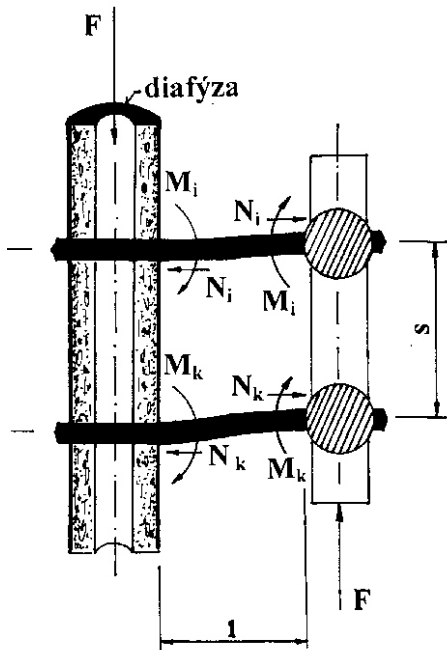
Komplikace byly pozorovány v případech prodlužování dolních končetin nestejně délky - u dysostóz s převažujícím postižením končetin (např. vrozeně krátký femur, fibulární nebo tibiální hypoplazie, částečná nebo úplná aplazie, artrogrypóza aj.) nebo u osteochondrodysplazií s převážným postižením metafýz, které se projevují disproporcionální krátkou postavou se zkrácením obou dolních končetin (např. achondroplazie, hypochondroplazie, metafyzární chondrodysplazie typ Schmid, hypofosfatemická křivice aj.) a u jiných osteochondrodysplazií (např. osteodysplastie Melnickova - Needlesova,

Turnerův syndrom, enchondromatóza aj.) (44 - Mařík a Sobotka 1998).

Zmíněná distrakční neoosteogeneze je proces, který je vyvolán aplikací tahového napětí, působícího kolmo na osteotomii. Živé tkáně vlivem dlouhodobého tahového napětí se během procesu metabolických aktivit remodelují (probíhá biosyntéza a proliferace buněk). Remodelace kortikalis je charakteristická novou orientací osteonů ve směrech dominantních hlavních napětí. Kortikalis se remodeluje do nového rovnovážného stavu, který je v každém bodě (na makroúrovni) charakteristický koincencí prvního hlavního směru anizotropie se směrem prvního dominantního hlavního napětí a hlavním směrem materiálu, tj. populací podélných os osteonů (52 - Petrátl 1994, 54 - Petrátl 1997). Intenzita metabolické aktivity závisí nejenom na prokrvení, ale i na funkčním zatěžování prodlužované končetiny.

Při aplikaci fixátoru je třeba vždy zvážit počet, velikost a umístění drátů nebo dřívků šroubů s ohledem na probíhající cévy a nervy, na techniku zavedení šroubů nebo drátů, na napětí v drátech (šroubech) a zejména na velikosti napětí v kontaktních plochách mezi dráty a tkání při zatěžování končetin během tělesných aktivit.

Biomechanické příčiny komplikací zevních fixátorů při prodlužování kostí vznikají hlavně při styku drátů nebo šroubů s kostí a s fixátorem (44 - Mařík a Sobotka 1998). Kirschnerovy dráty nebo šrouby jsou v těchto místech namáhány smykovým napětím $\tau = F/\pi r^2$, kde F je osová síla v kosti a ve fixátoru, r je poloměr drátu nebo šroubu a π je Ludolfovo číslo. Kortikalis v transverzálním otvoru pro drát nebo šroub je namáhána tlakovým napětím, jehož orientační průměrná hodnota je dána známým vztahem $\sigma = F/\pi n r^2$, kde F je



Obr. 7. Schéma diafýzy dlouhé kosti namáhané přídatným torzním momentem, ohybovým momentem a normálovou silou v longitudinálním směru. V důsledku „přídatného“ momentu dochází k nerovnoměrnému namáhání stěn diafýzy a k lokálním koncentracím napětí.

výsledná normálová (tahová) síla v kortikalis, vyvozená fixátorem, π je Ludolfovo číslo, n je počet drátů (nebo šroubů) a r je poloměr transverzálního otvoru (resp. otvorů) v kortikalis. Uvedená průměrná hodnota tlakového napětí v otvoru je však jen hrubě orientační. Ve skutečnosti je toto napětí podstatně vyšší a jeho distribuce závisí na materiálové charakteristice kortikalis v dané lokalitě (na makroúrovni kostní tkáně). Zjištění modulu pružnosti v longitudinálním směru "in vivo" je velmi nesnadné a

komplikované, a to i se zřetelem k existenci šroubovicové (křivočaré) anizotropie dlouhých kostí a s přihlédnutím ke dvěma hlavním a vzájemně antirotačním šroubovicovým strukturám (architektuře) osteonů u diafýz tibie, femuru a jiných dlouhých kostí, namáhaných přídatným torzním momentem, ohybovým momentem a normálovou silou (52 - Petrtýl 1994, 53 - Petrtýl 1995) (obr. 7).

Při excentricitě výsledné tahové (předpínací) síly F dochází ke zvětšení normálového napětí (ve sledovaném transverzálním řezu diafýzou, vedeném na příklad v ose příčného otvoru pro drát), a to od účinku ohybového momentu $M = F \cdot e$, kde e je excentricita síly F od geometrického středu (bodu, jímž prochází střednice diafýzy). Důsledkem „přídatného“ momentu dochází k nerovnoměrnému namáhání stěn diafýzy a k lokálním koncentracím napětí, které jsou na příklad při fotoelasticimetrické analýze velmi výrazně patrné z přítomných perturbací napětí (tj. ze „zhuštění“ izochromat, křivek konstantních rozdílů hlavních napětí). Perturbace tlakových napětí, přesahující fyziologické meze remodelační rovnováhy nebo dokonce fyziologickou pevnost kortikalis v dané lokalitě, jsou velmi nebezpečné, neboť v prvním případě vedou k resorpci kostní tkáně (po jisté době) a ve druhém případě k lokálním trvalým přetvořením tkáně nebo dokonce k jejímu porušení lomem (tedy náhle).

Koncentrace napětí lze podstatně redukovat polyethylenovými nebo silikonovými biotolerantními povlaky na drátech a na dřících šroubů. V těchto případech, kdy snižujeme modul pružnosti povrchové komponenty konstrukčně kompozitního drátu, dochází přibližně k

asymptotickému zmenšení tlakového napětí v kortikalis, a to se vzdáleností od otvoru v kosti. Přitom role velmi zkušeného chirurga v okamžicích vnášení potřebné fyziologicky „dovolené“ předpínací síly F je nezastupitelná. S exaktní verifikací předpínací síly u speciálních českých zevních fixátorů bylo u nás započato projektem a průmyslovým vzorem fixátoru autorů Santolík-Petrtýl-Zicha (1990). V této souvislosti je třeba též poznamenat, že K-dráty se závitem na hrotu, podobně jako šrouby, účinně eliminují termální nekrózu při zavrtávání a tím snižují riziko vzniku chronické osteomyelitidy v kostních kanálcích.

Při používání zevních fixátorů různé tuhosti se zjistilo, že tuhé fixátory jsou stabilní, ale neumožňují větší osové nebo smykový pohyb. Poddajnější fixátory umožňují naopak oba tyto pohyby, které stimulují vznik kvalitního svalku a podporují jeho osifikaci. Častěji však může dojít k desaxaci, protože nebývají dosti stabilní. K užívaným fixátorům patří především Ilizarovův tibiální a femorální zevní fixátor, Orthofix, Hoffmanův, Wagnerův a Oxfordský typ. Z našich fixátorů se nám také osvědčil Prospan. Zkušenost jsme získali i se ZF Poldi VII, který jsme užívali jako jednorovinový ZF při prodloužení femuru našich prvních případů.

Biomechanické komplikace se projevují osovými odchylkami, převážně ve frontální rovině při rozšiřování osteotomie v proximální metadiafýze femuru a v sagitální rovině při prodloužování v proximální metadiafýze tibie. Tyto odchylky jsou způsobeny excentricitami a destabilizací, která může být také vyvolána selháním fixátoru nebo předčasnou destabilizací v období

konsolidace kostního regenerátu.

K biologickým příčinám komplikací hojení kostních regenerátů - neoosteogeneze kromě neurovaskulárních poškození patří i vrození defekty některých typů kolagenu (především typ I), proteoglykanů (např. glykosaminoglykany), oligosacharidů, ale i dalších komponent kostní a chrupavčité matrix. Bylo prokázáno, že kostní remodelace probíhá různě intenzivně za fyziologických i patologických podmínek od narození do konce života (65 - Sobotka a Mařík 1994). Delší prolongace kalotaxí jsou možné dosáhnout v tzv. klidových obdobích růstu, kde lze s výhodou využít i metodu distrakční epifyzeolýzy - před koncem růstového období.

Máme zkušenost s více než 100 prodlouženými pacienty, které dlouhodobě sledujeme. Komplikace rozdělujeme dle časového výskytu, a to na komplikace při prolongaci a pozdní komplikace. Na rozdíl od D. Paleye od komplikací neoddelujeme problémy a překážky (51 - Paley 1990).

Z komplikací během prodlužování jsme řešili následující: Svalové a kloubní kontraktury, subluxe kloubů, osová odchylky, neurologické a cévní poruchy, předčasná nebo opožděná konsolidace kostních regenerátů, osteoporózu z inaktivity, pseudoartrózy, problémy v okolí drátu či hřebu (nekrosa kůže a infekce měkkých tkání, zlomení drátu či hřebu, osteitis, kožní dysestésie, poruchy fixátorů). Z pozdních komplikací jsme reoperovali deformity, a to ohnutí kostního regenerátu se ztrátou délky, infrakce a fraktury, z dalších pozdních komplikací jsme řešili Sudeckův algoneurodystrofický syndrom, Volkmannovu kontrakturu nohy, kontrakturu kolenního kloubu v extensi či flexi, a flekční kontrakturu kyčelního

kloubu, akutní i chronickou osteomyelitidu. Výjimečně jsme se setkali s intenzivními bolestmi prodlužované končetiny nebo s poruchami spánku a psychiky (dívky v pubertě).

Závěr

Na základě našich klinických zkušeností lze za hlavní příčiny komplikací při prodlužování dlouhých kostí z biomechanického aspektu pokládat zejména poruchy tkání vzniklé přídavnými momenty (při vyvození excentrické předpínací tahové síly fixátorem), které vyvolávají nefyziologické lokální perturbace tlakových napětí v kortikalis a následně resorpci kostní tkáně. V této souvislosti nelze přehlédnout aktivitu okolního svalstva a vaziva, které ve většině případů (při vyvození tahové síly v diafýze) přispívá k nežádoucí redistribuci normálových tlakových napětí v kontaktních plochách transverzálních drátů (nebo dřívků šroubů) s kortikalis, a to jejich nežádoucím zvýšením.

Biologické příčiny komplikací při prolongaci dlouhých kostí vznikají nedodržením výše uvedených podmínek pro neoosteogenezi a z důvodů interakce měkkých tkání s Kirschnerovými dráty nebo šrouby. Významně se uplatňují i tahové síly okolního svalstva a vaziva.

Literatura

1. Bailey RW, Dubow HI. Experimental and clinical studies of longitudinal bone growth utilising a new method of internal fixation crossing the epiphyseal plate. J Bone Joint Surg (Am), 1965, 47A, s. 1669
2. Blauth W, Schneider-Sickert F. Hand Fehlbildungen Atlas Ihrer Operativen Behandlung. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1976, 394 s.
3. Blauth W, Schneider-Sickert F. Congenital Deformities of the Hand. An Atlas of Their Surgical

- Treatment. Berlin, Heidelberg, New York: Springer - Verlag, 1981, 387 s.
4. Boyes JH. Bunnell's Surgery of the Hand, 4th ed. Philadelphia and Toronto: JB Lipincott Company, 1964, 791 s.
5. Buck-Gramcko D. Congenital malformations. Journal of Hand Surgery, 15 B, 1990, s. 150 - 52.
6. Coccia PF, Krivit W, Cervenka J et al. Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. New Engl J Med, 302, 1980, 4. 13, s. 13942.
7. Codivilla A. On the means of lengthening in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. Am J Orthop Surg, 1905, 2, s. 353 69.
8. Černý P, Mařík I, Zubina P, Hadraba I. Aplikace ortotiky jako prostředku technické rehabilitace u kostních dysplazií. Pohybové ústrojí, 5, 1998, č. 3+4, s. 145 151.
9. Dobyns JH, Wood VE, Bayne LG. Congenital Hand Deformities. In: D.P. Green, 2nd ed. Operative Hand Surgery, New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1988, s. 255 - 536.
10. Dungal P. Ortopedie a traumatologie nohy. Praha: Avicenum, 1989, 285 s.
11. Frýdl J, Nedoma J, Diamant J et al. Použití modifikovaného Ilizarovova aparátu k prodlužování končetin. Ref Výb Ortop Traum, 32, 1988, č. 2, s. 139 42.
12. Ganel A. Who are the candidates for limb lengthening? The orthopaedic point of view. Who benefits and what are the risks? In: Limb Lengthening. For whom, when and how? Ed. Z. Laron, S. Mastragostino, C. Romano. London, Tel Aviv: Freund Publishing House Ltd, 1995, s. 245 - 47.
13. Gilbert A. Reconstruction of congenital hand defects with microvascular toe transfers. Hand Clinics, I, 1985, s. 351 - 61.
14. Hadraba I. Ošetření některých změn ruky protetikými pomůckami. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č. 4, s. 138 - 144.
15. Hadraba I. Protetické pomůcky u některých vad a defektů končetin v dětském věku. Medica revue, 3, 1996, č. 1, s. 5 8.
16. Hadraba I. Sofistika stavby ortoprotéz dolních končetin. Ortopedická protetika, 1, 1999, č. 1, s. 18 - 25.
17. Hyánek J et al. Dědičné poruchy metabolismu. Praha: Avicenum, 1990, 342 s.
18. Hyánek J, Stříbrný J, Šebesta P et al. Hyperhomocysteinemie: rizikový faktor pro vznik cévních onemocnění nezávislý na hladinách lipidů. Čas lék čes, 1997, 136, s. 720 723.
19. Cheneau J. Bracing Scoliosis, 1997. Pohybové ústrojí, 5, 1998, č. 1+2, s. 60 73.
20. Ilizarov GA, Deviatov AA. Operative elongation of the leg with simultaneous correction of the deformities. Orthop Travmatol Protez, 1969, 30, s. 3 11.
21. Kelikian H. Congenital Deformities of the Hand and Forearm. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Company, 1974, 993 s.
22. Kubáček V et al. Chirurgie ruky. Sborník prací lékařské fakulty v Brně č. 74. Brno: Universita JE Purkyně, 1982, 507 s.
23. Kopáč C, Makai F, Tkáčik J et al. Liečba juvenilnej kostnej cysty autológnu kostnou dreňou. Skelet 2001, mezinárodní konference, abstrakta, ISBN 80-86317-14-5. Centrum biomedicínského inženýrství, ČVUT, Praha 2001.
24. Kostnik JP, Gillespie R. Amputation Surgery and Rehabilitation. The Toronto Experience. New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1981, 448 s.
25. Kříž V. Rehabilitace a její uplatnění po úrazech a operacích. Praha: Avicenum, 1986, 332 s.
26. Kříž V. Rehabilitace dětí s vadami pohybového ústrojí v nemocnici v Kostelci n. Č. l. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 2, s. 110 111.
27. Kříž V, Mařík I, Kuklík M, Hadraba I, Zubina P. Komplexní péče při systémových a kombinovaných končetinových vadách pohybového ústrojí. Rehabilitácia, 29, 1996, č. 4, s. 195 97.
28. Kuklík M, Mařík I, Schütz P. Hemihypertrofie. Pohybové ústrojí 2, 1995, č. 2, s. 61 64.
29. Küntscher GBG. The Küntscher method of intramedullary fixation. J Bone Joint Surg, 40-A, 1958, s. 17-21.
30. Lebl J, Chládek P. Manifestace Perthesovy nemoci u dvou chlapců s idiopatickým deficitem růstového hormonu při léčbě růstovým hormonem. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č. 3, s. 124 127.
31. Lebl J, Krásničanová H. Růst dětí a jeho poruchy. Praha: Galén, 1996, 157 s.
32. Macnicol MF, Pattinson R. Epiphyseodesis in the Management of Leg Length Discrepancy. Seminars in Orthopaedics (the Princess Margaret Rose Orthopaedic Hospital, Edinburgh), 7, 1992, č. 3, s. 201 206.
33. Mařík I, Frýdl J, Meluzín J. Možnosti řešení nestejně délky končetin u komplexu femur - fibula - ulna. Ref Výb Ortop Traum, 32, 1988, č. 2, s. 130 - 34.
34. Mařík I, Kuklík M, Zemková D. Operační řešení biomechanicky závažných kostních dysplazií. In: Biomechanika člověka '90, 3. celostátní konference, Liblice, 1990, s. 68 - 72.
35. Mařík I, Kuklík M, Kraus J et al. Arthrogryposis multiplex congenita. 2. část. Acta Chir orthop Traum

čech, 59, 1992, č. 2, s. 67 - 76.

36. Mařík I, Vrabec R, Kuklík M, Kraus J. Flečně addukční kontraktura palců obou rukou u distální artrogrypózy typu I. Acta Chir orthop Traum čech, 59, 1992, č. 4, s. 246 - 252.
37. Mařík I, Kubát R, Kuklík M et al. Complex care for patients with osteogenesis imperfecta with the use of Calcitonin Rorer. Videofilm. Prague: Videostudio of Institute for Postgraduate Studies, 1992.
38. Mařík I, Zubina P, Kuklík M, Hadraba I, Kříž V. Komplexní přístup k systémovým a kombinovaným končetinovým vadám pohybového ústrojí. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 1. s. 33 - 49.
39. Mařík I, Kuklík M, Hyánek J, Povýšil C. Mucopolysaccharidoses and Oligosaccharidoses. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 2, s. 99 101.
40. Mařík I, Kuklík M, Povýšil C, Hausmann J, Hyánek J, Handzel J. The effect of calcitonin Rorer in osteogenesis imperfecta. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č. 1, s. 8 14.
41. Mařík I, Sobotka Z. Complications of Intramedullary Nailing and Regeneration of Long Bones at Some Bone Dysplasias. Pohybové ústrojí, 4, 1997, č. 2, s. 50 60.
42. Mařík, I., Černý, P., Zubina, P., Sobotka, Z., Korbelař, P.: Comparison of Effectivity of the Cheneau-brace and Dynamic Corrective Spinal Brace according to Černý. Pohybové ústrojí, 4, 1997, č. 3-4, s. 56-61.
43. Mařík I, Kozłowski KS. Diagnostika, klasifikace a komplexní péče o pacienty s osteochondrodysplaziemi. Pohybové ústrojí, 5, 1998, č. 3+4, s. 172 - 89.
44. Mařík I, Sobotka Z. Biomechanické spolupůsobení zevních fixátorů při komplikacích během prodlužování dolních končetin. In: Biomechanika člověka 98 Abstrakta (ISBN 80-902147-6-2), Praha: FTVS UK, 1998, s. 58 60.
45. Mařík I, Kuklík M, Zemková D, Kozłowski K. Osteochondrodysplazie diagnostika, klasifikace, terapie. Čes Pediat, 54, 1999, č. 5, s. 183 89.
46. Mařík I, Smrčka V, Kuklík M, Hadraba I, Kříž V. Klasifikace, biomechanické aspekty a komplexní léčení vrozených končetinových anomálií u generalizovaných skeletálních vad. Pohybové ústrojí, 6, 1999, č. 3+4, s. 187 223.
47. Mařík I, Hulejová H, Špaček P, Hyánek J, Adam M, Hyánková E. Hodnoty některých biochemických ukazatelů kostního metabolismu u kostních dysplazií. Čes-slov Pediat, 55, 2000, č. 1, s. 9 15.
48. Mařík I, Petrtýl M, Černý P. Regeneration of long bones at skeletal dysplasias respecting the viscoelastic properties. In: Biomechanics of man 2000. Proceedings. Ed. F. Vaverka, M. Janura. Olomouc: Faculty of Physical Culture Palacký University, 2000, s. 92 95.
49. Morrissy RT. Atlas of Pediatric Orthopaedic Surgery, 2nd ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996, 858 s.
50. Murdoch G, Donovan RG. Amputation Surgery and Lower Limb Prosthetics. Oxford, London, Edinburgh: Blackwell Scientific Publications, 1988, 470 s.
51. Paley D. Problems, obstacles and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. Clin. Orthop 250, 1990, s. 81 104.
52. Petrtýl M. Reaktivita kostní tkáně na vnější zatížení. Pohybové ústrojí, 1, 1994, č. 2, s. 85-92
53. Petrtýl M. Stav dynamického remodelačního ekvilibria v kortikální kosti. Pohybové ústrojí, 2, 1995, č. 3, s. 112 - 117.
54. Petrtýl M. Odezva zdravé a osteoporotické tkáně na mechanické zatížení. In: Compendium osteoporózy - chirurgie osteoporotické kosti, Praha, Společnost pro výzkum a využití pojivových tkání, 1997.
55. Porat S, Heller E, Seidman DS, Meyer S. Functional results of operation in osteogenesis imperfecta: elongating and non-elongating rods. J. Pediatr Orthop 1991, 11, 200 203.
56. Ramaswami U, Rumsby G, Spoudeas HA et al. Treatment of achondroplasia with growth hormone: six years of experience. Pediatr Res 46, 1999, 435 59.
57. Rose GK. Orthotics. Principles and Practice. London: William Heinemann Medical Books, 1986, 237 s.
58. Rosocha J, Bačenkova D, Vaško G et al. Naše první zkušenosti s přípravou a in vivo aplikací autologních osteoblastových štepů při terapii kostních defektů. Skelet 2001, mezinárodní konference, abstrakta (ISBN 80-86317-14-5). Centrum biomedicínského inženýrství, ČVUT, Praha 2001.
59. Sharrard WJW. Paediatric Orthopaedics and Fractures. Vol, Vol 2, 3rd ed. Oxford, London, Edinburgh: Blackwell Scientific Publications, 1993, 1549 s.
60. Smrčka V et al. Rehabilitace revmatické ruky a ruky s parézou. Brno: IDVPZ, 1994, 123 s.
61. Smrčka V, Dylevský I, Mařík I. Extenzory ruky. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1998, 130 s.
62. Smrčka V, Mařík I, Dočkalová M, Svensonová M. Congenital deficiency of the tibia at a medieval monastic cemetery in Olomouc (Czech Republic). Journal of Paleopathology, 10, 1998, č. 3, s. 111-120.
63. Smrčka V, Dylevský I. Flexory ruky. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví,

1999, 162 s.

64. Smutný M, Rosický J. Technika osseointegrace přímé upevnění protézy ke kosti. *Ortopedická protetika*, 3, 2001, č. 1, s. 19-21.

65. Sobotka Z, Mařík I. Biomechanické jevy u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 3, s. 122-36.

66. Sobotka Z, Mařík I. Remodelation and regeneration of bone tissue at some bone dysplasias. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, No.1, p.15-22.

67. Sofield HA, Millar EA. Fragmentation, realignment and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children. A ten-year appraisal. *J Bone Joint Surg (Am)*, 41A, 1959, 1371-91.

68. Starý J, Zeman J, Vávra V, Poupětová H et al. Transplantace kostní dřevě u dědičných poruch metabolismu. *Čs Pediat*, 50, 1995, č. 8, s. 456-60.

69. Swanson AB. Congenital limb defects - classification and treatment. *Clinical Symposia CIBA*, 33, 1981, č. 3, s. 3-32.

70. Šimun L. Atlas chirurgie ruky - vybrané kapitoly operační techniky. Martin: Vydavatelství Osveta n.p., 1980, 148 s.

71. Tachdjian MO. *Pediatrics Orthopedics*. Vol 1, Vol 2, 2nd ed. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders, 1990, 3373 s.

72. Tanaka H, Kubo T, Yamate T et al. Effect of growth

hormone therapy in children with achondroplasia: growth pattern, hypothalamic-pituitary function, and genotype. *Eur J Endocrinol*, 138, 1998, s. 275-80.

73. Učík O. Protézy horních a dolních končetin. Praha: Výzkumné protetiké pracoviště, 1969, 243 s.

74. Van Holder C, Giele H, Gilbert A. Double second toe transfer in congenital hand anomalies. *Journal of Hand Surgery (British and European Volume)*, 24 B, 1999, č. 4, s. 471-75.

75. Wagner H. Operative lengthening of the femur. *Clin Orthop*, 1978, 136, s. 125-42.

76. Zemková D, Mařík I. Antropometrie a její využití v komplexní péči o pacienty s kostními dysplaziemi. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, s. 119-126.

77. Zemková D, Mařík I. Predikce růstu a zkratů segmentů u končetinových vad. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3-4, s. 224-43.

78. Zemková D. Léčba růstovým hormonem u achondroplazie a jiných kostních dysplazií. *Paleček společnost lidí malého vzrůstu, Zpravodaj* 3, 2001, s. 8-17.

79. International Classification of osteochondrodysplasias. The International Working Group on Constitutional Disease of Bone. *Europ J Pediat*, 151, 1992, s. 407-415.

80. International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997). *Amer J Med Gen*, 79, 1998, s. 376-382.

ZÁVĚR

Předkládaná publikace je nahlédnutím do rozsáhlé, rozmanité a celospolečensky i ekonomicky velice závažné problematiky osteochondrodysplazií (kostních dysplazií), končetinových defektů, dismorfických (kombinovaných) vad a genetických syndromů, které byly v minulosti společně klasifikovány jako konstituční (systémové) kostní choroby. Některé nosologické jednotky kostních dysplazií, genetické syndromy a končetinové defekty se vyskytují tak vzácně, že se i specialista zaměřený na diagnostiku a léčení s nimi setká pouze „jednou za život“ nebo nalezne poučení v ojedinělých kasuistických sděleních publikovaných ve světovém písemnictví. Přesto je jejich celkový počet velmi vysoký. Například podle našeho střízlivého odhadu se každoročně v ČR narodí přes 100 novorozenců s nějakou osteochondrodysplazií a žije zde např. více než 400 postižených s osteogenesis imperfecta.

I přes pokroky v biochemii kolagenu a proteoglykanů, cytogenetice a molekulární genetice téměř polovina malformačních syndromů uniká správné genetické diagnóze. Aplikace molekulárně biologických technik v medicíně umožňují např. studium mutací a polymorfismů v lidském genomu daného individua a jeho příbuzných, což se využívá při populačním nebo selektivním screeningu, prenatální diagnostice, selektivním umělém přerušení těhotenství a pod. Cílem je prenatální a genová terapie některých metabolických chorob, např. umístěním normálního klonovaného genu nebo genu supresorového do genomu člověka. Poruchy v biosyntéze kolagenu a

proteoglykanů způsobují systémové vrozené vady pojivové tkáně. Příčinou jsou například mutace genů COL1A1, COL1A2 a COL2A2, které kódují 1. a 2. typ kolagenních řetězců. Uvedené pokroky v analýze molekulární podstaty vrozených chorob kolagenu (kam se řadí např. osteogenesis imperfecta, Marfanův a Ehlersův-Danlosův syndrom) nevedly dosud k závěrům, které by směřovaly k vypracování všeobecně dostupné prenatální diagnostiky.

Perspektivní se jeví výzkum zaměřený na trojrozměrnou kultivaci chondrocytů růstových či kloubních chrupavek in vitro a na kultivaci osteoblastových prekursorových buněk (spolu s demineralizovanými kortikospongiózními štěpy), který již nalézá aplikace v diagnostice KD i v terapii defektů kloubních chrupavek a kostní tkáně.

Zavedení *molekulárně genetické diagnostiky* u achondroplazie, hypochondroplazie (gen FGFR-3), neurofibromatózy typ I v ČR a zejména první výsledky molekulárně genetických vyšetření těžkých dominantních a recesivních typů osteogenesis imperfecta, která budou rutinně včas dostupná pro všechny rodiny, kde se OI diagnostikovala, představují nové možnosti jak snížit počet porodů takto závažně postižených jedinců. V tkáňových bankách je možno dlouhodobě skladovat tkáňové kultury fibroblastů od pacientů s mendelovskými dědičnými systémovými vadami pohybového ústrojí, které mohou být v budoucnu využity k molekulárně genetickým studiím (diagnostickým i léčebným). Předmětem aktuální diskuse je hodnocení souladu mezi aplikacemi molekulární biologie v praxi, skutečnými klinickými potřebami, analytickými

možnostmi, úrovni vzdělání v DNA diagnostice, etickými problémy, komerčními (státními) zájmy a efektivitou nákladů, v neposlední řadě i zájmem postižených a jejich rodin o tato vyšetření.

Nově se vyvíjející vědní disciplína *molekulární epidemiologie* nám již dnes dovoluje lokalizovat některá onemocnění v určitých krajinách a stanovit jejich prevalenci (výskyt počtu nemocných na 1 milion obyvatel) ve vztahu k jiným oblastem Evropy a celého světa.

Studium *biomechaniky* a porozumění patobiomechanice skeletu u KD nám pomáhá volit nejučinnější ortopedicko-chirurgickou i ortopedicko-ortotickou léčbu včetně vývoje nových technických prostředků. Na vrozené vady skeletu nahlížíme jako na experimenty přírody, které využíváme jak k objasnění patogenese jejich vzniku, tak při vypracování biomechanicky racionálních postupů konzervativního a operačního léčení (v úzké spolupráci s klinickým antropologem a do problematiky zasvěceným biomechanikem).

Z uvedeného přehledu problematiky generalizovaných vad pohybového aparátu, současných diagnostických i léčebných možností a našich zkušeností jednoznačně vyplývá, že komplexní péče od narození do dospělosti musí být vedena týmem specializovaných odborníků, pokud možno "pod jednou střechou", protože centralizace specializované komplexní péče vede k zlepšení kvality komplexního léčení, k ekonomické koncentraci pacientů, zaškoleného personálu a materiálních prostředků i k hodnocení výsledků léčení a novým vědeckým poznatkům.

Považujeme za svou morální povinnost nabídnout všem postiženým se systémovými, končetinovými a

kombinovanými vadami pohybového aparátu moderní léčebně-preventivní metody, které umožňuje vědeckotechnický pokrok. Spoléháme na porozumění široké veřejnosti a na celospolečenskou i vládní podporu pro zajišťování individuální komplexní péče. Jednou z možností jak získávat prostředky na nákladné technické zajištění operačních výkonů (např. speciální zevní fixátory pro korekce a prolongace končetin, individuálně vyráběné totální endoprotézy velkých kloubů aj.), ortotické vybavení pacientů (ortézy pro konzervativní i pooperační léčení) a další individuální ortopedicko-protetické pomůcky a adjuvatika je i oboustranná spolupráce s nově vzniklou „*Společností lidí malého vzrůstu - Paleček*“, která se stává zastřešující organizací i pro skupiny některých velmi závažných postižení pohybového aparátu se zcela specifickou **p r o b l e m a t i k o u** (n a p ř . pseudoachondroplazie a osteogenesis imperfecta). Informace týkající se založení *Společnosti „malých lidí“*, členské základny a hlavních cílů „Palečka“ byly publikovány v roce 1998 v časopisu *Pohybové ústrojí*, ročník 5, číslo 3+4, strana 206 - 208. „Paleček společnost lidí malého vzrůstu“ každoročně vydává svůj Zpravodaj, občasník (zodpovědný redaktor je Mgr. Tomáš Cikrt, kontakt: Zdravotnické noviny, Karlovo nám. 31, 121 00, tel. 96162718, cikti@quick.cz).